



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104105709 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 15

(21) 申请号 201280068798. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 12. 04

C07K 16/32 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 39/395 (2006. 01)

61/566, 905 2011. 12. 05 US

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/056950 2012. 12. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/084148 EN 2013. 06. 13

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 W·埃利斯 S·埃滕伯格

A·P·加纳 C·C·S·昆茨

T·塞茨

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 凌立 黄革生

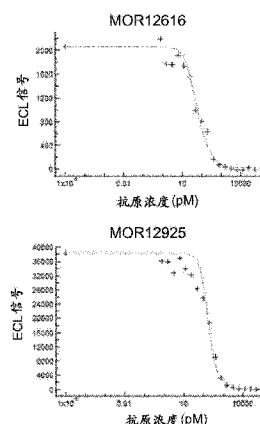
权利要求书3页 说明书97页 附图9页

(54) 发明名称

抗 HER3 的结构域 II 的表皮生长因子受体
3 (HER3) 抗体

(57) 摘要

本发明涉及识别抗体或其片段, 及这类抗体或其片段的组合物和使用这类抗体或其片段的方法, 该抗体或其片段靶向位于 HER3 的结构域 2 内的 HER3 受体的表位, 该识别导致抑制配体依赖性和非配体依赖性信号转导二者。



1. 识别 HER3 受体的表位的分离的抗体或其片段,其中表位包含 HER3 受体的结构域 2 内的氨基酸残基 208-328,其中抗体或其片段至少识别结构域 2 中的氨基酸残基 268,且其中抗体或其片段阻断配体依赖性和非配体依赖性信号转导二者。

2. 权利要求 1 的分离的抗体或其片段,其中表位选自线性表位、非线性表位和构象表位。

3. 权利要求 1 的分离的抗体或其片段,其中抗体或其片段结合 HER3 受体的非活性状态。

4. 权利要求 1 的分离的抗体或其片段,其中结合配体结合位点的 HER3 配体不激活 HER3 信号转导。

5. 权利要求 1 的分离的抗体或其片段,其中 HER3 配体可以同时结合 HER3 受体上的配体结合位点。

6. 权利要求 5 的分离的抗体或其片段,其中 HER3 配体选自神经调节蛋白 1 (NRG)、神经调节蛋白 2、 β 动物纤维素、肝素结合表皮生长因子和表皮调节素。

7. 权利要求 1 的分离的抗体或其片段,其中至少氨基酸 268(结构域 2 被)影响结构域 2 中的结合,由此阻断抗体或其片段的结合。

8. 分离的抗体或其片段,该抗体或其片段具有选自以下的特征:脱稳定化 HER3 使得它易受降解、加速细胞表面 HER3 的下调、抑制与其他 HER 受体的二聚化,及产生易受蛋白酶降解或不能与其他受体酪氨酸激酶二聚化的非天然 HER3 二聚体。

9. 权利要求 1 的分离的抗体或其片段,其中抗体或其片段在缺乏 HER3 配体的情况下与 HER3 受体的结合减少了表达 HER2 和 HER3 的细胞中 HER2-HER3 蛋白复合物的非配体依赖性形成。

10. 权利要求 9 的分离的抗体或其片段,其中 HER3 受体未能与 HER2 受体二聚化来形成 HER2-HER3 蛋白复合物。

11. 权利要求 10 的分离的抗体或其片段,其中形成 HER2-HER3 蛋白复合物的失败阻止了信号转导的激活。

12. 权利要求 9 的分离的抗体或其片段,其中通过 HER3 非配体依赖性磷酸化测定评估抗体或其片段抑制 HER3 的磷酸化。

13. 权利要求 12 的分离的抗体或其片段,其中 HER3 非配体依赖性磷酸化测定使用 HER2 扩增的细胞,其中 HER2 扩增的细胞是 SK-Br-3 细胞和 BT-474。

14. 权利要求 1 的分离的抗体或其片段,其中抗体或其片段在 HER3 配体的存在下与 HER3 受体的结合减少了表达 HER2 和 HER3 的细胞中 HER2-HER3 蛋白复合物的配体依赖性形成。

15. 权利要求 12 的分离的抗体或其片段,其中 HER3 受体未能在 HER3 配体的存在下与 HER2 受体二聚化形成 HER2-HER3 蛋白复合物。

16. 权利要求 13 的分离的抗体或其片段,其中形成 HER2-HER3 蛋白复合物的失败阻止了信号转导的激活。

17. 权利要求 14 的分离的抗体或其片段,其中通过 HER3 配体依赖性磷酸化测定评估抗体或其片段抑制 HER3 的磷酸化。

18. 权利要求 17 的分离的抗体或其片段,其中 HER3 配体依赖性磷酸化测定在神经调节

蛋白 (NRG) 的存在下使用经刺激的 MCF7 细胞。

19. 权利要求 1 的分离的抗体或其片段,其中抗体选自单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体和合成抗体。

20. 识别 HER3 受体表位的分离的抗体或其片段,所述表位在 HER3 受体的结构域 2 内,其中所述表位包含 HER3 受体的结构域 2 内的氨基酸残基 208-328,其中所述抗体或其片段至少识别结构域 2 内的氨基酸残基 268,其中所述抗体或其片段具有至少 $1 \times 10^7 \text{M}^{-1}$ 、 10^8M^{-1} 、 10^9M^{-1} 、 10^{10}M^{-1} 、 10^{11}M^{-1} 、 10^{12}M^{-1} 、 10^{13}M^{-1} 的解离 (K_D),且其中所述抗体或其片段阻断配体依赖性和非配体依赖性信号转导二者。

21. 权利要求 20 的分离的抗体或其片段,其中通过选自磷酸-HER3 和磷酸-Akt 的体外磷酸化测定测量抗体或其片段抑制 HER3 的磷酸化。

22. 权利要求 20 的分离的抗体或其片段,其中抗体或其片段结合与表 1 中所述的抗体相同的表位。

23. 权利要求 20 的分离的抗体或其片段,其中分离的抗体或其片段与表 1 中所述的抗体交叉竞争。

24. 权利要求 20 的分离的抗体或其片段,其中抗体片段选自 Fab、 $F(ab_2)'$ 、 $F(ab)_2'$ 、scFv、VHH、VH、VL、dAb。

25. 包含抗体或其片段,以及可药用载体的药物组合物,其中抗体或其片段结合包含 HER3 受体的结构域 2 内的氨基酸残基 208-328 的 HER3 受体,其中该抗体或其片段至少识别结构域 2 内的氨基酸残基 268,且其中该抗体或其片段阻断配体依赖性和非配体依赖性信号转导二者。

26. 权利要求 25 的药物组合物,其进一步包含附加治疗剂。

27. 权利要求 26 的药物组合物,其中附加治疗剂选自 HER1 抑制剂、HER2 抑制剂、HER3 抑制剂、HER4 抑制剂、mTOR 抑制剂和 PI3 激酶抑制剂。

28. 权利要求 27 的药物组合物,其中附加治疗剂是选自马妥珠单抗 (EMD72000)、**Erbitux®** / 西妥昔单抗、**Vectibix®** / 帕尼单抗、mAb 806、尼莫珠单抗、**Iressa®** / 吉非替尼、CI-1033 (PD183805)、拉帕替尼 (GW-572016)、**Tykerb®** / 二甲苯磺酸拉帕替尼、**Tarceva®** / 盐酸埃罗替尼 (OSI-774)、PKI-166 和 **Tovok®** 的 HER1 抑制剂;选自帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、MM-111、来那替尼、拉帕替尼或二甲苯磺酸拉帕替尼 / **Tykerb®** 的 HER2 抑制剂;选自 MM-121、MM-111、IB4C3、2DID12 (U3Pharma AG)、AMG888 (Amgen)、AV-203 (Aveo)、MEHD7945A (Genentech)、MOR10703 (Novartis) 和抑制 HER3 的小分子的 HER3 抑制剂;和 HER4 抑制剂。

29. 权利要求 27 的药物组合物,其中附加治疗剂是选自坦罗莫司 / **Torisel®**、ridaforolimus / 雷帕霉素、AP23573、MK8669、依维莫司 / **Affinitor®** 的 mTOR 抑制剂。

30. 权利要求 27 的药物组合物,其中附加治疗剂是选自 GDC0941、BEZ235、BKM120 和 BYL719 的 PI3 激酶抑制剂。

31. 治疗癌症的方法,其包括选择患有表达 HER3 的癌症的个体,对所述个体施用有效量的包含表 1 中公开的抗体或其片段的组合物,其中所述抗体或其片段识别 HER3 受体的包含 HER3 受体的结构域 2 内的氨基酸残基 208-328 的表位,其中所述抗体或其片段至少识别

结构域 2 内的氨基酸残基 268, 且其中所述抗体或其片段阻断配体依赖性和非配体依赖性信号转导二者。

32. 权利要求 31 的方法, 其中个体是人, 且癌症选自乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、骨肉瘤、鳞状细胞癌、外周神经鞘瘤、神经鞘瘤、头颈癌、膀胱癌、食管癌、Barretts 食管癌、成胶质细胞瘤、软组织透明细胞瘤、恶性间皮瘤、神经纤维瘤病、肾癌、黑素瘤、前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、男性乳房发育症和子宫内膜异位。

33. 权利要求 31 的方法, 其中癌症是乳腺癌。

34. 权利要求 1-30 的抗体或其片段用于治疗由 HER3 配体依赖性信号转导途径或非配体依赖性信号转导途径介导的癌症的用途。

35. 权利要求 1-30 的抗体或其片段, 其用作药物。

36. 在权利要求 1-30 的抗体或其片段在制备用于治疗由 HER3 配体依赖性信号转导途径或非配体依赖性信号转导途径介导的癌症的药物中的用途, 该癌症选自乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、骨肉瘤、鳞状细胞癌、外周神经鞘瘤、神经鞘瘤、头颈癌、膀胱癌、食管癌、Barretts 食管癌、成胶质细胞瘤、软组织透明细胞瘤、恶性间皮瘤、神经纤维瘤病、肾癌、黑素瘤、前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、男性乳房发育症和子宫内膜异位。

抗 HER3 的结构域 II 的表皮生长因子受体 3 (HER3) 抗体

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2011 年 12 月 5 日提交的美国临时申请号 61/566,905 的优先权,其内容在此以其整体引入作为参考。

技术领域

[0003] 本发明一般涉及识别包含结构域 2 内的残基的 HER3 的表位的抗体或其片段;及这类抗体或其片段的组合物和使用这类抗体或其片段的方法,该识别导致抑制配体依赖性和非配体依赖性信号转导二者,以及肿瘤生长。

背景技术

[0004] 人表皮生长因子受体 3 (ErbB3, 也称 HER3) 是受体蛋白酪氨酸激酶并属于受体蛋白酪氨酸激酶的表皮生长因子受体 (EGFR) 亚家族,该亚家族还包括 EGFR (HER1、ErbB1)、HER2 (ErbB2、Neu) 和 HER4 (ErbB4) (Plowman 等人, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87:4905-4909; Kraus 等人, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86:9193-9197; 和 Kraus 等人, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90:2900-2904)。与原型表皮生长因子受体一样,跨膜受体 HER3 由胞外配体结合结构域 (ECD)、ECD 内的二聚化结构域、跨膜结构域、胞内蛋白酪氨酸激酶样结构域 (TKD) 和 C-端磷酸化结构域组成。与其他 HER 家族成员不同,HER3 的激酶结构域显示极低的内在激酶活性。

[0005] 配体神经调节蛋白 1 (NRG) 或神经调节蛋白 2 结合 HER3 的胞外结构域,并通过促进与其他二聚化配偶体 (如 HER2) 的二聚化来激活受体介导的信号传导途径。异源二聚化导致 HER3 胞内结构域的激活和转磷酸作用,这不仅是信号多样化的手段,而且也是信号放大的手段。此外,HER3 异源二聚化也可在缺乏激活配体的情况下发生,这通常称为非配体依赖性 HER3 激活。例如,在 HER2 由于基因扩增 (例如在乳腺癌、肺癌、卵巢癌或胃癌中) 而以高水平表达时,可形成自发的 HER2/HER3 二聚体。在这种情况下,认为 HER2/HER3 是活性最高的 ErbB 信号传递二聚体,并因此是高度转化的。

[0006] 已经在若干癌症类型中发现了增加的 HER3,例如在乳腺癌、肺癌、胃肠癌和胰腺癌中发现。有趣的是,已显示了 HER2/HER3 的表达和从非侵入期进展至侵入期之间的相关性 (Alimandi 等人, (1995) Oncogene 10:1813-1821; DeFazio 等人, (2000) Cancer 87:487-498; Naidu 等人, (1988) Br. J. Cancer 78:1385-1390)。因此,需要干扰 HER3 介导的信号发放的药物。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明基于与包含 HER3 的结构域 2 内的氨基酸残基的 HER3 受体的 (线性、非-线性、构象) 表位结合的抗体或其片段的发现。令人惊讶的是,抗体或其片段与 HER3 的结构域 2 内的表位的结合阻断配体依赖性 (例如神经调节蛋白) 和非配体依赖性 HER3 信号传导途径二者。

[0009] 因此,在一方面,本发明涉及识别 HER3 受体的表位的分离的抗体或其片段,其中

该表位包含 HER3 受体的结构域 2 内的氨基酸残基 208-328, 其中该抗体或其片段至少识别结构域 2 中的氨基酸残基 268, 且其中该抗体或其片段阻断配体依赖性和非配体依赖性信号转导二者。

[0010] 该表位选自线性表位、非-线性表位和构象表位。在一个实施方案中, 该抗体或其片段结合 HER3 受体的非活性状态。在一个实施方案中, 结合配体结合位点的 HER3 配体不激活 HER3 信号转导。在一个实施方案中, HER3 配体可以同时结合 HER3 受体上的配体结合位点。在一个实施方案中, 该 HER3 配体选自神经调节蛋白 1(NRG)、神经调节蛋白 2、 β 动物纤维素、肝素结合表皮生长因子和表皮调节素(epiregulin)。本文描述的抗体或其片段可以结合氨基酸残基 268(在结构域 2 中)。在一个实施方案中, 结合氨基酸 268 影响结构域 2 中的结合, 由此阻断抗体或其片段的结合。在一个实施方案中, 该抗体或其片段具有选自以下的特征: 脱稳定化 HER3 使得它易受降解、加速细胞表面 HER3 的下调、抑制与其他 HER 受体的二聚化, 及产生易受蛋白酶降解或不能与其他受体酪氨酸激酶二聚化的非天然 HER3 二聚体。在一个实施方案中, 该抗体或其片段在缺乏 HER3 配体的情况下与 HER3 受体的结合减少了表达 HER2 和 HER3 的细胞中 HER2-HER3 蛋白复合物的非配体依赖性形成。在一个实施方案中, HER3 受体未能与 HER2 受体二聚化来形成 HER2-HER3 蛋白复合物。在一个实施方案中, 形成 HER2-HER3 蛋白复合物的失败阻止了信号转导的激活。在一个实施方案中, 通过 HER3 非配体依赖性磷酸化测定评估该抗体或其片段抑制 HER3 的磷酸化。在一个实施方案中, 该 HER3 非配体依赖性磷酸化测定使用 HER2 扩增的细胞, 其中该 HER2 扩增的细胞是 SK-Br-3 细胞和 BT-474。在一个实施方案中, 该抗体或其片段在 HER3 配体的存在下与 HER3 受体的结合减少了表达 HER2 和 HER3 的细胞中 HER2-HER3 蛋白复合物的配体依赖性形成。在一个实施方案中, 该 HER3 受体未能在 HER3 配体的存在下与 HER2 受体二聚化形成 HER2-HER3 蛋白复合物。在一个实施方案中, 形成 HER2-HER3 蛋白复合物的失败阻止了信号转导的激活。在一个实施方案中, 如通过 HER3 配体依赖性磷酸化测定评估, 该抗体或其片段抑制 HER3 的磷酸化。在一个实施方案中, 该 HER3 配体依赖性磷酸化测定在神经调节蛋白(NRG)的存在下使用经刺激的 MCF7 细胞。在一个实施方案中, 该抗体选自单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体和合成抗体。

[0011] 在另一方面, 本发明涉及识别 HER3 受体表位(HER3 受体的结构域 2 内)的分离的抗体或其片段, 其中该表位包含 HER3 受体的结构域 2 内的氨基酸残基 208-328, 其中该抗体或其片段至少识别结构域 2 内的氨基酸残基 268, 且其中该抗体或其片段具有至少 $1 \times 10^7 \text{M}^{-1}$ 、 10^8M^{-1} 、 10^9M^{-1} 、 10^{10}M^{-1} 、 10^{11}M^{-1} 、 10^{12}M^{-1} 、 10^{13}M^{-1} 的解离 (K_D), 其中该抗体或其片段阻断配体依赖性和非配体依赖性信号转导二者。在一个实施方案中, 如通过选自磷酸-HER3 和磷酸-Akt 的体外磷酸化测定测量, 该抗体或其片段抑制 HER3 的磷酸化。在一个实施方案中, 该抗体或其片段结合与表 1 中所述的抗体相同的表位。在一个实施方案中, 该分离的抗体或其片段与表 1 中所述的抗体交叉竞争。在一个实施方案中, 该抗体片段选自 Fab、 F(ab)_2 '、 F(ab)_2 '、scFv、VHH、VH、VL、dAb。

[0012] 在另一方面, 本发明涉及包含抗体或其片段和可药用载体的药物组合物, 其中该抗体或其片段结合包含 HER3 受体的结构域 2 内的氨基酸残基 208-328 的 HER3 受体, 其中该抗体或其片段至少识别结构域 2 内的氨基酸残基 268, 且其中该抗体或其片段阻断配体依赖性和非配体依赖性信号转导二者。在一个实施方案中, 该药物组合物进一步包含附加

治疗剂。在一个实施方案中,该附加治疗剂选自 HER1 抑制剂、HER2 抑制剂、HER3 抑制剂、HER4 抑制剂、mTOR 抑制剂和 PI3 激酶抑制剂。在一个实施方案中,该附加治疗剂是选自马妥珠单抗 (Matuzumab) (EMD72000)、**Erbix®** / 西妥昔单抗 (Cetuximab)、**Vectibix®** / 帕尼单抗 (Panitumumab)、mAb806、尼莫珠单抗 (Nimotuzumab)、**Iressa®** / 吉非替尼 (Gefitinib)、CI-1033 (PD183805)、拉帕替尼 (Lapatinib) (GW-572016)、**Tykerb®** / 二甲苯磺酸拉帕替尼 (Lapatinib Ditosylate)、**Tarceva®** / 盐酸埃罗替尼 (Erlotinib HCL) (OSI-774)、PKI-166 和 **Tovok®** 的 HER1 抑制剂;选自帕妥珠单抗 (Pertuzumab)、曲妥珠单抗 (Trastuzumab)、MM-111、来那替尼 (neratinib)、拉帕替尼或二甲苯磺酸拉帕替尼 / **Tykerb®** 的 HER2 抑制剂;选自 MM-121、MM-111、IB4C3、2DID12 (U3Pharma AG)、AMG888 (Amgen)、AV-203 (Aveo)、MEHD7945A (Genentech)、MOR10703 (Novartis) 和抑制 HER3 的小分子的 HER3 抑制剂;和 HER4 抑制剂。在一个实施方案中,该附加治疗剂是选自坦罗莫司 (Temozolomide) / **Torisel®**、ridaforolimus / 雷帕霉素 (Deforolimus)、AP23573、MK8669、依维莫司 (everolimus) / **Afinitor®** 的 mTOR 抑制剂。在一个实施方案中,该附加治疗剂是选自 GDC 0941、BEZ235、BKM120 和 BYL719 的 PI3 激酶抑制剂。

[0013] 在另一方面,本发明涉及治疗癌症的方法,其包括选择患有表达 HER3 的癌症的个体,对该个体施用有效量的包含表 1 中公开的抗体或其片段的组合物,其中该抗体或其片段识别 HER3 受体的包含 HER3 受体的结构域 2 内的氨基酸残基 208-328 的表位,其中该抗体或其片段至少识别结构域 2 内的氨基酸残基 268,且其中该抗体或其片段阻断配体依赖性和非配体依赖性信号转导二者。在一个实施方案中,该个体是人,且该癌症选自乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、骨肉瘤、鳞状细胞癌、外周神经鞘瘤、神经鞘瘤、头颈癌、膀胱癌、食管癌、Barretts 食管癌、成胶质细胞瘤、软组织透明细胞瘤、恶性间皮瘤、神经纤维瘤病、肾癌、黑素瘤、前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、男性乳房发育症和子宫内膜异位。在一个实施方案中,该癌症是乳腺癌。

[0014] 在一方面,本发明涉及抗体或其片段用于治疗由 HER3 配体依赖性信号转导途径或非配体依赖性信号转导途径介导的癌症的用途。在一方面,本发明涉及抗体或其片段用作药物。在一方面,本发明涉及抗体或其片段在制备用于治疗由 HER3 配体依赖性信号转导途径或非配体依赖性信号转导途径介导的癌症的药物中的用途,该癌症选自乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、骨肉瘤、鳞状细胞癌、外周神经鞘瘤、神经鞘瘤、头颈癌、膀胱癌、食管癌、Barretts 食管癌、成胶质细胞瘤、软组织透明细胞瘤、恶性间皮瘤、神经纤维瘤病、肾癌、黑素瘤、前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、男性乳房发育症 (gynecomastia) 和子宫内膜异位。

[0015] 附图简述

[0016] 图 1. 用人 HER3 获得的代表性 MOR12616 和 MOR12925SET 曲线;

[0017] 图 2. 通过 FACS 滴定进行的 SK-Br-3 细胞结合测定;

[0018] 图 3. HER3 结构域结合 ELISA 滴度曲线;

[0019] 图 4. HER3 突变体结合 ELISA 曲线;

- [0020] 图 5. 通过 ELISA 的 HER3 表位竞争；
- [0021] 图 6. 配体诱导的 HER3 和 Akt 磷酸化的抑制；
- [0022] 图 7. HER2 扩增的细胞系中非配体依赖性 HER3 和 Akt 磷酸化的抑制；和
- [0023] 图 8. (A) 配体依赖性和 (B、C) 非配体依赖性细胞增殖的抑制。
- [0024] 发明详述
- [0025] 定义
- [0026] 为了使本发明更易于理解，首先定义某些术语。在发明详述通篇中示出另外的定义。

[0027] 本文所用的短语“信号转导”或“信号发放活性”指一般通过蛋白质-蛋白质相互作用（如生长因子与受体的结合）起始的生化因果关系，导致信号从细胞的一部分传递到细胞的另一部分。对 HER3 而言，该传递涉及在导致信号转导的系列反应中的一种或多种蛋白质上的一个或多个酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸残基的特异性磷酸化。倒数第二个过程一般包括核事件，导致基因表达的改变。

[0028] 本文所用的术语“HER3”或“HER3 受体”又称“ErbB3”，指哺乳动物 HER3 蛋白，“her3”或“erbB3”指哺乳动物 her3 基因。优选的 HER3 蛋白是存在于细胞的细胞膜中的人 HER3 蛋白。人 her3 基因在美国专利号 5,480,968 和 Plowman 等人，(1990)Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:4905-4909 中描述。

[0029] 检索号 NP_001973(人)中定义的人 HER3，下文中以 SEQ ID NO:1 表示。所有的命名表示全长、未成熟的 HER3(氨基酸 1-1342)。在位置 19 和 20 之间切割未成熟的 HER3，产生成熟的 HER3 蛋白(20-1342 氨基酸)。

[0030] mrandalqvl gllfslargs evgnsqavcp gtlnqlsvtg daenqyqtly klyercevvm
[0031] gnleivltgh nadlsflqwi revtgyvlva mnefstlplp nlrvvrgtqv ydgkfaifvm
[0032] lnyntnssha lrqlrltqlt eilsggyvie kncklchmdt idwrdivrdr daeivvkdng
[0033] rscppchevc kgrcwpgpse dcqtltktic apqcnghcfcg pnpnqcchde caggcsgpqd
[0034] tdcfacrhfn dsgacvprcp qplvynkltf qlepnphtky qyggvcvasc phnfvvdqts
[0035] cvracppdkm evdknglkmc epcggclcpka cegtgsgrsf qtvdsnidg fvnctkilgn
[0036] ldflitglng dpwhkipald peklnvfrtv reitgylmq swpphmnfnfs vfnlnttigg
[0037] rslynrgfsl limklnvts lgfrslkeis agriyisanr qlcyhhslnw tkvlrgptee
[0038] rldikhnrpr rdcvaegkvc dplcssggcw gpgpgqclsc rnysrggvcv thenflngep
[0039] refaheaecf schpecqpme gtatcngsgs dtcaqcahfr dgphcvsscp hgvlgakgpi
[0040] ykypdvqnec rpchenctqg ckgpelqdel gqtlvligkt hltmaltvia glvvifmmlg
[0041] gtflywrgr r iqnkramrry lergesiepl dpsekankvl arifketelr klkvlgsgvf
[0042] gtvhkgvwip egesikipvc ikviedksgr qsfqavtdhm laigsldhah ivrllglcpg
[0043] sslqlvtqyl plgslldhvr qhrgalgpql llngwvqiak gmyyleehgm vhrnlaarnv
[0044] llkspsqvqv adfgvadllp pddkqllyse aktpikwmal esihfgkyth qsdvwsygv
[0045] vwelmtfgae pyagrlraev pdllekerl aqpqictidv ymvmvkcwmi denirptfke
[0046] laneftrmar dpprylvikr esgpgiapgp ephgltnkkl eevelepeld llddleaeed
[0047] nlatttlgsa lslpvgtlnr prgsqslsp ssgympmqg nlgescquesa vsgssercpr
[0048] pvsllhpmprg classessegh vtgseaelqe kvsmcrsr srsprrgds ayhsqrhsl

[0049] tpvtplspgg leedvngyv mpdthlkgtp ssregtlssv glssvlgtee ededeeyeym
[0050] nrrrrhspph pprpssleel gyeymdvgsd lsaslgstqs cplhvpimp tagttdedy
[0051] eymnrqrdgg gpggdyaamg acpaseqgye emrafqgpg qaphvhyarl ktlrsleatd
[0052] safdnpywh srlfpkanaq rt (SEQ ID NO:1)。

[0053] 本文所用的术语“HER3 配体”指结合并激活 HER3 的多肽。HER3 配体的实例包括但不限于神经调节蛋白 1 (NRG) 和神经调节蛋白 2、肝素结合表皮生长因子和表皮调节素。该术语包括天然存在的多肽的生物活性片段和 / 或变体。

[0054] “HER2-HER3 蛋白复合物”是含有 HER2 受体和 HER3 受体的非共价结合的寡聚物。在表达这两种受体的细胞暴露于 HER3 配体 (如 NRG) 时,或在 HER2 有活性 / 过表达时,可形成此复合物。

[0055] 本文所用的短语“HER3 活性”或“HER3 激活”指寡聚化 (例如包含 HER3 的复合物的增加)、HER3 磷酸化、构象重排 (例如由配体诱导的那些) 和 HER3 介导的下游信号发放的增加。

[0056] 在 HER3 的背景中使用的术语“稳定化”或“稳定化的”指直接维持 (锁定、束缚、保持、优先结合、利于) HER3 的失活态或失活构象而不阻断配体结合 HER3,使得配体结合不再能够激活 HER3 的抗体或其片段。

[0057] 本文所用的术语“配体依赖性信号发放”指通过配体的 HER3 激活。通过使下游信号传导途径 (例如 PI3K) 激活的增加的异源二聚化和 / 或 HER3 磷酸化证明 HER3 激活。在用实施例中所测定的测定测量时,相对于未处理 (对照) 细胞,在暴露于抗体或其片段的受刺激的细胞中,抗体或其片段可统计上显著地减少磷酸化 HER3 的量。表达 HER3 的细胞可以是天然存在的细胞系 (例如 MCF7),或可以是通过在宿主细胞中引入编码 HER3 蛋白的核酸重组产生的细胞。可通过外源加入激活 HER3 配体或通过内源表达激活配体来进行细胞刺激。

[0058] “减少细胞中由神经调节蛋白诱导的 HER3 激活”的抗体或其片段是这样的抗体或其片段,在用实施例中所测定的测定测量时,相对于未处理 (对照) 细胞,该抗体或其片段统计上显著地减少 HER3 酪氨酸磷酸化。这可以基于在将 HER3 暴露于 NRG 和目的抗体之后的 HER3 磷酸化水平测定。表达 HER3 蛋白的细胞可以是天然存在的细胞或细胞系 (例如 MCF7),或可以是重组产生的细胞或细胞系。

[0059] 本文所用的术语“非配体依赖性信号发放”指不需要配体结合的细胞 HER3 活性 (例如磷酸化)。例如,非配体依赖性 HER3 激活可以是 HER2 过表达或在 HER3 异源二聚体配偶体 (如 EGFR 和 HER2) 中的激活突变的结果。相对于未处理 (对照) 细胞,在暴露于抗体或其片段的细胞中,抗体或其片段可统计上显著地减少磷酸化 HER3 的量。表达 HER3 的细胞可以是天然存在的细胞系 (例如 SK-Br-3),或可以是通过在宿主细胞中引入编码 HER3 蛋白的核酸重组产生的细胞。

[0060] 本文所用的术语“阻断”指终止或阻止相互作用或过程,例如,终止配体依赖性或非配体依赖性信号发放。

[0061] 本文所用的术语“识别”指找到其在 HER3 的结构域 2 中的表位并与之相互作用 (例如结合) 的抗体或其片段。例如,抗体或其片段与 HER3 的结构域 2 中至少一个氨基酸残基 (SEQ ID NO:1 的氨基酸残基 208-328) 相互作用。在另一实例中,抗体或其片段至少

与 HER3 的结构域 2 中的 Lys268 相互作用。

[0062] 本文所用的短语“同时结合”指可与 HER3 抗体或其片段一起结合 HER3 受体上的配体结合部位的 HER3 配体。这意指抗体和配体二者都可一起结合 HER3 受体。仅为了说明的目的,HER3 配体 NRG 可与 HER3 抗体一起结合 HER3 受体。测量配体和抗体同时结合的测定在实施例章节中描述。

[0063] 本文所用的术语“未能”指没有进行特定事件的抗体或其片段。例如,“未能激活信号转导”的抗体或其片段是未触发信号转导的抗体或其片段。

[0064] 本文所用的术语“抗体”指与 HER3 表位相互作用(例如,通过结合、位阻、稳定化/去稳定化、空间分布)并抑制信号转导的整个抗体。天然存在的“抗体”是包含通过二硫键相互连接的至少 2 条重(H)链和 2 条轻(L)链的糖蛋白。每条重链由重链可变区(本文中简称 VH)和重链恒定区组成。重链恒定区由三个结构域 CH1、CH2 和 CH3 组成。每条轻链由轻链可变区(本文中简称 VL)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由一个结构域 CL 组成。VH 和 VL 区可进一步细分为被称作互补决定区(CDR)的高变区,其中散布更保守的称为构架区(FR)的区域。每个 VH 和 VL 由三个 CDR 和 4 个 FR 组成,从氨基端到羧基端以如下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的多种细胞(例如效应细胞)和经典补体系统的第一个组分(C1q))的结合。术语“抗体”包括例如单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、骆驼(camelised)抗体、嵌合抗体、单链 Fv(scFv)、二硫化物连接的 Fv(sdFv)、Fab 片段、F(ab') 片段和抗独特型(抗-Id)抗体(包括例如针对本发明抗体的抗-Id 抗体)、及以上任一种的表位结合片段。抗体可以属于任意同种型(例如 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 和 IgY)、种类(例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2)或亚类。

[0065] 轻链和重链都分为具有结构和功能同源性的区域。术语“恒定”和“可变”是在功能上使用的。就此点而言,应当理解,轻(VL)链和重(VH)链部分的可变结构域都决定抗原识别和特异性。相反,轻链(CL)和重链(CH1、CH2 或 CH3)的恒定结构域赋予重要的生物学特性,如分泌、经胎盘的迁移、Fc 受体结合、补体结合,等等。按照惯例,在恒定区结构域变得离抗体的抗原结合部位或氨基端越来越远时,其编号增大。N-端为可变区,C-端为恒定区;CH3 和 CL 结构域实际上分别包含重链和轻链的羧基端。

[0066] 本文所用的短语“抗体片段”指保留与 HER3 表位特异性相互作用(例如,通过结合、位阻、稳定化/去稳定化、空间分布)并抑制信号转导的能力的抗体的一个或多个部分。结合片段的实例包括但不限于 Fab 片段,由 VL、VH、CL 和 CH1 结构域组成的单价片段;F(ab)₂ 片段,包含在铰链区通过二硫键连接的两个 Fab 片段的二价片段;由 VH 和 CH1 结构域组成的 Fd 片段;由抗体单条臂的 VL 和 VH 结构域组成的 Fv 片段;dAb 片段(Ward 等,(1989) Nature 341:544-546),其由 VH 结构域组成;和分离的互补决定区(CDR)。

[0067] 此外,尽管 Fv 片段的两个结构域 VL 和 VH 由分开的基因编码,但可用重组方法,通过合成接头将它们连接,该合成接头使得它们能够制备成单条蛋白质链,其中 VL 和 VH 区配对形成单价分子(称为单链 Fv(scFv);参阅例如 Bird 等,(1988) Science 242:423-426;和 Huston 等,(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883)。此类单链抗体也旨在涵盖于术语“抗体片段”之内。用本领域技术人员已知的常规技术获得这些抗体片段,并筛选该片段,以

与完整抗体相同的方式使用该片段。

[0068] 抗体片段也可掺入到单结构域抗体、巨型抗体 (maxibody)、微型抗体 (minibody)、胞内抗体、双抗体、三抗体、四抗体、v-NAR 和 bis-scFv 中 (参阅例如 Hollinger 和 Hudson, (2005) *Nature Biotechnology* 23:1126-1136)。抗体片段可移植到基于多肽如 III 型纤连蛋白 (Fn3) 的支架中 (参阅美国专利号 6,703,199, 其描述了纤连蛋白多肽单抗)。

[0069] 抗体片段可掺入到包含一对串联 Fv 区段 (VH-CH1-VH-CH1) 的单链分子中, 该串联 Fv 区段与互补轻链多肽一起形成一对抗原结合区 (Zapata 等, (1995) *Protein Eng.* 8:1057-1062 ;和美国专利号 5,641,870)。

[0070] 术语“表位”包括能够特异性结合免疫球蛋白或以其他方式与分子相互作用的蛋白质决定簇。表位决定簇一般由分子的化学活性表面基团, 如氨基酸或糖类或糖侧链组成, 并可具有特异的三维结构特征, 以及特异的电荷特征。表位可以是“线性的”、“非线性的”或“构象的”。在一个实施方案中, 该表位在 HER3 的结构域 2 内。在一个实施方案中, 该表位是 HER3 的结构域 2 内的线性表位。在一个实施方案中, 该表位是 HER3 的结构域 2 内的非线性表位。在另一实施方案中, 该表位是包含 HER3 的结构域 2 内氨基酸残基的构象表位。在一个实施方案中, 该表位包含 HER3 的结构域 2 内的氨基酸残基 (SEQ ID NO:1 的氨基酸 208-328) 中的至少一个, 或其子集。在一个实施方案中, 该表位至少包含 SEQ ID NO:1 的氨基酸 Lys268 (结构域 2 内)。本文所述的抗体或其片段可以与 HER3 的结构域 2 内的 Lys268 结合。

[0071] 术语“线性表位”指这样的表位, 其蛋白质和相互作用分子 (如抗体) 之间的所有相互作用点沿蛋白质的一级氨基酸序列线性存在 (连续的氨基酸)。一旦确定了抗原上的期望表位, 即有可能产生针对该表位的抗体, 例如使用本发明中所述的技术。备选地, 在发现过程中, 抗体的产生和表征可阐明有关期望表位的信息。通过此信息, 然后有可能竞争性地筛选结合相同表位的抗体。实现方法是进行交叉竞争研究, 以寻找彼此竞争性结合的抗体, 例如竞争结合抗原的抗体。国际专利申请号 WO 2003/48731 中描述了基于抗体的交叉竞争的用于“装箱 (binning)”抗体的高通量方法。本领域技术人员应当理解, 实际上抗体可特异性结合的任意物质都可是表位。表位可包含抗体结合的那些残基。

[0072] 术语“非线性表位”指具有形成特定结构域内 (例如, 结构域 1 内、结构域 2 内、结构域 3 内或结构域 4 内) 的三维结构的不连续氨基酸的表位。在一个实施方案中, 该非线性表位在结构域 2 内。该非线性表位还可以存在于两个或多个结构域 (例如结构域 3-4 之间的界面) 之间。非线性表位还指作为特定结构域内的三维结构的不连续氨基酸。

[0073] 术语“构象表位”指这样的表位, 其中不连续的氨基酸在三维构型中聚集在一起, 涉及至少 2 个不同的结构域, 例如结构域 2 和结构域 4 ; 结构域 3 和结构域 4。在构象表位中, 相互作用点出现在蛋白质上彼此分开的氨基酸残基上。本领域技术人员应当理解, 由创造分子形状的残基或侧链所占据的空间有助于决定表位是什么。

[0074] 一般而言, 对特定靶抗原特异的抗体将优先识别蛋白质和 / 或大分子的复杂混合物中的靶抗原上的表位。

[0075] 可使用任意数目的本领域熟知的表位作图技术鉴定包括表位的给定多肽的区域。见例如 *Methods in Molecular Biology*, 66 卷 (Glenn E. Morris, 编, 1996) Humana

Press, Totowa, New Jersey 中的 Epitope Mapping Protocols。例如,可通过例如在固相支持物上同时合成大量肽,该肽对应于蛋白质分子的部分,在肽仍然附着于支持物时使肽与抗体反应来测定线性表位。这类技术是本领域已知的,并在例如美国专利号 4,708,871; Geysen 等人, (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3998-4002; Geysen 等人, (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:78-182; Geysen 等人, (1986) Mol. Immunol. 23:709-715 中描述。类似地,例如通过例如,氢 / 氘交换、X 射线晶体学和二维核磁共振,通过测定氨基酸的空间构象容易地鉴定构象表位。见例如 Epitope Mapping Protocols, 上文。也可用标准抗原性和亲水性图(例如用例如从 Oxford Molecular Group 获得的 Omega 版本 1.0 软件程序计算的标准抗原性和亲水性图)鉴定蛋白质的抗原性区域。此计算机程序利用 Hopp/Woods 法 (Hopp 等人, (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:3824-3828) 来测定抗原性谱,利用 Kyte-Doolittle 技术 (Kyte 等人, (1982) J. Mol. Biol. 157:105-132) 测定亲水性图。

[0076] 本文所用的短语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”指具有基本相同的氨基酸序列或来源于相同的遗传来源的多肽,包括抗体、抗体片段、双特异性抗体等。此术语也包括单分子组合物的抗体分子的制剂。单克隆抗体组合物展示对特定表位的单一结合特异性和亲和力。

[0077] 本文所用的短语“人抗体”包括具有如下可变区的抗体,其中构架区和 CDR 区都来自人来源的序列。此外,如果抗体包含恒定区,则该恒定区也来自这样的人序列,例如人种系序列,或人种系序列的突变形式,或含有例如来自 Knappik 等人, (2000) J. Mol. Biol. 296:57-86) 中所述的人框架序列分析的共有构架序列的抗体。免疫球蛋白可变结构域(例如 CDR)的结构和位置可用熟知的编号方案定义,例如, Kabat 编号方案、Chothia 编号方案或 Kabat 和 Chothia 的组合(见例如, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U. S. Department of Health and Human Services (1991), Kabat 等人编; Lazikani 等人, (1997) J. Mol. Biol. 273:927-948); Kabat 等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, NIH 公开号 91-3242 U. S. Department of Health and Human Services; Chothia 等人, (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia 等人, (1989) Nature 342:877-883; 和 Al-Lazikani 等人, (1997) J. Mol. Biol. 273:927-948。

[0078] 本发明的人抗体可包括不由人序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外的随机或定点诱变或体内的体细胞突变或保守替换而引入的突变,以促进稳定性或生产)。

[0079] 本文所用的短语“人单克隆抗体”指展示单一结合特异性的抗体,其具有如下可变区,其中构架区和 CDR 区都来自人序列。在一个实施方案中,通过杂交瘤产生人单克隆抗体,该杂交瘤包括具有包含人重链转基因和轻链转基因的基因组的、从转基因非人动物例如转基因小鼠得到的、与永生细胞融合的 B 细胞。

[0080] 本文所用的短语“重组人抗体”包括通过重组手段制备、表达、产生或分离的所有人抗体,例如从人免疫球蛋白基因的转基因或转染色体动物(例如小鼠)或从其制备的杂交瘤分离的抗体,从转化用于表达人抗体的宿主细胞(例如从转染瘤)分离的抗体,从重组的组合人抗体文库分离的抗体,和通过涉及将人免疫球蛋白基因、序列的全部或部分剪接至其他 DNA 序列的任意其他手段制备、表达、产生或分离的抗体。这样的重组人抗体具有如下可变区,其中构架区和 CDR 区来自人种系免疫球蛋白序列。但是,在某些实施方案中,可对这样的重组人抗体进行体外诱变(或,当使用人 Ig 序列的转基因动物时进行体内体细胞

诱变),从而重组抗体的 V_H 和 V_L 区的氨基酸序列是这样的序列,该序列尽管来自人种系 V_H 和 V_L 序列并与之相关,但可能并不天然存在于体内的人抗体种系库中。

[0081] 两个实体之间的特异性结合表示以至少 $10^2 M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^2 M^{-1}$ 、至少 $10^3 M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^3 M^{-1}$ 、至少 $10^4 M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^4 M^{-1}$ 、至少 $10^5 M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^5 M^{-1}$ 、至少 $10^6 M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^6 M^{-1}$ 、至少 $10^7 M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^7 M^{-1}$ 、至少 $10^8 M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^8 M^{-1}$ 、至少 $10^9 M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^9 M^{-1}$ 、至少 $10^{10} M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^{10} M^{-1}$ 、至少 $10^{11} M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^{11} M^{-1}$ 、至少 $10^{12} M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^{12} M^{-1}$ 、至少 $10^{13} M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^{13} M^{-1}$ 、至少 $10^{14} M^{-1}$ 、至少 $5 \times 10^{14} M^{-1}$ 、至少 $10^{15} M^{-1}$ 、或至少 $5 \times 10^{15} M^{-1}$ 的平衡常数 (K_A) (k_{on}/k_{off}) 结合。

[0082] 短语“特异性(或选择性)结合”指 HER3 结合抗体和 HER3 受体在蛋白质和其他生物产品的异质群体中的结合反应。除上文指出的平衡常数 (K_A) 外,本发明的 HER3 结合抗体通常还具有低于 $5 \times 10^{-2} M$ 、低于 $10^{-2} M$ 、低于 $5 \times 10^{-3} M$ 、低于 $10^{-3} M$ 、低于 $5 \times 10^{-4} M$ 、低于 $10^{-4} M$ 、低于 $5 \times 10^{-5} M$ 、低于 $10^{-5} M$ 、低于 $5 \times 10^{-6} M$ 、低于 $10^{-6} M$ 、低于 $5 \times 10^{-7} M$ 、低于 $10^{-7} M$ 、低于 $5 \times 10^{-8} M$ 、低于 $10^{-8} M$ 、低于 $5 \times 10^{-9} M$ 、低于 $10^{-9} M$ 、低于 $5 \times 10^{-10} M$ 、低于 $10^{-10} M$ 、低于 $5 \times 10^{-11} M$ 、低于 $10^{-11} M$ 、低于 $5 \times 10^{-12} M$ 、低于 $10^{-12} M$ 、低于 $5 \times 10^{-13} M$ 、低于 $10^{-13} M$ 、低于 $5 \times 10^{-14} M$ 、低于 $10^{-14} M$ 、低于 $5 \times 10^{-15} M$ 、或低于 $10^{-15} M$ 或更低的解离速率常数 (K_D) (k_{off}/k_{on}),并且以比其结合非特异性抗原(例如 HSA)的亲和力高至少 2 倍的亲和力结合 HER3。

[0083] 在一个实施方案中,抗体或其片段具有低于 3000pM、低于 2500pM、低于 2000pM、低于 1500pM、低于 1000pM、低于 750pM、低于 500pM、低于 250pM、低于 200pM、低于 150pM、低于 100pM、低于 75pM、低于 10pM、低于 1pM 的解离常数 (K_D),该解离常数用本文描述或本领域技术人员公知的方法评估(例如,BIACore 测定、ELISA、FACS、SET)(Biacore International AB, Uppsala, 瑞典)。

[0084] 本文所用的术语“ K_{assoc} ”或“ K_a ”指特定抗体-抗原相互作用的结合速率,而本文所用的术语“ K_{dis} ”或“ K_d ”指特定抗体-抗原相互作用的解离速率。本文所用的术语“ K_D ”指解离常数,其从 K_d 与 K_a 的比值(即 K_d/K_a)获得并表示为摩尔浓度(M)。可使用本领域熟知的方法测定抗体的 K_D 值。用于测定抗体 K_D 的方法是通过使用表面等离子共振,或使用生物传感器系统如 **Biacore®** 系统。

[0085] 本文所用的术语“亲和力”指抗体与抗原在单个抗原部位上相互作用的强度。在每一抗原部位中,抗体“臂”的可变区与抗原在许多位点上通过弱的非共价力相互作用;相互作用越多,亲和力越强。

[0086] 本文所用的术语“亲合力”指抗体-抗原复合物的总体稳定性或强度的信息化量度。它受三个主要因素控制:抗体表位亲和力;抗原与抗体两者的效价;及相互作用部分的结构排列。最终,这些因素决定了抗体的特异性,即特定抗体结合精确抗原表位的可能性。

[0087] 本文所用的术语“效价”指多肽中潜在靶结合部位的数目。每个靶结合部位特异性结合一个靶分子或靶分子上的特异性部位(即表位)。当多肽包含一个以上靶结合部位时,每个靶结合部位可特异性结合相同或不同的分子(例如可结合不同分子,例如不同的抗原,或相同分子上的不同表位)。

[0088] 本文所用的短语“抑制抗体”指结合 HER3 并抑制 HER3 信号发放的生物活性(例如,在磷酸-HER3 或磷酸-Akt 测定中例如降低、减少和/或抑制 HER3 诱导的信号发放活性)的抗体。测定的实例在以下实施例中更详细地描述。因此,应当理解,根据本领域公知

和本文所述的方法测定的“抑制”一种或多种这些 HER3 功能特性（例如生化、免疫化学、细胞、生理或其他生物活性，等等）的抗体涉及相对于在没有抗体时（例如，或当存在无关特异性的对照抗体时）所观察到的特定活性，特定活性的统计上显著的减少。抑制 HER3 活性的抗体引起这样的统计上显著的减少，即测量参数的至少 10%，至少 50%、80% 或 90% 的减少，在某些实施方案中，本发明的抗体可抑制超过 95%、98% 或 99% 的 HER3 功能活性，这由细胞 HER3 磷酸化水平的降低证明。

[0089] 短语“分离的抗体”指抗体，其基本不含具有不同抗原特异性的其他抗体（例如，特异性结合 HER3 的分离的抗体基本不含特异性结合除 HER3 外的抗原的抗体）。然而，特异性结合 HER3 的分离的抗体可对其他抗原具有交叉反应性。此外，分离的抗体可基本不含其他细胞物质和 / 或化学品。

[0090] 短语“保守修饰的变体”适用于氨基酸和核酸序列。对于特定核酸序列，保守修饰的变体指编码相同或基本相同氨基酸序列的那些核酸，或者在该核酸不编码氨基酸序列时，则指基本相同的序列。因为遗传密码的简并性，大量功能相同的核酸编码任意给定的蛋白质。例如，密码子 GCA、GCC、GCG 和 GCU 均编码氨基酸丙氨酸。因此，在每一位置上（其中密码子确定丙氨酸），可将密码子改变成所述任意对应的密码子，而不改变所编码的多肽。此类核酸变异是“沉默变异”，其为保守修饰变异的一种。本文编码多肽的每一核酸序列也描述了核酸的每一种可能的沉默变异。本领域技术人员将认识到可修饰核酸中的每一密码子（除了 AUG，其通常是甲硫氨酸的唯一密码子，和 TGG，其通常是色氨酸的唯一密码子），以产生功能上相同的分子。因此，在每一所述序列中暗含了编码多肽的核酸的每一沉默变异。

[0091] 对于多肽序列，“保守修饰的变体”包括对多肽序列的各替换、缺失或添加，其导致用化学上类似的氨基酸对氨基酸进行替换。提供功能上类似的氨基酸的保守替换表为本领域所熟知。此类保守修饰变体除了并且不排斥本发明的多态性变体、种间同源物和等位基因。以下 8 组含有彼此为保守替换的氨基酸：1) 丙氨酸 (A)、甘氨酸 (G)；2) 天冬氨酸 (D)、谷氨酸 (E)；3) 天冬酰胺 (N)、谷氨酰胺 (Q)；4) 精氨酸 (R)、赖氨酸 (K)；5) 异亮氨酸 (I)、亮氨酸 (L)、甲硫氨酸 (M)、缬氨酸 (V)；6) 苯丙氨酸 (F)、酪氨酸 (Y)、色氨酸 (W)；7) 丝氨酸 (S)、苏氨酸 (T)；和 8) 半胱氨酸 (C)、甲硫氨酸 (M)（参阅例如，Creighton, Proteins(1984)）。在一些实施方案中，术语“保守序列修饰”用于指不显著影响或改变含有氨基酸序列的抗体的结合特征的氨基酸修饰。

[0092] 术语“交叉 - 竞争”和“交叉 - 竞争的”在此处可互换使用，意指抗体或其片段在标准的竞争性结合测定中干扰其他抗体或其片段与 HER3 结合的能力。

[0093] 可使用标准竞争结合测定法来测定抗体或其片段能够干扰另一抗体或其片段与 HER3 结合的能力或程度，从而确定是否可以将它称为本发明的交叉竞争。一种适宜的测定法涉及使用 Biacore 技术（例如通过使用 BIAcore 3000 仪器 (Biacore, Uppsala, 瑞典)），其可以用表面等离子共振技术测量相互作用的程度。用于测量交叉竞争的另一测定法使用基于 ELISA 的方法。

[0094] 本文所用的术语“优化的”指已经用密码子改变核苷酸序列，以编码氨基酸序列，该密码子是生产细胞或生物，一般是真核细胞，例如毕赤酵母属 (Pichia) 细胞、木霉属 (Trichoderma) 细胞、中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) 或人细胞中优选的。将优化的核苷酸序列改造，以完全或尽可能多地保留起始核苷酸序列（其也称为“亲本”序列）最初编码的氨基酸

序列。

[0095] 用于评价抗体对多个物种的 HER3 的结合能力的标准测定是本领域公知的,包括例如 ELISA、Western 印迹和 RIA。适宜的测定在实施例中详细描述。也可通过本领域公知的标准测定评估抗体的结合动力学(例如结合亲和力),例如通过 Biacore 分析,或 FACS 相对亲和力(Scatchard)。在实施例中还详细描述了用于评价抗体对 HER3 的功能特性的作用的测定(例如,受体结合测定,调节 HER3 信号通路)。

[0096] 在两条或更多核酸或多肽序列的背景中,短语“百分比相同的”或“百分比同一性”指相同的两条或更多序列或子序列。在为了比较窗内或指定区域内的最大对应而用以下序列比较算法或通过手工比对和视觉检查测定来比较和比对时,如果两条序列具有特定百分比(即,在特定区域内,或在不指定时,在全长序列内 60% 同一性,任选地 65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 99% 同一性)的相同氨基酸残基或核苷酸,那么两条序列“基本相同”。任选地,同一性存在于长度至少约 50 个核苷酸(或 10 个氨基酸)的区域,或更优选地在长度为 100 到 500 或 1000 或更多核苷酸(或 20、50、200 或更多氨基酸)的区域。

[0097] 对于序列比较,通常一条序列作为参考序列,测试序列与其进行比较。当使用序列比较算法时,将测试和参考序列输入计算机,如果需要,指定子序列坐标,并指定序列算法程序参数。可使用默认程序参数,或可指定备选参数。序列比较算法然后基于程序参数计算测试序列相对于参考序列的百分比序列同一性。

[0098] 本文所用的“比较窗口”包括参考选自 20 到 600、通常约 50 到约 200,更通常约 100 到约 150 的任何一定数量的相邻位置的区段,其中可在两条序列进行最佳比对后将序列与相同数量相邻位置的参考序列进行比较。用于比较的序列比对方法为本领域所熟知。例如通过 Smith 和 Waterman(1970)Adv. Appl. Math. 2:482c 的局部同源性算法,通过 Needleman 和 Wunsch, (1970)J. Mol. Biol. 48:443 的同源性比对算法,通过搜索 Pearson 和 Lipman, (1988)Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 的相似性方法,通过这些算法的计算机化实现(Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI 中的 GAP、BESTFIT、FASTA 和 TFASTA),或通过手工比对和视觉检查(参阅,例如 Brent 等, (2003)Current Protocols in Molecular Biology)进行序列最佳比对用于比较。

[0099] 适合于测定百分比序列同一性和序列相似性的算法的两个实例是 BLAST 和 BLAST 2.0 算法,其分别描述于 Altschul 等, (1977)Nuc. Acids Res. 25:3389-3402; 和 Altschul 等, (1990)J. Mol. Biol. 215:403-410 中。用于进行 BLAST 分析的软件可通过 National Center for Biotechnology Information 公开获得。此算法涉及首先通过鉴定查询序列中长度为 W 的短字来鉴定高分序列对(HSP),当与数据库序列中相同长度的字比对时,该短字匹配或满足某一正值阈值得分 T。T 称为邻近字得分阈值(Altschul 等, 上文)。这些初始邻近字命中作为起始搜索的种子,以发现含有它们的更长 HSP。只要可增加累积比对得分,则沿每一序列的两个方向延伸字命中。对于核苷酸序列,用参数 M(对一对匹配残基的奖赏得分;总是大于 0)和 N(对错配残基的罚分;总是小于 0)计算累积得分。对于氨基酸序列,用得分矩阵来计算累积得分。在累积比对得分从其最高达到值跌落 X 量、累积比对得分因一个或更多负得分残基比对的累积而到达零或以下、或到达任一序列的末端时,停止字命中在每一方向上的延伸。BLAST 算法参数 W、T 和 X 决定了比对的灵敏度和速度。

BLASTN 程序（对于核苷酸序列）使用默认字长 (W) 11、期望值 (E) 10、 $M = 5$ 、 $N = -4$ 和两条链的比较。对于氨基酸序列，BLASTP 程序使用默认字长 3、期望值 (E) 10 和 BLOSUM62 得分矩阵（参阅 Henikoff 和 Henikoff, (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915）比对 (B) 50、期望值 (E) 10、 $M = 5$ 、 $N = -4$ 和两条链的比较。

[0100] BLAST 算法也进行两条序列之间相似性的统计学分析（参阅例如，Karlin 和 Altschul, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5787）。BLAST 算法提供的一种相似性测量是最小总和概率 ($P(N)$)，其提供两条核苷酸或氨基酸序列之间偶然发生匹配的概率的指示。例如，如果测试核酸与参考核酸的比较中最小总和概率低于约 0.2，更优选低于约 0.01，并最优选低于约 0.001，那么认为核酸与参考序列相似。

[0101] 也可使用已经整合入 ALIGN 程序（版本 2.0）的 E. Meyers 和 W. Miller, (1988) *Comput. Appl. Biosci.*, 4:11-17) 的算法，使用 PAM120 加权残基表、空位长度罚分 12 和空位罚分 4 测定两条氨基酸序列之间的百分比同一性。此外，可使用已经整合入 GCG 软件包（可在 www.gcg.com 上获得）中的 GAP 程序的 Needleman 和 Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453) 算法，使用 Blossum 62 矩阵或 PAM250 矩阵，以及空位加权 16、14、12、10、8、6 或 4 和长度加权 1、2、3、4、5 或 6 来测定两条氨基酸序列之间的百分比同一性。

[0102] 除了上文指出的序列同一性的百分比，两条核酸序列或多肽基本相同的另一指示是第一条核酸编码的多肽与针对第二条核酸编码的多肽产生的抗体免疫交叉反应，如下文描述。因此，多肽通常与第二条多肽基本相同，例如，其中两条肽仅因保守替换而不同。两条核酸序列基本相同的另一指示是两个分子或其互补序列在严格条件下彼此杂交，如下文描述。两条核酸序列基本相同的又一指示是可使用相同的引物来扩增该序列。

[0103] 短语“核酸”此处与术语“多核苷酸”可互换使用，并指单链或双链形式的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。术语涵盖含有已知的核苷酸类似物或修饰的骨架残基或键的核酸，其为合成的、天然存在的和非天然存在的，其与参考核酸具有相似的结合性质，并且其以与参考核苷酸相似的方式进行代谢。此类类似物的实例包括但不限于硫代磷酸酯、氨基磷酸酯、甲基膦酸酯、手性 - 甲基膦酸酯、2-O- 甲基核糖核苷酸、肽核酸 (PNA)。

[0104] 除非另有指出，特定核酸序列也暗中涵盖其保守修饰的变体（例如简并密码子替换）和互补序列，以及明确指出的序列。尤其是，如下文详细描述，可通过产生这样的序列完成简并密码子替换，其中用混和碱基和 / 或脱氧肌苷残基替换一个或更多所选（或全部）密码子的第三个位置 (Batzer 等, (1991) *Nucleic Acid Res.* 19:5081 ; Ohtsuka 等, (1985) *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608 ; 和 Rossolini 等, (1994) *Mol. Cell. Probes* 8:91-98)。

[0105] 短语“有效连接”指两个和更多个多核苷酸（例如 DNA）区段的功能关系。通常，它指转录调节序列与转录序列之间的功能关系。例如，如果启动子或增强子序列刺激或调节编码序列在适当宿主细胞或其他表达系统中的转录，那么该启动子或增强子序列有效连接至编码序列。一般地，有效连接至转录序列的启动子转录调节序列与转录序列在物理空间上邻近，即它们是顺式作用。然而，一些转录调节序列，如增强子不需要与编码序列（增强子增强其转录）在物理空间上邻近或位于其附近。

[0106] 术语“多肽”和“蛋白质”此处互换使用来指氨基酸残基的聚合物。术语适用于氨基酸聚合物，其中一个或更多氨基酸残基是相应天然存在的氨基酸的人工化学模拟物，还

适用于天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。除非另有指出,特定的多肽序列也暗中涵盖其保守修饰的变体。

[0107] 本文所用的术语“个体”包括人和非人动物。非人动物包括所有的脊椎动物,例如哺乳动物和非哺乳动物,如非人灵长类、绵羊、狗、奶牛、鸡、两栖动物和爬行动物。除了指出时,术语“患者”或“个体”此处可互换使用。

[0108] 本文所用的术语“抗癌剂”指可用于治疗细胞增殖性疾病(如癌症)的任意药物,包括细胞毒性剂、化疗剂、放射疗法和放射治疗剂、靶向抗癌剂和免疫治疗剂。

[0109] 本文所用的术语“肿瘤”指无论是恶性还是良性的增生性细胞生长和增殖,及所有癌变前和癌变的细胞和组织。

[0110] 本文所用的术语“抗肿瘤活性”指肿瘤细胞增殖速率、活力或转移活性的降低。显示抗肿瘤活性的可能方式是显示在治疗期间出现的异常细胞生长速率或肿瘤大小稳定性的下降或降低。这种活性可使用公认的体外或体内肿瘤模型评估,包括但不限于异种移植模型、同种异体移植模型、MMTV 模型和本领域公知的用于研究抗肿瘤活性的其他已知模型。

[0111] 本文所用的术语“恶性肿瘤”指非良性肿瘤或癌症。

[0112] 本文所用的术语“癌症”指表征为失调或失控的细胞生长的恶性肿瘤。示例性癌症包括:癌、肉瘤、白血病和淋巴瘤。术语“癌症”包括原发性恶性肿瘤(例如,其中的细胞没有迁移到个体体内的原始肿瘤部位以外的部位的恶性肿瘤)和继发性恶性肿瘤(例如,通过转移产生的恶性肿瘤,肿瘤细胞迁移至与原始肿瘤部位不同的继发部位)。

[0113] 在以下章节和细分章节中更详细地描述本发明的多种方面。

[0114] HER 受体的结构和激活机制

[0115] 所有 4 种 HER 受体都具有胞外配体结合结构域、单跨膜结构域和含有细胞质酪氨酸激酶的结构域。HER 受体的胞内酪氨酸激酶结构域高度保守,尽管 HER3 的激酶结构域含有关键氨基酸的替换并因此缺乏激酶活性(Guy 等人,(1994):PNAS91,8132-8136)。配体诱导的 HER 受体的二聚化诱导激酶激活、C-端尾部中的酪氨酸残基上的受体转磷酸作用、及随后的胞内信号发放效应子的募集和激活(Yarden 和 Sliwkowski,(2001)Nature Rev2,127-137;Jorissen 等人,(2003)Exp Cell Res284,31-53。

[0116] HER 的胞外结构域的晶体结构提供了一些配体诱导的受体激活过程的信息(Schlessinger,(2002)Cell110,669-672)。每种 HER 受体的胞外结构域由 4 个亚结构域组成:亚结构域 I 和 III 合作形成配体结合部位,而亚结构域 II(也许还有亚结构域 IV)通过直接的受体-受体相互作用参与受体二聚化。在结合配体的 HER1 结构中,亚结构域 II 中的 β 发夹(称为二聚化环)与配偶体受体的二聚化环相互作用,介导受体二聚化(Garrett 等人,(2002)Cell110,763-773;Ogiso 等人,(2002)Cell110,775-787)。相反,在失活的 HER1、HER3 和 HER4 的结构中,二聚化环参与和亚结构域 IV 的分子内相互作用,这在阻止了没有配体的情况下的受体二聚化(Cho 和 Leahy,(2002)Science297,1330-1333;Ferguson 等人,(2003)Mol Cell112,541-552;Bouyan 等人,(2005)PNAS102,15024-15029)。HER2 的结构在 HER 中是独特的。在没有配体的情况下,HER2 具有与 HER1 的配体激活态类似的、具有突出的二聚化环的构象,可以与其他 HER 受体相互作用(Cho 等人,(2003)Nature421,756-760;Garrett 等人,(2003)Mol Cell111,495-505)。这可以解释 HER2 增强的异源二聚化能力。

[0117] 尽管 HER 受体晶体结构为 HER 受体的同源和异源二聚化提供了模型,但一些 HER 同源和异源二聚体比其他二聚体更普遍的背景 (Franklin 等人, (2004) *Cancer Cell* 5, 317-328), 以及每个结构域在受体二聚化和自身抑制中的作用 (Burgess 等人, (2003) *Mol Cell* 12, 541-552 ;Mattoon 等人, (2004) *PNAS* 101, 923-928) 仍然不太清楚。

[0118] HER3 结构和表位

[0119] 抗 HER3 抗体结合的构象表位之前已描述于 PCT/EP2011/064407 和 USSN:61/375408 中,二者都于 2011 年 8 月 22 日提交,在此以其整体引入作为参考。与 HER3 抗体片段复合的截短形式的 HER3 的三维结构显示包含 HER3 的结构域 2 和结构域 4 的构象表位。

[0120] 本发明提供另一类抗体或其片段,其结合 HER3 的结构域 2 内的线性、非线性或构象表位。这些抗体或其片段与 HER3 相互作用来抑制配体依赖性和非配体依赖性信号转导二者。

[0121] 为了检查结合 HER3 的结构域 2 抗体或其片段的晶体结构,通过在适宜的宿主细胞中表达编码 HER3 或其变体的核苷酸序列,然后在相关的 HER3 靶向的 Fab 的存在下使纯化的蛋白质结晶,可以制备 HER3 的晶体。优选地,该 HER3 多肽含有胞外结构域 (人多肽 (SEQ ID NO:1) 的氨基酸 20 至 640 或其截短形式,优选包含氨基酸 20-640), 但缺乏跨膜结构域和胞内结构域。

[0122] 也可以将 HER3 多肽产生为融合蛋白,例如便于提取和纯化。融合蛋白配偶体的实例包括谷胱甘肽-S-转移酶 (GST)、组氨酸 (HIS)、六聚组氨酸 (6HIS)、GAL4 (DNA 结合和 / 或转录活化结构域) 和 β -半乳糖苷酶。也可方便地在融合蛋白配偶体和目的蛋白质序列之间加入蛋白酶切割位点,以允许去除融合蛋白序列。

[0123] 表达后,可纯化和 / 或浓缩蛋白质,例如通过固定化金属亲和层析、离子交换层析和 / 或凝胶过滤。

[0124] 可用本文描述的技术结晶蛋白质。通常,在结晶过程中,将含有蛋白质溶液的液滴与结晶缓冲液混合,并允许在密封的容器中平衡。可通过公知的技术例如“悬滴”或“坐滴”法实现平衡。在这些方法中,液滴悬挂在多得多的结晶缓冲液库上方或坐落于其旁边,通过蒸汽扩散达到平衡。备选地,可通过其他方法达到平衡,例如在油下面,通过半渗透膜,或通过自由界面扩散 (见例如, Chayen 等人, (2008) *Nature Methods* 5, 147 - 153)。

[0125] 一旦得到晶体,即可通过已知的 X 射线衍射技术解析结构。许多技术使用化学修饰的晶体,如通过重原子衍生为近似相来修饰的晶体。实际上,在含有重金属原子盐或有机金属化合物 (例如氯化铅、硫代苹果酸金、硫柳汞或乙酸双氧铀) 的溶液中浸泡晶体,该重金属原子盐或有机金属化合物可扩散通过晶体并与蛋白质表面结合。然后可通过对浸泡的晶体的 X 射线衍射分析测定结合的重金属原子的位置。可通过数学方程解析晶体原子 (散射中心) 衍射 X 射线单色光束得到的谱,以得到数学坐标。用衍射数据来计算晶体重复单位的电子密度图。得到相信息的另一种方法是使用称为分子替换的技术。在此方法中,对从相关结构得到的检索模型应用旋转和平移算法,得到目的蛋白质的近似定位 (见 Rossmann, (1990) *Acta Crystals A* 46, 73-82)。用电子密度图来确定各个原子在晶体的晶胞中的位置 (Blundel 等人, (1976) *Protein Crystallography*, Academic Press)。

[0126] HER3 胞外结构域的粗略结构域边界如下:结构域 1: 氨基酸 20-207 ;结构域 2: 氨

基酸 208-328 ;结构域 3: 氨基酸 329-498 ;和结构域 4: 氨基酸 499-642。HER3 和抗体的三维结构允许鉴定潜在 HER3 调节物的靶结合部位。优选的靶结合部位是涉及 HER3 激活的靶结合部位。在一个实施方案中,靶结合部位位于 HER3 的结构域 2 内。因此,与结构域 2 结合的抗体或其片段可例如通过改变结构域相对于其自身或其他 HER3 结构域的相对位置来调节 HER3 激活。因此,抗体或其片段与结构域 3 内的氨基酸残基的结合可导致蛋白质采用阻止激活或阻止二聚化伙伴(例如 HER2)二聚化的构象。

[0127] 在一些实施方案中,抗体或其片段识别 HER3 的特定构象态,使得抗体或其片段阻止 HER3 与共同受体(包括但不限于 HER1、HER2 和 HER4)相互作用。在一些实施方案中,抗体或其片段通过稳定处于失活态或封闭态的 HER3 受体来阻止 HER3 与共同受体相互作用。在一些实施方案中,抗体或其片段可以通过与 HER3 的结构域 2 内的氨基酸残基结合来稳定 HER3 受体。在一些实施方案中,抗体或其片段与具有包含 HER3 的结构域 2 内的 HER3 氨基酸残基 (SEQ ID NO:1 的氨基酸 208-328) 或其子集的表位的人 HER3 结合。在一些实施方案中,抗体或其片段与结构域 2 内的氨基酸残基 (SEQ ID NO:1 的氨基酸残基 208-328) 或与之重叠的氨基酸结合。本文描述的抗体或其片段可以结合 HER3 的结构域 2 内的 Lys268。在一些实施方案中,抗体或其片段与 HER3 的结构域 2 内的非线性表位结合。在一些实施方案中,抗体或其片段与 HER3 的结构域 2 内的构象表位结合。

[0128] 在一些实施方案中,抗体或其片段与 HER3 的结构域 2 内的表位结合,使得 HER3 的结构域 2 内的二聚化环不能够与共同受体二聚化。形成均二聚体或杂二聚体的失败导致激活转导的失败。

[0129] 在一些实施方案中,抗体或其片段可以结合 HER3 的活性态或失活态中的结构域 2 中的表位。

[0130] 在一些实施方案中,抗体或其片段结合 HER3 受体的结构域 2 中的表位,其中抗体或其片段与 HER3 受体的结合允许与共同受体二聚化,以形成失活的受体-受体复合物。失活的受体-受体复合物的形成阻止了非配体依赖性信号转导的激活。例如,在配体依赖性信号转导中,HER3 可以失活状态存在,但是,HER2 的过表达导致 HER2-HER3 复合物的形成,然而这些得到的复合物是失活的,并阻止非配体依赖性信号转导的激活。

[0131] 在一些实施方案中,可以通过突变 HER3(例如野生型抗原)中的特定残基并测定抗体或其片段是否可结合突变的 HER3 蛋白或变体 HER3 蛋白或测量亲和力相对野生型的变化,来鉴定含有与抗体接触或被抗体遮盖的残基的结构域/区域。通过产生许多单突变,可鉴定在结合中起直接作用的残基,或距离抗体足够近从而使突变可影响抗体和抗原之间的结合的残基。通过这些氨基酸的信息,可阐明含有与抗体接触或被抗体掩蔽的残基的抗原 (HER3) 结构域/区域。使用诸如丙氨酸扫描的已知技术的诱变可帮助定义功能上相关的表位。也可应用使用精氨酸/谷氨酸扫描方案的诱变(见例如, Nanevich 等人, (1995), J. Biol. Chem. 270(37):21619-21625 和 Zupnick 等人, (2006), J. Biol. Chem. 281(29):20464-20473)。一般而言,精氨酸和谷氨酸替换(一般单独地)野生型多肽中的氨基酸,因为这些氨基酸是带电荷的且体积大,因此具有在引入突变的抗原区域中破坏抗原结合蛋白和抗原之间的结合的潜力。在野生型抗原中存在的精氨酸替换为谷氨酸。可得到多种这样的单突变体,并分析收集的结合结果来测定哪个残基影响结合。可产生一系列突变体 HER3 抗原,每个突变体抗原具有单突变。可测量每个突变体 HER3 抗原与多种

HER3 抗体或其片段的结合并与选定的抗体或其片段结合野生型 HER3 (SEQ ID NO:1) 的能力比较。这类突变体的实例 (例如 Lys268Ala 突变体) 示于下面的实施例部分。

[0132] 本文所用的抗体或其片段和突变体或变体 HER3 之间的结合的改变 (例如减少或增加) 意指结合亲和力 (例如, 通过已知方法如 Biacore 检测或下文实施例中所述的基于球珠的测定所测量的)、 EC_{50} 的变化, 和 / 或抗原结合蛋白的总结合能力 (例如, 通过抗原结合蛋白浓度对抗原浓度的图中的 B_{max} 的减少所证明的) 的变化 (例如减少)。结合的显著改变指示突变的残基涉及与抗体或其片段的结合。

[0133] 在一些实施方案中, 结合的显著减少意指相对于抗体或其片段与野生型 HER3 (例如, SEQ ID NO:1) 之间的结合, 抗体或其片段与突变体 HER3 抗原之间的结合亲和力、 EC_{50} 和 / 或能力减少超过 10%、超过 20%、超过 40%、超过 50%、超过 55%、超过 60%、超过 65%、超过 70%、超过 75%、超过 80%、超过 85%、超过 90% 或超过 95%。

[0134] 在一些实施方案中, 与野生型 HER3 蛋白 (例如, SEQ ID NO:1) 相比, 抗体或其片段对具有一个或多个 (例如, 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 个或更多) 突变的突变体 HER3 蛋白的结合显著减少或增加。

[0135] 尽管变体形式是参照 SEQ ID NO:1 所示的野生型序列, 但应理解, 在 HER3 的等位基因变体或剪接变体中氨基酸可不同。也考虑这样的抗体或其片段, 其显示对此类 HER3 的等位基因形式的结合显著改变 (例如更低或更高的结合)。

[0136] 除了抗体的一般结构方面, 通过结构方法可研究互补位和表位之间的更特异的相互作用。在一个实施方案中, CDR 的结构促成互补位, 通过该互补位抗体能够与表位结合。可用多种方式测定此类互补位的形状。可使用传统的结构检查方法, 如 NMR 或 X 射线晶体学。这些方法可研究单独的互补位的形状, 或在互补位与表位结合时的形状。备选地, 可在计算机上生成分子模型。可通过用商业软件包 (例如来自 Accelrys (San Diego, Calif.) 的 InsightII 建模软件包) 辅助同源建模来生成结构。简言之, 可用待检查的抗体序列针对具有已知结构的蛋白质的数据库 (如 Protein Data Bank) 进行检索。在鉴定出具有已知结构的同源蛋白质后, 用这些同源蛋白质作为建模模板。可比对每个可能的模板, 从而在模板之间产生基于结构的序列比对。然后可将具有未知结构的抗体序列与这些模板比对, 以生成具有未知结构的抗体的分子模型。本领域技术人员应当理解, 存在许多用于在计算机上生成此类结构的备选方法, 可以使用其中任一种。例如, 可使用类似 Hardman 等人所述的方法, 其以美国专利号 5,958,708 发布, 应用 QUANTA (Polygen Corp., Waltham, Mass.) 和 CHARM (Brooks 等人, (1983), J. Comp. Chem. 4:187) (在此以其整体引入作为参考)。

[0137] 不仅互补位的形状对确定可能的互补位是否将结合表位以及结合得有多好很重要, 而且表位和互补位之间的相互作用自身为设计变体抗体提供了大量信息来源。本领域技术人员应当理解, 有多种方式可研究此相互作用。一种方式是使用生成的结构模型 (也许如上述), 然后使用例如 InsightII (Accelrys, San Diego, Calif.) 的程序, 该程序具有对接模块, 特别是能够在互补位和其表位之间的构象和定向空间上进行 Monte Carlo 检索。结果是能够估计表位与互补位相互作用的位置和如何相互作用。在一个实施方案中, 仅用表位的片段或变体来帮助确定相关的相互作用。在一个实施方案中, 在互补位和表位之间的相互作用的建模中使用整个表位。

[0138] 通过使用这些模型结构, 能够预测哪个残基在表位和互补位之间的相互作用中最

重要。因此,在一个实施方案中,能够容易地选择改变哪个残基以改变抗体的结合特征。例如,从对接模型中显而易见,互补位中某些残基的侧链可在空间上阻碍表位的结合,因此将这些残基改变为具有较小侧链的残基可以是有利的。可通过许多方式确定这点。例如,可简单地观察 2 个模型并基于官能团和接近性估计相互作用。备选地,可如上述进行表位和互补位的重复配对,以得到更有利的能量相互作用。也可测定对多种抗体变体的相互作用,以确定抗体可以以何种备选的方式结合表位。也可组合多种模型来确定应当如何改变抗体结构以得到具有期望的特定特征的抗体。

[0139] 可通过多种技术测试上面确定的模型。例如,可用上文讨论的程序测定相互作用能量,以确定进一步检查哪个变体。此外,用库仑和范德华相互作用来测定表位和变体互补位的相互作用能量。也用定点诱变来观察所预测的抗体结构的改变是否真的导致期望的结合特征的改变。备选地,可对表位进行改变来验证模型是正确的,或测定互补位和表位之间可存在的一般结合主题。

[0140] 本领域技术人员应当理解,尽管这些模型将提供制备本实施方案的抗体及其变体所必需的指导,但仍然希望对计算机模型进行常规测试,也许通过体外研究。此外,对本领域技术人员显而易见地,任意修饰也可能对抗体的活性具有额外的副作用。例如,尽管预测导致更强结合的任意改变可诱导更强的结合,但它也可导致其他结构改变,该结构改变可能减少或改变抗体活性。确定是否如此是本领域的例行程序,并可用多种方式达到。例如,可通过 ELISA 测试来测试活性。备选地,可通过使用表面等离子共振设备来测试样品。

[0141] HER3 抗体

[0142] 本发明提供识别 HER3 的结构域 2 内的表位的抗体。本发明基于以下惊人的发现:一类抗 HER3 的抗体抑制配体依赖性和非配体依赖性 HER3 信号转导途径二者。结合 HER3 的结构域 2 内的表位一类抗体公开于表 1 中。在一个实施方案中,抗体抑制配体依赖性和非配体依赖性 HER3 信号转导途径二者。在另一实施方案中,抗体结合 HER3,并不阻断 HER 配体与配体结合位点的结合(即,配体和抗体均同时结合 HER3)。

[0143] 表 1:结合 HER3 的结构域 2 的 HER3 抗体的实例。

[0144]

MORI2509		
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR1	NSWVA
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR2	IIYPGNSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR1	GYSFTNS
SEQ ID NO: 6 (Chothia)	HCDR2	YPGNSD
SEQ ID NO: 7 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR1	RASQSITHYLN
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR3	QQAfVDPSTT
SEQ ID NO: 11 (Chothia)	LCDR1	SQSITHY
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR3	AFVDPST
SEQ ID NO: 14	VH	QVQLVQSGAEVKKPGEISLKISCKGSGYSFTNSWVAWVRQMPGKGLEWMGIYPG NSDTIYSPSFQGVVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGTLYTVSS
SEQ ID NO: 15	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITHYLNWYQQKPGKAPKLLIFGASNLQS GVPSTRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQAfVDPSTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 16	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTCTTGGGTTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTG

[0145]

		TTAGCTCA
SEQ ID NO: 17	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTACTCAITACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGGCTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCATT CAGCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGGCTTTCGTTGACCCGCTCTACTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAA TTAAA
SEQ ID NO: 18	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNSWVAVVRQMPGKGLEWMGHYIPG NSDTIYSPSFQGVTSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSY NAMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYTPPEVPT VSWNSGALISGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQIYICNVNHPKPSNPKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTIVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSPGK
SEQ ID NO: 19	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSITHYLNWYQOKPGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQAFVDPSTTFGGQTKVEIKRTVA PSVFIIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 20	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAATCTTGGGTGTCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAITTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAAGC GAGCGATACCGCGATGATATTATGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCGCGCGTCT TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCACCCCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGT GCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGCTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCCAAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTCAACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGA GGTCAAGTTCAACTGTGACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCTCA CCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCCATCCGGGAGGAGATGA CCAAAGAACCAGGTGACCGTGCCTGGTCAAAAGGCTTCTATCCAGCGCAG ATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCGGAGAAACACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCAACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCAACAACACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 21	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTACTCAITACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGGCTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCATT CAGCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGGCTTTCGTTGACCCGCTCTACTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAA TTAAACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTAACAACCTCTTACC CCCGGGAGGCCAAGGTGAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCA ACAGCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCT GAGCAGCACCCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACCGGGGCGAGTGT
MOR12516		
SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR1	NSWVA
SEQ ID NO: 23 (Kabat)	HCDR2	IIYPGNSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR3	VIIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR1	GYSFTNS
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR2	YPGNSD
SEQ ID NO: 27 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 28 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 29 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS

[0146]

SEQ ID NO: 30 (Kabat)	LCDR3	QQDIDEPWT
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 32 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DIDEPW
SEQ ID NO: 34	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTNSWVAVVRQMPGKGLEWMGHIYPG NSDTIYSPSFQGGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSY NAMDVWGGQTLTVSS
SEQ ID NO: 35	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLOS GVPSPRFSGSGSDTFLITISLQPEDFATYYCQQDIDEPWTFGQGTKEIK
SEQ ID NO: 36	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTCTTGGGTTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGATATATGCGCGCTGTTCATATCATCCAGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAAGGCACCTTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 37	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTGGGTGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGGCTGCGGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGCATCCGGCAGCCGATTT CACCTTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGGACATCGACGAACCGTGGACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATT AAA
SEQ ID NO: 38	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTNSWVAVVRQMPGKGLEWMGHIYPG NSDTIYSPSFQGGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSY NAMDVWGGQTLTVSSASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKV DKRVEPKSCDKHTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVYS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY CKKVSNAKALPAPIEFKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREFMTKNOVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHINIIYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 39	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLOS GVPSPRFSGSGSDTFLITISLQPEDFATYYCQQDIDEPWTFGQGTKEIKRTVAAP SVFIIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSLSLTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 40	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTCTTGGGTTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGATATATGCGCGCTGTTCATATCATCCAGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAAGGCACCTTGGTGACTG TTAGCTCAGCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGCCTCCCTGACCAGCGCGT GCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTTACTCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACTACATCTGCAACAGTG AATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACAAAACACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCC GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTTGA GGTCAAGTTCACTAGGTAGGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCA CCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGACCTGCTTGGTCAAAAGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 41	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTGGGTGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGGCTGCGGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCAGCCGATTT CACCTTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGGACCTATTATGGCA GCAGGACATCGACGAACCGTGGACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATT AAACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGCAGGACA GCTGAAGAGCGCGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCC CGGGAGGGCCAAAGGTGCACTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAAC AGCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG

[0147]

		AGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CCGGGGCGAGTGT
MOR12616		
SEQ ID NO: 42 (Kabat)	HCDR1	NSWVA
SEQ ID NO: 43 (Kabat)	HCDR2	IYPGNSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 44 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 45 (Chothia)	HCDR1	GYSFTNS
SEQ ID NO: 46 (Chothia)	HCDR2	YPGNSD
SEQ ID NO: 47 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 48 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 51 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYSTNSWVAWVRQMPGKGLLEWMGHIYPG NSDTIYSPSFQGVVISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYICARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGTILVTSS
SEQ ID NO: 55	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQKPKGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 56	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAATCTTGGGTGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 57	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAATGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAAC CTGCAAAGCGCGCTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCAGATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATGCCA GCAGCTATCATCTGAACGTTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAAGTGAAGATTA AA
SEQ ID NO: 58	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYSTNSWVAWVRQMPGKGLLEWMGHIYPG NSDTIYSPSFQGVVISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYICARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGTILVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKY DKRVEPKSCDKTITCPPCPAPPELLGPPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLIVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 59	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQKPKGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 60	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAATCTTGGGTGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCAGCTCCACCAAGGTCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCTCTCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCACATCTGCAACGCTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCCTGAACCTCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCTCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGA GGTCAAGTTCAACTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCTCA CCGTCTGCAACAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC

[0148]

		CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCTGCTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACATACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGCGAGCAGGGGAACGCTCTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCAACAACCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 61	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAITACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACCTTGAACCTGGT ACCAAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAAC CTGCAAAGCGCGGTGCGGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCGTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACCTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGTGTGCTGTGAACAACCTTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR12923		
SEQ ID NO: 62 (Kabat)	HCDR1	NSWVA
SEQ ID NO: 63 (Kabat)	HCDR2	IIYPGNSDTIYSPSQG
SEQ ID NO: 64 (Kabat)	IICDR3	VIIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 65 (Chothia)	HCDR1	GYSFTNS
SEQ ID NO: 66 (Chothia)	HCDR2	YPGNSD
SEQ ID NO: 67 (Chothia)	HCDR3	VIIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 68 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 69 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 70 (Kabat)	LCDR3	QQSMYLPFT
SEQ ID NO: 71 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 72 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 73 (Chothia)	LCDR3	SMYLPF
SEQ ID NO: 74	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTNSWVAVVRQMPGKGLEWMGIYPG NSDTIYSPSQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGTILTVSS
SEQ ID NO: 75	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSMYLPFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 76	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGATATAGCTTCACTAATCTTGGGTGTCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 77	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAITACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACCTTGAACCTGGT ACCAAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAAC CTGCAAAGCGCGGTGCGGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCGTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATGTACCTGCCGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 78	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTNSWVAVVRQMPGKGLEWMGIYPG NSDTIYSPSQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGTILTVSSASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 79	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSMYLPFTFGQGTKVEIKRTVAAP SVEIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSNRGE
SEQ ID NO: 80	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC

[0149]

		CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAATCTTGGGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGTC TGCTTGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGTTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCAGCTGAACCTCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTACGCTCTCA CCGTCTGCACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGIGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACAAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT AAA
SEQ ID NO: 81	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAAGTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATGTACCTGCCGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCCCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR12924		
SEQ ID NO: 82 (Kabat)	HCDR1	NSWVA
SEQ ID NO: 83 (Kabat)	HCDR2	IIYPGNSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 84 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 85 (Chothia)	HCDR1	GYSFTNS
SEQ ID NO: 86 (Chothia)	HCDR2	YPGNSD
SEQ ID NO: 87 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 88 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 89 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 90 (Kabat)	LCDR3	QQSVWEPAT
SEQ ID NO: 91 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 92 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 93 (Chothia)	LCDR3	SVWEPA
SEQ ID NO: 94	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGYSFTNSWVAWVRQMPGKLEWVMGIYPG NSDTIYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHHIQQPSAWSY NAMDVWGQGITLVIVSS
SEQ ID NO: 95	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVWEPATFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 96	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAATCTTGGGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGTC TGCTTGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 97	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAAGTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAAC

[0150]

		CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCAGATT CACCCGTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTGTTTGGGAACCGGCTACCTTTGGCCAGGGCACCAGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 98	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTNSWVAVVRQMPGKGLEWMGHYYPG NSDTIYSPSTQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVIIIQPPSAWSY NAMDVWVGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLIVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTKSAKKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTIPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNNVFCSSVMH EALHNNHYTQKLSLSLSPGK
SEQ ID NO: 99	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVWEPAITFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIIPPDSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSTLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 100	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAATCTTTGGGTGTCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAITA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCCGCGTC TGCTTGGTCTTACAAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTTGGCAGCCCTCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAAGCGCGT GCACACCTTCCCCGTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCTCTGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTACACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACCGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCA CCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACACTACAAGACCA CGCTTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCCTACACGCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 101	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTCAAC CTGCAAAGCGCGCTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCAGATT CACCTTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTGTTTGGGAACCGGCTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTCTGAACAACCTTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCGGCCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR12925		
SEQ ID NO: 102 (Kabat)	HCDR1	NYWIA
SEQ ID NO: 103 (Kabat)	HCDR2	IIYPGNSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 105 (Chothia)	HCDR1	GYSFSNY
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR2	YPGNSD
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY

[0151]

SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 113 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 114	VH	QVQLVQSGAEVKKPGEISLKISKSGSYFSNYWIAWVRQMPGKGLEWMGHYIPG NSDTIYSPSFQGGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHHQPPSAWSY NAMDVWGQGTILVTSS
SEQ ID NO: 115	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPQDEFATYYCQQSITELFTFGQGTQKVEIK
SEQ ID NO: 116	DNA VII	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAITA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATATTTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 117	DNA VL	GATATCGCGCTGACCCAGCCGGCGAGCGTGAGCGGTAGCCCGGGCCAGAGCA TTACCATTAGCTGCACCGGCACCAGCAGCGATGTGGCACTTACAACCAGGTG TCTTGGTACCAGCAGCATCCGGGCAAGGCGCCGAAACTGATGATCTACGGTGT TTCTAAACGTCCGAGCGGCGTGAGCAACCGTTTATAGCGGATCCAAAACCGGC AACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCTGCAAGCGGAAGCAAGCGGAT ATTACTGCCAGTCTCGTGGTGAATACCGTCCGGGTGGGTGTTTGGCGCGCGC ACGAAGTTAAACCGTCTCA
SEQ ID NO: 118	重链	QVQLVQSGAEVKKPGEISLKISKSGSYFSNYWIAWVRQMPGKGLEWMGHYIPG NSDTIYSPSFQGGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHHQPPSAWSY NAMDVWGQGTILVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVQDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYFPS DIAVEWESNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 119	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPQDEFATYYCQQSITELFTFGQGTQKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 120	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAITA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATATTTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCTCTCTCC AAGAGCACCTCTTGGGGGCACAGCGGCGCTGGGTGCTTGGTCAAGGACTACT TCCCGCAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACACAGGCGGCTGACCAAGCGGCT GCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCGCCAAAACCAAGGACACCTCAATGATCTCC GGACCCCTGAGGTCAATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACATGACCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCTCA CCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCGCATCGAGAAAACATCTCCAAGGCAAGGG CAGCCCGGAGAACCACAGGTGTACACCTTCCCGCCATCCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCGCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCTATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCAACAACCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 121	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTCTAAC CTGCAAAAGCGGCGTGGCGAGCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCATT CACCCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATGGCA GCAGTCTATCACTGAACCTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACCGTGGCGGCTCCAGCGGTGTTTATCTTCCCGCCAGCGCAGGAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAAGGTGGACAACCGCCTGCAAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGACTTCACTTACAGCTGA GCAGCACCTTGACCTGAGCAAGGCGGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACCG CTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC

[0152]

		CGGGGCGAGTGT
MOR13750		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	SSWVA
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	IYPGGSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GYSFTSS
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	YPGGSD
SEQ ID NO: 127 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 130 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 133 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 134	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSSWVAWVRQMPGKGLEWMGHYIPG GSDTIYSPSFQGVVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGGQTLTVSS
SEQ ID NO: 135	VL	DIQMTQSPFSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
SEQ ID NO: 136	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGTGCCAGC GTGAAAGTTAGCTGCAAAGCGTCCGGATATACCTTCACTTCTTACGACATCCAT TGGGTGCGCCAGGCCCGGGCCAGGGCTCGAGTGGATGGGCCGTATCGACC CGTACTCTGGCAACACGAACACGCGCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACCAT GACCCGTGATACAGCATTAGCACCGCGTATATGGAAGTGAAGCGTCTCGCTA GCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTTCTTTCTACACTCGTGACT CTTACTTCGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 137	DNA VL	GATATCGCGCTGACCCAGCCGGCGAGCGTGAGCGGTAGCCCGGGCCAGAGCA TTACCATTAGCTGCACCGGCACAGCAGCGATGTGGGCACTTACAACAGGTG TCTTGGTACCAGCAGCATCCGGCAAGGCGCCGAACTGATGATCTACGGTGT TTCTAAACGTCCGAGCGGCGTGAGCAACCGTTTTCAGCGGATCCAAAAGCGGC AACACCGCGAGCCTGACCATAGCGGCGTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATT ATTACTGCCAGTCTCGTGGTGAATACCGTCCGGGTGGGTGTTTGGCGCGGC ACGAAGTTAACCGTCCIA
SEQ ID NO: 138	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSSWVAWVRQMPGKGLEWMGHYIPG GSDTIYSPSFQGVVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGGQTLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTPEAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHRPSNTKV DKRVEPKSCDKTHITCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKIKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNYHTQKSLSPGK
SEQ ID NO: 139	轻链	DIQMTQSPFSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 140	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGACAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGTGCCAGC GTGAAAGTTAGCTGCAAAGCGTCCGGATATACCTTCACTTCTTACGACATCCAT TGGGTGCGCCAGGCCCGGGCCAGGGCTCGAGTGGATGGGCCGTATCGACC CGTACTCTGGCAACACGAACACGCGCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACCAT GACCCGTGATACAGCATTAGCACCGCGTATATGGAAGTGAAGCGTCTCGCTA GCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTTCTTTCTACACTCGTGACT CTTACTTCGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTGTTAGCTCAGCCTCC ACCAAGGGTTCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGG GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCGTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGTG ACGGTGTCTGTGGAACACAGGCGCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGG CTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCAC ACATGCCACCGTGGCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCACTCTTCT CTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGACCGCGTGGAGGTGATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACACG ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC

[0153]

		AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA CAGGTGTACACCCGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CCACTACACGCAGAAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 141	DNA 轻链	GATATCGCGCTGACCCAGCCGGCGAGCGTGAGCGGTAGCCCGGGCCAGAGCA TTACCATTAGCTGCACCCGGCACCAGCAGCGATGTGGGCACCTTACAACCAGGTG TCTTGGTACCAGCAGCATCCGGGCAAGGCGCCGAAACTGATGATCTACGGTGT TCTTAAACGTCCGAGCGGCGTGAGCAACCGTTTATAGCGGATCCAAAAGCGGC AACACCGCGAGCGCTGACCATTAGCGGCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATT ATTACTGCCAGTCTCGTGGTGAATACCGTCCGGGTGGGTGTTTGGCGCGCGC ACGAAGTTAACCGTCTAGGTACAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTT CCGCGCTCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCA TAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTGGAAGGCAGATAGCAG CCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACCCCTCCAAACAAAGCAACAA CAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGGAAGTCC CACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG ACAGTGGCCCTACAGAATGTCTA
MOR13752		
SEQ ID NO: 142 (Kabat)	HCDR1	NYWVA
SEQ ID NO: 143 (Kabat)	HCDR2	IIYPGGSDFIYSPSFQG
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR3	VIIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 145 (Chothia)	HCDR1	GYSTNY
SEQ ID NO: 146 (Chothia)	HCDR2	YPPGSD
SEQ ID NO: 147 (Chothia)	HCDR3	VIIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 149 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 150 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 152 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 153 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 154	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWVAWVRQMPGKLEWMGHYIP GGSDTIYSPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWS YNAMDVWGQGLTVSS
SEQ ID NO: 155	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 156	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAATTTGGGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTGGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCTGAAAGC GAGCGATACCGCATGTATTATTGCGCGCGTGTTATATCATCCAGCCCGCTC TGCTTGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 157	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGATCCGGCACCGATT CACCTGACCACTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAAGTGTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 158	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWVAWVRQMPGKLEWMGHYIP GGSDTIYSPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWS YNAMDVWGQGLTVSSASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGTAAALGLVVDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVKPKSCDKTHITCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 159	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVYCLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSTLSLTLTKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0154]

SEQ ID NO: 160	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACC GGCGGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAATATTGGGTTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGTC TCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTGGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAITA GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCAGCCGCGGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGAIGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCCTCCACCAAGGGTCCATCGGCTTCCCTTGGCACCCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGC GCCCTGACCAGCGCGT GCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAATCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTCTGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCC GGACCCCTGAGGTACATGCTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCA CCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCAACAACCACTACAGCAGAAGAGCCTCTCCCTGCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 161	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTCTAAC CTGCAAAGCGCGGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13754		
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	SYWVA
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	IIYPGSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GYSFTSY
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	IICDR2	YPGGSD
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	IICDR3	VIIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 170 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 173 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 174	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTSYWVAWVRQMPGKLEWMGHIIYPG GSDTIYSPSFQGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGLTVYSS
SEQ ID NO: 175	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQKPKGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSDFTLTISSLPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 176	DNA VII	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACC GGCGGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTATTGGGTTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGTC TCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTGGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAITA GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCAGCCGCGGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGCTCA

[0155]

SEQ ID NO: 177	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAAGTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCAGATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAAGTGTTCACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 178	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTSYWVAWVRQMPGKGLEWMGIYPG GSDTIYSPSFQGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSY NAMDVWGQGTILVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 179	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQSQITELFTFGQGTGKVEIKRTVAAPS VFHPPSDEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 180	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTATTGGGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTGGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGGATGATTAITGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGTC TGCTTGCTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCACCCTGGTGACTG TTAGCTCAGCTCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCTCCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAAGCCCAAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGG ACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCC GGACCCCTGAGGTACATGCTGGTGGTGACGTGAGCCAGCAAGACCTGAG GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTACGCGTCTCA CCGTCTTGACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCCAATCGAGAAAACCTCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGCTCAAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACAAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCAACAACCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 181	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAAGTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCAGATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAAGTGTTCACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGAGCAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GGGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCCTACAGCCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13755		
SEQ ID NO: 182 (Kabat)	HCDR1	TYWVA
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	HCDR2	IIYPGQSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 185 (Chothia)	HCDR1	GYSFTIY
SEQ ID NO: 186 (Chothia)	IIICDR2	YPGQSD
SEQ ID NO: 187 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 188 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 189 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS

[0156]

SEQ ID NO: 190 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 191 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 192 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 193 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 194	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTTYWVAWVRQMPGKGLEWMGHYIPG QSDTIYSPSFQGGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSY NAMDVWGQGITLVTVSS
SEQ ID NO: 195	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 196	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCTATTGGGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGCTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCTCCGGCACCGATT GAGCGATACCGCGATGATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGGCACCTTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 197	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCACITACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCGGAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAAC CTGCAAAAGCGGCGTGCCGAGCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCGTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACCTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAAITA AA
SEQ ID NO: 198	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTTYWVAWVRQMPGKGLEWMGHYIPG QSDTIYSPSFQGGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSY NAMDVWGQGITLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALINIIYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 199	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSLSTLTLSKADYEKIKVYACEVTHIQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 200	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCTATTGGGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGCTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCTCCGGCAAGC GAGCGATACCGCGATGATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGGCACCTTGGTGACTG TTAGCTCAGCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGCTACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCTAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGCTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGG ACCGTCACTCTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGTA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGGGTGGTGACGCTCCTCA CCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCTCCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCTGCTCAAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAACATAAGACCA CGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 201	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCACITACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCGGAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAAC CTGCAAAAGCGGCGTGCCGAGCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCGTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACCTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAAITA AACGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTTACCCCC

[0157]

		GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGCGAGTGT
MOR13756		
SEQ ID NO: 202 (Kabat)	HCDR1	LTWVA
SEQ ID NO: 203 (Kabat)	HCDR2	IIYPGQSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 204 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 205 (Chothia)	HCDR1	GYSFTLT
SEQ ID NO: 206 (Chothia)	HCDR2	YPGQSD
SEQ ID NO: 207 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 208 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 209 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 210 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 211 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 212 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 213 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 214	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTLTWVAWVRQMPGKGLEWMGIIYPG QSDTIYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO: 215	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
SEQ ID NO: 216	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTCTACCTGGGTGTCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCCTGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATATTCGCGCGGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 217	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCAGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCATT CACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACGTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 218	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTLTWVAWVRQMPGKGLEWMGIIYPG QSDTIYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMH EALHNYHTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 219	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPS VEIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 220	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTCTACCTGGGTGTCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCCTGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATATTCGCGCGGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGTCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCCTTACACCGGGCGT GCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTC AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAACCTACACATGCCACCGTCCCGAGCCTGAACCTCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTATGATCTCCC

[0158]

		GGACCCCTGAGGTCACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCGTA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGGGTGGTCAGCGTCTCTCA CCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACATCTCCAAAGCCAAGGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACAATACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 221	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGGCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCATGAACGTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13758		
SEQ ID NO: 222 (Kabat)	HCDR1	LYWVA
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR2	IIYPGQSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 224 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 225 (Chothia)	HCDR1	GYSFTLY
SEQ ID NO: 226 (Chothia)	HCDR2	YPGQSD
SEQ ID NO: 227 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 228 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 229 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 230 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 231 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 232 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 233 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 234	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTLYWVAWVRQMPGKGLEWMGIIYPG QSDTIYSPSFQGVVTSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGGTILTVSS
SEQ ID NO: 235	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTCTCTACTGGTGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTCAGGGCCAGGTGACCAITTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGATATATGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGGTC TGCTTGCTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGTCA
SEQ ID NO: 236	DNA VH	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGGCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCATCTGAACGTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 237	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGGCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCATCTGAACGTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 238	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTLYWVAWVRQMPGKGLEWMGIIYPG QSDTIYSPSFQGVVTSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGGTILTVSSASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH

[0159]

		EALINIIYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 239	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQISISTYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIEPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSLSSITLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 240	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTCTCTACTGGGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCTCC AAGAGCACCTCTTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCITGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGT GCACACCTTCCCGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAATCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAATCTCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCAIGATCTCC GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGA GGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCTCA CCGTCTGCACACGAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTCCCCCATCCCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGACCTGGCTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 241	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTATTATCTTCGGTGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGGCTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCCAACA GCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACCG CTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13759		
SEQ ID NO: 242 (Kabat)	HCDR1	TTWVA
SEQ ID NO: 243 (Kabat)	HCDR2	IIYPGLSDTIYSPSFQGG
SEQ ID NO: 244 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	HCDR1	GYSFTTT
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	HCDR2	YPGLSD
SEQ ID NO: 247 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 248 (Kabat)	LCDR1	RASQISISTYLN
SEQ ID NO: 249 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 250 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 251 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 252 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 253 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 254	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKCSGYSFTTTWVAWVRQMPGKGLEWMGIHYPG LSDTIYSPSFQGGVTSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYN AMDVWGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 255	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQISISTYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 256	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTTGGGTGCT

[0160]

		TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGTC TCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCTGAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCCCGGATAAAAGCATCAGCACCGCTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 257	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAAGTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTATGCGGCAGCGGATCCGGCACCAGATT CACCCGTACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCATGAAGTGTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 258	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYSTTTWVAVVRQMPGKGLEWMGHYIPG LSDTIYSPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSYN AMDVWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGLVLYDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTIVLHQLDNLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 259	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTQKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVYCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 260	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTTGGGTGTCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTC TCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCTGAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCCCGGATAAAAGCATCAGCACCGCTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCCGCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGT GCACACCTTCCCGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGG ACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCTCCTCA COGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGA CCAAAGAACAGGTGACCTGACCTGCGTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCAACAACCACTACACGCAAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 261	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAAGTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTATGCGGCAGCGGATCCGGCACCAGATT CACCCGTACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAAGTGTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGGCGCTCCAGCGGTGTTCATCTTCCCCCAGCGCAGCAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAAGGTGGCAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTCAGACCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13761		
SEQ ID NO: 262 (Kabat)	HCDR1	QTWVA
SEQ ID NO: 263 (Kabat)	HCDR2	IIYPGQSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 264 (Kabat)	HCDR3	VIIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 265 (Chodhia)	HCDR1	GYSFTQT
SEQ ID NO: 266 (Chodhia)	HCDR2	YPGQSD

[0161]

SEQ ID NO: 267 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 268 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 269 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 270 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 271 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 272 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 273 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 274	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKKGSGYSFTQTWVAWVRQMPGKGLEWMGHIYPG QSDTIYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHHIQPPSAWSY NAMDVWGQGTILTVSS
SEQ ID NO: 275	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGGQTKVEIK CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTCAGACCTGGGTTGC TTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGCTCAGAGTGGATGGGCATCATCTACC CGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAT AGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAG CGAGCGATACCGCATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCAAAGCACCTGGTGACT GTAGCTCA
SEQ ID NO: 276	DNA VH	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGCTCTATTCTACTTACCTGAACCTGGT ACGAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAAC CTGCAAAGCGGGCTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTT CACCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACCTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 277	DNA VL	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKKGSGYSFTQTWVAWVRQMPGKGLEWMGHIYPG QSDTIYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHHIQPPSAWSY NAMDVWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALISGVHHPAFLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTIYICNVNHPKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHITCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVYSVLTVHLQDVLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 278	重链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGGQTKVEIKRTVAAPS VFIPPSDEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 279	轻链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTCAGACCTGGGTTGC TTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGCTCAGAGTGGATGGGCATCATCTACC CGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAT AGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAG CGAGCGATACCGCATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCAAAGCACCTGGTGACT GTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTTGGCAACCTCTCTC CAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCTCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACCTCAGGCGCCCTGACCAAGCGCG TGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCT TGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGG GACCGTCACTTCTCTTCCCTTCCCTCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAAGACCCTG AGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATAAGCCAAAGC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGTGTGTCAGCGTCTCT ACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCGGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGTGCTCAAGGCTTCTATCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGAC CACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCATGCTCCCGTAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGG GTAAA
SEQ ID NO: 280	DNA 重链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGCTCTATTCTACTTACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAAC
SEQ ID NO: 281	DNA 轻链	

[0162]

		CTGCAAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTTCACCCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACCTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAACCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCCAACA GCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
MOR13762		
SEQ ID NO: 282 (Kabat)	HCDR1	NTWVA
SEQ ID NO: 283 (Kabat)	HCDR2	IIYPGQSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 284 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 285 (Chothia)	HCDR1	GYSFTNT
SEQ ID NO: 286 (Chothia)	HCDR2	YPGQSD
SEQ ID NO: 287 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 288 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 289 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 290 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 291 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 292 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 293 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 294	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNTWVAVVRQMPGKGLEWMGHIIYPGQSDTIYSPSFQGVVTSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGTILVTVSS
SEQ ID NO: 295	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSISTYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 296	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACACCTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCCTCAGTGGATGGGCATCATCTACC CGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAITAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGTCTGCTTGCTTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCAAAGGCACCCCTGGTGACT GTTAGCTCA
SEQ ID NO: 297	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAACCTGCAAAGCGGCGGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACCTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 298	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNTWVAVVRQMPGKGLEWMGHIIYPGQSDTIYSPSFQGVVTSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTPEAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLIIDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 299	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSISTYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRFAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 300	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGACAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACACCTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCCTCAGTGGATGGGCATCATCTACC CGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAITAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGTCTGCTTGCTTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCAAAGGCACCCCTGGTGACT GTTAGCTAGCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTCGGACCCCTCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACCTAGCGGCCCTGACCAGCGGCG

[0163]

		TGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT TGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGG GACCGTCACTTCTCTCTCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTG AGGTCAAGTTCAAC1GGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCTAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTACAGCTCTC ACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG GTAAA
SEQ ID NO: 301	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTCTAAC CTGCAAAGCGGGGTGCGGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCAGCGATT CACCTTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACCTGTTCACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13763		
SEQ ID NO: 302 (Kabat)	HCDR1	SYWVA
SEQ ID NO: 303 (Kabat)	HCDR2	IIYPGQSDIIYSPSPQGG
SEQ ID NO: 304 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 305 (Chothia)	HCDR1	GYSFTSY
SEQ ID NO: 306 (Chothia)	HCDR2	YPGQSD
SEQ ID NO: 307 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 308 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 309 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 310 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 311 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 312 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 313 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 314	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWVAWVRQMPGKGLEWMGIIYPG QSDTIYSPSFQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 315	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQOKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
SEQ ID NO: 316	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTACTGGGTGTCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAITA GCGCGGATAAAAGCAATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCAGCTGAAAAGC GAGCGATACCGCGATGATATTTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 317	DNA VL	GAIAITCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTCTAAC CTGCAAAGCGGGGTGCGGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCAGCCGATT CACCTTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACCTGTTCACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 318	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWVAWVRQMPGKGLEWMGIIYPG QSDTIYSPSFQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT

[0164]

		VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKHTHTPCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVYS IHEDPEVKINWYVDGVEVIINAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 319	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSTRFSGSGGTDFLTITSSLPQEDFATYYCQQSITELFTFGQGTGKVEIKRTVAAPS YFIPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSITYSLSSITLISKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 320	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTACTGGTTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATGCGCGCGTGTTCATATCATCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGGCACCTTGGTGAATG TTAGCTCAGCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTCGGCACCTCTCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGCCCTCTGACCAGCGCGGT GCACACCTTCCCCGGTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGCTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAATCACACATGCCACCGTGCCAGCAGCTGAACTCTCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCTCA CCGTCTTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCTATCAGAAAAACCACTTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCA CGCTTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 321	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAACTATTAATCTTCGGTGTCTCTAAC CTGCAAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACTGTTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCCAAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAAGGCCCTGTCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13765		
SEQ ID NO: 322 (Kabat)	HCDR1	GSWVA
SEQ ID NO: 323 (Kabat)	HCDR2	IHYPGTSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 324 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 325 (Chothia)	HCDR1	GYSFTGS
SEQ ID NO: 326 (Chothia)	HCDR2	YPGTSD
SEQ ID NO: 327 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 328 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 329 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 330 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 331 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 332 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 333 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 334	VII	QVQLVQSGAFVKKPGESLKISKKGSGYSFTGSWVAWVRQMPGKGLEWFMGIYPG TSDTIYSPSFQGGVTSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARVHIIQPPSAWSYN AMDVWGQGLTVTVSS

[0165]

SEQ ID NO: 335	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSISTYLNWYQQKPKGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
SEQ ID NO: 336	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTGGCAGCTGGGTTGC TTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACC CGGTACACGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT AGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAG CGAGCGATACCGGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACT GTAGCTCA
SEQ ID NO: 337	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCCTCTAAC CTGCAAAGCGGGCTGCCGAGCCGCTTATAGCGCAGCGGATCCGGCACCATT CACCTTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 338	重链	QVQLVQSGAEVKKPESLKISKSGSYFTGSWVAWVRQMPGKGLEWMGHIIYPG TSDTIYSPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARVHIQPPSAWSYN AMDVWGQGTILVTYSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGLCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQYICNVNHPKSPNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTIVLHQLDNLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 339	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSISTYLNWYQQKPKGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPS VFIFPPSDFLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQFSVTEQDS KDSYSTLSLSTLTKADYERHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 340	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTGGCAGCTGGGTTGC TTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACC CGGTACACGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT AGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAG CGAGCGATACCGGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACT GTAGCTCAGCTCCACCAAGGGTCCATCGGCTTCCCTTGGCACCTTCCCTC CAAGAGCACCTTGGGGGCAAGCGGCGCTGGGCTGCTGCTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAGCGGCG TGACACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCGAAAATCT TGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTCGGGGG GACCGTCACTTCTCTCTCCCCCAAAACCAAGGACACCGCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGCAAGACCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCT ACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCACAGTCT CCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCGGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG ACATCGCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGAC CAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCAACACCACTACACGCAAGAAGAGCCCTCTCCCTGCTCCGG GTAAA
SEQ ID NO: 341	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCAGGACCGCTTATAGCGGCAAGCGATCCGGCACCATT CACCTTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCATGAACTGTTCACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCAACCGCAGCGTGGTGTGCTGTGTAACAACCTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGACAGAGCGCAACA GCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCGTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13766		
SEQ ID NO: 342 (Kabat)	HCDR1	TTWVA
SEQ ID NO: 343 (Kabat)	HCDR2	IIYPGSSDIYSPSFQG
SEQ ID NO: 344 (Kabat)	HCDR3	VHIQPPSAWSYNAMDV

[0166]

SEQ ID NO: 345 (Chothia)	HCDR1	GYSFTTT
SEQ ID NO: 346 (Chothia)	HCDR2	YPGSSD
SEQ ID NO: 347 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 348 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 349 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 350 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 351 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 352 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 353 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 354	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTTWVAWVRQMPGKGLEWMGIHYPG SSDTIYSPSFQGGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYN AMDVWGQGTILVTVSS
SEQ ID NO: 355	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPQEDFATYYCQQSITELFTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 356	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTGGGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCATGTATATTTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGGTC TGCTTGCTTACAAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCACCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 357	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTAACCTGAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACCTACCTGAACCTGGT ACCAAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCAATTT CACCTTGACCAATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACCTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 358	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTTWVAWVRQMPGKGLEWMGIHYPG SSDTIYSPSFQGGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYN AMDVWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVQDYFPPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVD KRVEPKSCDKHTHTCPPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 359	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPQEDFATYYCQQSITELFTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIEPPSDFQLKSGTASVYCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSLSSLTLSKADYEKHKIYACEVTHIQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 360	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTGGGTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTAGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCATGTATATTTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGGTC TGCTTGCTTACAAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCACCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCTC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGGCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCT GCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCTATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGA GGTCAAGTTCACCTGTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCTCA CCGTCTCTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCTTCCCCATCCGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCGTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCTCCGTATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGACAGAGGCTCTCCCTGTCTCCGGGT

[0167]

		AAA
SEQ ID NO: 361	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTT CACCTTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCATTGAACCTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCCCTGTCACGCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13767		
SEQ ID NO: 362 (Kabat)	HCDR1	TSWVA
SEQ ID NO: 363 (Kabat)	HCDR2	IIYPGQSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 364 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 365 (Chothia)	HCDR1	GYSFTTS
SEQ ID NO: 366 (Chothia)	HCDR2	YPGQSD
SEQ ID NO: 367 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 368 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 369 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 370 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 371 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 372 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 373 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 374	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTSWVAWVRQMPGKGLEWMGHIIYPG QSDTIYSPSFQGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGTILVTYSS
SEQ ID NO: 375	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGTIDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
SEQ ID NO: 376	DNA VH	CAGGTGCAATTTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTGGGTGTC TTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACC CGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT AGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAG CGAGCGATACCGCATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGT CTGCTTGGTCTTACAAACGCTATGGAATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTACT GTTAGCTCA
SEQ ID NO: 377	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTT CACCTTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCATTGAACCTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 378	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTSWVAWVRQMPGKGLEWMGHIIYPG QSDTIYSPSFQGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGTILVTYSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGLVLDYFEPVPT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DAIEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH FALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 379	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGTIDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSTLSLITLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 380	DNA 重链	CAGGTGCAATTTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTGGGTGTC TTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACC CGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT AGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAG

[0168]

		CGAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACT GTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCTCCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGGGAACTCAGGCGCCCTGACCAAGCGCG TGACACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTIGAGCCCAAAATC TGTGACAAAACCTACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTC ACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAAACCAATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTATCCAGCG ACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG GTAAA
SEQ ID NO: 381	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CAGCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTAATGCCA GCACTCTATCACTGAACGTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCACGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13768		
SEQ ID NO: 382 (Kabat)	HCDR1	SSWVA
SEQ ID NO: 383 (Kabat)	HCDR2	IIYPGQSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 384 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 385 (Chothia)	HCDR1	GYSFTSS
SEQ ID NO: 386 (Chothia)	HCDR2	YPGQSD
SEQ ID NO: 387 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 388 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 389 (Kabat)	LCDR2	GASNLOS
SEQ ID NO: 390 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 391 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 392 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 393 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 394	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTSSWVAWVRQMPKGLEWMGHYPG QSDTIYSPSFQGVVISADKISITAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 395	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 396	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTCATGGGTGTCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTCAGGGCCAGGTGACCAITA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTG TAGCTCA
SEQ ID NO: 397	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CAGCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA

[0169]

		GCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 398	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTSSWVAVVRQMPGKGLEWMGHYPG QSDTIYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGTILVTYSSASTKGPSVTPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNYHQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 399	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQISITFLNHWYQQKPGKAPKLLIFGASNLQS GVPSTRFSGSGSTDEFTLTISSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYISLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 400	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTCATGGGTTCCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAAGGCTCGAGTGGATGGCCATCATGTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAAGC GAGCGATACCGCATGTATTATGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTTGGTGAATC TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGCTCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCTCTCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCGACAGCGGCCCTGGGCTGGCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGCGCCTGACAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTT AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTTGA GGTCAAGTTCACACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATAAGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCTCA CCGTCTGCAACGAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCTTCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGCGAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCAACAACCTACACGCAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 401	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAAGTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAAC CTGCAAAAGCGCGGTGCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGGATT CACCCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGACAAACGCCCTGCAAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13867		
SEQ ID NO: 402 (Kabat)	HCDR1	NYWIA
SEQ ID NO: 403 (Kabat)	HCDR2	IIYPGQSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 404 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 405 (Chothia)	HCDR1	GYSFSNY
SEQ ID NO: 406 (Chothia)	HCDR2	YPGQSD
SEQ ID NO: 407 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 408 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 409 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 410 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 411 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 412 (Chothia)	LCDR2	GAS

[0170]

SEQ ID NO: 413 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 414	VH	QVQLVQSGAEVKKPGE _{SL} KISK _{SG} SY _S SNY _W IAWV _R QMPGK _{GL} EW _M GHI _Y PG QSDTI _Y SP _S FQ _Q VTISADK _S ISTAY _L QW _{SS} LKASDTAM _Y YCARV _{III} QPPSAWS _Y NAMDV _W GQGT _{LT} VT _Y SS
SEQ ID NO: 415	VL	DIQMTQSPSSLSASV _G DRVTITCRASQ _S SIST _Y LNW _Y QQKPGKAP _K LLIFGASNLQ _S GVPSRF _S SGSG _{SD} FTLT _{IS} LQPEDFAT _Y YCQ _Q SITEL _F TFGQGT _K VEIK
SEQ ID NO: 416	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGA _{AAAA} ACCGGGCGAAAGC CTGAAATAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCAGCTTTT _{CAGGGCC} AGGTGACCA _{TTA} GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 417	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCA _{TT} TACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAAC _{TGGT} ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCAAC CTGCAAAGCGGCGTGGCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCCGATTT CACCC _{TGACCA} TTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTAATGCCA GCAGTCTATCACTGAAC _{TGTT} ACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 418	重链	QVQLVQSGAEVKKPGE _{SL} KISK _{SG} SY _S SNY _W IAWV _R QMPGK _{GL} EW _M GHI _Y PG QSDTI _Y SP _S FQ _Q VTISADK _S ISTAY _L QW _{SS} LKASDTAM _Y YCARV _{III} QPPSAWS _Y NAMDV _W GQGT _{LT} VT _Y SSASTK _{GP} SV _{EP} LAPSSK _{ST} SGGTAALGCLV _{KDY} PEP _{VT} YSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV _{PSS} SLGTQ _{TY} ICNVN _{HKPS} NTK _V DKRVEPK _{CDK} THCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK _{DTLM} SRTE _{PEV} TCVVD _{VS} HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT _{VLH} QDWL _{NG} KEY KCKVSNKALPAPIEK _{TISKAK} QPREPQVY _{TLPP} SREEMTK _{NQV} SLTCLV _{KGF} YPS DIAVEWES _{NGPEN} NYK _{ITPP} VLDSDGSHFLY _{SKLT} VDKSRWQ _{QGN} V _{SC} SV _{MH} EALHNHY _{TQKSL} SLSPGK
SEQ ID NO: 419	轻链	DIQMTQSPSSLSASV _G DRVTITCRASQ _S SIST _Y LNW _Y QQKPGKAP _K LLIFGASNLQ _S GVPSRF _S SGSG _{SD} FTLT _{IS} LQPEDFAT _Y YCQ _Q SITEL _F TFGQGT _K VEIK _{RTVA} APS VFIFPPSDFQLKSGTASV _{CL} LN _{FP} YPRFAKVQ _{WKVD} NALQ _{SGNSQ} SVTFQ _{DS} KDSTYLS _{STL} ILSKADY _{EKH} VYACEV _{TH} QGLSSP _{VTK} SE _{NR} GEC CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGA _{AAAA} ACCGGGCGAAAGC CTGAAATAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCAGCTTTT _{CAGGGCC} AGGTGACCA _{TTA} GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGCTTCCCCCTGGCACCCCTCC _{TCC} AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAC _T CAGGCGCCCTGACCAAGCGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAAGCC _{CAGCA} ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAA _{AACT} CACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAC _{TCT} GGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCTCCCC _{AAAA} CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC _{TGA} GGTCAAGTTCAACTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG _{GACA} AAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCA CCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTC CAACAAAGCCC _{TCC} AGCCCC _{AT} CGAGAA _{AA} CCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAA _{AACT} TACAAGACCA CGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCTCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 420	DNA 重链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCA _{TT} TACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAAC _{TGGT} ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCCTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGGCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCCGATTT CACCC _{TGACCA} TTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTAATGCCA GCAGTCTATCACTGAAC _{TGTT} ACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGAGCGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAAC _{TT} TACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGACAAAGGTGACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCCGTGACAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
SEQ ID NO: 421	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCA _{TT} TACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAAC _{TGGT} ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCCTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGGCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCCGATTT CACCC _{TGACCA} TTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTAATGCCA GCAGTCTATCACTGAAC _{TGTT} ACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGAGCGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAAC _{TT} TACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGACAAAGGTGACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCCGTGACAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT

[0171]

MOR13868		
SEQ ID NO: 422 (Kabat)	HCDR1	NYWIA
SEQ ID NO: 423 (Kabat)	HCDR2	IYPGLSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 424 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 425 (Chothia)	HCDR1	GYSFSNY
SEQ ID NO: 426 (Chothia)	HCDR2	YPGLSD
SEQ ID NO: 427 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 428 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 429 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 430 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 431 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 432 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 433 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 434	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKKGSGYSFSNYWIAWVRQMPGKGLEWMGHIYPGLSDTIYSPSFQGVITISADKSIAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 435	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 436	DNA VII	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATAATAGCTTCTTAACCTACTGGATCGCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTCTGAGCGACACCAATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAATAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGTATTATGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTCTGCTTGGTCTTACAACCGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 437	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCTGACCAATTACCTGACAGGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAACCTGCAAAAGCGGGCTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTACACCTGACCAATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACGTTCACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA
SEQ ID NO: 438	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKKGSGYSFSNYWIAWVRQMPGKGLEWMGHIYPGLSDTIYSPSFQGVITISADKSIAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVINAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLIIQDWNLCKEYCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYTSPDIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSVMHIALHNHYTQKSLISLSPGK
SEQ ID NO: 439	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 440	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATAATAGCTTCTTAACCTACTGGATCGCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTCTGAGCGACACCAATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAATAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGTATTATGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTCTGCTTGGTCTTACAACCGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTGTTAGCTCAGCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTCTGGCACCTCTCTCCAAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCTTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCAACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCAATCTCCAAAGCCAAAGGG

[0172]

		CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 441	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCCTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGGCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCAGTTT CACCTTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAAGTGTTCACCTTTGGCCAGGGCAGCAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGAACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13869		
SEQ ID NO: 442 (Kabat)	HCDR1	NYWIA
SEQ ID NO: 443 (Kabat)	HCDR2	IIYPGGSDFIYSPSFQG
SEQ ID NO: 444 (Kabat)	HCDR3	VIIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 445 (Chothia)	HCDR1	GYSFNSY
SEQ ID NO: 446 (Chothia)	HCDR2	YPGGSD
SEQ ID NO: 447 (Chothia)	HCDR3	VIIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 448(Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 449 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 450 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 451 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 452 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 453 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 454	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVVRQMPGKGLEWWMGHYPG GSDTIYSPSFQGGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGITLVTVSS
SEQ ID NO: 455	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIFGASNLQS GVPSPRFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 456	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTGGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGGTC TGCTTGTCTTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 457	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCCTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCAGATTT CACCTTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAAGTGTTCACCTTTGGCCAGGGCAGCAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 458	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVVRQMPGKGLEWWMGHYPG GSDTIYSPSFQGGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSCSV MH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 459	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIFGASNLQS GVPSPRFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVYVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0173]

SEQ ID NO: 460	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACC GGCGGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGTC TCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTGGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAITTA GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATATTGCGCGCGTGTTCATATCATCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGAIGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCCTCCACCAAGGGTCCATCGGCTTCCCTTGGCACCCCTCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGC GCCCTGACCAGCGCGT GCACACCTTCCCGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACAAAATCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTCTGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCC GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCA CCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCAACAACCACTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 461	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTCTAAC CTGCAAAGCGCGTGCAGGCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGGATTT CACCTTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATGGCA GCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGCAGCAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13870		
SEQ ID NO: 462 (Kabat)	HCDR1	NYWIA
SEQ ID NO: 463 (Kabat)	HCDR2	IIYPGTSDIYSPSFQG
SEQ ID NO: 464 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 465 (Chothia)	HCDR1	GYSFSNY
SEQ ID NO: 466 (Chothia)	IICDR2	YPGTSD
SEQ ID NO: 467 (Chothia)	IICDR3	VIIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 468 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 469 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 470 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 471 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 472 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 473 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 474	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFSNYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPG TSDTIYSPSFQGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYN AMDVWGQGLTVVSS
SEQ ID NO: 475	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 476	DNA VII	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACC GGCGGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGTC TCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTACCAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAITTA GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATATTGCGCGCGTGTTCATATCATCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGCTCA

[0174]

SEQ ID NO: 477	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAAGTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCAGATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAAGTGTTCACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 478	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFSNYWIAWVRQMPGKGLEWMGIYPG TSDTIYSPSFQGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIQPPSAWSYN AMDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYICNVNHPKSPNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME ALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 479	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSQITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFHPPSDEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 480	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAAGTACTGGATCGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTACCGAGCAGACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGAATACCGGATGATTAITGCGCGCGTGTTCATATCACTACCGCCGCTC TGCTTGCTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCACCCTGGTGACTG TTAGCTCAGCTCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTGTCACCCCTCCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGG ACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCAGCAAGACCTTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCGTCTCA CCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGCTCAAGGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACAAAGACCA CGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCAACAACCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 481	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAAGTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCAGATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAAGTGTTCACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGAGCAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GGGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCCTACAGCCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR13871		
SEQ ID NO: 482 (Kabat)	HCDR1	NYWIA
SEQ ID NO: 483 (Kabat)	HCDR2	IIYPGSSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 484 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 485 (Chothia)	HCDR1	GYSFSNY
SEQ ID NO: 486 (Chothia)	IIICDR2	YPGSSD
SEQ ID NO: 487 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 488 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 489 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS

[0175]

SEQ ID NO: 490 (Kabat)	LCDR3	QQSITELEFT
SEQ ID NO: 491 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 492 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 493 (Chothia)	LCDR3	SITELEFT
SEQ ID NO: 494	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFSNYWIAWYRQMPGKLEWGMHIYPGSSDIYSPSFQGGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGQGTILVTVSS
SEQ ID NO: 495	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIFGASNLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELEFTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 496	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTAGCAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCTGAAAGC GAGCGATAACCGCATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCCACCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 497	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGGCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTT CACCCGTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGGCAGCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACGTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 498	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFSNYWIAWYRQMPGKLEWGMHIYPGSSDIYSPSFQGGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVIINAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLIHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEH ALHNHYTQKLSLSLSPGK
SEQ ID NO: 499	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIFGASNLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELEFTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSLSLTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 500	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGACAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTAGCAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCTGAAAGC GAGCGATAACCGCATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCCACCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCCGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGCTG AATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCTATGATCTCTCC GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTACGCGTCTCA CCGTCTGCAACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCGGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCAACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 501	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTAACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGGCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTT CACCCGTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGGCAGCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACGTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCGGCTCCAGCGGTGTTCTATCTCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGCTGAACAACCTCTACCCCC

[0176]

		GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGCGAGTGT
MOR14535		
SEQ ID NO: 502 (Kabat)	HCDR1	TTWVA
SEQ ID NO: 503 (Kabat)	HCDR2	IIYPGLSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 504 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 505 (Chothia)	HCDR1	GYSFTTF
SEQ ID NO: 506 (Chothia)	HCDR2	YPGLSD
SEQ ID NO: 507 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 508 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 509 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 510 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 511 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 512 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 513 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 514	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTTWVAWVRQMPGKGLEWMGIYPG LSDTIYSPSFQGVYISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARVHIIQPPSAWSYN AMDVWGQGTILVTVSS
SEQ ID NO: 515	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIYGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
SEQ ID NO: 516	DNA VH	GAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTTGGGTGTCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCTGAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATATTCGCGCGGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCA
SEQ ID NO: 517	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTATTAATCTACGGTGTCTCTAAC CTGCAAAGCGGCGTGCAGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCATT CACCTGACCAATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACGTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 518	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTTWVAWVRQMPGKGLEWMGIYPG LSDTIYSPSFQGVYISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARVHIIQPPSAWSYN AMDVWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHCTCPPEPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 519	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGAPKLLIYGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 520	DNA 重链	GAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTTGGGTGTCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCTGAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATATTCGCGCGGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGCTCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGCCTTACACCGCGGT GCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTT AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTCCCGAGCCTGAACCTCTGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTATGATCTCCC

[0177]

		GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGGGTGGTCAGCGTCTCTCA CCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCGTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACAATACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 521	DNA 轻链	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACGGTGTCTTCTAAC CTGCAAAGCGGGCTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCTGAACTGTTTACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT
MOR14536		
SEQ ID NO: 522 (Kabat)	HCDR1	NYWIA
SEQ ID NO: 523 (Kabat)	HCDR2	IIYPGQSDTIYSPSFQG
SEQ ID NO: 524 (Kabat)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 525 (Chothia)	HCDR1	GYSFSNY
SEQ ID NO: 526 (Chothia)	HCDR2	YPGQSD
SEQ ID NO: 527 (Chothia)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
SEQ ID NO: 528 (Kabat)	LCDR1	RASQSISTYLN
SEQ ID NO: 529 (Kabat)	LCDR2	GASNLQS
SEQ ID NO: 530 (Kabat)	LCDR3	QQSITELFT
SEQ ID NO: 531 (Chothia)	LCDR1	SQSISTY
SEQ ID NO: 532 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 533 (Chothia)	LCDR3	SITELF
SEQ ID NO: 534	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIAWVRQMPGKGLEWMGHIIYPG QSDTIYSPSFQGVVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGGTILTVSS
SEQ ID NO: 535	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQQKPKGKAPKLLIYGASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK GAGGTGCAATTGGTGCAAGCGGTGCGGAAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAGGTCGCGAGTGGATGGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTCAGGGCCAGGTGACCAITTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGATATATGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGTCT TGCTTGCTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACTG TTAGTCA
SEQ ID NO: 536	DNA VH	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACGGTGTCTTCTAAC CTGCAAAGCGGGCTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACTGTTCACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 537	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACGGTGTCTTCTAAC CTGCAAAGCGGGCTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACTGTTCACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA AA
SEQ ID NO: 538	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIAWVRQMPGKGLEWMGHIIYPG QSDTIYSPSFQGVVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSY NAMDVWGGTILTVSSASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHITCPPCPAPELLGSPVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH

[0178]

		EALHNHYTQKSLSPGK
SEQ ID NO: 539	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQS GVPSRFSGSGSDFTLTITSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSITYSLSSITLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 540	DNA 重链 + 前导区	GAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAACCAACCGGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCT TGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAGGTCGAGTGGATGGCATCATCTACCC GGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGC GAGCGATACCGCGATGTATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGAGTGTGGGGCCCAAGGCACCTGGTGACTG TTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCCCTCAGGACTCAGGCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTT GTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCTCTGGGGGG ACCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCT GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAAGCCCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCGTCTCTCA CCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCAATCCAAAGCAAGCTCAAC CAGCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCA CGCTTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
SEQ ID NO: 541	DNA 轻链 + 前导区	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATC GCGTGACCAATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAACTATTAATCTACGGTGTCTTAAC CTGCAAAGCGGGCGTGGCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCTGACCAITAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCA GCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCGTGTAACAACCTTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGGCGAGTGT

[0179] 本发明提供特异性结合 HER3 蛋白（例如，人和 / 或食蟹猴 HER3）的抗体，该抗体包含具有 SEQ ID NO: 14、34、54、74、94、114、134、154、174、194、214、234、254、274、294、314、334、354、374、394、414、434、454、474、494、514 和 524 的氨基酸序列的 VH 结构域。在另一方面，本发明提供 HER3 蛋白（例如，人和 / 或食蟹猴 HER3）的抗体，该抗体包含具有 SEQ ID NO: 15、35、55、75、95、115、135、155、175、195、215、235、255、275、295、315、335、355、375、395、415、435、455、475、495、515 和 535 的氨基酸序列的 VL 结构域。本发明还提供特异性结合 HER3 蛋白（例如，人和 / 或食蟹猴 HER3）的抗体，该抗体包含具有表 1 中列出的任一 VH CDR 的氨基酸序列的 VH CDR。尤其是，本发明提供了特异性结合 HER3 蛋白（例如，人和 / 或食蟹猴 HER3）的抗体，该抗体包含（或备选地由下述组成）1、2、3、4、5 或更多个具有表 1 中列出的任意 VH CDR 的氨基酸序列的 VH CDR。

[0180] 本发明的其他抗体包括已突变的氨基酸，但在 CDR 区中与表 1 中所述序列所示的 CDR 区具有至少 50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性。在一些实施方案中，其包括突变的氨基酸序列，其中在与表 1 所述序列所示的 CDR 区相比时，CDR 区中已突变了不超过 1、2、3、4 或 5 个氨基酸，但仍然维持其对原始抗体表位的特异性。

[0181] 本发明的其他抗体包括已突变的氨基酸，但在构架区中与表 1 所述序列所示的构

架区具有至少 50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性。在一些实施方案中,其包括突变的氨基酸序列,其中在与表 1 所述序列所示的构架区相比时,构架区中已突变了不超过 1、2、3、4、5、6 或 7 个氨基酸,但仍然维持其对原始抗体表位的特异性。本发明还提供核酸序列,其编码特异性结合 HER3 蛋白(例如,人和 / 或食蟹猴 HER3)的抗体的 VH、VL、全长重链和全长轻链。

[0182] 本发明的其他抗体包括下述抗体,其中氨基酸或编码氨基酸的核酸已突变,但与表 1 中所述序列具有至少 50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性。在一些实施方案中,其包括突变的氨基酸序列,其中在与表 1 所述序列所示的可变区相比时,可变区中已突变了不多于 1、2、3、4 或 5 个氨基酸,但保留基本相同的治疗活性。

[0183] 因为这些抗体或其片段中的每一个都可结合 HER3,可“混合和匹配”VH、VL、全长轻链和全长重链序列(氨基酸序列和编码氨基酸序列的核苷酸序列)来产生本发明的其他 HER3 抗体。可用本领域公知的结合测定(例如 ELISA 和在实施例章节中描述的其他测定)测试此类“混合和匹配”的 HER3 抗体。在混合和匹配这些链时,应当用结构相似的 VH 序列替换来自具体 VH/VL 配对的 VH 序列。同样地,应当用结构相似的全长重链序列替换来自具体全长重链 / 全长轻链配对的全长重链序列。同样地,应当用结构相似的 VL 序列替换来自具体 VH/VL 配对的 VL 序列。同样地,应当用结构相似的全长轻链序列替换来自具体全长重链 / 全长轻链配对的全长轻链序列。

[0184] 因此,在一方面,本发明提供分离的单克隆抗体或其片段,其具有:包含选自 SEQ ID NO:14、34、54、74、94、114、134、154、174、194、214、234、254、274、294、314、334、354、374、394、414、434、454、474、494、514 和 524 的氨基酸序列的 VH;和包含选自 SEQ ID NOs:15、35、55、75、95、115、135、155、175、195、215、235、255、275、295、315、335、355、375、395、415、435、455、475、495、515 和 535 的氨基酸序列的 VL;其中该抗体特异性结合 HER3(例如,人和 / 或食蟹猴)。

[0185] 在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:14 的 VH 和 SEQ ID NO:15 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:34 的 VH 和 SEQ ID NO:35 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:54 的 VH 和 SEQ ID NO:55 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:74 的 VH 和 SEQ ID NO:75 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:94 的 VH 和 SEQ ID NO:95 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:114 的 VH 和 SEQ ID NO:115 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:134 的 VH 和 SEQ ID NO:135 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:154 的 VH 和 SEQ ID NO:155 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:174 的 VH 和 SEQ ID NO:175 的 VL。

[0186] 在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:194 的 VH 和 SEQ ID NO:195 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:214 的 VH 和 SEQ ID NO:215 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:234 的 VH 和 SEQ ID NO:235 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:254 的 VH 和 SEQ ID NO:255 的 VL。

[0187] 在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:274 的 VH 和 SEQ ID NO:275 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:294 的 VH 和 SEQ ID NO:295

的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:314 的 VH 和 SEQ ID NO:315 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:334 的 VH 和 SEQ ID NO:335 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:354 的 VH 和 SEQ ID NO:355 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:374 的 VH 和 SEQ ID NO:375 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:394 的 VH 和 SEQ ID NO:395 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:414 的 VH 和 SEQ ID NO:415 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:434 的 VH 和 SEQ ID NO:435 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:454 的 VH 和 SEQ ID NO:455 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:474 的 VH 和 SEQ ID NO:475 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:494 的 VH 和 SEQ ID NO:495 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:514 的 VH 和 SEQ ID NO:515 的 VL。在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含 SEQ ID NO:534 的 VH 和 SEQ ID NO:535 的 VL。

[0188] 在另一方面,本发明提供结合 HER3 抗体,其包含表 1 所述的重链和轻链 CDR1、CDR2 和 CDR3,或其组合。用 Kabat 系统 (Kabat 等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U. S. Department of Health and Human Services, NIH 公开号 91-3242 ;Chothia 等人, (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917 ;Chothia 等人, (1989) Nature 342:877-883 ;和 Al-Lazikani 等人, (1997) J. Mol. Biol. 273, 927-948) 描述 CDR 区。因此,在一个实施方案中,该抗体或其片段包含:重链可变区抗体序列,其具有选自 SEQ ID NO:2、22、42、62、82、102、122、142、162、182、202、222、242、262、282、302、322、342、362、382、402、422、442、462、482、502 和 522 的 CDR1 序列,选自 SEQ ID NO:3、23、43、63、83、103、123、143、163、183、203、223、243、263、283、303、323、343、363、383、403、423、443、463、483、503 和 523 的 CDR2 序列,和 / 或选自 SEQ ID NO:4、24、44、64、84、104、124、144、164、184、204、224、244、264、284、304、324、344、364、384、404、424、444、464、484、504 和 524 的 CDR3 序列;轻链可变区抗体序列,其具有选自 SEQ ID NO:8、28、48、68、88、108、128、148、168、188、208、228、248、268、288、308、328、348、368、388、408、428、448、468、488、508 和 528 的 CDR1 序列,选自 SEQ ID NO:9、29、49、69、89、109、129、149、169、189、209、229、249、269、289、309、329、349、369、389、409、429、449、469、489、509 和 529 的 CDR2 序列,和 / 或选自 SEQ ID NO:10、30、50、70、90、110、130、150、170、190、210、230、250、270、290、310、330、350、370、390、410、430、450、470、490、510 和 530 的 CDR3 序列;其中该抗体或其片段结合 HER3 的结构域 2。

[0189] 在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含:SEQ ID NO:502 的重链可变区 CDR1 ; SEQ ID NO:503 的重链可变区 CDR2 ;SEQ ID NO:504 的重链可变区 CDR3 ;SEQ ID NO:508 的轻链可变区 CDR1 ;SEQ ID NO:509 的轻链可变区 CDR2 ;和 SEQ ID NO:510 的轻链可变区 CDR3。

[0190] 在具体实施方案中,结合 HER3 的抗体包含:SEQ ID NO:522 的重链可变区 CDR1 ; SEQ ID NO:523 的重链可变区 CDR2 ;SEQ ID NO:524 的重链可变区 CDR3 ;SEQ ID NO:528 的轻链可变区 CDR1 ;SEQ ID NO:529 的轻链可变区 CDR2 ;和 SEQ ID NO:530 的轻链可变区 CDR3。

[0191] 本文所用的人抗体包含“产生自”或“衍生自”特定种系序列的重链或轻链可变区

或全长重链或轻链,如果抗体的可变区或全长链获自使用人种系免疫球蛋白基因的系统的。此类系统包括用目的抗原免疫携带人免疫球蛋白基因的转基因小鼠或用目的抗原筛选在噬菌体上展示的人免疫球蛋白基因文库。例如可通过比较人抗体的氨基酸序列与人种系免疫球蛋白的氨基酸序列,并选择与人抗体的序列在序列上最相近(即最高%同一性)的人种系免疫球蛋白序列来鉴定“产生自”或“衍生自”人种系免疫球蛋白序列的人抗体。“产生自”或“衍生自”特定人种系免疫球蛋白序列的人抗体可含有较之种系序列的氨基酸差异,例如由天然存在的体细胞突变或刻意引入定点突变引起的氨基酸差异。然而,在 VH 或 VL 构架区中,所选人抗体在氨基酸序列上通常与人种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列具有至少 90%的同一性,并含有这样的氨基酸残基,在与其他物种的种系免疫球蛋白氨基酸序列(例如,鼠种系序列)比较时,该氨基酸残基将人抗体鉴定为人的。在某些情况下,人抗体在氨基酸序列上与种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列具有至少 50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%的同一性。通常,重组人抗体与人种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列在 VH 或 VL 构架区中具有不多于 10 个氨基酸的差异。在某些情况下,人抗体与种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列具有不多于 5 个,或甚至不多于 4、3、2 或 1 个氨基酸的差异。

[0192] 本文公开的抗体可以是单链抗体、双抗体、结构域抗体、纳米抗体和单抗体(unibody)的衍生物。“单链抗体”(scFv)由包含与 VH 结构域相连的 VL 结构域的单条多肽链组成,其中 VL 结构域和 VH 结构域配对形成单价分子。可根据本领域公知的方法制备单链抗体(见例如,Bird 等人,(1988)Science242:423-426 和 Huston 等人,(1988)Proc. Natl. Acad. Sci. USA85:5879-5883)。“双抗体”由两条链组成,每条链包含在同一多肽链上通过短肽接头连接的重链可变区和轻链可变区,其中同一链上的两个区域不彼此配对,而是与另一条链上的互补结构域配对形成双特异性分子。制备双抗体的方法是本领域公知的(见例如,Holliger 等人,(1993)Proc. Natl. Acad. Sci. USA90:6444-6448 和 Poljak 等人,(1994)Structure2:1121-1123)。结构域抗体(dAb)是抗体的小的功能性结合单位,对应抗体的重链或轻链的可变区。结构域抗体在细菌、酵母和哺乳动物细胞系统中良好表达。结构域抗体及其产生方法的进一步细节是本领域公知的(见例如,美国专利号 6,291,158 ;6,582,915 ;6,593,081 ;6,172,197 ;6,696,245 ;欧洲专利 0368684&0616640 ;W005/035572、W004/101790、W004/081026、W004/058821、W004/003019 和 W003/002609。纳米抗体衍生自抗体的重链。纳米抗体通常包含单个可变结构域和 2 个恒定结构域(CH2 和 CH3),并保留原始抗体的抗原结合能力。可通过本领域公知的方法制备纳米抗体(见例如,美国专利号 6,765,087、美国专利号 6,838,254、W006/079372)。单抗体由 IgG4 抗体的一条轻链和一条重链组成。可通过去除 IgG4 抗体的铰链区制备单抗体。单抗体及其制备方法的进一步细节可见 W02007/059782。

[0193] 同源抗体

[0194] 在另一实施方案中,本发明提供包含与表 1 中所述的序列同源的氨基酸序列的抗体或其片段,并且该抗体结合 HER3 蛋白(例如,人和/或食蟹猴 HER3),并保留表 1 中所述的那些抗体的期望的功能特性。

[0195] 例如,本发明提供包含重链可变区和轻链可变区的分离的单克隆抗体(或其功能片段),其中该重链可变区包含与选自 SEQ ID NO:14、34、54、74、94、114、134、154、174、194、

214、234、254、274、294、314、334、354、374、394、414、434、454、474、494、514 和 524 的氨基酸序列至少 80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一的氨基酸序列；该轻链可变区包含与选自 SEQ ID NO: 14、34、54、74、94、114、134、154、174、194、214、234、254、274、294、314、334、354、374、394、414、434、454、474、494、514 和 524 的氨基酸序列至少 80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一的氨基酸序列；其中该抗体结合 HER3（例如，人和 / 或食蟹猴 HER3），并抑制 HER3 的信号发放活性，该活性可在磷酸化测定或 HER 信号发放的其他测量方法（例如，实施例描述的磷酸 -HER3 测定、磷酸 -Akt 测定、细胞增殖和配体阻断测定）中测量。在本发明的范围内也包括可变重链和轻链的亲本核苷酸序列；及为在哺乳细胞中表达而优化的全长重链和轻链序列。本发明的其他抗体包括已突变的氨基酸或核酸，但与上述序列具有至少 60、70、80、90、95、98 或 99% 百分比同一性。在一些实施方案中，其包括突变的氨基酸序列，其中在与上述序列所示的可变区相比时，已通过氨基酸缺失、插入或替换突变了可变区中的不超过 1、2、3、4 或 5 个氨基酸。

[0196] 在其他实施方案中，VH 和 / 或 VL 氨基酸序列可以与表 1 中所示的序列具有 50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性。在其他实施方案中，VH 和 / 或 VL 氨基酸序列可以相同，只是在不超过 1、2、3、4 或 5 个氨基酸位置处具有氨基酸替换。可通过诱变（例如定点诱变或 PCR 介导诱变）获得这样的抗体，该抗体具有与表 1 中所述抗体的 VH 和 VL 区具有高（即 80% 或更高）同一性的 VH 和 VL 区，然后用本文所述的功能测定法测试所编码的经改变的抗体的保留的功能。

[0197] 在其他实施方案中，重链和 / 或轻链可变区核苷酸序列与上文所示的序列具有 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性。

[0198] 本文所用的两条序列之间的“百分比同一性”是该序列共有的相同位置数的函数（即 % 同一性等于相同位置数 / 位置总数 x100），其中考虑空位数和每一空位的长度，需要引入该空位用于两条序列的最佳比对。如下文非限制性实施例所述，可用数学算法实现两条序列之间序列的比较和百分比同一性的确定。

[0199] 此外或备选地，本发明的蛋白质序列可进一步用作“查询序列”来针对公共数据库进行搜索，例如以鉴定相关序列。例如，可用 Altschul 等，(1990) J. Mol. Biol. 215:403-10 的 BLAST 程序（版本 2.0）进行此类搜索。

[0200] 具有保守修饰的抗体

[0201] 在某些实施方案中，本发明的抗体具有包含 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列的重链可变区及包含 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列的轻链可变区，其中一个或更多这些 CDR 序列具有基于本文所述抗体指明的氨基酸序列或其保守修饰，并且其中该抗体保留本发明 HER3 抗体的期望的功能特性。

[0202] 因此，本发明提供分离的 HER3 单克隆抗体或其片段，其由包含 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列的重链可变区及包含 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列的轻链可变区组成，其中：重链可变区 CDR1 氨基酸序列选自 SEQ ID NO: 2、22、42、62、82、102、122、142、162、182、202、222、242、262、282、302、322、342、362、382、402、422、442、462、482、502 和 522，及其保守修饰；重链可变区 CDR2 氨基酸序列选自 SEQ ID NO: 3、23、43、63、83、103、123、143、163、183、203、223、243、263、283、303、323、343、363、383、403、423、443、463、483、503 和 523，及其保守修饰；重链可变区 CDR3 氨基酸序列选自 SEQ ID NO: 4、24、44、64、84、104、124、144、164、184、204、

224、244、264、284、304、324、344、364、384、404、424、444、464、484、504 和 524, 及其保守修饰;轻链可变区 CDR1 氨基酸序列选自 SEQ ID NO:8、28、48、68、88、108、128、148、168、188、208、228、248、268、288、308、328、348、368、388、408、428、448、468、488、508 和 528, 及其保守修饰;轻链可变区 CDR2 氨基酸序列选自 SEQ ID NO:9、29、49、69、89、109、129、149、169、189、209、229、249、269、289、309、329、349、369、389、409、429、449、469、489、509 和 529, 及其保守修饰;轻链可变区 CDR3 氨基酸序列选自 SEQ ID NO:10、30、50、70、90、110、130、150、170、190、210、230、250、270、290、310、330、350、370、390、410、430、450、470、490、510 和 530, 及其保守修饰;该抗体或其片段特异性结合 HER3, 并通过抑制 HER3 信号传导途径来抑制 HER3 活性, 该活性可在磷酸化测定或 HER 信号发放的其他测量方法(例如, 实施例中所描述的磷酸-HER3 测定、磷酸-Akt 测定、细胞增殖和配体阻断测定)中测量。

[0203] 结合相同表位的抗体

[0204] 本发明提供与表位相互作用(例如通过结合、位阻、稳定化/去稳定化、空间分布)的抗体, 该表位和与表 1 中所述的 HER3 抗体所相互作用的表位相同。因此可基于它们在 HER3 结合测定中与本发明的其他抗体交叉竞争(例如以统计学上显著的方式竞争性抑制结合)的能力鉴定其他抗体。测试抗体抑制本发明的抗体与 HER3 蛋白(例如, 人和/或食蟹猴 HER3)结合的能力证明该测试抗体可与该抗体竞争结合 HER3;根据非限制性理论, 这种抗体可以和与其竞争的抗体结合 HER3 蛋白上相同或相关(例如, 结构上相似或空间上接近)的表位。在某实施方案中, 与本发明抗体结合 HER3 上相同的表位的抗体是人单克隆抗体。可按本文所述制备并分离此类人单克隆抗体。

[0205] 在一个实施方案中, 该抗体或其片段结合 HER3 的结构域 2 来维持 HER3 处于防止暴露于结构域 2 中存在的二聚化环的构象。这阻止了与其他家族成员, 例如 DER1、DER2 和 DER4 的杂二聚化。该抗体或其片段抑制配体依赖性和非配体依赖性 HER3 信号转导二者。

[0206] 在另一个实施方案中, 该抗体或其片段结合 HER3 的结构域 2 但不阻断 HER3 配体(例如神经调节蛋白)的同时结合。尽管不需要提供理论, 该抗体或其片段结合 HER3 的结构域 2, 维持 HER3 处于不阻断 HER3 上的配体结合位点是可能的。因此, HER3 配体(例如, 神经调节蛋白)能够与抗体或其片段同时结合 HER3。

[0207] 本发明的抗体或其片段抑制 HER3 的配体依赖性和非依赖性激活二者而不阻止配体结合。基于以下原因认为这是有利的:

[0208] (i) 相比靶向单种 HER3 激活机制(即配体依赖性或非配体依赖性)的抗体, 治疗性抗体将在广谱肿瘤中具有临床用途, 因为不同的肿瘤类型受各自的机制驱动。

[0209] (ii) 治疗性抗体将在同时涉及两种 HER3 激活机制的肿瘤类型中有效。靶向单种 HER3 激活机制(即配体依赖性或非配体依赖性)的抗体将在这些肿瘤类型中展示低效力或无效力。

[0210] (iii) 抑制 HER3 的配体依赖性激活而不阻止配体结合的抗体的效力受增加的配体浓度的不良影响的可能性较低。这将转化为在由极高浓度 HER3 配体驱动的肿瘤类型中的增加的效力, 或在抗性由 HER3 配体的上调介导时减小的药物抗性倾向。

[0211] (iv) 通过稳定失活形式来抑制 HER3 激活的抗体将不易产生由 HER3 激活的备选机制驱动的药物抗性。

[0212] 因此, 本发明的抗体可用于治疗现有治疗性抗体临床无效的病症。

[0213] 改造和修饰的抗体

[0214] 还可具有具有一个或更多本文所示 VH 和 / 或 VL 序列的抗体作为起始材料来制备本发明的抗体,以改造修饰的抗体,该修饰的抗体可以具有从起始抗体改变的性质。可通过修饰一个或两个可变区(即 VH 和 / 或 VL)内,例如一个或更多 CDR 区内和 / 或一个或更多构架区内的一个或更多残基来改造抗体。此外或备选地,可通过修饰恒定区内的残基来改造抗体,例如来改变该抗体的效应子功能。

[0215] 可以进行的一种类型的可变区改造是 CDR 移植。抗体主要通过定位在六个重链和轻链互补决定区(CDR)中的氨基酸残基与靶抗原相互作用。为此,CDR 内的氨基酸序列在各抗体之间比 CDR 外的序列更多样化。因为 CDR 序列负责多数抗体-抗原相互作用,所以通过构建表达载体来表达模拟特定天然存在的抗体的性质的重组抗体是可能的,该表达载体包括移植到具有不同性质的不同抗体的构架序列上的 CDR 序列,该 CDR 序列来自特定天然存在的抗体(参阅例如,Riechmann 等,(1998)Nature332:323-327;Jones 等,(1986)Nature321:522-525;Queen 等,(1989)Proc. Natl. Acad., U. S. A. 86:10029-10033;Winter 的美国专利号 5,225,539;和 Queen 等的美国专利号 5,530,101;5,585,089;5,693,762 和 6,180,370)。

[0216] 因此,本发明的另一个实施方案涉及分离的 HER3 单克隆抗体或其片段,其包含:重链可变区,其分别含有具有选自 SEQ ID NO:2、22、42、62、82、102、122、142、162、182、202、222、242、262、282、302、322、342、362、382、402、422、442、462、482、502 和 522 的氨基酸序列的 CDR1 序列;具有选自 SEQ ID NO:3、23、43、63、83、103、123、143、163、183、203、223、243、263、283、303、323、343、363、383、403、423、443、463、483、503 和 523 的氨基酸序列的 CDR2 序列;具有 SEQ ID NO:4、24、44、64、84、104、124、144、164、184、204、224、244、264、284、304、324、344、364、384、404、424、444、464、484、504 和 524 的氨基酸序列的 CDR3 序列;和轻链可变区,其分别含有具有选自 SEQ ID NO:8、28、48、68、88、108、128、148、168、188、208、228、248、268、288、308、328、348、368、388、408、428、448、468、488、508 和 528 的氨基酸序列的 CDR1 序列;具有选自 SEQ ID NO:9、29、49、69、89、109、129、149、169、189、209、229、249、269、289、309、329、349、369、389、409、429、449、469、489、509 和 529 的氨基酸序列的 CDR2 序列;及具有选自 SEQ ID NO:10、30、50、70、90、110、130、150、170、190、210、230、250、270、290、310、330、350、370、390、410、430、450、470、490、510 和 530 的氨基酸序列的 CDR3 序列。此类抗体含有单克隆抗体的 VH 和 VL CDR 序列,但还可以含有来自这些抗体的不同构架序列。可从公共 DNA 数据库或包括种系抗体基因序列的出版的参考文献中获得此类构架序列。例如,人重链和轻链可变区基因的种系 DNA 序列可见于“Vase”人种系序列数据库(可在互联网 www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase 上获得),以及 Kabat 等人,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版,U. S. Department of Health and Human Services,NIH 公开号 91-3242;Chothia 等人,(1987)J. Mol. Biol. 196:901-917;Chothia 等人,(1989)Nature342:877-883;和 Al-Lazikani 等人,(1997)J. Mol. Biol. 273:927-948;Tomlinson 等人,(1992)J. Mol. Biol. 227:776-798;和 Cox 等人,(1994)Eur. J. Immunol. 24:827-836;各自的内容在此明确引入作为参考。

[0217] 用于本发明的抗体的构架序列的实例是与本发明所选抗体使用的构架序列(例如本发明的单克隆抗体使用的共有序列和 / 或构架序列)在结构上相似的那些构架序列。

VH CDR1、2 和 3 序列及 VL CDR1、2 和 3 序列可移植到与见于构架序列所衍生自的种系免疫球蛋白基因中的序列具有相同序列的构架区上,或者该 CDR 序列可移植到与种系序列相比含有一个或更多突变的构架区上。例如,已经发现在某些情况下突变构架区内的残基来维持或增强抗体的抗原结合能力是有利的(参阅例如,Queen 等的美国专利号 5,530,101;5,585,089;5,693,762 和 6,180,370)。

[0218] 另一类型的可变区修饰是突变 VH 和 / 或 VL CDR1、CDR2 和 / 或 CDR3 区内的氨基酸残基,由此改善目的抗体的一种或更多结合性质(例如,亲和力),称为“亲和力成熟”。可进行定点诱变或 PCR 介导的诱变来引入突变,并在如本文所述以及实施例中提供的体外或体内测定中评估对抗体结合或其他目的功能性质的影响。可引入保守修饰(如上文讨论)。该突变可以是氨基酸替换、添加或缺失。此外,通常改变 CDR 区内的不超过 1、2、3、4 或 5 个残基。

[0219] 因此,在另一实施方案中,本发明提供分离的 HER3 单克隆抗体或其片段,其由重链可变区组成,该重链可变区具有:由选自 SEQ ID NO:2、22、42、62、82、102、122、142、162、182、202、222、242、262、282、302、322、342、362、382、402、422、442、462、482、502 和 522 的氨基酸序列,或与 SEQ ID NO:2、22、42、62、82、102、122、142、162、182、202、222、242、262、282、302、322、342、362、382、402、422、442、462、482、502 和 522 相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸替换、缺失或添加的氨基酸序列组成的 VH CDR1 区;具有选自 SEQ ID NO:3、23、43、63、83、103、123、143、163、183、203、223、243、263、283、303、323、343、363、383、403、423、443、463、483、503 和 523 的氨基酸序列,或与 SEQ ID NO:3、23、43、63、83、103、123、143、163、183、203、223、243、263、283、303、323、343、363、383、403、423、443、463、483、503 和 523 相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸替换、缺失或添加的氨基酸序列的 VH CDR2 区;具有选自 SEQ ID NO:4、24、44、64、84、104、124、144、164、184、204、224、244、264、284、304、324、344、364、384、404、424、444、464、484、504 和 524 的氨基酸序列,或与 SEQ ID NO:4、24、44、64、84、104、124、144、164 和 370 相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸替换、缺失或添加的氨基酸序列的 VH CDR3 区;具有选自 SEQ ID NO:8、28、48、68、88、108、128、148、168、188、208、228、248、268、288、308、328、348、368、388、408、428、448、468、488、508 和 528 的氨基酸序列,或与 SEQ ID NO:8、28、48、68、88、108、128、148、168、188、208、228、248、268、288、308、328、348、368、388、408、428、448、468、488、508 和 528 相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸替换、缺失或添加的氨基酸序列的 VL CDR1 区;具有选自 SEQ ID NO:9、29、49、69、89、109、129、149、169、189、209、229、249、269、289、309、329、349、369、389、409、429、449、469、489、509 和 529 的氨基酸序列,或与 SEQ ID NO:9、29、49、69、89、109、129、149、169、189、209、229、249、269、289、309、329、349、369、389、409、429、449、469、489、509 和 529 相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸替换、缺失或添加的氨基酸序列的 VL CDR2 区;及具有选自 SEQ ID NO:10、30、50、70、90、110、130、150、170、190、210、230、250、270、290、310、330、350、370、390、410、430、450、470、490、510 和 530 的氨基酸序列,或与 SEQ ID NO:10、30、50、70、90、110、130、150、170、190、210、230、250、270、290、310、330、350、370、390、410、430、450、470、490、510 和 530 相比具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸替换、缺失或添加的氨基酸序列的 VL CDR3 区。

[0220] 将抗体片段移植入备选构架或支架

[0221] 可使用多种抗体 / 免疫球蛋白构架或支架,只要所得到的多肽包括至少一个特异

性结合 HER3 的结合区。此类构架或支架包括人免疫球蛋白的 5 个主要独特型或其片段,并包括其他动物物种的免疫球蛋白,优选具有人源化方面的免疫球蛋白。本领域技术人员不断发现和发展新的构架、支架和片段。

[0222] 在一方面,本发明涉及用其上可移植本发明的 CDR 的非免疫球蛋白支架产生基于非免疫球蛋白的抗体。可以利用已知或未知的非免疫球蛋白构架和支架,只要它们包含对靶 HER3 蛋白质(例如,人和/或食蟹猴 HER3)特异的结合区。已知的非免疫球蛋白构架或支架包括,但不限于纤连蛋白(Compound Therapeutics, Inc., Waltham, MA)、锚蛋白(Molecular Partners AG, Zurich, 瑞士)、结构域抗体(Domantis, Ltd., Cambridge, MA, and Ablynx nv, Zwijnaarde, 比利时)、脂笼蛋白(Pieris Proteolab AG, Freising, 德国)、小模块免疫药物(Trubion Pharmaceuticals Inc., Seattle, WA)、巨型抗体(Avidia, Inc., Mountain View, CA)、蛋白 A(Affibody AG, 瑞典)和 affilin(γ -晶体蛋白或泛素)(Scil Proteins GmbH, Halle, 德国)。

[0223] 纤连蛋白支架基于 III 型纤连蛋白结构域(例如, III 型纤连蛋白的第十个模块(10 Fn3 结构域))。III 型纤连蛋白结构域具有分布在两个 β 折叠之间的 7 个或 8 个 β 链,该两个 β 折叠自身彼此包装形成蛋白质的核心,并且还含有将 β 链彼此连接且暴露在溶剂中的环(与 CDR 类似)。在 β 折叠夹层每一边缘具有至少三个这样的环,其中该边缘是与 β 链方向垂直的蛋白质边界(参阅 US6,818,418)。这些基于纤连蛋白的支架不是免疫球蛋白,尽管总体折叠与骆驼和骆马 IgG 中的最小功能抗体片段(包含整个抗原识别单位的重链可变区)十分相近。由于此结构,非免疫球蛋白抗体模拟抗原结合性质,该抗原结合性质与抗体的抗原结合性质在性质和亲和力上相似。这些支架可用于体外环随机化和改组策略,该策略与体内抗体的亲和力成熟过程相似。这些基于纤连蛋白的分子可用作支架,其中使用标准克隆技术用本发明的 CDR 替换分子的环区。

[0224] 锚蛋白技术基于用具有锚蛋白来源的重复模块的蛋白质作为携带可变区的支架,该可变区可用于结合不同靶。该锚蛋白重复模块是由两个反向平行的 α 螺旋和 β 转角组成的 33 个氨基酸的多肽。通过使用核糖体展示对可变区的结合进行最大优化。

[0225] Avimers 衍生自含有天然 A 结构域的蛋白质,如 HER3。这些结构域天然地用于蛋白质-蛋白质相互作用,并且在人超过 250 个蛋白质在结构上基于 A 结构域。Avimers 由通过氨基酸接头连接的大量不同的“A 结构域”单体(2-10)组成。可用例如美国专利申请公开号 20040175756、20050053973、20050048512 和 20060008844 中所述的方法产生可以结合靶抗原的 Avimers。

[0226] Affibody 亲和配体是由基于蛋白 A 的一个 IgG 结合域的支架的三螺旋束组成的小的简单蛋白质。蛋白 A 是来自细菌金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的表面蛋白。该支架结构域由 58 个氨基酸组成,随机化其中 13 个来产生具有大量配体变体的 affibody 文库(参阅例如,US5,831,012)。Affibody 分子模拟抗体,与抗体 150kDa 的分子量相比,它们具有 6kDa 的分子量。尽管其尺寸小,但 affibody 分子的结合部位与抗体的结合部位类似。

[0227] Anticalins 是 Pieris ProteoLab AG 公司开发的产品。它们衍生自脂笼蛋白,脂笼蛋白是一大类小而坚固的蛋白质,通常涉及化学敏感或不溶解的化合物的生理运输或储藏。若干天然脂笼蛋白在人组织或体液中存在。蛋白质结构表明是在刚性构架上面具有高变环免疫球蛋白。然而,与抗体或其重组片段相比,脂笼蛋白由具有 160 到 180 个氨基酸

残基的单条多肽链组成,仅比单个免疫球蛋白结构域稍大。构成结合袋的四环组显示明显的结构可塑性并耐受多种侧链。因此结合部位在专有方法中可重塑,以识别具有高亲和力和特异性的不同形状的规定的靶分子。脂笼蛋白家族的一个蛋白质——欧洲粉蝶 (*Pieris Brassicae*) 的后胆色素 (bilin) 结合蛋白 (BBP) 已经用于通过诱变处理四环组来开发 anticalins。描述 anticalins 的专利申请的一个实例在 PCT 公开号 W0199916873 中。

[0228] Affilin 分子是针对对蛋白质和小分子的特异性亲和力设计的小的非免疫球蛋白蛋白质。可从两个文库中非常快速地选择新的 affilin 分子,该文库的每一个基于不同的来自人的支架蛋白。Affilin 分子与免疫球蛋白蛋白质不显示任何结构同源性。目前,利用两种 affilin 支架,其中一种是 γ 晶体蛋白——人结构晶状体蛋白质,另一种是“泛素”超家族蛋白质。两种人支架都非常小,显示高的温度稳定性,并对 pH 改变和变性剂几乎是有抗性的。该高稳定性主要是由于蛋白质扩展的 β 折叠结构。 γ 晶体蛋白来源的蛋白质的实例描述于 W0200104144 中,“泛素样”蛋白质的实例描述于 W02004106368 中。

[0229] 蛋白质表位模拟物 (PEM) 是模拟蛋白质 β 发夹二级结构的中等大小、环形、肽样分子 (MW1-2kDa),蛋白质 β 发夹二级结构是涉及蛋白质-蛋白质相互作用的主要二级结构。

[0230] 在一些实施方案中,通过改变 Fc 区将 Fab 转变为沉默的 IgG1 形式。例如,可将表 1 中的抗体转变为 IgG 形式。

[0231] 人抗体或人源化抗体

[0232] 本发明提供特异性结合 HER3 蛋白质 (例如,人和 / 或食蟹猴 / 小鼠 / 大鼠 HER3) 的全人抗体。与嵌合抗体或人源化抗体相比,在对人个体施用,人 HER3 抗体或其片段具有进一步降低的抗原性。

[0233] 可用本领域已知的方法产生人 HER3 抗体或其片段。例如,用人类工程技术来将非人抗体转变成改造的人抗体。美国专利公开号 20050008625 描述了用抗体中的人可变区替换非人抗体可变区的体内方法,该方法同时维持相同或提供比非人抗体的结合特征更好的结合特征。该方法依赖于用全人抗体对非人参考抗体可变区的表位引导的替换。所得人抗体一般在结构上与参考非人抗体不相关,但与该参考抗体结合相同抗原上的相同表位。简言之,在响应测试抗体结合抗原的报告系统存在下,通过在细胞中在“竞争者”与参考抗体 (“测试抗体”) 的多种杂合物的文库之间建立结合有限量的抗原的竞争,使得能够进行连续表位引导的互补性替换方法。该竞争者可以是参考抗体或其衍生物,如单链 Fv 片段。该竞争者也可以是天然的或人造的抗原配体,其与参考抗体结合相同的表位。该竞争者仅有的要求是其结合与参考抗体相同的表位,并且其与参考抗体竞争结合抗原。测试抗体具有来自非人参考抗体的一个共同的抗原结合 V 区,及从多种来源 (如人抗体的所有组成成分文库) 随机选择的其他 V 区。来自参考抗体的共同 V 区用作引导,将该测试抗体定位于抗原上的相同表位上,并且处于同一方向,从而使选择偏向于对于参考抗体的最高抗原结合保真度。

[0234] 许多类型的报告系统可用于检测测试抗体与抗原之间期望的相互作用。例如,互补报告子片段可分别连接抗原和测试抗体,使得仅在测试抗体结合抗原时发生通过片段互补的报告子激活。在测试抗体和抗原-报告片段融合物与竞争者共表达时,报告子激活变得依赖于该测试抗体与竞争者竞争的能力,该能力与该测试抗体对抗原的亲和力成比例。

可使用的其他报告系统包括如美国专利申请系列号 10/208,730(公开号 20030198971) 中公开的自抑制的报告子再激活系统 (RAIR) 的再激活子, 或在美国专利申请系列号 10/076,845(公开号 20030157579) 中公开的竞争激活系统。

[0235] 利用连续表位引导的互补替换系统, 进行选择以鉴定表达单个测试抗体与竞争者、抗原和报告子组分的细胞。在这些细胞中, 每一测试抗体一对一地与竞争者竞争结合有限量的抗原。报告子的活性与结合测试抗体的抗原的量成比例, 该抗原量转而与测试抗体对抗原的亲合力和测试抗体的稳定性成比例。在表达为测试抗体时, 开始以其相对于参考抗体的活性为基础选择测试抗体。第一轮选择的结果是“杂合”抗体组, 其中每一抗体包含来自参考抗体的相同非人 V 区和来自文库的人 V 区, 并且其中每一抗体与参考抗体结合抗原上的相同表位。在第一轮中选择一个或更多杂合抗体对抗原的亲合力将与参考抗体对抗原的亲合力相当或更高。

[0236] 在第二个 V 区替换步骤中, 用在第一步骤中选择的人 V 区作为选择人替换的指导, 该人替换用同族人 V 区的多样文库替换剩余非人参考抗体 V 区。第一轮中选择的杂合抗体也可用作第二轮选择的竞争者。第二轮选择的结果是全人抗体组, 其在结构上不同于参考抗体, 但与参考抗体竞争结合相同的抗原。一些所选人抗体与参考抗体结合相同抗原上的相同表位。在这些所选人抗体中, 一个或更多抗体以与参考抗体的亲合力相当或比其高的亲合力结合相同表位。

[0237] 用上文所述的一种小鼠或嵌合 HER3 抗体或其片段作为参考抗体, 可容易地利用该方法来产生以相同的结合特异性及相同或更好的结合亲合力结合人 HER3 的人抗体。此外, 也可从通常生产人抗体的公司, 例如 KaloBios, Inc. (Mountain View, CA) 通过商业途径获得此类人 HER3 抗体或其片段。

[0238] 骆驼 (camelid) 抗体

[0239] 从骆驼和单峰骆驼 (双峰骆驼 (*Camelus bactrianus*) 和 *Camelus dromaderius*) 家族的成员, 包括新世界成员如美洲驼物种 (*Lama pacos*、大羊驼 (*Lama glama*) 和瘦驼 (*Lama vicugna*)) 中获得的抗体蛋白质已经在关于大小、结构复杂性和对人个体的抗原性方面进行了表征。自然界中发现的来自该哺乳动物家族的某些 IgG 抗体缺少轻链, 并因此在结构上不同于来自其他动物的抗体的具有两条重链和两条轻链的典型四链四级结构。参阅 PCT/EP93/02214(1994 年 3 月 3 日公开的 W094/04678)。

[0240] 可通过遗传改造获得鉴定为 VHH 的小的单个可变结构域的骆驼抗体的区域, 以产生对靶具有高亲合力的小蛋白质, 得到低分子量的抗体衍生蛋白质, 称为“骆驼纳米抗体”。参阅 1998 年 6 月 2 日授权的美国专利号 5,759,808; 还参阅 Stijlemans 等人, (2004) *J Biol Chem* 279:1256-1261; Dumoulin 等人, (2003) *Nature* 424:783-788; Pleschberger 等人, (2003) *Bioconjugate Chem* 14:440-448; Cortez-Retamozo 等人, (2002) *Int J Cancer* 89:456-62; 及 Lauwereys 等人, (1998) *EMBO J* 17:3512-3520。例如从 Ablynx, Ghent, 比利时可购得骆驼抗体和抗体片段的改造文库。(例如, US20060115470; Domantis (US20070065440、US20090148434)。如同非人来源的其他抗体一样, 可重组改变骆驼抗体的氨基酸序列来获得与人序列更像的序列, 即纳米抗体可以进行“人源化”。因此, 骆驼抗体对人的天然低抗原性可进一步降低。

[0241] 骆驼纳米抗体具有人 IgG 分子的分子量的大概十分之一的分子量, 并且该蛋白质

物理直径仅几纳米。小尺寸的一种结果是骆驼纳米抗体结合对更大的抗体蛋白质而言在功能上不可见的抗原部位,即骆驼纳米抗体可用作使用经典免疫技术检测不到的抗原的检测试剂,并可能用作治疗剂。因此,小尺寸的另一结果是骆驼纳米抗体因此可抑制与靶蛋白质的沟或窄缝中的特性异部位的结合,并因而可具有这样的能力,其比经典抗体更像经典的低分子量药物的功能。

[0242] 低分子量和紧密尺寸还导致骆驼纳米抗体极其热稳定,对极端 pH 和蛋白酶解消化稳定,并且抗原性弱。另一结果是骆驼纳米抗体容易从循环系统转移到组织,甚至穿过血脑屏障,可治疗影响神经组织的障碍。纳米抗体可进一步便于药物运输跨过血脑屏障。参阅 2004 年 8 月 19 日公开的美国专利申请 20040161738。这些特征与对人的低抗原性组合指示巨大的治疗潜能。另外,这些分子可在原核细胞,如大肠杆菌 (*E. coli*) 中充分表达,并用噬菌体表达为融合蛋白,且是有功能的。

[0243] 因此,本发明的特征是对 HER3 具有高亲和力的骆驼抗体或纳米抗体。在本文的某些实施方案中,该骆驼抗体或纳米抗体在骆驼动物中天然产生,即使用本文针对其他抗体所述的技术,用 HER3 或其肽片段免疫骆驼来生产。备选地,改造结合 HER3 的骆驼纳米抗体,即如本文实施例中所述用 HER3 作为靶标的淘选方法,通过例如从适当诱变处理的骆驼纳米抗体蛋白质的噬菌体展示文库中选择产生结合 HER3 的骆驼纳米抗体。可通过遗传改造进一步定制改造的纳米抗体,以在受体个体中具有从 45 分钟到两周的半衰期。在具体实施方案中,如例如 PCT/EP93/02214 中所述,通过将本发明的人抗体的重链或轻链的 CDR 序列移植入纳米抗体或单结构域抗体构架序列来获得骆驼抗体或纳米抗体。在一个实施方案中,骆驼抗体或纳米抗体与选自以下氨基酸残基的至少一个 HER3 的结构域 2 中的氨基酸残基结合:265-277 和 315。在一个实施方案中,骆驼抗体或纳米抗体与至少 HER3 的结构域 2 中的氨基酸残基 Lys268 结合。

[0244] 双特异性分子和多价抗体

[0245] 在另一方面,本发明涉及双互补位、双特异性或多特异性分子,其包含结合 HER3 的结构域 2 内的表位的抗体或其片段。该抗体或其片段可衍生为或连接至另一功能分子(例如另一肽或蛋白质(例如,另一抗体或受体的配体)),以产生结合至少两个不同结合部位或靶分子的双特异性分子。该抗体或其片段可实际上衍生为或连接至超过一种其他功能分子,以产生结合多于两个不同结合部位和/或靶分子的双互补位或多特异性分子;此类双互补位或多特异性分子。为了产生双特异性分子,抗体或其片段可在功能上连接(例如,通过化学偶联、遗传融合、非共价结合或其他方式)一个或更多其他结合分子,如另一抗体、抗体片段、肽或结合模拟物,使得产生双特异性分子。

[0246] 通过在一个抗体内结合 2 个或多个抗原可提供另外的临床益处 (Coloma 等人, (1997); Merchant 等人, (1998); Alt 等人, (1999); Zuo 等人, (2000); Lu 等人, (2004); Lu 等人, (2005); Marvin 等人, (2005); Marvin 等人, (2006); Shen 等人, (2007); Wu 等人, (2007); Dimasi 等人, (2009); Michaelson 等人, (2009)). (Morrison 等人, (1997) Nature Biotech. 15:159-163; Alt 等人 (1999) FEBS Letters 454:90-94; Zuo 等人, (2000) Protein Engineering 13:361-367; Lu 等人, (2004) JBC 279:2856-2865; Lu 等人, (2005) JBC 280:19665-19672; Marvin 等人, (2005) Acta Pharmacologica Sinica 26:649-658; Marvin 等人, (2006) Curr Opin Drug Disc Develop 9:184-193; Shen 等人, (2007) J Immun

Methods 218:65-74 ;Wu 等人, (2007) Nat Biotechnol. 11:1290-1297 ;Dimasi 等人, (2009) J Mol Biol. 393:672-692 ;和 Michaelson 等人, (2009) mAbs 1:128-141。

[0247] 可使用本领域已知的方法,通过缀合成分结合特异性来制备双特异性分子。例如,可分开产生双特异性分子的每一结合特异性,然后相互缀合,例如,可用多种偶联或交联剂来进行共价缀合。交联剂的实例包括蛋白 A、碳化二亚胺、N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰-硫代乙酸酯 (SATA)、5, 5'-二硫代双 (2-硝基苯甲酸) (DTNB)、o-亚苯基二马来酰亚胺 (oPDM)、N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯 (SPDP) 和磺基琥珀酰亚胺基 4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸酯 (磺基-SMCC) (见例如, Karpovsky 等人, (1984) J. Exp. Med. 160:1686 ;Liu 等人, (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648)。其他方法包括在 Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78:118-132 ;Brennan 等人, (1985) Science 229:81-83), 和 Glennie 等人, (1987) J. Immunol. 139:2367-2375) 中描述的那些。缀合剂是 SATA 和磺基-SMCC,两者均可从 Pierce Chemical Co. (Rockford, IL) 获得。

[0248] 就抗体而言,它们可通过两条重链的 C 端铰链区的巯基成键而缀合。在具体实施方案中,在缀合之前修饰铰链区以含有奇数个巯基残基,例如 1 个。

[0249] 备选地,两种结合特异性可在相同载体中编码,并在相同宿主细胞中表达和装配。在双特异性分子是 mAb x mAb、mAb x Fab、Fab x F(ab')₂ 或配体 x Fab 融合蛋白时,该方法尤其有用。本发明的双特异性分子可以是包含一个单链抗体和结合决定簇的单链分子,或包含两个结合决定簇的单链双特异性分子。双特异性分子可包含至少两个单链分子。例如在美国专利号 5, 260, 203 ;美国专利号 5, 455, 030 ;美国专利号 4, 881, 175 ;美国专利号 5, 132, 405 ;美国专利号 5, 091, 513 ;美国专利号 5, 476, 786 ;美国专利号 5, 013, 653 ;美国专利号 5, 258, 498 ;和美国专利号 5, 482, 858 中描述了用于制备双特异性分子的方法。

[0250] 可以通过例如酶联免疫吸附测定 (ELISA)、放射免疫测定 (REA)、FACS 分析、生物测定 (例如生长抑制)、或 Western 印迹测定来验证双特异性分子与其特异性靶标的结合。这些测定法中的每一种一般通过利用对目的复合物特异的标记试剂 (例如抗体) 来检测特别重要的蛋白质-抗体复合物的存在。

[0251] 另一方面,本发明提供多价化合物,其包含结合 HER3 的抗体的至少两个相同或不同的片段。该抗体片段可通过蛋白质融合或共价或非共价键而连接在一起。例如通过将本发明的抗体的抗体与结合本发明抗体的恒定区 (例如 Fc 或铰链区) 的抗体交联来获得四价化合物。例如在 Boreau 专利 EP 1012280B1 中描述了三聚化结构域。例如在 PCT/EP97/05897 中描述了五聚化模块。

[0252] 在一个实施方案中,双互补位/双特异性抗体结合 HER3 的结构域 2 中的氨基酸残基。

[0253] 在另一个实施方案中,本发明涉及双功能抗体,其中修饰单个单克隆抗体,使得抗原结合部位结合多于一个抗原,如结合 HER3 和另一抗原 (例如,HER1、HER2 和 HER4) 二者的双功能抗体。在另一个实施方案中,本发明涉及靶向具有相同构象的抗原 (例如与处于“封闭”或“失活”态的 HER3 具有相同构象的抗原) 的双功能抗体。与“封闭”或“失活”态的 HER3 具有相同构象的抗原的实例包括但不限于 HER1 和 HER4。因此,双功能抗体可结合 HER3 和 HER1 二者 ;HER3 和 HER4 二者 ;或 HER1 和 HER4 二者。双功能抗体的双重结合特异性可进一步转化为双重活性,或双重活性抑制。(见例如, Jenny Bostrom 等人, (2009)

Science:323;1610-1614)。

[0254] 具有延长的半衰期的抗体

[0255] 本发明提供特异性结合 HER3 的结构域 2 内的表位的在体内具有延长的半衰期的抗体或其片段。

[0256] 许多因素可影响蛋白质在体内的半衰期。例如,肾过滤、肝中的新陈代谢、通过蛋白酶解酶(蛋白酶)的降解和免疫原性应答(例如,通过抗体的蛋白质中和以及通过巨噬细胞和树突状细胞的摄取)。多种策略可用于延长本发明的抗体的半衰期。例如,通过化学连接聚乙二醇(PEG)、reCODEPEG、抗体支架、聚唾液酸(PSA)、羟乙基淀粉(HES)、白蛋白结合配体和糖类保护层;通过与结合血清蛋白质(如白蛋白、IgG、FcRn)的蛋白质遗传融合并转移;通过偶联(遗传上或化学上)到其他结合部分,该结合部分结合血清蛋白质,如纳米抗体、Fab、DARPin、avimer、affibody 和 anticalin;通过遗传融合 rPEG、白蛋白、白蛋白的结构域、白蛋白结合蛋白质和 Fc;或通过掺入到纳米载体、缓释制剂或医疗设备中。

[0257] 为了延长抗体在体内的血清循环,可使用或不使用多功能接头,通过将 PEG 位点特异性缀合到抗体 N 端或 C 端或通过赖氨酸残基上存在的 ϵ 氨基将惰性聚合分子(如高分子量 PEG)附着到抗体或其片段上。为了聚乙二醇化抗体,抗体或其片段通常与聚乙二醇(PEG)(如 PEG 的活性酯或醛衍生物)在其中一个或更多 PEG 基团变得附着到抗体或抗体片段的条件下进行反应。可用反应性 PEG 分子(或类似的反应性水溶性聚合物)通过酰化反应或烷化反应进行聚乙二醇化。本文所用的术语“聚乙二醇”旨在包括 PEG 的任何形式,其已经用于衍生化其他蛋白质,如单(C1-C10)烷氧基或芳氧基-聚乙二醇或聚乙二醇-马来酰亚胺。在某些实施方案中,待聚乙二醇化的抗体是去糖基化的抗体。使用导致生物活性损失最小的线性或分支聚合物衍生化。可通过 SDS-PAGE 和质谱密切监测缀合的程度,以保证 PEG 分子与抗体的正确缀合。可通过大小排阻层析或通过离子交换层析从抗体-PEG 缀合物中分离未反应的 PEG。可使用本领域技术人员熟知的方法,例如通过本文描述的免疫测定来测试 PEG 衍生的抗体的结合活性以及体内功效。聚乙二醇化蛋白质的方法为本领域已知,并可应用于本发明的抗体。参阅例如, Nishimura 等的 EP0 154 316 和 Ishikawa 等的 EP0 401384。

[0258] 其他修改的聚乙二醇化技术包括重构化学正交指导的改造技术(ReCODE PEG),其将化学上指定的侧链通过包括 tRNA 合成酶和 tRNA 的重构系统掺入到生物合成蛋白质中。该技术能够在大肠杆菌、酵母和哺乳动物细胞中将多于 30 个新氨基酸掺入到生物合成蛋白质中。该 tRNA 将非天然氨基酸掺入到琥珀密码子定位的任何位置,使琥珀密码子从终止密码子转化成发信号使化学上指定的氨基酸掺入的密码子。

[0259] 重组聚乙二醇化技术(rPEG)也可用于血清半衰期延长。该技术涉及将 300-600 个氨基酸的无结构蛋白质尾巴遗传融合到现有的药物蛋白质上。因为这种无结构蛋白质链的表观分子量比其实际分子量大约 15 倍,所以极大增加了该蛋白质的血清半衰期。与需要化学缀合和再纯化的传统聚乙二醇化不同,该制备方法极其简化并且产品是均质的。

[0260] 多唾液酸化是另一种技术,其用天然聚合物聚唾液酸(PSA)来延长活性期并提高治疗性肽和蛋白质的稳定性。PSA 是唾液酸的聚合物(糖)。在用于蛋白质和治疗性肽药物递送时,聚唾液酸为缀合提供保护性微环境。这增加了治疗性蛋白质在循环中的活性期并防止其被免疫系统识别。PSA 聚合物天然见于人体中。其被某些细菌采用,该细菌进化了

超过数百万年,用该 PSA 聚合物包被自身的壁。通过分子拟态,这些天然聚唾液酸化细菌然后能够挫败身体的防御系统。PSA 是自然界的最终隐形技术,可容易地从此类细菌大量产生并具有预定的物理特征。甚至在与蛋白质偶联时,细菌 PSA 也是完全非免疫原性的,因为它与人体中的 PSA 在化学上相同。

[0261] 另一技术包括使用连接抗体的羟乙基淀粉 (“HES”) 衍生物。HES 是衍生自蜡状玉米淀粉的经修饰的天然聚合物,并可通过身体的酶进行新陈代谢。一般施用 HES 溶液来替换不足的血液容量并改善血液的流变学性质。抗体的羟乙基淀粉化使得能够通过提高分子的稳定性,以及通过降低肾清除率来延长循环半衰期,导致提高的生物学活性。通过改变不同的参数,如 HES 的分子量,可定制广泛的 HES 抗体缀合物。

[0262] 也可通过向 IgG 恒定结构域或其 FcRn 结合片段 (优选 Fc 或铰链 Fc 结构域片段) 中引入一个或更多氨基酸修饰 (即替换、插入或缺失) 来产生具有增加的体内半衰期的抗体。参阅例如,国际公开号 W098/23289 ;国际公开号 W097/34631 ;和美国专利号 6,277,375。

[0263] 另外,抗体可缀合到白蛋白上,以使抗体或抗体片段在体内更稳定或在体内具有更长的半衰期。技术为本领域所熟知,参阅例如国际公开号 W093/15199、W093/15200 和 W001/77137 ;和欧洲专利号 EP413,622。

[0264] HER3 抗体或其片段也可与一种或多种人血清白蛋白 (HSA) 多肽或其部分融合。成熟形式的 HSA 为 585 个氨基酸的蛋白质,负责血清渗透压的大部分,也充当内源和外源配体的载体。白蛋白作为载体分子的功能及其惰性性质是用作体内多肽的载体和转运体的理想性质。在 W093/15199、W093/15200 和 EP413 622 中已提出白蛋白作为多种蛋白质的载体用作白蛋白融合蛋白的组分的用途。也已提出用 HSA 的 N-端片段与多肽融合 (EP399 666)。因此,通过将抗体或其片段与白蛋白遗传或化学融合或缀合,可稳定或延长储存期,和 / 或在溶液中、体外和 / 或体内在延长的时期内保持分子活性。

[0265] 可通过遗传操作实现白蛋白与另一种蛋白质的融合,使得编码 HSA 的 DNA 或其片段与编码蛋白质的 DNA 连接。然后用融合的核苷酸序列转化或转染合适的宿主,该融合的核苷酸序列排列在合适的质粒上以表达融合多肽。可以从例如原核或真核细胞进行体外表达,或从转基因生物进行体内表达。涉及 HSA 融合的其他方法可见于例如 W02001077137 和 W0200306007 中,在此引入作为参考。在具体实施方案中,在哺乳动物细胞系,例如 CHO 细胞系中进行融合蛋白的表达。在本发明的范围内也考虑抗体与受体在低或高 pH 下改变的差异结合。例如,通过在抗体的 CDR 中包括附加的氨基酸 (如组氨酸) 来修饰抗体,可对抗体的亲和力进行修饰,使得其在低 pH (例如溶酶体内的低 pH) 下保持与其受体结合 (见例如, Tomoyuki Igawa 等人 (2010) Nature Biotechnology ;28, 1203-1207)。

[0266] 抗体缀合物

[0267] 本发明提供特异性结合 HER3 的抗体或其片段,该抗体或其片段重组融合或化学缀合 (包括共价和非共价缀合) 到异源蛋白质或多肽 (或其片段,优选至少 10、至少 20、至少 30、至少 40、至少 50、至少 60、至少 70、至少 80、至少 90 或至少 100 个氨基酸的多肽), 以产生融合蛋白。具体而言,本发明提供包含本文所述抗体片段 (例如, Fab 片段、Fd 片段、Fv 片段、F(ab)2 片段、VH 结构域、VH CDR、VL 结构域或 VL CDR) 和异源蛋白质、多肽或多肽的融合蛋白。用于将蛋白质、多肽或多肽融合或缀合到抗体或抗体片段上的方法为本领域所知。参阅例如美国专利号 5,336,603、5,622,929、5,359,046、5,349,053、5,447,851 和

5, 112, 946 ;欧洲专利号 EP307, 434 和 EP367, 166 ;国际公开号 W096/04388 和 W091/06570 ; Ashkenazi 等 , (1991), Proc. Natl. Acad. Sci. USA88:10535-10539 ;Zheng 等 , (1995), J. Immunol. 154:5590-5600 ;和 Vil 等 , (1992), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-11341。

[0268] 可通过基因改组、基序改组、外显子改组和 / 或密码子改组 (共同称为 “DNA 改组”) 的技术产生其他融合蛋白。可利用 DNA 改组来改变本发明抗体或其片段的活性 (例如, 具有更高亲和力和更低解离速率的抗体或其片段)。一般参阅美国专利号 5, 605, 793、5, 811, 238、5, 830, 721、5, 834, 252 和 5, 837, 458 ;Patten 等 , (1997), Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33 ;Harayama, (1998), Trends Biotechnol. 16 (2) :76-82 ;Hansson 等 , (1999), J. Mol. Biol. 287:265-76 ;以及 Lorenzo 和 Blasco, (1998), Biotechniques24 (2) :308-313 (这些专利和出版物中的每一个以其整体引入作为参考)。可在重组之前通过易错 PCR、随机核苷酸插入或其他方法进行随机诱变来改变抗体或其片段, 或编码的抗体或其片段。编码特异性结合 HER3 蛋白质的抗体或其片段的多核苷酸可与一种或多种异源分子的一个或多个组分、基序、节段、部分、结构域、片段等重组。

[0269] 此外, 可将抗体或其片段融合到标记序列 (如肽) 以便于纯化。在优选实施方案中, 标记氨基酸序列是六组氨酸肽, 如 pQE 载体 (QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311) 中提供的标签等, 其中许多是市售的。如 Gentz 等 , (1989), Proc. Natl. Acad. Sci. USA86:821-824 中所述, 例如, 六组氨酸为纯化融合蛋白提供了便利。可用于纯化的其他肽标签包括, 但不限于对应于衍生自流行性感胃血凝素蛋白质的表位 (Wilson 等 , (1984), Cell37:767) 的血凝素 (“HA”) 标签和 “flag” 标签。

[0270] 在其他实施方案中, 本发明的抗体或其片段与诊断剂或检测剂缀合。此类抗体可作为临床测试程序的一部分 (如测定特定疗法的功效), 用于对疾病或障碍的起始、发展、进行和 / 或严重性进行监测或预后。可通过将抗体与可检测物质偶联来实现此类诊断和检测, 该可检测物质包括但不限于多种酶, 如但不限于辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶、或乙酰胆碱酯酶; 辅基, 如但不限于链霉抗生物素蛋白生物素和抗生物素蛋白 / 生物素; 荧光物质, 如但不限于伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白; 发光物质, 如但不限于鲁米诺; 生物发光物质, 如但不限于荧光素酶、萤光素和水母发光蛋白; 放射性物质, 如但不限于碘 (^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 和 ^{121}I)、碳 (^{14}C)、硫 (^{35}S)、氚 (^3H)、铟 (^{115}In 、 ^{113}In 、 ^{112}In 和 ^{111}In)、锝 (^{99}Tc)、钽 (^{201}Ti)、镓 (^{68}Ga 、 ^{67}Ga)、钯 (^{103}Pd)、钼 (^{99}Mo)、氙 (^{133}Xe)、氟 (^{18}F)、 ^{153}Sm 、 ^{177}Lu 、 ^{159}Gd 、 ^{149}Pm 、 ^{140}La 、 ^{175}Yb 、 ^{166}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{47}Sc 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{142}Pr 、 ^{105}Rh 、 ^{97}Ru 、 ^{68}Ge 、 ^{57}Co 、 ^{65}Zn 、 ^{85}Sr 、 ^{32}P 、 ^{153}Gd 、 ^{169}Yb 、 ^{51}Cr 、 ^{54}Mn 、 ^{75}Se 、 ^{113}Sn 和 ^{117}In ; 及使用多种正电子发射断层术的正电子发射金属, 和非放射性顺磁金属离子。

[0271] 本发明还包括与治疗性部分缀合的抗体或其片段的用途。抗体或其片段可缀合到治疗性部分, 如细胞毒素 (例如细胞生长抑制剂或细胞杀伤剂), 治疗剂或放射性金属离子, 例如 α 粒子发射体。细胞毒素或细胞毒性剂包括对细胞有害的任意物质。

[0272] 另外, 抗体或其片段可缀合到修饰给定生物学应答的治疗性部分或药物部分。治疗性部分或药物部分不解释为限于经典的化学治疗剂。例如, 药物部分可以是具有想要的生物学活性的蛋白质、肽或多肽。此类蛋白质可包括例如, 毒素, 如相思豆毒蛋白、蓖麻毒蛋白 A、假单胞菌外毒素、霍乱毒素或白喉毒素; 蛋白质, 如肿瘤坏死因子、 α -干扰素、 β -干扰素、神经生长因子、血小板衍生生长因子、组织纤溶酶原激活物、细胞凋亡剂、抗血

管生成剂;或生物应答修饰因子,例如淋巴因子。在一个实施方案中,HER3 抗体或其片段与治疗性部分(例如细胞毒素、药物(例如免疫抑制剂)或放射性毒素)缀合。这类缀合物在本文中称为“免疫缀合物”。包括一种或多种细胞毒素的免疫缀合物称为“免疫毒素”。细胞毒素或细胞毒性剂包括有害于(例如杀死)细胞的任意物质。实例包括 taxon、细胞松弛素 B、短杆菌肽 D、溴化乙锭、吐根碱、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春碱、秋水仙素、阿霉素、柔红霉素、二羟炭疽菌素二酮、米托蒽醌、光神霉素、放线菌素 D、1- 去氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔和嘌呤霉素及其类似物或同系物。治疗剂也包括,例如,抗代谢物(例如,甲氨蝶呤、6- 巯嘌呤、6- 硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5- 氟尿嘧啶氮烯咪胺)、烧灼剂(ablating agent)(例如,氮芥、塞替派苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(BSNU) 和罗氮芥(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲霉素、丝裂霉素 C 和顺- 二氯二胺铂(II)(DDP) 顺铂、蒽环类抗生素(例如,柔红霉素(以前称为诺霉素)和阿霉素)、抗生素(例如,更生菌素(以前称为放线菌素)、博来霉素、光神霉素和氨基霉素(AMC)) 和抗有丝分裂剂(例如,长春新碱和长春碱)。(见例如,Seattle Genetics US20090304721)。

[0273] 可与本发明的抗体或其片段缀合的治疗性细胞毒素的其他实例包括 duocarmycin、刺孢霉素、美登素(maytansine) 和 auristatin,及其衍生物。刺孢霉素抗体缀合物的实例可购得(Mylotarg™;Wyeth-Ayerst)。

[0274] 可用本领域现有的接头技术将细胞毒素与本发明的抗体或其片段缀合。已经用于将细胞毒素与抗体缀合的接头类型的实例包括但不限于脰、硫醚、酯类、二硫化物和含肽接头。可选择这样的接头,其例如易于通过溶酶体区室内的低 pH 切割,或易于通过蛋白酶(如在肿瘤组织中优先表达的蛋白酶,如组织蛋白酶(例如,组织蛋白酶 B、C、D)) 切割。

[0275] 有关细胞毒素、接头的类型和用于将治疗剂与抗体缀合的方法的进一步讨论也可见 Saito 等人,(2003)Adv. Drug Deliv. Rev. 55:199-215;Trail 等人,(2003)Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337;Payne,(2003)Cancer Cell 3:207-212;Allen,(2002)Nat. Rev. Cancer 2:750-763;Pastan 和 Kreitman,(2002)Curr. Opin. Investig. Drugs 3:1089-1091;Senter 和 Springer,(2001)Adv. Drug Deliv. Rev. 53:247-264。

[0276] 本发明的抗体或其片段也可与放射性同位素缀合,以产生细胞毒性放射性药物,又称放射性免疫缀合物。可与抗体缀合用于诊断或治疗的放射性同位素的实例包括但不限于,碘¹³¹、铟¹¹¹、钇⁹⁰ 和镱¹⁷⁷。用于制备放射性免疫缀合物的方法为本领域公知。放射性免疫缀合物的实例可购得,包括 Zevalin™(DEC Pharmaceuticals) 和 Bexxar™(Corixa Pharmaceuticals),并且可用类似的方法来用本发明的抗体制备放射性免疫缀合物。在某些实施方案中,大环螯合剂是 1,4,7,10- 四氮杂环十二烷-N,N',N'',N'''- 四乙酸(DOTA),其可通过接头分子附着到抗体上。此类接头分子为本领域公知,并描述于 Denardo 等,(1998),Clin Cancer Res. 4(10):2483-90;Peterson 等,(1999),Bioconjug. Chem. 10(4):553-7;和 Zimmerman 等,(1999),Nucl. Med. Biol. 26(8):943-50 中,每一参考文献以其整体引入作为参考。

[0277] 用于将治疗性部分缀合到抗体上的技术是众所周知的,参阅例如 Arnon 等,“Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy”,Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy,Reisfeld 等(编辑),第 243-56 页(Alan R. Liss, Inc. 1985);Hellstrom 等,“Antibodies For Drug

Delivery”, Controlled Drug Delivery(第2版 Robinson 等(编辑),第623-53页(Marcel Dekker, Inc.1987);Thorpe, “Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy:A Review”, Monoclonal Antibodies84:Biological And Clinical Applications, Pinchera 等(编辑),第475-506页(1985);“Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy”, Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin 等(编辑),第303-16页(Academic Press1985);和Thorpe等,(1982), Immunol. Rev. 62:119-58。

[0278] 抗体也可附着到固相支持物上,该固相支持物尤其用于靶抗原的免疫测定或纯化。此类固相支持物包括但不限于玻璃、纤维素、聚丙烯酰胺、尼龙、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

[0279] 抗体组合

[0280] 在另一方面,本发明涉及本发明的HER3抗体或其片段与其他治疗剂如另一种抗体、小分子抑制剂、mTOR抑制剂或PI3激酶抑制剂一起使用。实例包括但不限于以下:

[0281] HER1抑制剂:HER3抗体或其片段可与HER1抑制剂一起使用,该HER1抑制剂包括但不限于,马妥珠单抗(EMD72000)、**Erbix®**/西妥昔单抗(Imclone)、**Vectibix®**/帕尼单抗(Amgen)、mAb806和尼妥珠单抗(TheraCIM)、**Iressa®**/吉非替尼(Astrazeneca);CI-1033(PD183805)(Pfizer)、拉帕替尼(GW-572016)(GlaxoSmithKline)、**Tykerb®**/二甲苯磺酸拉帕替尼(SmithKlineBeecham)、**Tarceva®**/盐酸埃罗替尼(OSI-774)(OSI Pharma)、PKI-166(Novartis)和N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[[3-“S”)-四氢-3-咪唑基]氧]-6-咪唑基]-4(二甲氨基)-2-丁烯酰胺(由Boehringer Ingelheim以商标名**Tovok®**出售)。

[0282] HER2抑制剂:HER3抗体或其片段可与HER2抑制剂一起使用,该HER2抑制剂包括但不限于,帕妥珠单抗(由Genentech以商标**Omnitarg®**出售)、曲妥珠单抗(由Genentech/Roche以商标**Herceptin®**出售)、MM-111、来那替尼(又称HKI-272, (2E)-N-[4-[[3-氯-4-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基]氨基]-3-氰基-7-乙氧基咪唑-6-基]-4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺,在PCT公开号W005/028443中描述)、拉帕替尼或二甲苯磺酸拉帕替尼(由GlaxoSmithKline以商标**Tykerb®**出售)。

[0283] HER3抑制剂:HER3抗体或其片段可与HER3抑制剂一起使用,该HER3抑制剂包括但不限于,MM-121、MM-111、IB4C3、2DID12(U3Pharma AG)、AMG888(Amgen)、AV-203(Aveo)、MEHD7945A(Genentech)和抑制HER3的小分子。

[0284] HER4抑制剂:HER3抗体或其片段可与HER4抑制剂一起使用。

[0285] PI3K抑制剂:HER3抗体或其片段可与PI3激酶抑制剂一起使用,该PI3激酶抑制剂包括但不限于,4-[2-(1H-吡啶-4-基)-6-[[4-(甲磺酰)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]咪唑-4-基]吗啉(又称GDC0941,在PCT公开号W009/036082和W009/055730中描述)、2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(咪唑-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]咪唑-1-基]苯基]丙腈(又称BEZ235或NVP-BEZ235,在PCT公开号W006/122806中描述)、BMK120和BYL719。

[0286] mTOR 抑制剂:HER3 抗体或其片段可与 mTOR 抑制剂一起使用,该 mTOR 抑制剂包括但不限于,坦罗莫司(由 Pfizer 以商标名 **Torisel®** 出售)、ridaforolimus(以前称为 deferolimus, (1R, 2R, 4S)-4-[(2R)-2-[(1R, 9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28Z, 30S, 32S, 35R)-1, 18-二羟-19, 30-二甲氧基-15, 17, 21, 23, 29, 35-六甲基-2, 3, 10, 14, 20-五氧代-11, 36-二氧杂-4-氮杂三环[30.3.1.0^{4,9}]三十六烷-16, 24, 26, 28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基环己基二甲基膦酸酯, 又称雷帕霉素、AP23573 和 MK8669(Ariad Pharm.), 在 PCT 公开号 WO 03/064383 中描述)、依维莫司(RAD001)(由 Novartis 以商标名 **Afinitor®** 出售)。一种或多种治疗剂可与本发明的 HER3 抗体或其片段同时施用,或在施用本发明的 HER3 抗体或其片段之前或之后施用。

[0287] 产生本发明的抗体的方法

[0288] (i) 编码抗体的核酸

[0289] 本发明提供基本纯化的核酸分子,其编码包含上文所述的 HER3 抗体链的区段或结构域的多肽。本发明的一些核酸包含编码 HER3 抗体重链可变区的核苷酸序列,和/或编码轻链可变区的核苷酸序列。在具体实施方案中,核酸分子是在表 1 中鉴定的那些核酸分子。本发明的一些其他核酸分子包含与表 1 中鉴定的那些核酸分子的核苷酸序列基本相同(例如至少 80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%)的核苷酸序列。在从适当的表达载体表达时,由这些多核苷酸编码的多肽能够显示 HER3 抗原结合能力。

[0290] 本发明还提供这样的多核苷酸,该多核苷酸编码来自上文所示的抗体或其片段的重链或轻链的至少一个 CDR 区以及通常所有三个 CDR 区。一些其他多核苷酸编码上文所示的抗体或其片段的重链和/或轻链的所有或基本上所有可变区序列。由于密码子的简并性,多种核酸序列将编码每一种免疫球蛋白氨基酸序列。

[0291] 本发明的核酸分子可编码抗体的可变区和恒定区二者。本发明的一些核酸序列包含编码成熟重链可变区序列的核苷酸,该成熟重链可变区序列与表 1 中所示的 HER3 抗体的成熟重链可变区序列基本相同(例如,至少 80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%)。一些其他核酸序列包含编码成熟轻链可变区序列的核苷酸,该成熟轻链可变区序列与表 1 中所示的 HER3 抗体的成熟轻链可变区序列基本相同(例如,至少 80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%)。

[0292] 可通过从头固相 DNA 合成或通过编码抗体或其片段的现有序列的 PCR 诱变来产生多核苷酸序列。可通过本领域已知的方法实现核酸的直接化学合成,如 Narang 等, (1979), Meth. Enzymol. 68:90 的磷酸三酯法;Brown 等, (1979)Meth. Enzymol. 68:109 的磷酸二酯法;Beaucage 等, (1981)Tetra. Lett., 22:1859 的二乙基亚磷酰胺法;和美国专利号 4,458,066 的固相支持物法。可按 PCR Technology:Principles and Applications for DNA Amplification, H. A. Erlich(编辑), Freeman Press, NY, NY, 1992; PCR Protocols:A Guide to Methods and Applications, Innis 等(编辑), Academic Press, San Diego, CA, 1990;Mattila 等, (1991)Nucleic Acids Res. 19:967;和 Eckert 等, (1991)PCR Methods and Applications 1:17 中所述进行通过 PCR 向多核苷酸序列中引入突变。

[0293] 本发明还提供用于产生抗体或其片段的表达载体和宿主细胞。可用多种表达载体来表达编码 HER3 抗体链或其片段的多核苷酸。基于病毒的表达载体和非病毒表达载体都

可用于在哺乳动物宿主细胞中产生抗体。非病毒载体和系统包括质粒、游离型载体（通常具有用于表达蛋白质或 RNA 的表达盒）和人工染色体（参阅例如，Harrington 等，(1997) Nat Genet 15:345）。例如，用于在哺乳动物（例如人）细胞中表达 HER3 多核苷酸和多肽的非病毒载体包括 pThioHis A、B&C、pcDNA3.1/His、pEBVHis A、B&C (Invitrogen, San Diego, CA)、MPSV 载体及本领域已知用于表达其他蛋白质的许多其他载体。有用的病毒载体包括基于逆转录病毒、腺病毒、腺伴随病毒、疱疹病毒的载体，基于 SV40、乳头瘤病毒、HBV、EB 病毒、痘苗病毒载体和 Semliki Forest 病毒 (SFV) 的载体。参阅，Brent 等，(1995) 上文；Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49:807；和 Rosenfeld 等，(1992) Cell 68:143。

[0294] 表达载体的选择依赖于将在其中表达该载体的预期宿主细胞。通常，该表达载体含有有效连接编码抗体链或其片段的多核苷酸的启动子和其他调节序列（例如增强子）。在一些实施方案中，用诱导型启动子来防止插入序列除了在诱导条件下之外的表达。诱导型启动子包括，例如阿拉伯糖、lacZ、金属硫蛋白启动子或热激启动子。可在非诱导条件下扩大转化生物的培养，而不偏向编码序列的群体，该编码序列的表达产物能更好地由宿主细胞耐受。除启动子外，还可要求或希望将其他调节元件用于抗体链或其片段的有效表达。这些元件通常包括 ATG 起始密码子和邻近核糖体结合位点或其他序列。此外，可通过包括适合于所使用的细胞系统的增强子来增强表达的效率（参阅例如，Scharf 等，(1994) Results Probl. Cell Differ. 20:125；和 Bittner 等，(1987) Meth. Enzymol., 153:516）。例如，SV40 增强子或 CMV 增强子可用于提高哺乳动物宿主细胞中的表达。

[0295] 表达载体也可提供分泌信号序列位置，以与所插入的抗体或片段编码的多肽形成融合蛋白。更经常地，在包括进入载体之前，将该插入的抗体或片段序列与信号序列连接。待用于接受编码抗体或片段轻链和重链可变结构域的序列的载体有时也编码恒定区或其部分。此类载体允许可变区表达为与恒定区的融合蛋白，由此导致完整抗体或其片段的产生。通常，此类恒定区是人的恒定区。

[0296] 用于包含并表达抗体或片段链的宿主细胞可以是原核细胞或真核细胞。大肠杆菌是用于克隆和表达本发明的多核苷酸的一种原核宿主。适于使用的其他微生物宿主包括芽孢杆菌，如枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*)，和其他肠杆菌科 (*enterobacteriaceae*)，如沙门氏菌属 (*Salmonella*)、沙雷氏菌属 (*Serratia*) 和多种假单胞菌属 (*Pseudomonas*) 物种。在这些原核宿主中，也可以制备表达载体，其通常含有与该宿主细胞相容的表达控制序列（例如复制起点）。此外，将存在任意数目的多种众所周知的启动子，如乳糖启动子系统、色氨酸 (*trp*) 启动子系统、 β -内酰胺酶启动子系统，或来自 λ 噬菌体的启动子系统。该启动子通常可选地与操纵子序列一起控制表达，并具有核糖体结合位点序列等，用于起始并完成转录和翻译。其他微生物，如酵母也可用于表达抗体或其片段。也可将昆虫细胞与杆状病毒载体组合使用。

[0297] 在一些优选实施方案中，哺乳动物宿主细胞用于表达和产生抗体或其片段。例如，它们可以是表达内源免疫球蛋白基因的杂交瘤细胞系或包含外源表达载体的哺乳动物细胞系。这些包括任意正常死亡的或正常或非正常永生的动物细胞或人细胞。例如，已经发展了能够分泌完整免疫球蛋白的大量适宜的宿主细胞系，包括 CHO 细胞系、多种 Cos 细胞系、HeLa 细胞、骨髓瘤细胞系、经转化的 B 细胞和杂交瘤。一般在例如 Winnacker, FROM GENES TO CLONES, VCH Publishers, N. Y., N. Y., 1987 中讨论了哺乳动物组织细胞培养物在表达多

肽中的用途。用于哺乳动物宿主细胞的表达载体可包括表达控制序列,如复制起点、启动子和增强子(参阅例如,Queen等,(1986)Immunol. Rev. 89:49-68),及必要的加工信息位点,如核糖体结合位点、RNA剪接位点、多腺苷酸化位点和转录终止子序列。这些表达载体一般含有衍生自哺乳动物基因或来自哺乳动物病毒的启动子。合适的启动子可以是组成型的、细胞类型特异型的、阶段特异型的、和/或可调整的或可调节的。有用的启动子包括但不限于金属硫蛋白启动子、组成型腺病毒主要晚期启动子、地塞米松诱导型MMTV启动子、SV40启动子、MRP polIII启动子、组成型MPSV启动子、四环素诱导型CMV启动子(如人立即早期CMV启动子)、组成型CMV启动子和本领域已知的启动子-增强子组合。

[0298] 用于引入含有目的多核苷酸序列的表达载体的方法根据细胞宿主的类型而不同。例如,氯化钙转染通常用于原核细胞,而磷酸钙处理或电穿孔可用于其他细胞宿主。(一般参阅Sambrook,等,上文)。其他方法包括,例如电穿孔、磷酸钙处理、脂质体介导的转化、注射和显微注射、生物射弹方法、病毒颗粒、免疫脂质体、聚阳离子:核酸缀合物、裸DNA、人工病毒体、与疱疹病毒结构蛋白VP22的融合物(Elliot和O'Hare, (1997)Cell88:223)、DNA的活性剂增强摄取和离体转导。对于重组蛋白质的长期、高产率产生,通常将希望稳定表达。例如,可用含有病毒复制起点或内源表达元件和选择标记基因的本发明的表达载体来制备稳定表达抗体链或片段的细胞系。引入载体后,可以使细胞在富集培养基中生长1-2天,然后转换到选择性培养基。选择标记的目的是赋予对选择的抗性,并且其存在允许成功表达所引入的序列的细胞在选择性培养基中生长。可以用适于该细胞类型的组织培养技术增殖具有抗性的稳定转染的细胞。

[0299] (ii) 本发明的单克隆抗体的产生

[0300] 可通过多种技术来产生单克隆抗体(mAb),包括常规单克隆抗体方法,例如Kohler和Milstein, (1975)Nature 256:495的标准体细胞杂交技术。可利用产生单克隆抗体的许多技术,例如,B淋巴细胞的病毒转化或致癌性转化。

[0301] 用于制备杂交瘤的动物系统是鼠系统。小鼠中杂交瘤的产生是完善的方法。分离经免疫的脾细胞用于融合的免疫方案和技术为本领域所知。融合配偶体(例如鼠骨髓瘤细胞)和融合步骤也是已知的。

[0302] 可在按上文所述制备的鼠单克隆抗体的序列基础上制备本发明的嵌合抗体或人源化抗体。可用标准分子生物学技术从目的鼠杂交瘤中获得编码重链和轻链免疫球蛋白的DNA,并进行改造以含有非鼠(例如人)免疫球蛋白序列。例如,为了产生嵌合抗体,可用本领域已知的方法将鼠可变区连接到人恒定区(参阅例如,Cabilly等的美国专利号4,816,567)。为了产生人源化抗体,可用本领域已知的方法将鼠CDR区插入人构架中。参阅例如,Winter的美国专利号5225539和Queen等的美国专利号5530101、5585089、5693762和6180370。

[0303] 在某实施方案中,本发明的抗体是人单克隆抗体。可用携带人免疫系统的部分而非小鼠系统的转基因或转染色体小鼠产生针对HER3的此类人单克隆抗体。这些转基因和转染色体小鼠包括本文分别称为HuMAb小鼠和KM小鼠的小鼠,并在此处统称为“人Ig小鼠”。

[0304] HuMAb小鼠[®](Medarex, Inc.)含有编码未重排的人重链(μ 和 γ)和 κ 轻链免疫球蛋白序列的人免疫球蛋白基因小基因座(miniloci),以及失活内源 μ 和 κ 链基

因座的靶向突变（参阅例如，Lonberg，等，(1994)Nature368(6474):856-859）。因此，该小鼠显示降低表达的小鼠 IgM 或 κ ，并且响应免疫时，所引入的人重链和轻链转基因经历种类转换和体细胞突变，以产生高亲和力人 IgG κ 单克隆抗体（Lonberg, N. 等，(1994)上文；综述于 Lonberg, (1994)Handbook of Experimental Pharmacology113:49-101；Lonberg 和 Huszar, (1995)Intern. Rev. Immunol. 13:65-93；及 Harding 和 Lonberg, (1995)Ann. N. Y. Acad. Sci. 764:536-546 中）。HuMAb 小鼠的制备和用途以及该小鼠所携带的基因组修饰进一步描述于 Taylor 等，(1992)Nucleic Acids Research 20:6287-6295；Chen 等，(1993)International Immunology5:647-656；Tuailon 等，(1993)Proc. Natl. Acad. Sci. USA94:3720-3724；Choi 等，(1993)Nature Genetics4:117-123；Chen 等，(1993)EMBO J. 12:821-830；Tuailon 等，(1994)J. Immunol. 152:2912-2920；Taylor 等，(1994)International Immunology579-591；及 Fishwild 等，(1996)Nature Biotechnology 14:845-851 中，所有参考文献的内容在此以其整体明确引入作为参考。进一步参阅均为 Lonberg 和 Kay 的美国专利号 5,545,806、5,569,825、5,625,126、5,633,425、5,789,650、5,877,397、5,661,016、5,814,318、5,874,299 和 5,770,429；Surani 等的美国专利号 5,545,807；均为 Lonberg 和 Kay 的 PCT 公开号 W092103918、W093/12227、W094/25585、W097113852、W098/24884 和 W099/45962；及 Korman 等的 PCT 公开号 W001/14424。

[0305] 在另一实施方案中，可用在转基因和转染色体上携带人免疫球蛋白序列的小鼠，如携带人重链转基因和人轻链转染色体的小鼠来产生本发明的人抗体。Ishida 等的 PCT 公开 W002/43478 中详细描述了本文称为“KM 小鼠”的此类小鼠。

[0306] 另外，表达人免疫球蛋白基因的备选转基因动物系统在本领域中可得，并可用于制备本发明的 HER3 抗体。例如，可使用称为 Xenomouse (Abgenix, Inc.) 的备选转基因系统。例如 Kucherlapati 等的美国专利号 5,939,598、6,075,181、6,114,598、6,150,584 和 6,162,963 中描述了此类小鼠。

[0307] 此外，表达人免疫球蛋白基因的备选转染色体动物系统在本领域中可得，并可用于制备本发明的 HER3 抗体。例如，可使用称为“TC 小鼠”的携带人重链转染色体和人轻链转染色体二者的小鼠；Tomizuka 等，(2000)Proc. Natl. Acad. Sci. USA97:722-727 中描述了此类小鼠。此外，携带人重链和轻链染色体的奶牛在本领域中已有描述（Kuroiwa 等，(2002)Nature Biotechnology20:889-894），并可用于制备本发明的 HER3 抗体。

[0308] 也可用于筛选人免疫球蛋白基因文库的噬菌体展示法制备本发明的人单克隆抗体。在本领域中建立或在下文实施例中描述了用于分离人抗体的此类噬菌体展示法。参阅例如：Ladner 等的美国专利号 5,223,409、5,403,484 和 5,571,698；Dower 等的美国专利号 5,427,908 和 5,580,717；McCafferty 等的美国专利号 5,969,108 和 6,172,197；及 Griffiths 等的美国专利号 5,885,793、6,521,404、6,544,731、6,555,313、6,582,915 和 6,593,081。

[0309] 也可用 SCID 小鼠制备本发明的人单克隆抗体，在该 SCID 小鼠中，已经重构了人免疫细胞，使得可在免疫后产生人抗体应答。例如 Wilson 等的美国专利号 5,476,996 和 5,698,767 中描述了此类小鼠。

[0310] (iii) 构架或 Fc 改造

[0311] 本发明的改造抗体包括其中已对 VH 和 / 或 VL 内的构架残基进行了修饰，例如以

改善抗体性质的那些抗体。通常进行这类构架修饰来降低抗体的免疫原性。例如，一种方法是将一个或更多构架残基“回复突变”成相应的种系序列。更具体而言，已经经历了体细胞突变的抗体含有不同于抗体所衍生自的种系序列的构架残基。可通过比较抗体构架序列与该抗体所衍生自的种系序列来鉴定此类残基。为了将构架区序列恢复成它们的种系构型，可以例如通过定点诱变来将体细胞突变“回复突变”到种系序列中。此类“回复突变的”抗体也旨在包括在本发明内。

[0312] 另一类型的构架修饰涉及突变构架区或甚至一个或更多 CDR 区内的一个或更多残基，以去除 T 细胞表位，由此降低抗体的潜在免疫原性。该方法也称为“去免疫化”，并进一步详细描述于 Carr 等的美国专利公开号 20030153043 中。

[0313] 除在构架或 CDR 区内进行修饰外或作为备选，可改造本发明的抗体以包括 Fc 区内的修饰，通常用来改变抗体的一种或更多功能性质，如血清半衰期、补体固定、Fc 受体结合、和 / 或抗原依赖性细胞毒性。此外，可化学修饰（例如，一个或更多个化学部分可附着到抗体上）或修饰本发明的抗体以改变其糖基化，同样用于改变抗体的一种或更多功能性质。下文中进一步详细描述了这些实施方案中的每一个。Fc 区中残基的编号是 Kabat 的 EU 指数的编号。

[0314] 在一个实施方案中，修饰 CH1 的铰链区，使得改变，例如增加或减少铰链区中半胱氨酸残基的数目。Bodmer 等的美国专利号 5,677,425 中进一步描述了该方法。改变 CH1 的铰链区中半胱氨酸残基的数目，例如用来便于轻链和重链的装配，或提高或降低抗体的稳定性。

[0315] 在另一实施方案中，突变抗体的 Fc 铰链区，以降低抗体的生物半衰期。更具体而言，向 Fc 铰链片段的 CH2-CH3 结构域界面区引入一个或多个氨基酸突变，使得抗体相对于天然的 Fc 铰链结构域 SpA 结合具有受损的葡萄球菌蛋白 A (SpA) 结合。Ward 等的美国专利号 6,165,745 中进一步详细描述了该方法。

[0316] 还在其他实施方案中，通过用不同氨基酸残基替换至少一个氨基酸残基来改变 Fc 区，以改变抗体的效应子功能。例如，可用不同氨基酸残基替换一个或多个氨基酸，使得抗体对效应子配体具有改变的亲和力，但保留亲本抗体的抗原结合能力。改变对其亲和力的效应子配体可以是例如，Fc 受体或补体的 C1 组分。Winter 等的美国专利号 5,624,821 和 5,648,260 中都进一步详细描述了该方法。

[0317] 在另一实施方案中，可用不同氨基酸残基替换选自氨基酸残基的一个或多个氨基酸，使得抗体具有改变的 C1q 结合 / 或降低的或消除的补体依赖性细胞毒性 (CDC)。Idusogie 等的美国专利号 6,194,551 中进一步详细描述了该方法。

[0318] 在另一实施方案中，改变一个或多个氨基酸残基，由此改变抗体固定补体的能力。Bodmer 等的 PCT 公开 W094/29351 中进一步详细描述了该方法。

[0319] 还在另一实施方案中，修饰 Fc 区以提高抗体介导抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 的能力和 / 或通过修饰一个或多个氨基酸来增加抗体对 Fc γ 受体的亲和力。Presta 的 PCT 公开 W000/42072 中进一步详细描述了描述该方法。此外，已经定位了人 IgG1 上的 Fc γ R1、Fc γ RII、Fc γ RIII 和 FcRn 结合位点，并且已经描述了具有提高的结合的变体（参阅 Shields 等，(2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604）。

[0320] 还在另一实施方案中，修饰抗体的糖基化。例如，可制备去糖基化的抗体（即该抗

体缺乏糖基化)。可改变糖基化,例如用来增加抗体对“抗原”的亲合力。可通过例如改变抗体序列内的一个或多个糖基化位点来实现此类糖类修饰。例如,可进行导致一个或多个可变区构架糖基化位点消除的一个或多个氨基酸替换,由此消除该位点处的糖基化。这种去糖基化可增加抗体对抗原的亲合力。Co 等的美国专利号 5,714,350 和 6,350,861 中进一步详细描述了该方法。

[0321] 此外或备选地,可以制备具有改变类型的糖基化的抗体,如具有减少量的岩藻糖残基的低岩藻糖基化抗体或具有增加的二等分 GlcNac 结构的抗体。已经证明此类改变的糖基化模式提高抗体的 ADCC 能力。例如通过在具有改变的糖基化机器的宿主细胞中表达抗体来实现此类糖类修饰。已经在本领域中描述了具有改变的糖基化机器的细胞,并且该细胞可用作在其中表达本发明重组抗体的宿主细胞,由此产生具有改变的糖基化的抗体。例如, Hang 等的 EP1,176,195 描述了具有功能上破坏的 FUT8 基因的细胞系,该基因编码岩藻糖基转移酶,使得在这种细胞系中表达的抗体显示低岩藻糖基化。Presta 的 PCT 公开 W003/035835 描述了变体 CHO 细胞系 Lec13 细胞,其将岩藻糖附着到 Asn(297)-连接的糖类上的能力降低,也导致在该宿主细胞中表达的抗体的低岩藻糖化(也参阅 Shields 等,(2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740)。Umana 等的 PCT 公开 W099/54342 描述了这样的细胞系,该细胞系经改造以表达修饰糖蛋白的糖基转移酶(例如, β (1,4)-N 乙酰葡萄糖氨基转移酶 III(GnTIII)),使得在改造的细胞系中表达的抗体显示增加的二等分 GlcNac 结构,这导致抗体的 ADCC 活性提高(也参阅 Umana 等,(1999) Nat. Biotech. 17:176-180)。

[0322] 在另一实施方案中,修饰抗体以增加其生物半衰期。可使用多种方法。例如,如 Ward 的美国专利号 6,277,375 中所述,可引入一个或多个以下突变:T252L、T254S、T256F。备选地,如 Presta 等人的美国专利号 5,869,046 和 6,121,022 中所述,为了增加生物半衰期,可在 CH1 或 CL 区内改变抗体以含有从 IgG 的 Fc 区的 CH2 结构域取得的 2 个环的救助受体结合表位。

[0323] (iv) 改造改变的抗体的方法

[0324] 具有本文显示的 VH 和 VL 序列或全长重链和轻链序列的本发明的 HER3 抗体或其片段可用于通过修饰全长重链和 / 或轻链序列、VH 和 / 或 VL 序列、或附着到其上的恒定区来产生新的 HER3 结合抗体。因此,在本发明的另一方面,用 HER3 抗体或其片段的结构特征来产生结构上相关的 HER3 抗体,该抗体保留了本发明的抗体的至少一种功能性质,如结合人 HER3,以及抑制 HER3 的一种或多种功能性质。例如,本发明的抗体的一个或多个 CDR 区或其突变可与已知的构架区和 / 或其他 CDR 重组组合,以产生上文讨论的本发明的其他重组改造的 HER3 抗体。其他类型的修饰包括在先前部分中描述的那些。用于改造方法的起始材料是本文提供的一个或多个 VH 和 / 或 VL 序列,或其一个或多个 CDR 区。为了产生改造的抗体,不必实际制备(即表达为蛋白质)具有本文提供的一个或多个 VH 和 / 或 VL 序列,或其一个或多个 CDR 区的抗体。而是,将序列中包含的信息用作起始材料来产生衍生自初始序列的“第二代”序列,然后制备该“第二代”序列并将其表达为蛋白质。

[0325] 因此,在另一实施方案中,本发明提供用于制备由重链可变区抗体序列和轻链可变区抗体序列组成的结合 HER3 的结构域 3 的抗体的方法;该重链可变区氨基酸序列具有选自 SEQ ID NO:2、22、42、62、82、102、122、142、162、182、202、222、242、262、282、302、322、342、362、382、402、422、442、462、482、502 和 522 的 CDR1 序列、选自 SEQ ID NO:3、23、43、63、

83、103、123、143、163、183、203、223、243、263、283、303、323、343、363、383、403、423、443、463、483、503 和 523 的 CDR2 序列和 / 或选自 SEQ ID NO:4、24、44、64、84、104、124、144、164、184、204、224、244、264、284、304、324、344、364、384、404、424、444、464、484、504 和 524 的 CDR3 序列,该轻链可变区抗体序列具有选自 SEQ ID NO:8、28、48、68、88、108、128、148、168、188、208、228、248、268、288、308、328、348、368、388、408、428、448、468、488、508 和 528 的 CDR1 序列、选自 SEQ ID NO:9、29、49、69、89、109、129、149、169、189、209、229、249、269、289、309、329、349、369、389、409、429、449、469、489、509 和 529 的 CDR2 序列和 / 或选自 SEQ ID NO:10、30、50、70、90、110、130、150、170、190、210、230、250、270、290、310、330、350、370、390、410、430、450、470、490、510 和 530 的 CDR3 序列;改变该重链可变区抗体序列和 / 或轻链可变区抗体序列内的至少一个氨基酸残基来产生至少一个改变的抗体序列;并将该改变的抗体序列表达为蛋白质。也可通过筛选抗体文库来制备该改变的抗体序列,该抗体文库具有如 US2005025552 中描述的固定的 CDR3 序列或最小必需结合决定簇以及 CDR1 和 CDR2 序列上的多样性。可根据适合于从抗体文库中筛选抗体的任意筛选技术(如噬菌体展示技术)进行筛选。

[0326] 标准分子生物学技术可用于制备和表达改变的抗体序列。由该改变的抗体序列编码的抗体是保留本文所述的抗体或其片段的一种、一些或所有功能性质的抗体,该功能性质包括但不限于:与人和 / 或食蟹猴 HER3 特异性结合;抗体在磷酸 -HER 测定中结合 HER3 并通过抑制 HER 信号发放活性来抑制 HER3 生物活性。

[0327] 可用本领域中可得的标准测定和 / 或本文描述的测定,如实施例中所示的那些(例如,ELISA)来评估经改变的抗体的功能性质。

[0328] 在本发明的改造抗体的方法的某些实施方案中,可沿全部或部分抗体或片段编码序列随机地或选择性地引入突变,并且可按本文所述筛选所得到的经修饰 HER3 抗体的结合活性和 / 或其他功能性质。已经在本领域中描述了突变方法。例如,Short 的 PCT 公开 W002/092780 描述了使用饱和诱变、合成连接装配或其组合来产生和筛选抗体突变的方法。备选地,Lazar 等的 PCT 公开 W003/074679 描述了用计算筛选方法来优化抗体理化性质的方法。

[0329] 本发明的抗体的表征

[0330] 可通过多种功能测定表征本发明的抗体。例如,可通过它们在本文所述的磷酸 -HER 测定中通过抑制 HER 信号发放来抑制生物活性的能力、它们与 HER3 蛋白(例如,人和 / 或食蟹猴 HER3)的亲和力、表位结合、它们对蛋白酶解的抗性及其它们阻断 HER3 下游信号发放的能力来表征。可用多种方法测量 HER3 介导的信号发放。例如,可通过(i)测量磷酸 -HER3、(ii)测量 HER3 或其他下游信号发放蛋白(例如 Akt)的磷酸化、(iii)本文所述的配体阻断测定、(iv)异源二聚体形成、(v)HER3 依赖性基因表达特征、(vi)受体内化和(vii)HER3 驱动的细胞表型(例如增殖)来监测 HER 信号传导途径。

[0331] 可通过直接标记目的抗体来检测抗体结合 HER3 的能力,或可不标记抗体,用本领域已知的多种夹心测定方式间接检测结合。

[0332] 在一些实施方案中,HER3 抗体阻断参考 HER3 抗体与 HER3 的结合或与参考 HER3 抗体竞争结合 HER3。它们可以是上文所述的全人 HER3 抗体。它们也可以是与参考抗体结合相同表位的其他小鼠、嵌合或人源化 HER3 抗体。阻断参考抗体结合或与参考抗体竞争结合

的能力表明所测试的 HER3 抗体结合与参考抗体所定义的表位相同或相似的表位,或结合与参考 HER3 抗体所结合表位足够接近的表位。此类抗体尤其可能共享针对参考抗体鉴定出的有利特性。可通过例如竞争结合测定来测定阻断参考抗体或与参考抗体竞争的能力。使用竞争结合测定,检查所测试的抗体抑制参考抗体与共同抗原(例如 HER3 多肽或蛋白质)的特异性结合的能力。如果过量的测试抗体基本上抑制参考抗体的结合,则测试抗体与参考抗体竞争与抗原的特异性结合。基本上抑制已知测试抗体通常使参考抗体的特异性结合降低至少 10%、25%、50%、75%或 90%。

[0333] 许多已知的竞争结合测定可用来评估 HER3 抗体和参考 HER3 抗体与 HER3 的竞争结合。这包括,例如固相直接或间接放射免疫测定(RIA)、固相直接或间接酶免疫测定(EIA)、夹心竞争测定(见 Stahli 等人, (1983) *Methods in Enzymology* 9:242-253);固相直接生物素-抗生物素蛋白 EIA(见 Kirkland 等人, (1986) *J. Immunol.* 137:3614-3619);固相直接标记测定、固相直接标记夹心测定(见 Harlow&Lane, 上文);使用 I-125 标记物的固相直接标记 RIA(见 Morel 等人, (1988) *Molec. Immunol.* 25:7-15);固相直接生物素-抗生物素蛋白 EIA(Cheung 等人, (1990) *Virology* 176:546-552);及直接标记 RIA(Moldenhauer 等人, (1990) *Scand. J. Immunol.* 32:77-82)。通常,这种测定涉及使用结合在固相表面或细胞的纯化抗原,该固相表面或细胞携带未标记的测试 HER3 结合抗体和标记的参考抗体中的任一种。通过在测试抗体的存在下测定与固相表面或细胞结合的标记物的量来测量竞争性抑制。测试抗体通常过量存在。由于存在位阻,通过竞争测定鉴定的抗体(竞争抗体)包括与参考抗体结合的表位相同的表位结合的抗体和与参考抗体结合的表位足够接近的相邻表位结合的抗体。

[0334] 为了测定所选择的 HER3 单克隆抗体是否结合唯一的表位,可用市售试剂(例如来自 Pierce, Rockford, IL 的试剂)对各个抗体进行生物素化。可用 HER3 多肽包被的 ELISA 板进行使用未标记的单克隆抗体和生物素化的单克隆抗体的竞争研究。可用链霉抗生物素-碱性磷酸酶探针检测生物素化的 MAbs 的结合。为了测定纯化的 HER3 结合抗体的同种型,可进行同种型 ELISA。例如,可用 1 μ g/ml 抗人 IgG 在 4℃ 过夜包被微量滴定板的孔。在用 1% BSA 封闭后,使板与 1 μ g/ml 或更少的单克隆 HER3 抗体或纯化的同种型对照在环境温度反应 1-2 小时。然后可使孔与人 IgG1 或人 IgM 特异性碱性磷酸酶缀合的探针反应。然后对板显色和分析,从而可确定纯化的抗体的同种型。

[0335] 为证明单克隆 HER3 抗体与表达 HER3 多肽的活细胞的结合,可使用流式细胞术。简言之,可将表达 HER3 的细胞系(在标准生长条件下培养)与多种浓度的 HER3 结合抗体在含有 0.1% BSA 和 10% 胎牛血清的 PBS 中混合,并在 4℃ 孵育 1 小时。洗涤后,在与第一抗体染色相同的条件下使细胞与荧光素标记的抗人 IgG 抗体反应。可通过 FACSscan 仪器分析样品,使用光散射和侧向散射性能分选单细胞。除了流式细胞术测定以外或代替流式细胞术测定,可使用利用荧光显微术的备选测定。完全按上文所述对细胞进行染色并通过荧光显微镜检查细胞。此方法允许单个细胞的可视化,但取决于抗原密度可具有降低的灵敏性。

[0336] 可通过 Western 印迹进一步测试本发明的抗体或其片段与 HER3 多肽或抗原片段的反应性。简言之,可制备纯化的 HER3 多肽或融合蛋白,或来自表达 HER3 的细胞的细胞提取物,然后进行十二烷基磺酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳。电泳后,将分开的抗原转移至硝酸纤维素膜,用 10% 胎牛血清封闭,并用待测单克隆抗体探测。可用抗人 IgG 碱性磷酸酶检测人

IgG 的结合,并用 BCIP/NBT 底物片剂 (Sigma Chem. Co., St. Louis, MO) 显色。

[0337] 可用多种读出方式在配体诱导的异源二聚体形成的基于细胞的测定中评估 HER3 抗体的效力和特异性。可通过以下的一种或多种来评估活性:

[0338] (i) 靶细胞系 (例如 MCF-7 乳腺癌细胞) 中 HER2 与其他 EGF 家族成员的配体诱导的异源二聚化的抑制。可用受体特异性抗体从细胞裂解物免疫沉淀 HER2 复合物,在电泳/Western 转移后通过用其他 EGF 受体的抗体探测,可分析复合物中其他 EGF 受体及其生物学相关配体的缺乏/存在。

[0339] (ii) 由配体激活的异源二聚体激活的信号传导途径的抑制。与 HER3 的结合似乎是 EGF 家族受体的其他成员在配体结合后引发最大细胞应答的关键。在激酶缺陷的 HER3 的情况下,HER2 提供了功能性酪氨酸激酶结构域,使得能够在生长因子配体结合后发生信号发放。因此,可在缺乏和存在抑制剂的情况下用配体 (例如调蛋白) 处理共表达 HER2 和 HER3 的细胞,并通过许多方式监测对 HER3 酪氨酸磷酸化的影响,这些方式包括从经处理的细胞裂解物免疫沉淀 HER3,随后进行使用抗磷酸酪氨酸抗体的 Western 印迹 (有关细节见 Agus 上文)。备选地,可通过将来自增殖裂解物的 HER3 捕获至用抗 HER3 受体抗体包被的 96 孔板的孔上,并用例如 Waddleton 等人, (2002) Anal. Biochem. 309:150-157 所实施的钨标记的抗磷酸酪氨酸抗体测量酪氨酸磷酸化水平来发展高通量测定。

[0340] 在此方法的更广的扩展中,已知在激活的受体异源二聚体下游激活的效应分子 (如促分裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 和 Akt) 可通过从经处理的裂解物免疫沉淀并用检测这些蛋白质的激活形式的抗体进行印迹,或通过分析这些蛋白质修饰/激活特异性底物的能力来直接进行分析。

[0341] (iii) 配体诱导的细胞增殖的抑制。已知多种细胞系共表达 ErbB 受体的组合,例如许多乳腺癌和前列腺癌细胞系。可在 24/48/96-孔形式中进行测定,读出基于相关 DNA 合成 (氘标记的胸苷掺入)、细胞数的增加 (结晶紫染色) 等。

[0342] 可用多种读出方式在非配体依赖性同源和异源二聚体形成的基于细胞的测定中评估 HER3 抗体的效力和特异性。例如,由于自发的二聚体形成,HER2 过表达触发激酶结构域的非配体依赖性激活。过表达的 HER2 与其他 HER 分子 (如 HER1、HER3 和 HER4) 产生同源或异源二聚体。

[0343] 抗体或其片段阻断人肿瘤细胞系的肿瘤异种移植物的体内生长的能力,已知该细胞系的肿瘤发生表型至少部分依赖于 HER3 异源二聚体细胞信号发放的配体激活,例如 BxPC3 胰腺癌细胞等。此能力可在免疫受损的小鼠中单独评估,或与用于所讨论的细胞系的适当的细胞毒性剂组合评估。在下文的实施例章节中也描述了功能测定的实例。

[0344] 预防和治疗用途

[0345] 本发明提供通过对有需要的个体施用有效量的本发明的抗体或其片段来治疗与 HER3 信号传导途径相关的疾病或障碍的方法。在具体实施方案中,本发明提供通过对有需要的个体施用有效量的本发明的抗体或其片段来治疗或预防癌症 (例如,乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、骨肉瘤、鳞状细胞癌、外周神经鞘瘤、神经鞘瘤、头颈癌、膀胱癌、食管癌、Barretts 食管癌、成胶质细胞瘤、软组织透明细胞瘤、恶性间皮瘤、神经纤维瘤病、肾癌、黑素瘤、前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、男性乳房发育症和子宫内膜异位) 的方法。在一些实施方案中,本发

明提供通过对有需要的个体施用有效量的本发明的抗体来治疗或预防与 HER3 信号传导途径相关的癌症的方法。

[0346] 在具体实施方案中,本发明供治疗与 HER3 信号传导途径相关的癌症的方法,该癌症包括但不限于乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、骨肉瘤、鳞状细胞癌、外周神经鞘瘤、神经鞘瘤、头颈癌、膀胱癌、食管癌、Barretts 食管癌、成胶质细胞瘤、软组织透明细胞瘤、恶性间皮瘤、神经纤维瘤病、肾癌、黑素瘤、前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、男性乳房发育症和子宫内膜异位。

[0347] 也可以用本发明的抗体或其片段来治疗或预防与异常或缺陷的 HER3 信号发放相关的其他疾病,该疾病包括但不限于呼吸道疾病、骨质疏松症、骨关节炎、多囊性肾病、糖尿病、精神分裂症、血管疾病、心脏疾病、非致癌性增生性疾病、纤维化和神经退行性疾病如阿尔茨海默病。

[0348] 适合用于与 HER3 抗体组合治疗的药物包括能够调节 ErbB 信号传导途径的本领域已知的标准治疗剂。用于 HER2 的标准治疗剂的适宜的实例包括但不限于赫塞汀 (Herceptin) 和拉帕替尼 (Tykerb)。用于 EGFR 的标准治疗剂的适宜的实例包括但不限于上述易瑞沙 (Iressa)、特罗凯 (Tarceva)、爱必妥 (Erbix) 和维克替比 (Vectibix)。可能适于与 HER3 抗体组合治疗的其他药物包括但不限于调节受体酪氨酸激酶、G 蛋白偶联受体、生长 / 生存信号转导途径、核激素受体、凋亡通路、细胞周期和血管发生的那些药物。

[0349] 诊断用途

[0350] 在一方面,本发明包括用于在生物样品 (例如,血液、血清、细胞、组织) 的背景中或患有癌症、或处于患上癌症的风险的个体中测定 HER3 和 / 或核酸表达以及 HER3 蛋白质功能的诊断测定。

[0351] 诊断测定 (如竞争性测定) 依赖于标记的类似物 (“示踪物”) 与测试样品分析物竞争共同的结合配偶体上有限数量的结合部位的能力。结合配偶体一般在竞争前或竞争后不溶解,然后结合到结合配偶体上的示踪物和分析物与未结合的示踪物和分析物分开。通过倒出 (其中结合配偶体预先不溶解) 或通过离心 (其中结合配偶体在竞争反应后沉淀) 来实现此分开。如通过标记物质的量所测定,测试样品分析物的量与结合的示踪物的量成反比。制备已知量的分析物的剂量应答曲线,并与测试结果进行比较,以定量测定测试样品中存在的分析物的量。在用酶作为可检测标记时,这些测定称为 ELISA 系统。在这种形式的测定中,抗体与 HER3 抗体之间的竞争性结合导致结合的 HER3,优选本发明的 HER3 表位是血清样品中的抗体的量度,最尤其是血清样品中的抑制抗体的量度。

[0352] 测定的显著优势是直接对抑制抗体 (即干扰 HER3 结合,尤其是表位结合的那些抗体) 进行测量。这种测定 (特别是 ELISA 测试形式) 在临床环境和常规血液筛查中具有相当多的应用。

[0353] 本发明的另一方面提供用于测定个体中的 HER3 核酸表达或 HER3 活性的方法,由此为该个体选择适当的治疗剂或预防剂 (此处称为“药物基因组学”)。药物基因组学允许基于个体的基因型来选择活性剂 (例如药物) 用于个体的治疗性或预防性处理 (例如,检查个体的基因型来确定该个体对特定活性剂应答的能力)。

[0354] 本发明的另一方面涉及在临床试验中监测活性剂 (例如药物) 对 HER3 的表达或活性的影响。

[0355] 药物组合物

[0356] 为了制备包括抗体或其片段的药物组合物或无菌组合物,将抗体或其片段与可药用载体或赋形剂混合。组合物可另外含有适合用于治疗或预防癌症(乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、骨肉瘤、鳞状细胞癌、外周神经鞘瘤、神经鞘瘤、头颈癌、膀胱癌、食管癌、Barretts 食管癌、成胶质细胞瘤、软组织透明细胞瘤、恶性间皮瘤、神经纤维瘤病、肾癌、黑素瘤、前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、男性乳房发育症和子宫内膜异位)的一种或多种治疗剂。

[0357] 可通过与生理上可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合来制备治疗剂和诊断剂的制剂,其可处于例如冻干的粉末、浆体、水溶液、乳液或悬浮液的形式(见例如,Hardman 等人,(2001)Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N. Y.; Gennaro(2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N. Y.; Avis, 等人(编)(1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, 等人(编)(1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, 等人(编)(1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner 和 Kotkoskie(2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y.)。

[0358] 治疗剂施用方案的选择取决于若干因素,包括实体的血清或组织周转率、症状水平、实体的免疫原性及靶细胞在生物基质中的可达性。在某些实施方案中,施用方案在符合可接受的副作用的水平上使递送给患者的治疗剂的量最大化。因此,递送的生物剂的量部分取决于具体实体和所治疗病症的严重性。选择合适剂量的抗体、细胞因子和小分子的指导是可得的(见例如,Wawrzynczak(1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina(编)(1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N. Y.; Bach(编)(1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N. Y.; Baert 等人,(2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom 等人,(1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon 等人,(2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz 等人,(2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh 等人,(2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky 等人,(2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602)。

[0359] 由临床医生确定合适的剂量,例如,使用本领域公知或怀疑的影响治疗或预计影响治疗的参数或因素。剂量一般从略低于最佳剂量的量开始,随后小幅增加,直至达到相对于任何负面副作用的理想或最佳的效果。重要的诊断措施包括这些症状,例如炎症或产生的炎性细胞因子的水平的诊断措施。

[0360] 可改变本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平,以获得活性成份的量,该量就具体患者、组合物和施用方式而言对达到所希望的治疗应答有效,而对患者无毒性。所选剂量水平将依赖于多种药物代谢动力学因素,包括本发明所利用的具体组合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所利用的具体化合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所利用的具体组合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料、待治疗患者的年龄、性别、体重、病症、一般健康和过往病史,以及医学领域已知的类似因素。

[0361] 可通过连续输注,或通过按例如 1 天、1 周的间隔或每周 1-7 次给药来提供包含本发明的抗体或其片段的组合物。可通过静脉内、皮下、局部、口服、鼻、直肠、肌肉内、脑内或通过吸入来提供剂量。具体剂量方案是涉及避免显著不良反应的最大剂量或剂量频率的剂量方案。每周总剂量可以是至少 $0.05 \mu\text{g/kg}$ 体重、至少 $0.2 \mu\text{g/kg}$ 、至少 $0.5 \mu\text{g/kg}$ 、至少 $1 \mu\text{g/kg}$ 、至少 $10 \mu\text{g/kg}$ 、至少 $100 \mu\text{g/kg}$ 、至少 0.2mg/kg 、至少 1.0mg/kg 、至少 2.0mg/kg 、至少 10mg/kg 、至少 25mg/kg 或至少 50mg/kg (见例如, Yang 等人, (2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold 等人, (2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu 等人, (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji 等人, (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144)。抗体或其片段的理想剂量与抗体或多肽的大致相同,在摩尔/kg 体重的基础上。抗体或其片段的理想血浆浓度大约在摩尔/kg 体重的基础上。剂量可以是至少 $15 \mu\text{g}$ 、至少 $20 \mu\text{g}$ 、至少 $25 \mu\text{g}$ 、至少 $30 \mu\text{g}$ 、至少 $35 \mu\text{g}$ 、至少 $40 \mu\text{g}$ 、至少 $45 \mu\text{g}$ 、至少 $50 \mu\text{g}$ 、至少 $55 \mu\text{g}$ 、至少 $60 \mu\text{g}$ 、至少 $65 \mu\text{g}$ 、至少 $70 \mu\text{g}$ 、至少 $75 \mu\text{g}$ 、至少 $80 \mu\text{g}$ 、至少 $85 \mu\text{g}$ 、至少 $90 \mu\text{g}$ 、至少 $95 \mu\text{g}$ 或至少 $100 \mu\text{g}$ 。对个体施用的剂量可以是至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 次、或更多。

[0362] 对于本发明的抗体或其片段,对患者施用的剂量可以是 0.0001mg/kg 至 100mg/kg 患者体重。剂量可在 0.0001mg/kg 至 20mg/kg 、 0.0001mg/kg 至 10mg/kg 、 0.0001mg/kg 至 5mg/kg 、 0.0001 至 2mg/kg 、 0.0001 至 1mg/kg 、 0.0001mg/kg 至 0.75mg/kg 、 0.0001mg/kg 至 0.5mg/kg 、 0.0001mg/kg 至 0.25mg/kg 、 0.0001 至 0.15mg/kg 、 0.0001 至 0.10mg/kg 、 0.001 至 0.5mg/kg 、 0.01 至 0.25mg/kg 或 0.01 至 0.10mg/kg 患者体重之间。

[0363] 可以用以千克 (kg) 计的患者体重乘以以 mg/kg 计的待施用剂量来计算本发明的抗体或其片段的剂量。本发明的抗体或其片段的剂量可以是 $150 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $125 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $100 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $95 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $90 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $85 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $80 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $75 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $70 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $65 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $60 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $55 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $50 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $45 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $40 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $35 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $30 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $25 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $20 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $15 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $10 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $5 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $2.5 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $2 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $1.5 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $1 \mu\text{g/kg}$ 或更低、 $0.5 \mu\text{g/kg}$ 或更低、或 $0.5 \mu\text{g/kg}$ 或更低患者体重。

[0364] 本发明的抗体或其片段的单位剂量可以是 0.1mg 至 20mg 、 0.1mg 至 15mg 、 0.1mg 至 12mg 、 0.1mg 至 10mg 、 0.1mg 至 8mg 、 0.1mg 至 7mg 、 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 、 0.25 至 8mg 、 0.25mg 至 7mg 、 0.25mg 至 5mg 、 0.5mg 至 2.5mg 、 1mg 至 20mg 、 1mg 至 15mg 、 1mg 至 12mg 、 1mg 至 10mg 、 1mg 至 8mg 、 1mg 至 7mg 、 1mg 至 5mg 、或 1mg 至 2.5mg 。

[0365] 本发明的抗体或其片段的剂量可在个体中达到至少 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $1 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $2 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $5 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $6 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $10 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $15 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $20 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $25 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $50 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $100 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $125 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $150 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $175 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $200 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $225 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $250 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $275 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $300 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $325 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $350 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $375 \mu\text{g/ml}$ 、或至少 $400 \mu\text{g/ml}$ 的血清滴度。备选地,本发明的抗体或其片段的剂量可在个体中达到至少 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $1 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $2 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $5 \mu\text{g/ml}$ 、至少 $6 \mu\text{g/ml}$ 、至

少 10 μ g/ml、至少 15 μ g/ml、至少 20 μ g/ml、至少 25 μ g/ml、至少 50 μ g/ml、至少 100 μ g/ml、至少 125 μ g/ml、至少 150 μ g/ml、至少 175 μ g/ml、至少 200 μ g/ml、至少 225 μ g/ml、至少 250 μ g/ml、至少 275 μ g/ml、至少 300 μ g/ml、至少 325 μ g/ml、至少 350 μ g/ml、至少 375 μ g/ml、或至少 400 μ g/ml 的血清滴度。

[0366] 本发明的抗体或其片段的剂量可重复,并可间隔至少 1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 个月、75 天、3 个月或至少 6 个月施用。

[0367] 对具体患者有效的量可取决于诸如所治疗的病症、患者的总体健康、施用的方法途径和剂量以及副作用的严重性的因素而变(见例如,Maynard 等人,(1996)A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla.; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK)。

[0368] 施用途径可以通过例如,局部或皮肤应用,通过静脉内、腹膜内、脑内、肌肉内、眼内、动脉内、脑脊髓内、病灶内注射或输注,或通过持续释放系统或植入物(见例如, Sidman 等人,(1983)Biopolymers 22:547-556; Langer 等人,(1981)J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277; Langer (1982)Chem. Tech. 12:98-105; Epstein 等人,(1985)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692; Hwang 等人,(1980)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034; 美国专利号 6,350,466 和 6,316,024)。必要时,组合物可还包括增溶剂和局部麻醉剂(如利多卡因)来缓解注射部位的疼痛。此外,也可以利用肺施用,例如,通过使用吸入器或喷雾器,及具有烟雾化剂的制剂。见例如,美国专利号 6,019,968、5,985,320、5,985,309、5,934,272、5,874,064、5,855,913、5,290,540 和 4,880,078, 及 PCT 公开号 W092/19244、W097/32572、W097/44013、W098/31346 和 W099/66903,其各自以其整体引入本文作为参考。

[0369] 也可用本领域已知的多种方法中的一种或多种经由一种或多种施用途径来施用本发明的组合物。熟练技术人员将理解,施用的途径和/或模式将取决于所希望的结果而变。选择用于本发明的抗体或其片段的施用途径包括静脉内、肌肉内、皮内、腹膜内、皮下、脊柱或其他胃肠外施用途径,例如通过注射或输注。胃肠外施用可代表除了肠和局部施用以外的施用模式,通常通过注射进行,并包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注。备选地,本发明的组合物可经由非胃肠外途径,例如局部、表皮或黏膜施用途径施用,例如鼻内、口服、阴道、直肠、舌下或局部施用。在一个实施方案中,通过输注来施用本发明的抗体或其片段。在另一实施方案中,皮下施用本发明的多特异性表位结合蛋白。

[0370] 如果在受控释放系统或持续释放系统中施用本发明的抗体或其片段,则可用泵来实现受控释放或持续释放(见 Langer, 上文; Sefton, (1987)CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:20; Buchwald 等人,(1980), Surgery 88:507; Saudek 等人,(1989)N. Engl. J. Med. 321:574)。可用聚合材料来达到本发明治疗的受控释放或持续释放(见例如, Medical Applications of Controlled Release, Langer 和 Wise (编), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen 和 Ball (编), Wiley, New York (1984); Ranger 和 Peppas, (1983) J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; 还见 Levy 等人,(1985)Science 228:190;

During 等人, (1989) Ann. Neurol. 25:351 ;Howard 等人, (1989) J. Neurosurg. 71:105) ; 美国专利号 5,679,377 ;美国专利号 5,916,597 ;美国专利号 5,912,015 ;美国专利号 5,989,463 ;美国专利号 5,128,326 ;PCT 公开号 W099/15154 ;和 PCT 公开号 W099/20253。在持续释放制剂中使用的聚合物的实例包括但不限于,聚甲基丙烯酸 2- 羟基乙酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯酸、乙烯 - 醋酸乙烯共聚物、聚甲基丙烯酸、聚乙交酯 (PLG)、聚酞、聚 N- 乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、聚乙二醇、聚乳酸 (PLA)、聚乳酸 - 乙醇酸共聚物 (PLGA) 和聚原酸酯。在一个实施方案中,在持续释放制剂中使用的聚合物是惰性的、不含可沥滤的杂质、储存时稳定、无菌和可生物降解。受控释放系统或持续释放系统可置于预防性或治疗性靶标的附近,因此仅需要全身剂量的一部分 (见例如, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, 上文, 第 2 卷, 第 115-138 页 (1984))。

[0371] 在 Langer, (1990), Science 249:1527-1533 的综述中讨论了受控释放系统。可用本领域技术人员已知的任意技术来产生包含本发明的一种或多种抗体或其片段的持续释放制剂。见,例如, 美国专利号 4,526,938 ;PCT 公开 W0 91/05548 ;PCT 公开 W0 96/20698 ; Ning 等人, (1996), Radiotherapy&Oncology 39:179-189 ;Song 等人, (1995) PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology 50:372-397 ;Cleek 等人, (1997) Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854 ; 及 Lam 等人, (1997) Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760, 其各自以其整体引入本文作为参考。

[0372] 如果局部施用本发明的抗体或其片段,则可将它们配制为软膏剂、霜、透皮贴剂、乳液、凝胶、洗发液、喷雾、气雾剂、溶液、乳剂的形式,或本领域技术人员熟知的其他形式。见例如, Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第 19 版, Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)。对不可喷雾的局部剂型,通常使用黏性至半固体或固体形式,该形式包含与局部施用相容的载体或一种或多种赋形剂,并在某些情况下具有大于水的动态黏度。合适的制剂包括但不限于,溶液、悬浮液、乳剂、霜、软膏剂、散剂、搽剂、药膏等等,如果希望,将该制剂灭菌或与助剂 (例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、缓冲液或盐) 混合以影响多种性能,例如渗透压。其他合适的局部剂型包括可喷雾的气雾剂,其中将活性成分 (在某些情况下与固体或液体惰性载体组合) 包装在具有加压的挥发物 (例如, 气体推进剂,例如氟利昂) 的混合物中或塑料挤瓶中。如果希望,也可在药物组合物和剂型中加入保湿剂或湿润剂。此类附加成分的实例是本领域熟知的。

[0373] 如果鼻内施用包含抗体或其片段的组合物,可将它配制为气雾剂形式、喷雾、薄雾或滴剂形式。尤其是,根据本发明使用的预防剂或治疗剂可方便地以加压包装或雾化器的样式的气雾剂形式递送,使用合适的推进剂 (例如, 二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体)。在加压气雾剂的情况下,可通过提供递送计量的量的阀门确定剂量单位。可配制用于吸入器或吹入器的胶囊和盒 (例如由明胶组成), 该胶囊和盒含有化合物和合适的散剂基料如乳糖或淀粉的散剂混合物。

[0374] 与第二治疗剂 (例如, 细胞因子、类固醇、化学治疗剂、抗生素或放射) 共同施用或治疗的方法是本领域已知的 (见例如, Hardman 等人, (编) (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 10 版, McGraw-Hill, New York, N. Y. ;Poole 和 Peterson (编) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams&Wilkins, Phila., Pa. ;Chabner 和 Longo (编)

(2001)Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams&Wilkins, Phila., Pa.)。有效量的治疗剂可使症状减少至少 10%、至少 20%、至少约 30%、至少 40%或至少 50%。

[0375] 可与本发明的抗体或其片段组合施用的附加疗法(例如预防剂或治疗剂)可以与本发明的抗体或其片段相隔不到 5 分钟、相隔不到 30 分钟、相隔 1 小时、相隔约 1 小时、相隔约 1 至约 2 小时、相隔约 2 小时至约 3 小时、相隔约 3 小时至约 4 小时、相隔约 4 小时至约 5 小时、相隔约 5 小时至约 6 小时、相隔约 6 小时至约 7 小时、相隔约 7 小时至约 8 小时、相隔约 8 小时至约 9 小时、相隔约 9 小时至约 10 小时、相隔约 10 小时至约 11 小时、相隔约 11 小时至约 12 小时、相隔约 12 小时至 18 小时、相隔 18 小时至 24 小时、相隔 24 小时至 36 小时、相隔 36 小时至 48 小时、相隔 48 小时至 52 小时、相隔 52 小时至 60 小时、相隔 60 小时至 72 小时、相隔 72 小时至 84 小时、相隔 84 小时至 96 小时或相隔 96 小时至 120 小时施用。可在同一次患者就诊内施用 2 种或多种疗法。

[0376] 可循环施用本发明的抗体或其片段和其他疗法。循环疗法涉及施用第一疗法(例如,第一预防剂或治疗剂)一段时间,接着施用第二疗法(例如,第二预防剂或治疗剂)一段时间,可选地,接着施用第三疗法(例如,预防剂或治疗剂)一段时间等等,并重复此相继施用,即循环以减少对疗法之一产生抗性,避免或减少疗法之一的副作用,和/或提高疗法的效力。

[0377] 在某些实施方案中,可配制本发明的抗体或其片段以确保在体内的恰当分布。例如,血脑屏障(BBB)排除许多高亲水性化合物。为了确保本发明的治疗性化合物跨过 BBB(如果希望),可将它们配制在例如脂质体中。有关制备脂质体的方法,见例如美国专利号 4,522,811、5,374,548 和 5,399,331。脂质体可包含一个或多个选择性转运至特定细胞或器官的部分,从而增强靶向药物递送(见例如,Ranade, (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685)。示例性靶向部分包括叶酸或生物素(见例如,Low 等人的美国专利号 5,416,016);甘露糖苷(Umezawa 等人, (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038);抗体(Bloeman 等人, (1995) FEBS Lett. 357:140;Owais 等人, (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180);表面活性剂蛋白 A 受体(Briscoe 等人, (1995) Am. J. Physiol. 1233:134);p 120(Schreier 等人, (1994) J. Biol. Chem. 269:9090);还见 K. Keinanen;M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123;J. J. Killion;I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273。

[0378] 本发明提供对有需要的个体单独施用或与其他疗法组合施用包含本发明的抗体或其片段的药物组合物的方案。可对个体同时或顺次施用本发明的组合治疗的疗法(例如,预防剂或治疗剂)。也可循环施用本发明的组合治疗的疗法(例如,预防剂或治疗剂)。循环疗法涉及施用第一疗法(例如,第一预防剂或治疗剂)一段时间,接着施用第二疗法(例如,第二预防剂或治疗剂)一段时间,并重复此相继施用,即循环以减少对疗法之一(例如药物)产生抗性,避免或减少疗法之一(例如药物)的副作用,和/或提高疗法的效力。

[0379] 可对个体同时施用本发明的组合疗法的疗法(例如,预防剂或治疗剂)。术语“同时”不限于在精确的同一时间施用疗法(例如,预防剂或治疗剂),而是指按顺序和在时间间隔内对个体施用包含本发明的抗体或其片段的药物组合物,使得本发明的抗体可与其他疗法一起作用,以提供较之以其他方式施用它们提高的益处。例如,可在同一时间或在不同

时点以任意顺序顺次对个体施用各疗法;然而,如果不在同一时间施用,它们应在足够接近的时间内施用,以提供希望的治疗效果或预防效果。可以以任意合适的形式和通过任意合适的途径对受试者分开施用各疗法。在多种实施方案中,以不到 15 分钟、不到 30 分钟、相隔不到 1 小时、相隔约 1 小时、相隔约 1 小时至约 2 小时、相隔约 2 小时至约 3 小时、相隔约 3 小时至约 4 小时、相隔约 4 小时至约 5 小时、相隔约 5 小时至约 6 小时、相隔约 6 小时至约 7 小时、相隔约 7 小时至约 8 小时、相隔约 8 小时至约 9 小时、相隔约 9 小时至约 10 小时、相隔约 10 小时至约 11 小时、相隔约 11 小时至约 12 小时、相隔 24 小时、相隔 48 小时、相隔 72 小时或相隔 1 周对个体施用疗法(例如,预防剂或治疗剂)。在其他实施方案中,在同一次患者就诊内施用两种或多种疗法(例如,预防剂或治疗剂)。

[0380] 可在同一药物组合物中对个体施用组合疗法的预防剂或治疗剂。备选地,可在分开的药物组合物中对个体同时施用组合疗法的预防剂或治疗剂。可通过相同或不同的施用途径对个体施用预防剂或治疗剂。

[0381] 现在已充分描述了本发明,通过以下实施例和权利要求进一步说明本发明,实施例和权利要求是说明性的,并非意在进一步限制。

实施例

[0382] 实施例 1: 方法、材料和抗体筛选

[0383] (i) 细胞系

[0384] SK-Br-3、BT-474 和 MCF-7 细胞系购自 ATCC,并在补充 10%胎牛血清(FBS)的培养基中常规培养。

[0385] (ii) 重组人、食蟹猴、小鼠和大鼠 HER3 载体的产生

[0386] 从小鼠脑 cDNA(Clontech)PCR 扩增鼠 HER3 胞外结构域并通过与 Refseq NM_010153 比较验证序列。从 Rat-2 细胞 mRNA 逆转录大鼠 HER3ECD 并通过与 NM_017218 比较验证序列。用来自多种食蟹猴组织的 RNA(Zyagen Laboratories)产生食蟹猴 HER3cDNA 模板,并将 RT-PCR 产物克隆进 **pCR®**-TOPO-XL(Invitrogen),然后进行双链测序。人 HER3 衍生自人胎儿脑 cDNA 文库(Source)并通过与 NM_001982 比较验证序列。

[0387] 为了产生标记的重组蛋白质,用 Pwo Taq 聚合酶(Roche Diagnostics)PCR 扩增人、小鼠、大鼠和食蟹猴 HER3。扩增的 PCR 产物经凝胶纯化并克隆进 pDonR201(Invitrogen) Gateway 入门载体(entry vector),该载体先前已修饰为包括符合读框的 N-端 CD33 前导序列和 C-端 TAG,例如 FLAG TAG。TAG 允许通过抗 TAG 单克隆抗体纯化单体蛋白质。靶基因侧翼具有 AttB1 和 AttB2,允许用 **Gateway®** 克隆技术(Invitrogen)来重组进入适合 Gateway 的专有目的载体(例如,pcDNA3.1)。用 Gateway LR 反应与含有 CMV 启动子的专有目的载体进行重组反应,以产生 TAG 表达载体,尽管也可使用任意市售载体。

[0388] 产生其他的重组 HER3 蛋白,其将 HER3ECD 融合在 C-端因子 X 切割位点和人 IgG 铰链和 Fc 结构域的上游来产生 Fc 标记的蛋白质。为此,PCR 扩增多种 HER3ECD 并将其克隆入载体(例如,pcDNA3.1),该载体修饰为含有符合阅读框的 C-端融合的因子 X 位点-铰链-hFc。产生的可读框侧翼具有 AttB1 和 AttB2 位点,用于进一步用 **Gateway®** 重组克隆技术(Invitrogen)克隆。用 LR Gateway 反应来将 HER3-Fc 转移入含有 CMV 启动子的目

的表达构建体。使用标准定点突变方案产生 HER3 点突变表达构建体并验证所得到的载体序列。

[0389] 表 2 :HER3 表达载体的产生。HER3 氨基酸编号基于 NP_001973(人)、NP_034283(小鼠)和 NP_058914(大鼠)。

[0390]

名称	描述
人 HER3	CD33-[人 HER3, 残基 20-640]-TAG
鼠 HER3	CD33-[鼠 HER3, 残基 20-643]-TAG
大鼠 HER3	CD33-[大鼠 HER3, 残基 20-643]-TAG
食蟹猴 HER3	CD33-[食蟹猴 HER3, 残基 20-643]-TAG
HER3 D1-2	CD33-[人 HER3, 残基 20-329]-TAG
HER3 D2	CD33-[人 HER3, 残基 185-329]-TAG
HER3 D3-4	CD33-[人 HER3, 残基 330-643]-TAG

[0391]

HER3 D4	CD33-[人 HER3, 残基 496-643]-TAG
人 HER3-Fc	[人 HER3, 残基 1-643]-Fc
鼠 HER3-Fc	[鼠 HER3, 残基 1-643]-Fc
食蟹猴 HER3-Fc	[食蟹猴 HER3, 残基 1-643]-Fc
大鼠 HER3-Fc	[大鼠 HER3, 残基 1-643]-Fc
HER3 D2-Fc	[人 HER3 残基 207-329]-Fc
HER3 K267A	CD33-[人 HER3, 残基 20-640, K267A]-TAG
HER3 L268A	CD33-[人 HER3, 残基 20-640, L268A]-TAG
HER3 K267A/ L268A	CD33-[人 HER3, 残基 20-640, K267A/ L268A]-TAG

[0392] (iii) 重组 HER3 蛋白的表达

[0393] 在先前适应悬浮培养并在 Novartis 专有无血清培养基中生长的衍生自 HEK293 的细胞系中表达希望的 HER3 重组蛋白。在基于脂质转染的瞬时 6 孔板转染测定中进行小规模表达验证。通过瞬时转染进行大规模蛋白质产生,并在 Wave™ 生物反应器系统 (Wave Biotech) 中以 10-20L 的规模进行。以 1:3(w:w) 的比例用 DNA 聚乙烯亚胺 (Polysciences) 作为质粒运载体。在转染后 7-10 天收获细胞培养物上清,并在纯化之前通过切向流过滤和渗滤浓缩。

[0394] (iv) 标记蛋白质的纯化

[0395] 通过收集细胞培养物上清并用 10kDa 截留滤器 (Fresenius) 通过切向流过滤浓缩 10 倍来纯化重组标记的 HER3 蛋白 (例如, TAG-HER3)。通过按 10mg 抗体 /mL 树脂的最终比率将抗 TAG 单克隆抗体与 CNBr 活化的 Sepharose4B 偶联来制备抗 TAG 柱。按 1-2mL/ 分钟的流速将浓缩的上清加至 35ml 抗 Tag 柱。在用 PBS 进行基线洗涤后, 用 100mM 甘氨酸 (pH2.7) 洗脱结合的物质、中和并无菌过滤。通过测量在 280nm 处的吸光度并用 0.66AU/mg 的理论系数进行转化来测定蛋白质浓度。最后通过 SDS-PAGE、N- 端测序和 LC-MS 来表征纯化的蛋白质。

[0396] (v)Fc Tag 纯化

[0397] 按 1ml/ 分钟的流速将浓缩的细胞培养物上清加至 50ml 蛋白质 A Sepharose Fast Flow 柱。在用 PBS 进行基线洗涤后, 用 10 倍柱体积的 10mM NaH_2PO_4 /30% (v/v) 异丙醇 pH7.3 洗涤柱, 接着用 5 倍柱体积的 PBS 洗涤。最后, 用 50mM 柠檬酸盐 /140mM NaCl (pH2.7) 洗脱结合的物质、中和并无菌过滤。

[0398] (vi)HuCAL **PLATINUM**[®]淘选

[0399] 为了选择识别人 HER3 的抗体, 利用了多种淘选策略。用市售噬菌体展示文库 MorphoSys HuCAL **Platinum**[®]文库作为抗体变体蛋白的来源, 通过选择具有高结合亲和力的克隆来产生针对人 HER3 蛋白的治疗性抗体。噬菌粒文库基于 **HuCAL**[®]的概念 (Knappik 等人, (2000) J Mol Biol 296:57-86), 并利用 **CysDisplay**[®]技术来在噬菌体表面展示 Fab (Lohning 的 W001/05950)。

[0400] 为了分离抗 HER3 抗体, 用固相、溶液、全细胞和差异全细胞淘选方法进行标准淘选策略和 RapMAT 淘选策略。

[0401] (vii) 固相淘选

[0402] 为了鉴定抗 HER3 抗体, 用不同的重组 HER3 蛋白来进行多种固相淘选策略。为了进行每一轮固相淘选, 用 HER3 蛋白包被 Maxisorp 板 (Nunc)。用先前用抗 Fc (山羊或小鼠抗人 IgG, Jackson Immuno Research)、抗 Tag 抗体包被的板或通过被动吸附来捕获标记的蛋白质。用 PBS 洗涤包被的板并封闭。用 PBS 洗涤包被的平板 2 次, 然后加入 HuCAL **Platinum**[®]噬菌体-抗体, 在摇床上室温孵育 2 小时。洗脱结合的噬菌体, 加至大肠杆菌 TG-1 并孵育进行噬菌体感染。随后分离被感染的细菌并涂在琼脂板上。从板上刮下菌落, 并拯救和扩增噬菌体。每种 HER3 淘选策略包含各轮淘选, 并含有独特的抗原、抗原浓度和洗涤严格度。

[0403] (viii) 溶液相淘选

[0404] 用多种生物素化的重组 HER3 蛋白在存在或缺乏神经调节蛋白 1- β 1 (R&D Systems) 的情况下进行每一轮溶液相淘选。用 EZ- 连接磺基-NHS-LC 生物素化试剂盒 (Pierce) 根据制造商的说明书生物素化蛋白质。用 PBS 洗涤 800 μ l 链霉抗生物素蛋白连接的磁珠 (Dynabeads, Dynal) 一次, 并用 Chemiblocker (Chemicon) 封闭过夜。在反应管中孵育 HuCAL **Platinum**[®]噬菌体-抗体和合适的生物素化 HER3。加入链霉抗生物素蛋白磁珠 20 分钟, 并用磁性颗粒分离器 (Dynal) 收集磁珠。通过向每个管加入含 DTT 的缓冲液来从 Dynabeads 上洗脱结合的噬菌体, 并加至大肠杆菌 TG-1。用与在固相淘选中描述的方式进行噬菌体感染。每种 HER3 淘选策略包含各轮淘选, 并含有独特的抗原、抗原浓度和洗涤严格度。为了分离靶向特定表位的抗体, 进行了竞争淘选。在这些淘选策略中,

用参考抗体孵育和预封闭 HER3, 然后加入 HuCAL **Platinum**[®] 噬菌体 - 抗体。作为备选策略, 用参考抗体来特异性洗脱与 HER3 复合的噬菌体 - 抗体。

[0405] (ix) 基于细胞的淘选

[0406] 对于细胞淘选, 将 HuCAL **Platinum**[®] 噬菌体 - 抗体与大约 10^7 细胞在旋转器上室温孵育 2 小时, 接着离心。分离细胞沉淀, 从细胞上洗脱噬菌体。收集上清并加至大肠杆菌 TG-1 培养物, 接着进行上述过程。利用两种基于细胞的策略来鉴定抗 HER3 抗体:

[0407] a) 全细胞淘选: 在此策略中, 用多种完整的细胞系作为抗原。

[0408] b) 差异全细胞淘选: 在此策略中, 抗原相继由细胞和重组 HER3 蛋白组成。按上文所述进行基于细胞的淘选, 而在用重组蛋白作为抗原时, 利用固相淘选方案。用 PBS (2-3X) 和 PBST (2-3X) 进行洗涤。

[0409] (x) RapMAT[™] 文库产生和淘选

[0410] 为了提高抗体结合亲和力同时维持文库的多样性, 使溶液和固相淘选的第二轮输出都进入 RapMAT[™] 过程, 而全细胞和差异全细胞淘选策略的第三轮输出进入此过程 (Prassler 等人, (2009) Immunotherapy ;1:571-583)。通过将经由淘选选择的噬菌体的 Fab 编码插入片段亚克隆入展示载体 **pMORPH**[®] 25_bla_LHC 来产生 RapMAT[™] 文库, 并通过用特异性限制酶进一步消化来产生 H-CDR2RapMAT[™] 文库或和 L-CDR3RapMAT[™] 文库。根据库组成用 TRIM 成熟盒 (Virnekas 等人, (1994) Nucleic Acids Research 22:5600-5607) 将插入片段替换为 H-CDR2 或 L-CDR3。文库大小预计在 8×10^6 - 1×10^8 个克隆的范围内。产生 RapMAT 抗体 - 噬菌体并用之前所述的实验方法再进行两轮溶液、固相或基于细胞的淘选。

[0411] 特别发展了涉及文库设计的迭代细化的此广泛的淘选策略, 以通过直接在淘选中包括配体封闭抗体来使筛选从纯配体竞争性抗体偏离。其次, 修改了 FAB 至 IgG 的转变过程, 以最大化候选克隆的回收, 并确保所有选择性结合剂都在功能测定中得到分析。从 44 次初始淘选中, 产生了大于 x 个克隆, 只有具有希望的阻断配体依赖性和非依赖性信号转导二者的特性的三个抗体家族。结合 Her3 的分离的结构域 1-2 和 2 的家族 A。结合分离的结构域 3-4 而不是仅结构域 4 的家族 B 及结合结构域 3 的家族 C。

[0412] 实施例 2: 抗 HER3IgG 的瞬时表达

[0413] 在 BioWave20 中培养适应悬浮的 HEK293-6E 细胞。用相关的无菌 DNA:PEI-MIX 瞬时转染细胞并进一步培养。转染后, 通过使用 Fresenius 滤器的切向流过滤来去除细胞。用截留滤器 (Fresenius) 通过切向流过滤浓缩不含细胞的材料, 将浓缩物无菌滤过除菌杯式 (stericup) 滤器。将无菌上清储存在 4℃。

[0414] 实施例 3: 抗 HER3IgG 的纯化

[0415] 在冷却柜中在 **AKTA** 100explorer Air 色谱系统上进行 IgG 的纯化, 使用具有 25mL 自填装 MabSelect SuRe 树脂的 XK16/20 柱 (均为 GE Healthcare)。除了上样外, 所有流速均为 3.5mL/分钟, 压力限制为 5bar。用 3 倍柱体积的 PBS 平衡柱, 然后上样经过滤的发酵上清。用 PBS 洗涤柱。用从柠檬酸盐 / NaCl (pH4.5) 开始并线性下降至柠檬酸盐 / NaCl (pH2.5) 的 pH 梯度洗脱 IgG, 接着是相同的 pH2.5 缓冲液的恒定步骤。合并含有 IgG 的级分, 立即中和, 并无菌过滤 (Millipore Steriflip, 0.22um)。测量 OD₂₈₀, 并基于序列数据

计算蛋白质浓度。分别测试合并物 (pool) 的聚集 (SEC-MALS) 和纯度 (SDS-PAGE 和 MS)。

[0416] 实施例 4 :HuCAL-Fab 抗体在大肠杆菌中的表达和纯化

[0417] 用补充了氯霉素的 YT 培养基在摇瓶培养物中进行 **pMORPH®** X9_Fab_MH 编码的 Fab 片段在 TG-1 细胞中的表达。摇动培养物直至 OD_{600nm} 达到 0.5。通过加入 IPTG (异丙基-β-D-硫代半乳糖苷) 来诱导表达。用溶菌酶破裂细胞。通过 IMAC (Bio-Rad) 分离 His6- 标记的 Fab 片段。用 PD10 柱将缓冲液更换为 1x Dulbecco's PBS (pH7.2)。无菌过滤样品。通过紫外分光光度法测定蛋白质浓度。在变性、还原的 15% SDS-PAGE 中分析样品纯度。通过使用校准标准的大小排阻层析 (HP-SEC) 来测定天然状态下的 Fab 制备物的同质性。

[0418] 实施例 5 :通过溶液平衡滴定 (SET) 测量 HER3 抗体亲和力 (K_D)

[0419] 基本上按之前所述 (Friguet 等人, (1985) J Immunol Methods 77:305-19) 在溶液中进行亲和力测定。为了提高 SET 法的灵敏度和准确性, 将其从经典的 ELISA 改变为基于 ECL 的技术 (Haenel 等人, (2005) Anal Biochem 339:182-84)。

[0420] 用之前所述的未标记的 HER3-Tag (人、大鼠、小鼠或食蟹猴) 通过 SET 进行亲和力测定。

[0421] 用 XLfit 软件 (ID Business Solutions), 应用自定义拟合模型评估数据。对于每种 IgG 的 K_D 测定, 使用以下模型 (根据 Piehler 等人 (Piehler 等人, (1997) J Immunol Methods 201:189-206 修改)。

$$[0422] \quad y = \frac{2B_{\max}}{[IgG]} \left(\frac{[IgG]}{2} - \frac{\left(\frac{x + [IgG] + K_D}{2} - \sqrt{\frac{(x + [IgG] + K_D)^2}{4} - x[IgG]} \right)^2}{2[IgG]} \right)$$

[0423] [IgG]: 应用的总 IgG 浓度

[0424] X: 应用的总可溶性抗原浓度 (结合部位)

[0425] $B_{\max}$: 没有抗原的 IgG 的最大信号

[0426] K_D : 亲和力。

[0427] 实施例 6 :通过 FACS 测定抗体细胞结合

[0428] 通过 FACS 评估抗体与在人癌细胞上表达的内源人抗原的结合。为了测定抗体 EC₅₀ 值, 用 accutase 收获 SK-Br-3 细胞并在 FACS 缓冲液 (PBS/3% FBS/0.2% NaN₃) 中稀释至 1x10⁶ 细胞/mL。向 96 孔板 (Nunc) 的每个孔加入 1x10⁵ 细胞/孔并以 210g 在 4°C 离心 5 分钟, 然后去除上清。将测试抗体的系列稀释液 (用 FACS 缓冲液在 1:4 的稀释步骤中稀释) 加入沉淀的细胞, 并在冰上孵育 1 小时。用 100 μL FACS 缓冲液洗涤并沉淀细胞 3 次。将用 FACS 缓冲液 1/200 稀释的 PE 缀合的山羊抗人 IgG (Jackson ImmunoResearch) 加入细胞, 并在冰上孵育 1 小时。用 100 μL FACS 缓冲液进行 3 次附加的洗涤步骤, 接着进行离心步骤, 在 4°C 以 210g 离心 5 分钟。最后, 在 200 μL FACS 缓冲液中重悬细胞, 用 FACSArray (BD Biosciences) 测量荧光值。通过测量平均通道荧光来评估细胞表面结合的抗 HER3 抗体的量。

[0429] 实施例 7 :HER3 结构域和突变体结合

[0430] 用 200ng 合适的重组人蛋白质 (HER3- 标签、D1-2- 标签、D2- 标签、D3-4- 标签、D4- 标签、HER3K267A-Tag、HER3L268A-Tag、HER3K267A/L268A 和标记的无关对照蛋白质) 过夜包被 96 孔 Maxisorp 板 (Nunc)。然后用 PBS/0.1% Tween-20 洗涤所有孔, 用 PBS/1% BSA/0.1% Tween-20 封闭, 并用 PBS/0.1% Tween-20 洗涤。将抗 HER3 抗体加入相关孔至 10 μ g/mL 的终浓度, 并在室温孵育。用 PBS/0.1% Tween-20 洗涤板, 然后加入 1/10000 稀释在 PBS/1% BSA/0.1% Tween-20 中的合适的过氧化物酶连接的检测抗体。使用的检测抗体为山羊抗小鼠 (Pierce, 31432)、兔抗山羊 (Pierce, 31402) 和山羊抗人 (Pierce, 31412)。板在室温孵育 1 小时, 然后用 PBS/0.1% Tween-20 洗涤。将 100 μ L TMB (3, 3', 5, 5' 四甲基联苯胺) 底物溶液 (BioRx) 加入所有孔, 然后用 50 μ L 12.5% H_2SO_4 终止反应。通过用 SpectraMax 酶标仪 (Molecular Devices) 测量 OD₄₅₀ 来测定 HER3 抗体与每种重组蛋白质的结合程度。适当时, 用 Graphpad Prism 分析剂量应答曲线。

[0431] 实施例 8 :ELISA 交叉竞争抗体

[0432] 将抗体 A 按恒定量包被在 Maxisorp 板上, 并测试与溶液中递增量的抗体 B 竞争结合 HER3。用含 24ng/孔 抗体 A 的 PBS 包被 Maxisorp 板, 在 4°C 过夜孵育, 然后用 PBST 洗涤。用 3% BSA/PBS 室温封闭平板 1 小时。在 1:3 步骤中滴定抗体 B, 并摩尔过量地在溶液中与生物素化 HER3-Tag 室温孵育 1 小时。然后将 HER3/ 抗体 B 复合物加至抗体 A 包被的平板 30 分钟, 通过定量生物素化的 HER3-Tag 的量来检测结合复合物。然后用 PBST 洗涤封闭的平板, 加入 HER3/ 抗体 B 复合物, 并在室温轻轻摇动孵育 30 分钟。然后用过量 PBST 洗涤平板, 并用 1:5000 稀释在 1% BSA/0.05% Tween20/PBS 中的链霉抗生物素蛋白 -AP 孵育 1 小时。用 PBST 洗涤平板, 加入 AttoPhos 溶液 (1:5 稀释在 H_2O 中), 在 430nm 激发后在 535nm 测量荧光信号。

[0433] 如果抗体 A 未与抗体 B 竞争结合 HER3, 则检测到高水平的 HER3。相反, 对于竞争性抗体或具有部分重叠的表位的抗体, 在与 IgG 对照相比时, HER3 信号显著降低。

[0434] 实施例 9 :磷酸 -HER3 体外细胞测定

[0435] 在 DMEM/F12、15mM HEPES、L- 谷氨酰胺、10% FBS 中常规维持 MCF-7 细胞, 在 DMEM、10% FBS 中常规维持 BT474 细胞, 在 McCoy's 5a、10% FBS、1.5mM L- 谷氨酰胺中常规维持 SK-Br-3 细胞。胰酶消化接近汇合的细胞, 用 PBS 洗涤, 并稀释至 5×10^5 细胞 /mL。然后向 96 孔平底板 (Nunc) 的每个孔加入 100 μ L 细胞悬液, 产生 5×10^4 细胞 /孔的终密度。使 MCF7 细胞附着约 3 小时, 然后将培养基更换为含有 0.5% FBS 的饥饿培养基。然后将所有板在 37°C 过夜孵育, 之后用合适浓度的 HER3 抗体在 37°C 处理 80 分钟。最后 20 分钟用 50ng/mL NRG1 处理 MCF7 细胞来刺激 HER3 和 AKT 磷酸化, 而 BT474/SK-Br-3 细胞无需附加的刺激。缓慢地吸去所有培养基, 用含有 1mM $CaCl_2$ 和 0.5mM $MgCl_2$ (Gibco) 的冰冷 PBS 洗涤细胞。通过加入 50 μ L 冰冷的裂解缓冲液 (20mM Tris (pH8.0)/137mM NaCl/10% 甘油/2mM EDTA/1% NP-40/1mM 正钒酸钠 /1x Phospho-Stop/1x Complete mini 蛋白酶抑制剂 (Roche)/0.1mM PMSF) 来裂解细胞, 在冰上振荡孵育 30 分钟。然后收集裂解物, 并在 4°C 以 1800g 离心 15 分钟来去除细胞碎片。

[0436] 用碳板 (MesoScale Discovery) 制备 HER3 捕获板, 该碳板用 20 μ L 在 PBS 中稀释的 4 μ g/mL MAB3481 捕获抗体 (R&D Systems) 在 4°C 包被过夜, 随后用含 3% 牛血清白蛋白的 1x Tris 缓冲液 (MesoScale Discovery)/0.1% Tween-20 封闭。通过加入适量

裂解物并在室温振荡孵育平板 1 小时来捕获 HER3, 然后吸去裂解物, 用 1x Tris 缓冲液 (Mesoscale Discovery)/0.1% Tween-20 洗涤孔。通过室温振荡孵育 1 小时, 用在 3% 奶粉/1x Tris/0.1% Tween-20 中制备的 1:8000 的抗 pY1197 抗体 (Cell Signaling) 检测磷酸化的 HER3。用 1x Tris/0.1% Tween-20 洗涤孔 4 次, 并通过与在 3% 封闭缓冲液中稀释的 S-Tag 标记的山羊抗-兔 Ab(#R32AB) 室温孵育 1 小时来检测磷酸化的蛋白质。吸去每个孔, 用 1x Tris/0.1% Tween-20 洗涤 4 次, 然后加入 20 μ L 含表面活性剂的阅读缓冲液 T (Mesoscale Discovery), 用 Mesoscale Sector Imager 定量信号。

[0437] 实施例 10 : 磷酸-Akt (S473) 体外细胞测定

[0438] 用 accutase (PAA Laboratories) 收获在完全培养基中培养的接近汇合的 MCF7、SK-Br-3 和 BT-474 细胞, 并在合适的培养基中以 5×10^5 细胞/mL 的终浓度重悬。然后向 96 孔平底板 (Nunc) 的每个孔加入 100 μ L 细胞悬液, 以产生 5×10^4 细胞/孔的最终密度。使 MCF7 细胞附着约 3 小时, 然后将培养基更换为含有 0.5% FBS 的饥饿培养基。然后将所有板在 37°C 孵育过夜, 之后用合适浓度的 HER3 抗体在 37°C 处理 80 分钟。最后 20 分钟用 50ng/mL NRG1 处理 MCF7 细胞来刺激 HER3 和 AKT 磷酸化, 而 SK-Br-3 细胞无需附加的刺激。缓慢地吸去所有培养基, 用含有 1mM CaCl_2 和 0.5mM MgCl_2 (Gibco) 的冰冷 PBS 洗涤细胞。通过加入 50 μ L 冰冷的裂解缓冲液 (20mM Tris (pH8.0)/137mM NaCl/10% 甘油/2mM EDTA/1% NP-40/1mM 正钒酸钠/抑肽酶 (10 μ g/mL)/亮抑酶肽 (10 μ g/mL)) 来裂解细胞, 在冰上振荡孵育 30 分钟。然后收集裂解物, 并在 4°C 以 1800g 离心 15 分钟来去除细胞碎片。将 20 μ L 裂解物加至先前已用 3% BSA/1x Tris/0.1% Tween-20 封闭的多点 384 孔磷酸-Akt 碳板 (Mesoscale Discovery)。将板在室温振荡孵育 2 小时, 然后吸去裂解物, 用 1x Tris 缓冲液 (Mesoscale Discovery)/0.1% Tween-20 洗涤孔 4 次。通过在室温振荡孵育 2 小时, 用在 1% BSA/1x Tris/0.1% Tween-20 中稀释 50 倍的 20 μ L SULFO-TAG 抗磷酸-Akt (S473) 抗体 (Mesoscale Discovery) 检测磷酸化的 Akt。用 1x Tris/0.1% Tween-20 洗涤孔 4 次, 然后加入 20 μ L 含表面活性剂的阅读缓冲液 T (Mesoscale Discovery), 用 Mesoscale Sector Imager 定量信号。

[0439] 实施例 11 : 细胞系增殖测定

[0440] 在补充 10% 胎牛血清的修饰的 McCoy's 5A 培养基中常规培养 SK-Br-3 细胞, 并在补充 10% FBS 的 DMEM 中培养 BT-474 细胞。胰酶消化接近汇合的细胞, 用 PBS 洗涤, 用生长培养基稀释为 5×10^4 细胞/mL, 并以 5000 细胞/孔的密度接种入 96 孔透明底黑色板 (Costar3904) 中。细胞在 37°C 孵育过夜, 然后加入合适浓度的 HER3 抗体 (通常终浓度为 10 或 1 μ g/mL)。将板放回培养箱, 6 天后用 CellTiter-Glo (Promega) 评估细胞活力。向每个孔加入 100 μ L CellTiter-Glo 溶液并在室温下温和振荡孵育 10 分钟。用 SpectraMax 酶标仪 (Molecular Devices) 测定发光量。通过将用每种 HER3 抗体获得的发光值与用标准同种型对照抗体获得的发光值相比较, 计算用每种抗体获得的生长抑制的程度。

[0441] 对于增殖测定, 在含有 4mM L-谷氨酰胺/15mM HEPES/10% FBS 的 DMEM/F12 (1:1) 中常规培养 MCF-7 细胞。胰酶消化接近汇合的细胞, 用 PBS 洗涤, 并用含有 4mM L-谷氨酰胺/15mM HEPES/10 μ g/mL 人转铁蛋白/0.2% BSA 的 DMEM/F12 (1:1) 稀释为 1×10^5 细胞/mL。以 5000 细胞/孔的密度将细胞接种入 96 孔透明底黑色板 (Costar) 中。然后加入合适浓度的 HER3 抗体 (通常终浓度为 10 或 1 μ g/mL)。还向合适的孔加入 10ng/mL NRG1- β 1EGF 结

构域 (R&D Systems) 来刺激细胞生长。将板放回培养箱,6 天后用 CellTiter-Glo (Promega) 评估细胞活力。通过减去背景 (无神经调节蛋白) 发光值并将用每种抗 HER3 抗体获得的值与用标准同种型对照抗体获得的值相比较来计算用每种抗体获得的生长抑制的程度。

[0442] 实施例 12 : 体内 BxPC3 效力研究

[0443] 在含有 10% 热失活的胎牛血清而不含抗生素的 RPMI-1640 培养基中培养 BxPC3 细胞直到植入时。

[0444] 对雌性无胸腺 nu/nu Balb/C 小鼠 (Harlan Laboratories) 皮下植入在 50% 磷酸缓冲盐溶液和 50% 基质胶的混合物中的 10×10^6 细胞。含有悬浮细胞的总注射体积为 200 μ L。一旦肿瘤达到约 200mm³ 的大小,动物即进入效力研究。一般而言,每组共 10 只动物进入研究。如果动物在进入研究前显示不寻常的肿瘤生长特征,则将动物从研究中排除。

[0445] 通过侧向尾静脉注射对动物静脉内给药。动物在研究期间采用 20mg/kg、每周两次的方案。按照针对 BT-474 研究所详述计算肿瘤体积和 T/C 值。

[0446] 实施例 13 : 体内 BT-474 效力研究

[0447] 在含有 10% 热失活的胎牛血清而不含抗生素的 DMEM 中培养 BT-474 细胞直到植入时。

[0448] 在细胞接种前 1 天,对雌性无胸腺 nu/nu Balb/C 小鼠 (Harlan Laboratories) 皮下植入持续释放的 17β -雌二醇颗粒 (Innovative Research of America) 以维持血清雌激素水平。在 17β -雌二醇颗粒植入后 1 天,将悬液中的 5×10^6 细胞原位注射进第四乳腺脂肪垫,该悬液含有在 Hank 平衡盐溶液中的 50% 无酚红基质胶 (BD Biosciences)。含有悬浮细胞的总注射体积为 200 μ L。细胞植入后 20 天,具有约 200mm³ 的肿瘤体积的动物进入效力研究。一般而言,每组共 10 只动物进入效力研究。

[0449] 对于单活性剂研究,通过侧向尾静脉注射用对照 IgG 或 MOR13759 对动物进行静脉内给药。动物在研究期间采用 20mg/kg、每周两次的给药方案。在研究期间,每周两次通过直径测定来测量肿瘤体积。用以下公式计算百分比治疗 / 对照 (T/C) 值 :

[0450] $\% T/C = 100 \times \Delta T / \Delta C$ if $\Delta T > 0$

[0451] 其中 :

[0452] T = 研究最后一天药物治疗组的平均肿瘤体积 ;

[0453] ΔT = 研究最后一天药物治疗组的平均肿瘤体积 - 给药首日药物治疗组的平均肿瘤体积 ;

[0454] C = 研究最后一天对照组的平均肿瘤体积 ; 和

[0455] ΔC = 治疗最后一天对照组的平均肿瘤体积 - 给药首日对照组的平均肿瘤体积。

[0456] 每周两次测量体重,根据体重调整剂量。用 $(BW_{\text{当前}} - BW_{\text{初始}}) / (BW_{\text{初始}}) \times 100$ 计算体重的 % 变化。数据表示为从治疗首日开始的百分比体重变化。

[0457] 将所有数据表示为平均值 $\pm$ 平均值的标准差 (SEM)。用 Δ 肿瘤体积和体重进行统计学分析。用单因素 ANOVA 和事后 Tukey 进行组间比较。对于所有统计学评价,将显著性水平设在 $p < 0.05$ 。报导了相比载体对照组的显著性。

[0458] 结果和讨论

[0459] 共同地,这些结果显示一类结合结构域 2 内的氨基酸残基的抗体。这些抗体的结合抑制配体依赖性和非配体依赖性信号发放。

[0460] (i) 亲和力测定

[0461] 通过上文所述的溶液平衡滴定 (SET) 来测定抗体亲和力。结果总结在表 3 中, 并且 MOR12616 和 MOR12925 的实例滴定曲线包含在图 1 中。数据表面鉴定出许多紧密结合人 HER3、食蟹猴 HER3、大鼠 HER3 和鼠 HER3 的抗体。

[0462] 表 3 : 通过溶液平衡滴定 (SET) 测定的抗 HER3IgG 的 K_D 值。Hu (人)、Cy (食蟹猴)、Mu (鼠) 和 ra (大鼠)。

[0463]

MOR#	SET K_D (pM)			
	hu HER3-Tag	cy HER3- Tag	mu HER3- Tag	ra HER3- Tag
MOR12509	78	320	250	480
MOR12510	55	400	200	750
MOR12616	20	74	41	122
MOR12923	nd	nd	nd	nd
MOR12924	nd	nd	nd	nd
MOR12925	28	74	38	100
MOR13750	160	nd	nd	nd
MOR13752	96	nd	nd	nd
MOR13754	290	nd	nd	nd
MOR13755	24	nd	nd	nd
MOR13756	25	nd	nd	nd
MOR13758	21	nd	nd	nd
MOR13759	51	nd	nd	nd
MOR13761	28	nd	nd	nd
MOR13762	25	nd	nd	nd
MOR13763	27	nd	nd	nd
MOR13765	64	nd	nd	nd
MOR13766	54	nd	nd	nd

[0464]

MOR13767	24	nd	nd	nd
MOR13768	37	nd	nd	nd
MOR13867	30	nd	nd	nd
MOR13868	133	nd	nd	nd
MOR13869	230	nd	nd	nd
MOR13870	173	nd	nd	nd
MOR13871	193	nd	nd	nd
MOR14535	235	215	125	315
MOR14536	72	44	29	64

[0465] (ii) SK-Br-3 细胞 EC_{50} 测定

[0466] 通过计算所鉴定出的抗体结合 HER2 扩增细胞系 SK-Br-3 的 EC_{50} 值来测定它们结合 HER3 表达细胞的能力 (见图 2 和表 4)。

[0467] 表 4 : 抗 HER3IgG 在细胞上的 FACS EC_{50} 值。

[0468]

MOR#	FACS EC ₅₀ (pM)		
	SK-Br-3	B16-F10	JTC12
14535	2075	524	65110
14536	1272	625	1362

[0469] (iii)HER3 结构域结合

[0470] 在 ELISA 测定中表征了抗 HER3 抗体子集结合人 HER3 的多种胞外结构域的能力。为此,将 HER3 的胞外结构域分为其 4 个组成型结构域,并按上文所述克隆这些结构域的多种组合,表达并纯化为独立的蛋白质。使用此策略,将以下结构域成功产生为可溶性蛋白质:结构域 1 和 2(D1-2)、结构域 2(D2)、结构域 3 和 4(D3-4) 及结构域 4(D4)。之前已用一系列内部产生的抗体作为阳性对照确认了每种分离的结构域的完整性。

[0471] 如图 3 中所示,观察到 MOR12616 和 MOR12925 均结合 HER3 胞外结构域、分离的 D1-2 蛋白质和分离的 D2 蛋白质。未观察到与 D3-4 或 D4 蛋白质结合。此结合数据表明,该抗体家族识别主要包含在结构域 2 内的表位。为了进一步确认该表位,我们测定了 D2 内突变残基对于抗体结合的影响。如结合 ELISA(图 4) 和 SET(表 5) 两者所确定的,Lysine²⁶⁸ 突变为丙氨酸严重破坏了抗体结合,由此确定结合表位包含在结构域 2 内。

[0472] 表 5:溶液平衡滴定 (SET) 测定的抗 HER3IgG 结合 HER3 突变形式的 KD 值。

[0473]

MOR#	SET K _D (pM)			
	HER3 ECD	K267A	L268A	K267A/ L268A
13768	37	99	不结合	不结合

[0474] v) 表位竞争 ELISA

[0475] 为了进一步细化此类抗 HER3 抗体的表位,我们对抗体的子集和之前已表征了其表位的许多专有的抗 HER3 抗体进行了表位竞争研究。表位竞争实验由以下组成:将抗体 A(例如 MOR12925 或 MOR12616) 固定在平板上,并测试其从溶液中捕获 HER3/ 抗体 B 复合物的能力。如果抗体 A 不与抗体 B 竞争结合 HER3,则从溶液中捕获 HER3 复合物。相反,如果抗体 A 具有与抗体 B 相同或重叠的表位,则不能捕获 HER3 复合物。使用此方法,还可以鉴定出别构竞争者。在这种情况下,抗体 B 与 HER3 的结合可以诱导掩蔽抗体 A 表位的构象变化。因此,抗体 A 和抗体 B 表现直接竞争,即使其 HER3 结合残基可以相距甚远。

[0476] MOR12925 和 MOR12616 的实例表位竞争数据显示在图 5 中。如从数据可见,MOR12925 和 MOR12616 都有效地交叉竞争与 HER3 结合,从而证明这些高度相关的抗体很可能结合相同的 HER3 表位。还用之前已将其表位定位于包含在结构域 2 和 4 内的残基的抗体 (D2/4) 观察到了交叉竞争。有趣地,用结合分离的 HER3 结构域 4 的抗体 (D4) 未观察到竞争。此数据表明,MOR12925 和 MOR12616 都结合包含在结构域 2 内的表位,这与我们之前的结构域结合 ELISA 一致。由于已证明抗体 D2/4 与 HER3 的结构域 2 内的氨基酸残基 265-277、315 相互作用,可以推断,这些残基中的一些对 MOR12925 和 MOR12616 结合也可以很重要。

[0477] (vi) 细胞信号发放的抑制

[0478] 为了确定抗 HER3 抗体对配体依赖性 HER3 活性的影响,将 MCF7 细胞与 IgG 孵育,

然后用神经调节蛋白进行刺激。实例抑制曲线在图 6 中显示,并总结在表 6 中。还用 HER2 扩增细胞系 SK-Br-3 和 BT474 研究了抗 HER3 抗体对 HER2 介导的 HER3 激活的影响(图 7 和表 6)。

[0479] 表 6 :抗 HER3IgG 在 MCF7、BT474 和 SK-Br-3 细胞中的 pHER3IC₅₀ 和抑制程度值
[0480]

MOR#	MCF7 pHER3		SK-Br-3 pHER3		BT474 pHER3	
	IC ₅₀ (pM)	% 抑制	IC ₅₀ (pM)	%抑制	IC ₅₀ (pM)	%抑制
MOR12509	712	70	483	76		84
MOR12510	450	73	157	78	34	85
MOR12616	245	76	142	75	436	58
MOR12923	540	83	70	74	1047	61
MOR12924	631	80	123	76	1586	62
MOR12925	327	81	136	75	2161	63
MOR13750	nd	nd	1437	60	6676	44
MOR13752	nd	nd	1000	71	4244	45
MOR13754	nd	nd	606	63	3898	49
MOR13755	331	79	217	80	657	73
MOR13756	nd	nd	95	78	322	66
MOR13758	nd	nd	91	77	382	67
MOR13759	277	74	124	77	431	70
MOR13761	nd	nd	62	76	364	56
MOR13762	nd	nd	90	70	271	41
MOR13763	nd	nd	107	77	19520	60
MOR13765	374	71	227	79	806	61
MOR13766	354	72	106	79	708	62
MOR13767	nd	nd	130	78	496	61
MOR13768	412	75	139	81	437	70
MOR13867	267	78	107	83	643	71
MOR13868	189	75	205	83	894	68
MOR13869	427	64	263	77	1327	55
MOR13870	84	71	110	81	535	66
MOR13871	43	74	105	83	608	68
MOR14535	533	73	231	76	nd	nd
MOR14536	379	83	239	76	nd	nd

[0481] 为了确定 HER3 活性的抑制是否影响下游细胞信号发放,在用抗 HER3 抗体处理后还在 NRG 刺激的 MCF7 细胞和 HER2 扩增的 SK-Br-3/BT474 细胞中测量了 Akt 磷酸化(见图 6、图 7 和表 7)。

[0482] 表 7 :抗 HER3IgG 在 SK-Br-3、BT-474 和 MCF7 细胞中的 pAkt (S⁴⁷³) IC₅₀ 和抑制程度值。

[0483]

MOR#	SK-Br-3 pAkt		BT-474 pAkt		MCF7 pAkt	
	IC ₅₀ (pM)	%抑制	IC ₅₀ (pM)	%抑制	IC ₅₀ (pM)	%抑制
MOR12509	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MOR12510	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MOR12616	88	89	316	78	442	80
MOR12923	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MOR12924	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MOR12925	93	88	255	80	295	82
MOR13750	1644	83	17780	60	nd	nd
MOR13752	734	86	39100	76	nd	nd
MOR13754	465	84	nd	64	nd	nd
MOR13755	131	91	645	79	468	79
MOR13756	107	90	189	86	nd	nd
MOR13758	110	90	371	78	nd	nd
MOR13759	60	91	274	81	248	76
MOR13761	52	86	nd	83	nd	nd
MOR13762	63	86	291	86	nd	nd
MOR13763	76	84	378	76	nd	nd
MOR13765	113	90	1178	73	412	71

[0484]

MOR13766	89	91	1194	75	296	67
MOR13767	92	89	167	82	nd	nd
MOR13768	105	94	466	81	347	73
MOR13867	120	95	472	84	nd	nd
MOR13868	78	92	537	81	nd	nd
MOR13869	212	91	3035	79	nd	nd
MOR13870	76	91	424	77	nd	nd
MOR13871	97	93	1627	83	nd	nd
MOR14535	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MOR14536	nd	nd	nd	nd	nd	nd

[0485] 总之，MOR12509、MOR12510、MOR12616、MOR12923、MOR12924、MOR12925、MOR13750、MOR13752、MOR13754、MOR13755、MOR13756、MOR13758、MOR13759、MOR13761、MOR13762、MOR13763、MOR13765、MOR13766、MOR13767、MOR13768、MOR13867、MOR13868、MOR13869、MOR13870、MOR13871、MOR14535 和 MOR14536 各自都能够以配体依赖性和非配体依赖性方式抑制细胞 HER3 活性和下游信号发放。

[0486] (vii) 增殖的抑制

[0487] 由于 MOR12509、MOR12510、MOR12616、MOR12923、MOR12924、MOR12925、MOR13750、MOR13752、MOR13754、MOR13755、MOR13756、MOR13758、MOR13759、MOR13761、MOR13762、MOR13763、MOR13765、MOR13766、MOR13767、MOR13768、MOR13867、MOR13868、MOR13869、MOR13870、MOR13871、MOR14535 和 MOR14536 抑制 HER3 活性和下游信号发放，测试了其阻断配体依赖性和非依赖性体外细胞生长的能力（实例数据显示于图 8，并总结在表 8 中）。所测试的抗 HER3 抗体是有效的细胞增殖抑制剂，从而确认了它们抑制配体依赖性和非依赖性 HER3 驱动的表型的能力。

[0488] 表 8：用抗 HER3IgG 处理 SK-Br-3、BT-474 和 MCF7 细胞后的增殖抑制

[0489]

MOR#	SK-Br-3		BT-474		MCF7	
	IC ₅₀ (pM)	%抑制	IC ₅₀ (pM)	%抑制	IC ₅₀ (pM)	%抑制
MOR12509	572	45	nd	nd	1472	24
MOR12510	355	44	nd	nd	483	25
MOR12616	123	48	635	45	415	32
MOR12923	62	42	nd	nd	266	29
MOR12924	533	44	nd	nd	497	23
MOR12925	101	40	522	47	604	47
MOR13750	5469	34	13780	21	nd	nd

[0490]

MOR13752	3005	40	42752	22	nd	nd
MOR13754	6474	40	8005	17	nd	nd
MOR13755	207	52	738	41	nd	nd
MOR13756	97	50	710	42	nd	nd
MOR13758	133	47	516	38	nd	nd
MOR13759	230	41	6258	35	151	49
MOR13761	134	48	560	36	nd	nd
MOR13762	53	45	546	37	nd	nd
MOR13763	326	49	671	36	nd	nd
MOR13765	732	46	3100	27	nd	nd
MOR13766	2350	45	2555	37	nd	53
MOR13767	285	48	924	48	nd	nd
MOR13768	198	43	1211	43	nd	58
MOR13867	310	41	376	42	56	69
MOR13868	251	29	1719	39		58
MOR13869	5413	24	10570	28		52
MOR13870	1135	39	539	43	61	48
MOR13871	1290	32	1002	43	nd	58
MOR14535	271	66	nd	nd	nd	nd
MOR14536	181	56	nd	nd	nd	nd

[0491] (viii) 肿瘤生长的体内抑制

[0492] 为了测定所述抗 HER3 抗体的体内活性, 在 BxPC3 和 BT-474 肿瘤模型二者中测试了 MOR13759。重复 MOR13759 处理产生对于 BxPC3 模型的 29.1%消退 (图 9A)。MOR13759 处理 BT474 模型产生 45%肿瘤生长抑制 (T/C) (图 9B)。

[0493] 引入参考文献

[0494] 本文引用的所有参考文献 (包括专利、专利申请、论文、教科书等等) 及其中引用的参考文献 (还没到列出的程度) 在此以其整体引入作为参考。

[0495] 等同物

[0496] 我们认为上述说明书足以使本领域技术人员实施本发明。上述描述和实例详述了本发明的某些优选实施方案并描述了发明人设想的最佳模式。然而应当理解, 无论上文描述得有多详尽, 本发明可以多种方式实施, 应根据随附的权利要求及其任意等同物来解释本发明。

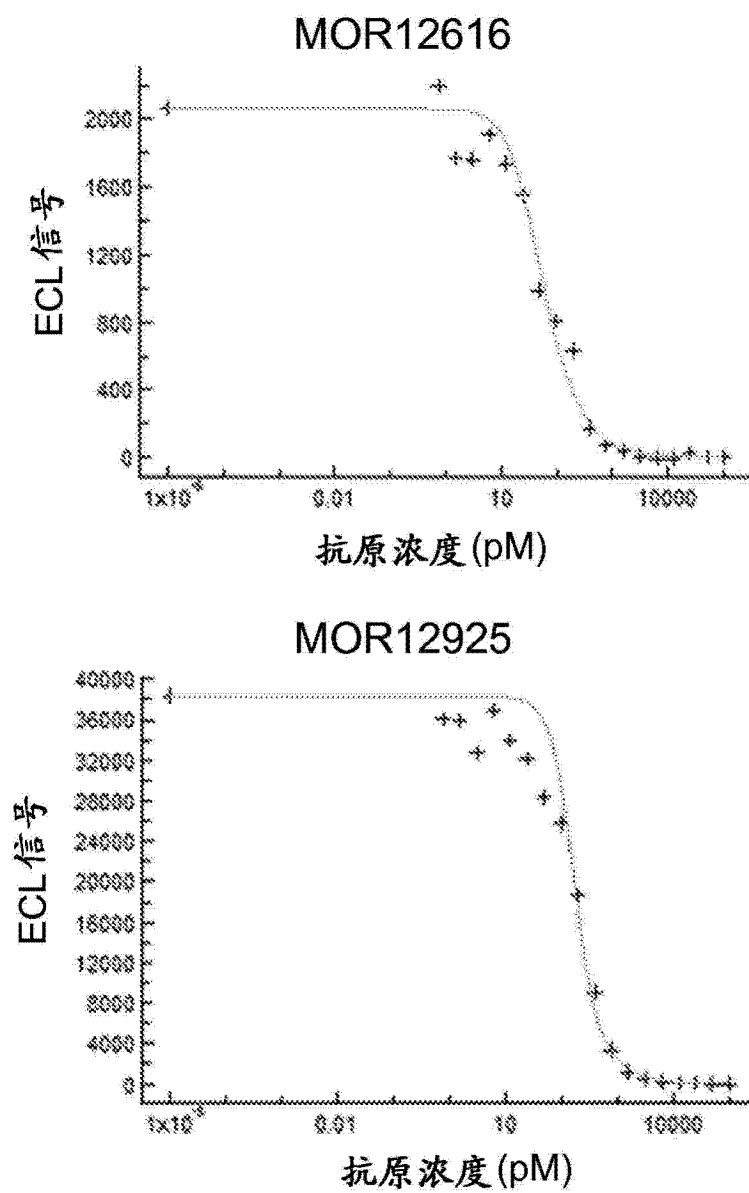


图 1

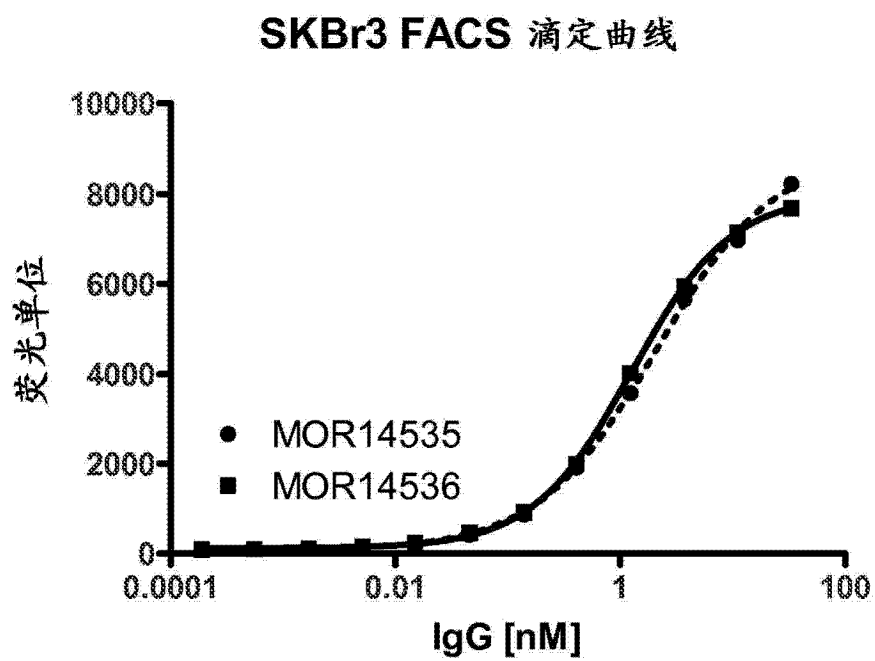


图 2

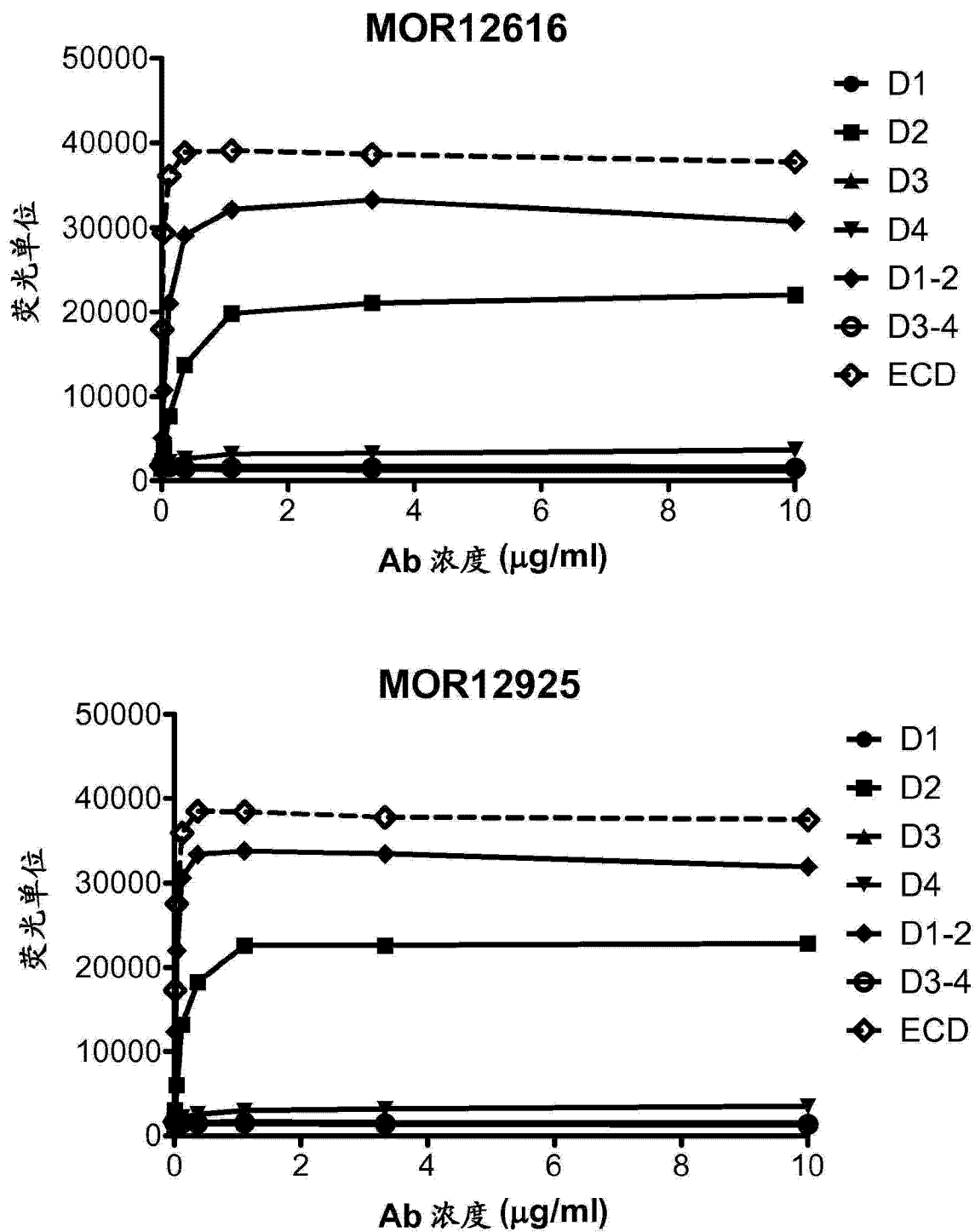


图 3

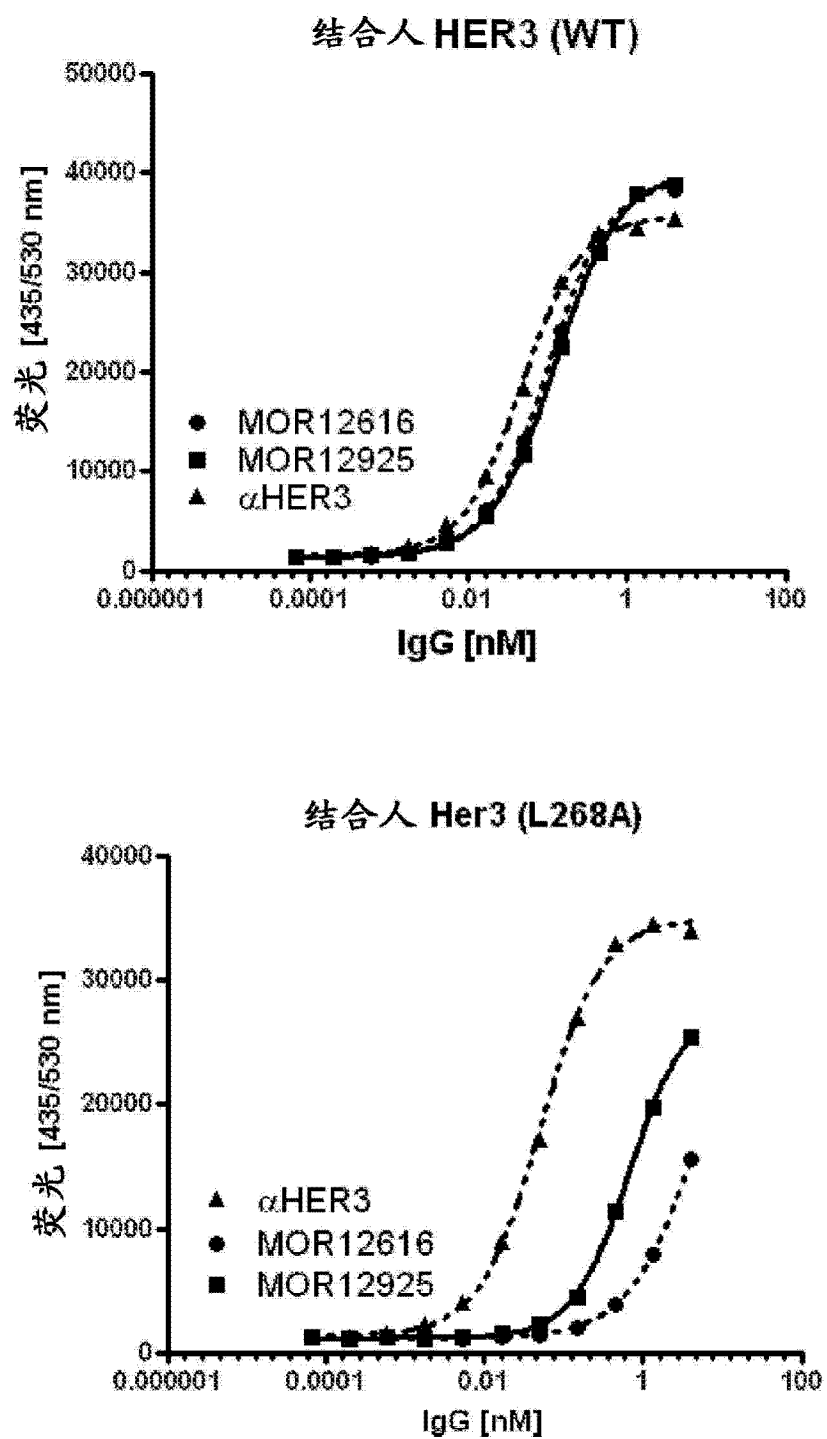


图 4

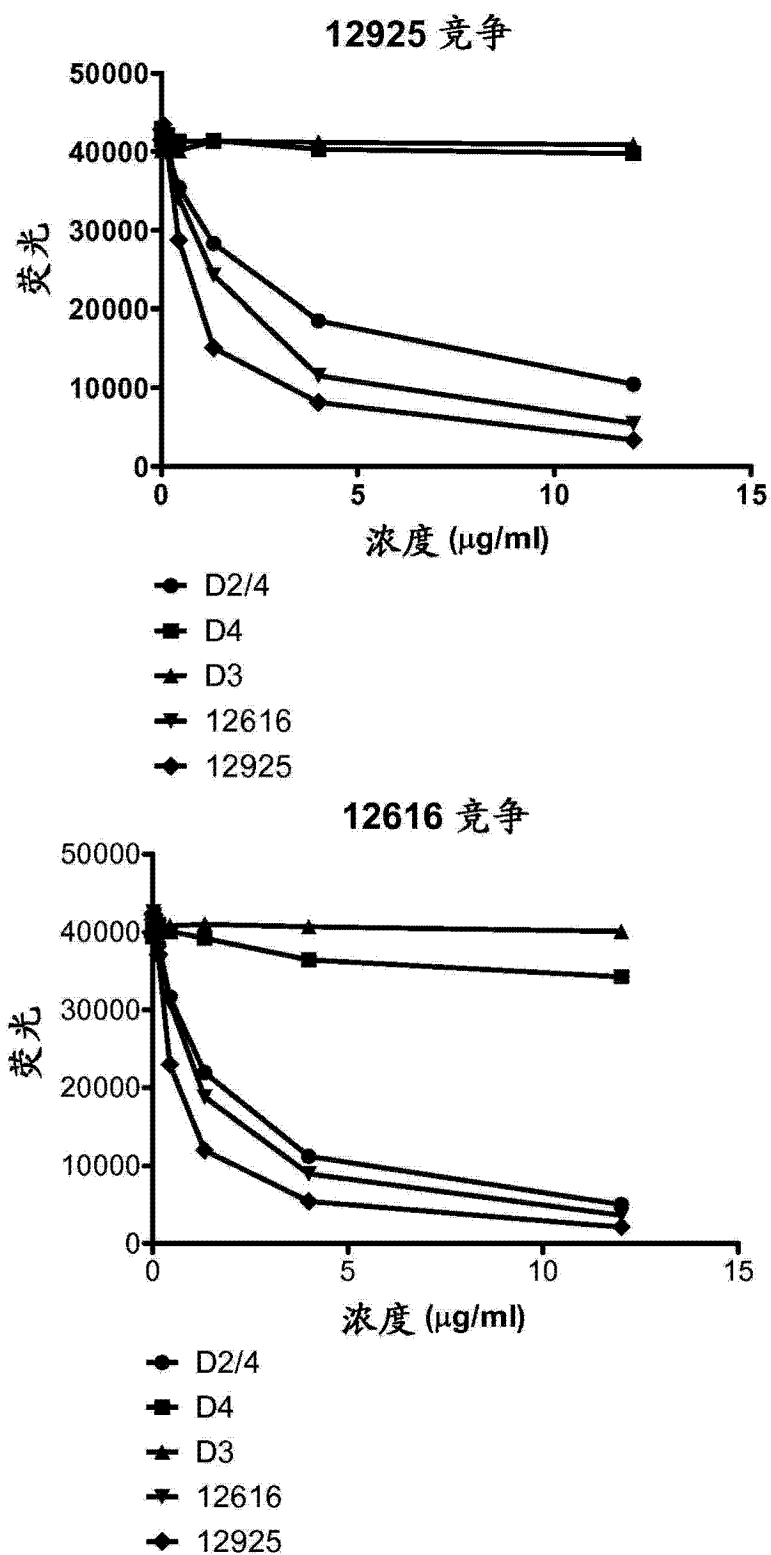


图 5

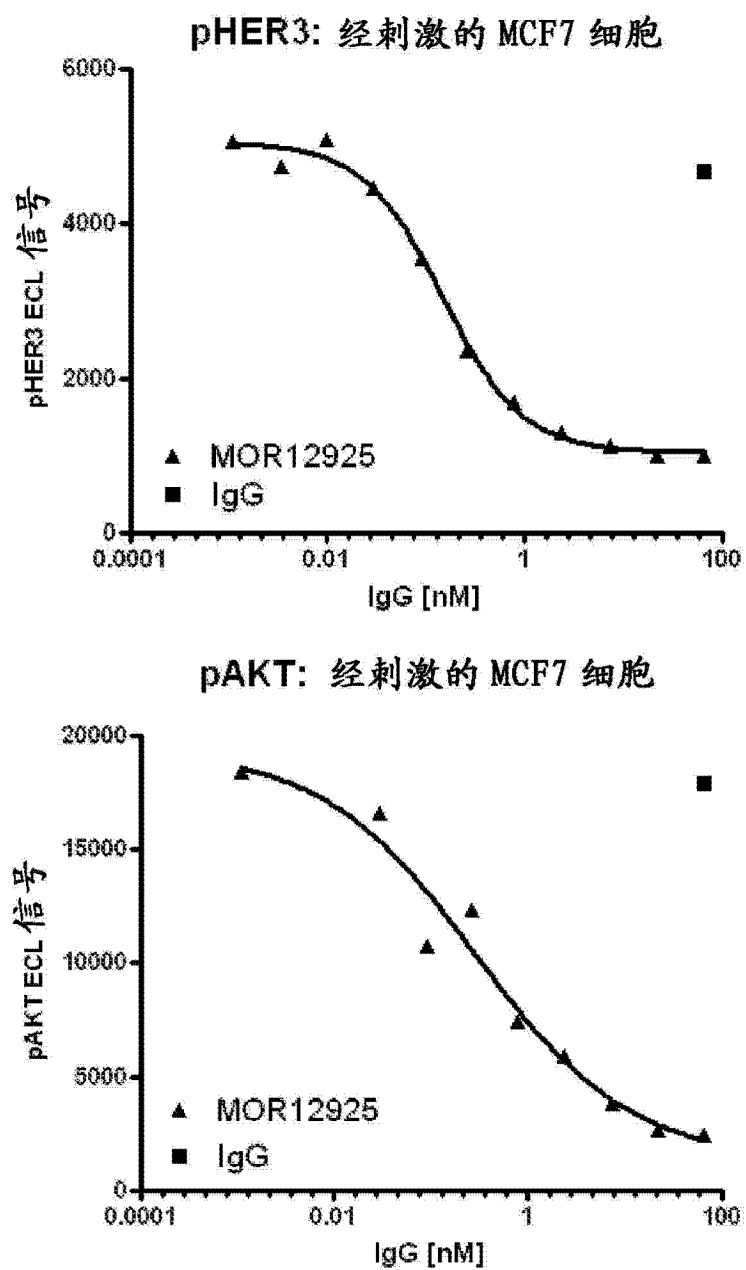


图 6

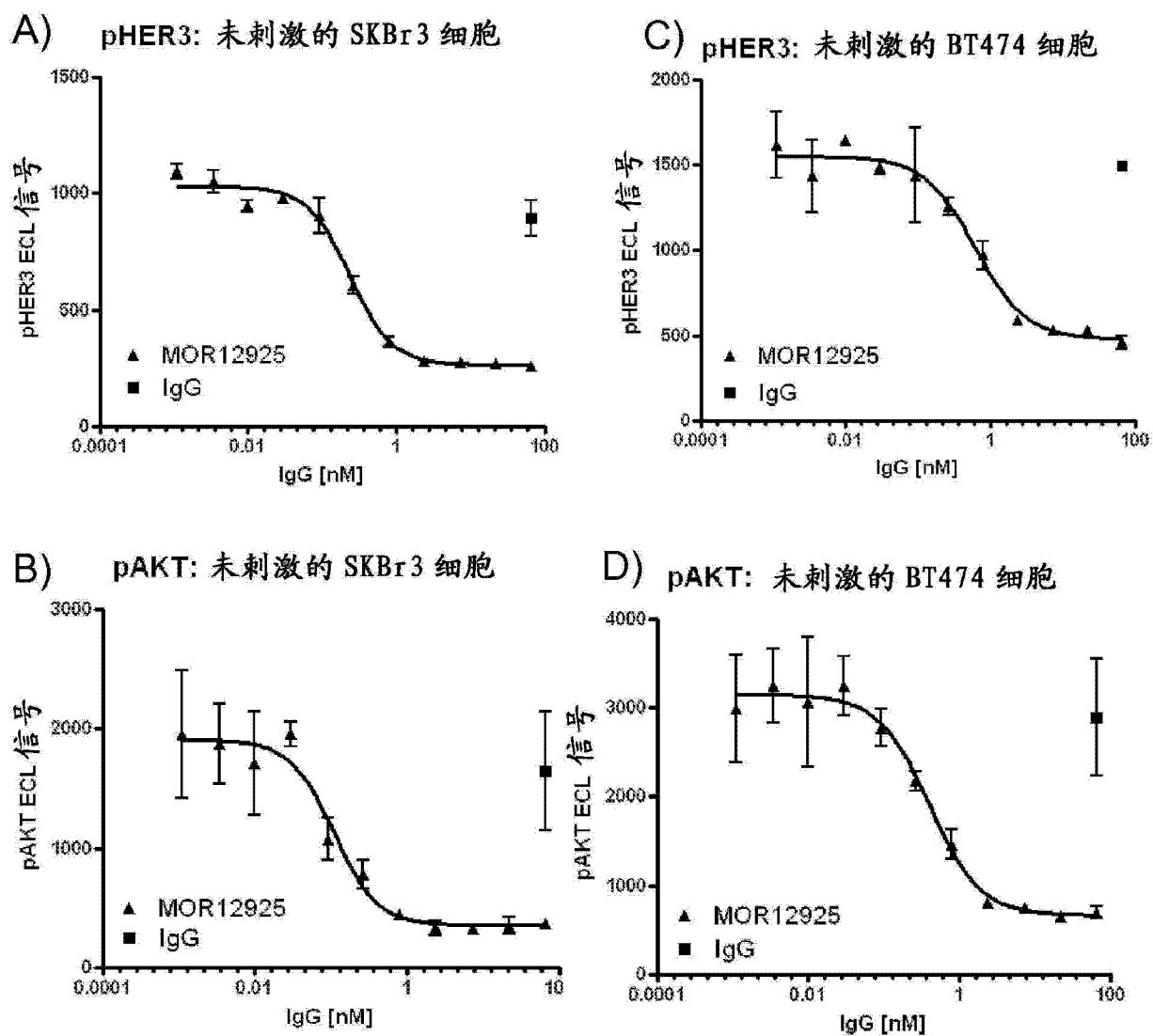


图 7

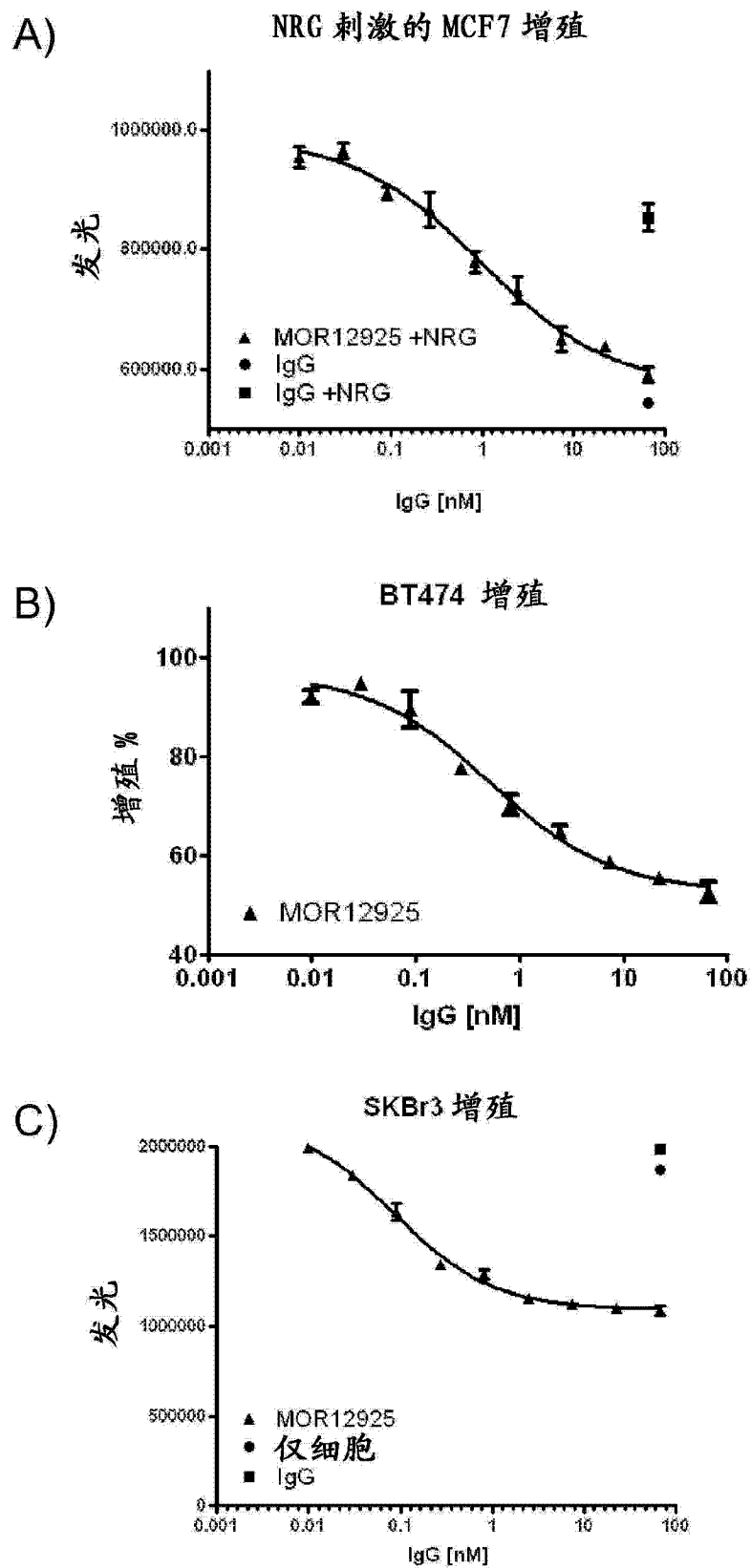
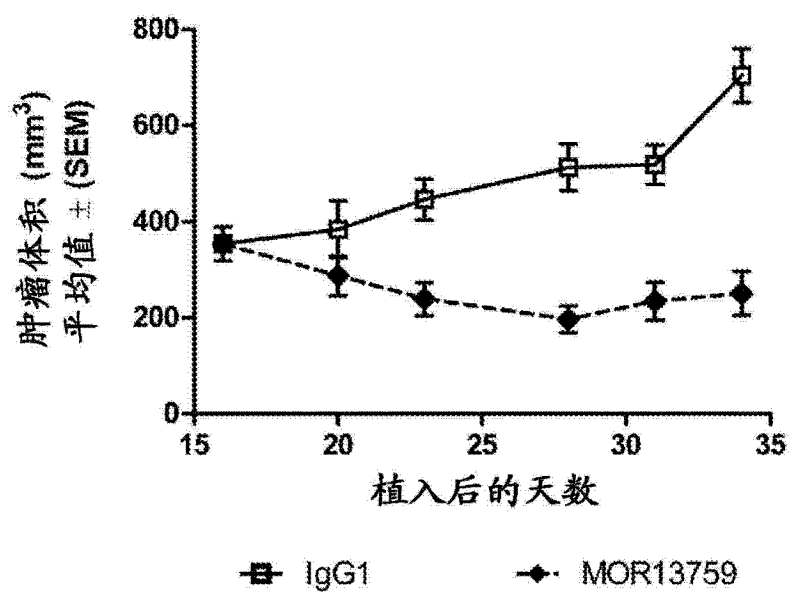


图 8

A)

BxPC3 肿瘤生长



B)

BT474 肿瘤生长

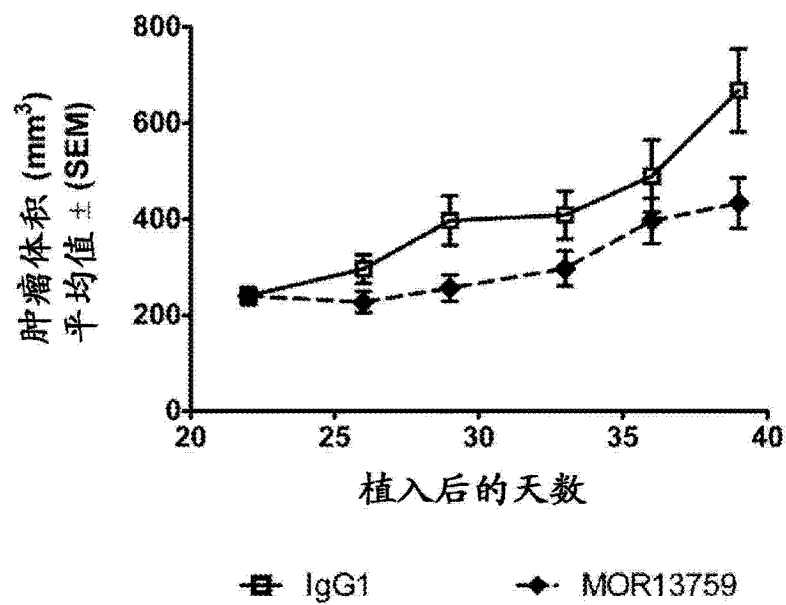


图 9