



(10) 授权公告号 CN 108602885 B

(45) 授权公告日 2022.05.24

(21) 申请号 201680080273.9

(22) 申请日 2016.11.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108602885 A

(43) 申请公布日 2018.09.28

(30) 优先权数据
62/261,210 2015.11.30 US
62/374,622 2016.08.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.07.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/064140 2016.11.30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/095875 EN 2017.06.08

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 M·斯里尼瓦桑 S·德施潘德

赵启宏 孙华东 G·拉克斯特洛
陈国栋 R·Y·黄 S·谢里夫
C·罗德里格斯 J·P·斯隆普
R·A·迪贝拉

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
专利代理师 陈文平 徐志明

(51) Int.Cl.
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 1889979 A, 2007.01.03
WO 2005060457 A2, 2005.07.07
CN 101668774 A, 2010.03.10
CN 103619880 A, 2014.03.05

审查员 吴胜

权利要求书3页 说明书79页
序列表136页 附图37页

(54) 发明名称
抗人IP-10抗体及其用途

(57) 摘要

本发明提供了以高亲和力结合IP-10、抑制IP-10与其受体的结合、抑制IP-10诱导的钙流和抑制IP-10诱导的细胞迁移的分离的单克隆抗体,特别地人抗体。也提供了编码本发明抗体的核酸分子,用于表达本发明抗体的表达载体、宿主细胞和方法。还提供了包含本发明抗体的免疫偶联物、双特异性分子和药物组合物。本发明还提供使用本发明的抗体抑制IP-10活性的方法,包括用于治疗各种炎症和自身免疫疾病的方法。

1. 一种结合人IP-10的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 包含重链和轻链CDR1、CDR2和CDR3区, 其分别由SEQ ID NO: 13、14和15, 及SEQ ID NO: 19、20和21的氨基酸序列组成。

2. 根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分, 包含分别与SEQ ID NO: 16和/或22具有至少95%氨基酸同一性的重链和轻链可变区序列。

3. 一种结合人IP-10的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 包含重链和轻链可变区, 其分别由SEQ ID NO: 16和22的氨基酸序列组成。

4. 一种结合人IP-10的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其包含分别由SEQ ID NO: 18和24的氨基酸序列组成的全长重链和轻链。

5. 权利要求1-4中任一项的抗体或其抗原结合部分, 其表现出以下性质之一或其组合:

- (a) 抑制IP-10与CXCR3的结合;
- (b) 抑制IP-10诱导的钙流;
- (c) 抑制IP-10诱导的细胞迁移;
- (d) 与恒河猴IP-10交叉反应;
- (e) 不与小鼠IP-10交叉反应;
- (f) 不与人MIG交叉反应; 和/或
- (g) 不与人ITAC交叉反应。

6. 权利要求1-4中任一项的抗体或其抗原结合部分, 其以 1×10^{-9} M或更小的 K_D 结合人IP-10。

7. 权利要求1-4中任一项的抗体或其抗原结合部分, 其以 1×10^{-10} M或更小的 K_D 结合人IP-10。

8. 权利要求1-4中任一项的抗体或其抗原结合部分, 其以 1×10^{-11} M或更小的 K_D 结合人IP-10。

9. 权利要求1-4中任一项的抗体或其抗原结合部分, 其结合SISNQP (SEQ ID NO: 163)、VNPRSLEKL (SEQ ID NO: 164) 和/或IIPASQFCPRVEIIA (SEQ ID NO: 165) 内的氨基酸残基。

10. 根据权利要求1-3中任一项所述的抗体或其抗原结合部分, 其为人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

11. 权利要求1-4中任一项的抗体或其抗原结合部分, 其为IgG1、IgG2或IgG4同种型。

12. 权利要求1-4中任一项的抗体或其抗原结合部分, 其为抗体片段或单链抗体。

13. 一种双特异性分子, 其包含权利要求1-12任一项的抗体或其抗原结合部分和第二抗体或其抗原结合部分。

14. 一种免疫偶联物, 其包含与治疗剂连接的权利要求1-12任一项的抗体或其抗原结合部分。

15. 权利要求14的免疫偶联物, 其中所述治疗剂是细胞毒素或放射性同位素。

16. 一种组合物, 其包含权利要求1-12任一项的抗体或其抗原结合部分、权利要求13的双特异性分子或者权利要求14或15的免疫偶联物及药物学可接受的载体。

17. 一种分离的核酸, 其编码权利要求1-12任一项的抗体或其抗原结合部分的重链和/或轻链可变区。

18. 一种表达载体,其包含权利要求17的核酸。

19. 一种宿主细胞,其包含权利要求18的表达载体。

20. 一种用于制备抗IP-10抗体的方法,包括在权利要求19的宿主细胞中表达所述抗体和从所述宿主细胞分离所述抗体。

21. 一种体外抑制由活化T细胞或NK细胞介导的炎性反应或自身免疫反应的方法,包括使所述T细胞或NK细胞接触权利要求1-12任一项的抗体或其抗原结合部分,以使得该炎性反应或自身免疫反应受到抑制。

22. 权利要求1-12任一项的抗体或其抗原结合部分在制备用于治疗受试者的由活化T细胞或NK细胞介导的炎性疾病或自身免疫疾病的药物中的用途。

23. 权利要求22的用途,其中所述炎性疾病或自身免疫疾病是炎性肠病(IBM)。

24. 权利要求23的用途,其中所述IBM是溃疡性结肠炎或克罗恩氏病。

25. 权利要求22的用途,其中所述炎性疾病或自身免疫疾病选自类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、炎性皮肤病、自身免疫性甲状腺病、舍格伦综合征、肺部炎症、移植排斥、脊髓损伤、脑损伤、神经变性疾病、齿龈炎、基因治疗诱导的炎症、血管生成疾病、炎性肾病、多发性硬化症和动脉粥样硬化。

26. 权利要求22的用途,其中所述药物包括30-450 mg剂量的单一剂量的抗体或其抗原结合部分。

27. 权利要求26的用途,其中所述剂量选自30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg、400 mg或450 mg。

28. 权利要求26的用途,其中所述剂量选自35 mg、45 mg、55 mg、65 mg、75 mg、85 mg、95 mg、105 mg、115 mg、125 mg、135 mg、145 mg、155 mg、165 mg、175 mg、185 mg、195 mg、205 mg、215 mg、225 mg、235 mg、245 mg、255 mg、265 mg、275 mg、285 mg、295 mg、305 mg、315 mg、325 mg、335 mg、345 mg、355 mg、365 mg、375 mg、385 mg、395 mg、405 mg或445 mg。

29. 权利要求26的用途,其中所述剂量是40 mg。

30. 权利要求26的用途,其中所述剂量是100 mg。

31. 权利要求26的用途,其中所述剂量是150 mg。

32. 权利要求26的用途,其中所述剂量是250 mg。

33. 权利要求26-32任一项的用途,其中所述抗体或其抗原结合部分配制用于静脉内施用。

34. 权利要求26-32任一项的用途,其中所述抗体或其抗原结合部分配制用于皮下施用。

35. 权利要求26-32任一项的用途,其中所述炎性疾病或自身免疫疾病是溃疡性结肠炎。

36. 权利要求1-12任一项的抗体或其抗原结合部分在制备用于治疗需要治疗的受试者中由活化T细胞或NK细胞介导的溃疡性结肠炎的药物中的用途,其中所述药物配制用于每

两周静脉内施用单一剂量的约40 mg的抗体或其抗原结合部分约十二周的时间。

37. 权利要求1-12任一项的抗体或其抗原结合部分在制备用于治疗需要治疗的受试者中涉及不利的IP-10活性的病毒或细菌感染的药物中的用途。

38. 权利要求37的用途,其中所述病毒感染是由人免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)、I型单纯疱疹病毒(HSV-1)或重度急性呼吸综合征(SARS)病毒介导的。

39. 权利要求1-12任一项的抗体或其抗原结合部分、权利要求13的双特异性分子或者权利要求14或15的免疫偶联物在制备用于抑制由活化T细胞或NK细胞介导的炎性反应或自身免疫性反应的药物中的用途。

抗人IP-10抗体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年11月30日提交的美国临时申请62/261,210号和2016年08月12日提交的美国临时申请62/374,622号的优先权。整个本说明书中引用的任何专利、专利申请和参考文献的内容在此通过引用全文并入。

背景技术

[0003] 干扰素 γ 诱导蛋白10 (IP-10) (也称为CXCL10) 是一种10 kDa的趋化因子,其最早是根据IP-10基因在用干扰素 γ (IFN- γ) 处理的细胞中的表达而鉴定的 (Luster, A.D. 等 (1985) *Nature* 315:672-676)。IP-10显示与具有趋化活性的蛋白质如血小板因子4和 β -血小板球蛋白以及具有有丝分裂原活性的蛋白质如结缔组织活化肽III具有同源性 (Luster, A.D. 等 (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:2868-2871)。多种细胞,包括内皮细胞、单核细胞、成纤维细胞和角质形成细胞,响应于IFN- γ 分泌IP-10 (Luster, A.D. 和 Ravetch, J.V. (1987) *J. Exp. Med.* 166:1084-1097)。也已经证明在人皮肤的迟发型超敏反应性 (DTH) 应答中, IP-10存在于真皮巨噬细胞和内皮细胞中 (Kaplan, G. 等 (1987) *J. Exp. Med.* 166:1098-1108)。尽管最初是根据其被IFN- γ 诱导而鉴定的,但是IP-10也可以被IFN- α 诱导,例如在树突细胞中 (Padovan, E. 等 (2002) *J. Leukoc. Biol.* 71:669-676)。IP-10表达也可以在中枢神经系统的细胞如星形胶质细胞和小胶质细胞中由刺激物如IFN- γ 、病毒和脂多糖诱导 (Vanguri, R. 和 Farber, J.M. (1994) *J. Immunol.* 152:1411-1418; Ren, L.Q. 等 (1998) *Brain Res. Mol. Brain Res.* 59:256-263)。IP-10的免疫生物学在Neville, L.F等 (1997) *Cytokine Growth Factor Rev.* 8:207-219中综述。

[0004] IP-10的受体已经确定为CXCR3,它是一种七跨膜的受体 (Loetscher, M. 等 (1996) *J. Exp. Med.* 184:963-969)。CXCR3已经证明在活化的T淋巴细胞上表达,但是在静息T淋巴细胞上不表达,在B淋巴细胞、单核细胞或粒细胞上也不表达 (Loetscher, M. 等, 同上)。已经显示,通过用TGF- β 1刺激, NK细胞上CXCR3表达上调 (Inngjerdigen, M. 等 (2001) *Blood* 97:367-375)。也鉴定了CXCR3的另外两种配体:MIG (Loetseher, M. 等, 同上) 和ITAC (Cole, K.E. 等 (1998) *J. Exp. Med.* 187:2009-2021)。

[0005] 已经证明, IP-10与CXCR3的结合介导活化T细胞中的钙动员和趋化性 (Loetscher, M. 等, 同上)。IP-10与活化NK细胞上的CXCR3结合也诱导趋化性和细胞内钙动员 (Maghazachi, A.A. 等 (1997) *FASEB J.* 11:765-774)。在胸腺内, IP-10已经证明是TCR $\alpha\beta^+$ CD8 $^+$ T细胞、TCR $\alpha\beta^+$ T细胞和NK型细胞的化学引诱物 (Romagnani, P. 等 (2001) *Blood* 97:601-607)。

[0006] IP-10或其受体CXCR3已经在多种不同的炎性和自身免疫性病症中得到鉴定,这些病症包括:多发性硬化症 (参见,例如, Sorensen, T.L. 等 (1999) *J. Clin. Invest.* 103:807-815)、类风湿性关节炎 (参见,例如, Patel, D.D. 等 (2001) *Clin. Immunol.* 98:39-45)、溃疡性结肠炎 (参见,例如, Ugucioni, M. 等 (1999) *Am. J. Pathol.* 155:331-336)、肝炎 (参见,例如, Narumi, S. 等 (1997) *J. Immunol.* 158:5536-5544)、脊髓损伤 (参见,例如, McTigue, D.M. 等

(1998) J. Neurosci. Res. 53:368-376; Gonzalez等2003. Exp. Neurol. 184:456-463)、系统性红斑狼疮(参见,例如, Narumi, S.等(2000) Cytokine 12:1561-1565)、移植排斥(参见,例如, Zhang, Z.等(2002) J. Immunol. 168:3205-3212)、舍格伦综合征(参见,例如, Ogawa, N.等(2002) Arthritis Rheum. 46:2730-2741)。

[0007] 与IP-10结合用于治疗这类病症的抗体是本领域中已知的,例如如WO2005/058815中所述的。但是,存在着对于抑制IP-10的活性的改善的治疗剂(例如,抗体),特别是适合用于人体的药剂,的需要。

发明内容

[0008] 本发明提供了结合干扰素 γ 诱导蛋白10(IP-10)(也称为CXCL10),例如人IP-10,且与先前描述的抗-IP-10抗体相比具有优化的物理稳定性和改善的功能特征的分离的单克隆抗体(例如,人单克隆抗体)。特别地,本发明涉及抗体IP10.1(WO 2005/058815,也称为抗体6A5)的修饰形式,其与未修饰的抗体相比表现出显著改善的稳定性和活性。具体地,通过改变抗体IP10.1的重链CDR_H区,其证明修饰的抗体表现出更高的热稳定性和热可逆性,例如,更高的热稳定性,及具有70.2℃的第一溶解温度(对于IP10.1在64℃的TM1)的热可逆性和在73℃下41.2%的热可逆性。同时,出人意料地观察到,修饰的抗体与未修饰的抗体相比表现出与人IP-10的结合亲和力的至少50-倍的提高以及其它功能特征的改善,包括例如阻断外源IP-10与其靶细胞(如CXCR3表达细胞(CXCR3/300.19)和肠上皮细胞(KM12SM))的结合的至少5-倍的提高,抑制内源IP-10介导的IFN α/γ 刺激hPBMC的IL-6分泌的至少6-倍的提高,抑制内源IP-10介导的IFN γ /LPS刺激hPBMC的IL-12p40分泌高至少4-倍的效能和在药代动力学/药效学(PK/PD)建模方面高至少150-倍的效能。通过本文所述的修饰的抗体与其未修饰对应物相比所表现的其它改善的功能特征包括:

[0009] (a) 提高的抑制内源IP-10介导的hPBMC的IL-12p40分泌的效能(例如,高至少4-倍);

[0010] (b) 提高的血液中的IL-6和IL-12p40的抑制(结肠炎模型);

[0011] (c) 提高的游离IP-10的抑制,例如,多达10天;

[0012] (d) 降低的小鼠脾中的人CXCR3+NK细胞频率;

[0013] (e) 提高的抑制CXCR3/300.19细胞中小鼠IP-10诱导的钙流的效能(例如,高至少8-倍);

[0014] (f) 增加的细胞因子循环水平的降低;和/或

[0015] (g) 增加的身体血清清除率(CLT)(例如,高至少2-倍)。

[0016] 另外,修饰的抗体(如抗体IP10.1)缺乏与人MIG、人ITAC或小鼠IP-10的实质交叉反应。修饰的抗体的稳定性和结合/生物活性的综合提高是出人意料的,特别是鉴于CDR区对于抗体功能的关键性。

[0017] 因此,本发明的抗体与抗体IP10.1相比表现出改善的物理性能(即,热和化学稳定性),以及改善的功能特征(例如,对人IP-10的结合亲和力和效能)。

[0018] 在特定的实施方式中,分离的单克隆抗体(例如,人抗体)或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,其中重链CDR1、CDR2和CDR3区来自SEQ ID NO:16、28、40、52、64、76、88、100、112、124、136或148的重链可变区,如来自SEQ ID NO:16的CDR1、CDR2和CDR3序列(例

如,分别如SEQ ID NO:13、14和15中所示的)。

[0019] 在另一实施方式中,轻链CDR1、CDR2和CDR3区来自SEQ ID NO:22、34、46、58、70、82、94、106、118、130、142或154的轻链可变区,如来自SEQ ID NO:22的CDR1,CDR2和CDR3序列(例如,分别如SEQ ID NO:19、20和21中所示的)。

[0020] 在又一实施方式中,重链可变区包含SEQ ID NO:16、28、40、52、64、76、88、100、112、124、136或148的氨基酸序列,和/或轻链可变区包含SEQ ID NO:22、34、46、58、70、82、94、106、118、130、142或154的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:16和/或22的氨基酸序列),或者具有与SEQ ID NO:16、28、40、52、64、76、88、100、112、124、136或148和/或SEQ ID NO:22、34、46、58、70、82、94、106、118、130、142或154的至少95%氨基酸同一性的序列(例如,分别具有与SEQ ID NO:16和/或22的至少95%氨基酸同一性的序列)。或者,重链可变区包含如SEQ ID NO:166、167或168中所示的共有氨基酸序列。

[0021] 在另一实施方式中,重链和轻链CDR1、CDR2和CDR3区分别包含以下氨基酸序列:

[0022] (a) SEQ ID NO:13、14和15及SEQ ID NO:19、20和21;

[0023] (b) SEQ ID NO:25、26和27及SEQ ID NO:31、32和33;

[0024] (c) SEQ ID NO:37、38和39及SEQ ID NO:43、44和45;

[0025] (d) SEQ ID NO:49、50和51及SEQ ID NO:55、56和57;

[0026] (e) SEQ ID NO:61、62和63及SEQ ID NO:67、68和69;

[0027] (f) SEQ ID NO:73、74和75及SEQ ID NO:79、80和81;

[0028] (g) SEQ ID NO:85、86和87及SEQ ID NO:91、92和93;

[0029] (h) SEQ ID NO:97、98和99及SEQ ID NO:103、104和105;

[0030] (i) SEQ ID NO:109、110和111及SEQ ID NO:115、116和117;

[0031] (j) SEQ ID NO:121、122和123及SEQ ID NO:127、128和129;

[0032] (k) SEQ ID NO:133、134和135及SEQ ID NO:139、140和141;或

[0033] (l) SEQ ID NO:145、146和147及SEQ ID NO:152、152和153。

[0034] 本文所述的抗体(或其抗原结合部分)可以用于多种应用,包括抑制由活化T细胞或NK细胞介导的炎症反应或自身免疫反应、抑制涉及不利的IP-10活性的病毒或细菌感染以及IP-10蛋白的检测。

[0035] 在特定实施方式中,人IP-10包括具有如SEQ ID NO:157中所示的氨基酸序列(Genbank Acc.No.NP_001556)的多肽;CXCR3包括具有如SEQ ID NO:158中所示的氨基酸序列(Genbank Acc.No.NP_001495)的多肽;恒河猴IP-10包括具有如SEQ ID NO:159中所示的氨基酸序列(Genbank Acc.No.AAK95955)的多肽;小鼠IP-10包括具有如SEQ ID NO:160中所示的氨基酸序列(Genbank Acc.No.NP_067249)的多肽;人MIG包括具有如SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列(Genbank Acc.No.NP_002407)的多肽;和/或人ITAC包括具有如SEQ ID NO:162中所示的氨基酸序列(Genbank Acc.No.NP_005400)的多肽。

[0036] 在另一实施方式中,抗体或其抗原结合部分进一步表现出至少一种以下性质:

[0037] (a) 抑制IP-10与CXCR3的结合;

[0038] (b) 抑制IP-10诱导的钙流;

[0039] (c) 抑制IP-10诱导的细胞迁移;

[0040] (d) 与恒河猴IP-10交叉反应;

[0041] (e) 不与小鼠IP-10交叉反应;

[0042] (f) 不与人MIG交叉反应;和/或

[0043] (g) 不与人ITAC交叉反应。

[0044] 例如,抗体或其抗原结合部分表现出(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)和(g)中的至少两种性质。或者,抗体或其抗原结合部分表现出(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)和(g)中的至少三种性质,或者(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)和(g)中的至少四种、五种、六种或所有七种性质。

[0045] 在另一实施方式中,抗体或其抗原结合部分以 1×10^{-9} M或更小的 K_D ,例如, 1×10^{-10} M或更小的 K_D 或者 1×10^{-11} M或更小的 K_D 结合人IP-10。

[0046] 在又一实施方式中,抗体或其抗原结合部分结合人IP-10的SISNQP (SEQ ID NO: 163)、VNPRSLEKL (SEQ ID NO: 164) 和/或IIPASQFCPRVEIIA (SEQ ID NO: 165) 内的氨基酸残基。

[0047] 本发明的抗体可以是全长抗体,例如,IgG1、IgG2或IgG4同种型的全长抗体,例如,IgG1同种型,任选地具有重链恒定区较链区中的丝氨酸至脯氨酸突变(如Angal et al. (1993) Mol. Immunol. 30:105-108中所述的在对应于位置241的位置处),以使得重链间二硫键异质性降低或消除。在一个方面中,恒定区同种型是具有氨基酸残基228处的突变,例如,S228P的IgG4。或者,抗体可以是抗体片段(例如,结合片段),如Fab、Fab' 或Fab' 2片段,或者单链抗体。

[0048] 在另一个方面中,抗体(或其抗原结合部分)是包括与抗体连接的治疗剂(例如,细胞毒素或放射性同位素)的免疫偶联物的部分。在另一个方面中,抗体是包括具有与所述抗体或其抗原结合部分不同的结合特异性的第二功能部分(例如,第二抗体)的双特异性分子的部分。

[0049] 还提供了包含本发明的抗体或其抗原结合部分、免疫偶联物或双特异性分子的组合物,任选地在药理学可接受的载体中配制。

[0050] 还提供了编码抗体或其抗原结合部分(例如,可变区和/或CDR)的核酸分子,以及包含这类核酸的表达载体和包含这类表达载体的宿主细胞。还提供了用于使用包含这样的表达载体的宿主细胞制备抗-IP-10抗体的方法,且其可以包括(i)在宿主细胞中表达抗体和(ii)从宿主细胞分离抗体的步骤。

[0051] 在另一个方面中,本发明提供抑制由活化T细胞或NK细胞介导的炎症反应或自身免疫反应的方法,包括使T细胞或NK细胞接触抗体或其抗原结合部分,以使得该炎症反应或自身免疫反应受到抑制。

[0052] 在又一方面中,本发明提供治疗需要的受试者的炎症或自身免疫疾病的方法,包括向该受试者施用本发明的抗体或其抗原结合部分,以使得受试者的炎症或自身免疫疾病得到治疗。该疾病可以是,例如,多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩氏病)、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、炎性皮肤病(例如,牛皮癣、扁平苔藓)、自身免疫性甲状腺病(例如,格雷夫斯病、桥本甲状腺炎)、舍格伦综合征、肺部炎症(例如,哮喘、慢性阻塞性肺病、肺结节病、淋巴细胞性肺炎)、移植排斥、脊髓损伤、脑损伤(例如,中风)、神经变性疾病(例如,阿尔茨海默病、帕金森病)、齿龈炎、基因治疗诱导的炎症、血管生成疾病、炎性肾病(例如,IgA肾病、膜增生性肾小球肾炎、急进性肾小球肾炎)和动脉粥样硬化。

[0053] 在再一方面中,本发明提供治疗需要治疗的受试者中涉及不利的IP-10活性的病毒或细菌感染的方法,包括向该受试者施用本发明的抗体或其抗原结合部分,以使得该受试者的病毒或细菌感染得到治疗。例如,抗体可以用于治疗病毒性脑膜炎、病毒性脑炎或细菌性脑膜炎。通过本发明的方法治疗的病毒感染可以由例如人免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)、I型单纯疱疹病毒(HSV-1)或重度急性呼吸综合征(SARS)病毒介导。

[0054] 在一个实施方式中,该方法包括施用单一剂量的30-450mg的抗-IP-10抗体(或其抗原结合部分),例如,30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、400mg、450mg的剂量或者35mg、45mg、55mg、65mg、75mg、85mg、95mg、105mg、115mg、125mg、135mg、145mg、155mg、165mg、175mg、185mg、195mg、205mg、215mg、225mg、235mg、245mg、255mg、265mg、275mg、285mg、295mg、305mg、315mg、325mg、335mg、345mg、355mg、365mg、375mg、385mg、395mg、405mg或445mg的剂量的单一剂量的抗体。

[0055] 在另一实施方式中,抗体每周或每两周施用。在又一实施方式中,抗体施用约十二周的时间,例如,在第1、15、29、43、57和71天。

[0056] 抗体可以通过任何合适的方式,例如,通过静脉内施用或皮下施用,施用于受试者。

[0057] 在一个实施方式中,该方法用于治疗溃疡性结肠炎,包括每两周静脉内施用单一剂量的约40mg的抗体或其抗原结合部分共约十二周的时间。

[0058] 在又一实施方式中,抗-IP-10抗体作为一线(“前线”)治疗(例如,初始或第一次治疗)施用。在另一实施方式中,抗-IP-10抗体作为二线治疗(例如,在相同或不同的治疗剂的初始治疗后,包括在复发后和/或在第一次治疗失败的情况中)施用。

[0059] 本文提供的治疗方法的效力可以使用任何合适的方式评价。在一个实施方式中,该治疗产生至少一种治疗效果,例如,完全响应、部分响应和稳定的疾病。

[0060] 还提供了包括以适应于本文所述方法中使用的治疗有效量含有抗-IP-10抗体如IP10.44(BMS-986184)和药物学可接受的载体的药物组合物的试剂盒。在一个实施方式中,该试剂盒包含:

[0061] (a) 一剂抗-IP-10抗体,其包含具有SEQ ID NO:16、28、40、52、64、76、88、100、112、124、136或148中所示的序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3域,如来自SEQ ID NO:16的CDR1、CDR2和CDR3序列(例如,分别如SEQ ID NO:13、14和15中所示的),和包含具有SEQ ID NO:22、34、46、58、70、82、94、106、118、130、142或154中所示的序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3域,如来自SEQ ID NO:22的CDR1、CDR2和CDR3序列(例如,分别如SEQ ID NO:19、20和21中所示的);和

[0062] (b) 在本发明的方法中使用抗-IP-10抗体的说明书。

[0063] 在另一实施方式中,这些方法包括施用本发明的组合物、双特异性分子或免疫偶联物。

[0064] 在另一个方面中,本发明提供用于前述方法中或用于制造前述方法中使用的药物(例如,用于治疗)的本发明的抗-IP-10抗体和组合物。

[0065] 本公开的其他特征和优点在下面的详述和实施例是显而易见的,该详述和实施

倒不应理解为限制性的。贯穿本申请中引用的所有参考文献、Genbank项、专利和公布的专利申请的内容均在此处明确地并入作为参考。

附图说明

[0066] 图1A显示IP10.1 (6A5) 人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:5) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:4)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:1)、CDR2 (SEQ ID NO:2) 和CDR3 (SEQ ID NO:3) 区,并指示了V、D和J种系衍生 (germline derivation)。

[0067] 图1B显示IP10.1人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:11) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:10)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:7)、CDR2 (SEQ ID NO:8) 和CDR3 (SEQ ID NO:9) 区,并指示了V和J种系衍生。

[0068] 图2A显示IP10.44人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:17) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:16)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:13)、CDR2 (SEQ ID NO:14) 和CDR3 (SEQ ID NO:15) 区,并指示了V、D和J种系衍生。

[0069] 图2B显示IP10.44人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:23) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:22)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:19)、CDR2 (SEQ ID NO:20) 和CDR3 (SEQ ID NO:21) 区,并指示了V和J种系衍生。

[0070] 图3A显示IP10.45人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:29) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:28)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:25)、CDR2 (SEQ ID NO:26) 和CDR3 (SEQ ID NO:27) 区,并指示了V、D和J种系衍生。

[0071] 图3B显示IP10.45人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:35) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:34)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:31)、CDR2 (SEQ ID NO:32) 和CDR3 (SEQ ID NO:33) 区,并指示了V和J种系衍生。

[0072] 图4A显示IP10.46人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:41) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:40)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:37)、CDR2 (SEQ ID NO:38) 和CDR3 (SEQ ID NO:39) 区,并指出了V、D和J种系衍生。

[0073] 图4B显示IP10.46人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:47) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:46)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:43)、CDR2 (SEQ ID NO:44) 和CDR3 (SEQ ID NO:45) 区,并指示了V和J种系衍生。

[0074] 图5A显示IP10.52人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:53) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:52)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:49)、CDR2 (SEQ ID NO:50) 和CDR3 (SEQ ID NO:51) 区,并指示了V、D和J种系衍生。

[0075] 图5B显示IP10.52人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:59) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:58)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:55)、CDR2 (SEQ ID NO:56) 和CDR3 (SEQ ID NO:57) 区,并指示了V和J种系衍生。

[0076] 图6A显示IP10.53人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:65) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:64)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:61)、CDR2 (SEQ ID NO:62) 和CDR3 (SEQ ID NO:63) 区,并指示了V、D和J种系衍生。

[0077] 图6B显示IP10.53人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列 (SEQ ID NO:71) 和氨基酸序列 (SEQ ID NO:70)。划出了CDR1 (SEQ ID NO:67)、CDR2 (SEQ ID NO:68) 和CDR3 (SEQ

ID NO:69)区,并指示了V和J种系衍生。

[0078] 图7A显示IP10.43人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:77)和氨基酸序列(SEQ ID NO:76)。划出了CDR1(SEQ ID NO:73)、CDR2(SEQ ID NO:74)和CDR3(SEQ ID NO:75)区,并指示了V、D和J种系衍生。

[0079] 图7B显示IP10.43人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:83)和氨基酸序列(SEQ ID NO:82)。划出了CDR1(SEQ ID NO:79)、CDR2(SEQ ID NO:80)和CDR3(SEQ ID NO:81)区,并指示了V和J种系衍生。

[0080] 图8A显示IP10.47人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:89)和氨基酸序列(SEQ ID NO:88)。划出了CDR1(SEQ ID NO:85)、CDR2(SEQ ID NO:86)和CDR3(SEQ ID NO:87)区,并指示了V、D和J种系衍生。

[0081] 图8B显示IP10.47人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:95)和氨基酸序列(SEQ ID NO:94)。划出了CDR1(SEQ ID NO:91)、CDR2(SEQ ID NO:92)和CDR3(SEQ ID NO:93)区,并指示了V和J种系衍生。

[0082] 图9A显示IP10.48人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:101)和氨基酸序列(SEQ ID NO:100)。划出了CDR1(SEQ ID NO:97)、CDR2(SEQ ID NO:98)和CDR3(SEQ ID NO:99)区,并指示了V、D和J种系衍生。

[0083] 图9B显示IP10.48人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:107)和氨基酸序列(SEQ ID NO:106)。划出了CDR1(SEQ ID NO:103)、CDR2(SEQ ID NO:104)和CDR3(SEQ ID NO:105)区,并指示了V和J种系衍生。

[0084] 图10A显示IP10.49人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:113)和氨基酸序列(SEQ ID NO:112)。划出了CDR1(SEQ ID NO:109)、CDR2(SEQ ID NO:110)和CDR3(SEQ ID NO:111)区,并指示了V、D和J种系衍生。

[0085] 图10B显示IP10.49人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:119)和氨基酸序列(SEQ ID NO:118)。划出了CDR1(SEQ ID NO:115)、CDR2(SEQ ID NO:116)和CDR3(SEQ ID NO:117)区,并指示了V和J种系衍生。

[0086] 图11A显示IP10.50人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:125)和氨基酸序列(SEQ ID NO:124)。划出了CDR1(SEQ ID NO:121)、CDR2(SEQ ID NO:122)和CDR3(SEQ ID NO:123)区,并指示了V、D和J种系衍生。

[0087] 图11B显示IP10.50人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:131)和氨基酸序列(SEQ ID NO:130)。划出了CDR1(SEQ ID NO:127)、CDR2(SEQ ID NO:128)和CDR3(SEQ ID NO:129)区,并指示了V和J种系衍生。

[0088] 图12A显示IP10.51人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:137)和氨基酸序列(SEQ ID NO:136)。划出了CDR1(SEQ ID NO:133)、CDR2(SEQ ID NO:134)和CDR3(SEQ ID NO:135)区,并指示了V、D和J种系衍生。

[0089] 图12B显示IP10.51人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:143)和氨基酸序列(SEQ ID NO:142)。划出了CDR1(SEQ ID NO:139)、CDR2(SEQ ID NO:140)和CDR3(SEQ ID NO:141)区,并指示了V和J种系衍生。

[0090] 图13A显示IP10.54人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:149)和氨基酸序列(SEQ ID NO:148)。划出了CDR1(SEQ ID NO:145)、CDR2(SEQ ID NO:146)和CDR3

(SEQ ID NO:147) 区,并指示了V、D和J种系衍生。

[0091] 图13B显示IP10.54人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:155)和氨基酸序列(SEQ ID NO:154)。划出了CDR1(SEQ ID NO:151)、CDR2(SEQ ID NO:152)和CDR3(SEQ ID NO:153)区,并指示了V和J种系衍生。

[0092] 图14是显示抗体IP10.1和IP10.44抑制游离血清IP-10的活性的曲线图。

[0093] 图15是显示抗体IP10.1和IP10.44降低NK细胞频率的活性的曲线图。

[0094] 图16A(TNBS结肠炎)和16B(CD40诱导的结肠炎)是显示IP10.1(6A1)和IP10.44(18G2)的抗体替代物在两种不同结肠炎模型中的效力的曲线图。

[0095] 图17A($\text{IFN } \gamma$)、17B($\text{TNF}\alpha$)、17C(IL-12p40)和17D(IL-6)是显示IP10.1(6A1)和IP10.44(18G2)的抗体替代物在CD40诱导的结肠炎模型中降低细胞因子的循环水平的活性的曲线图。

[0096] 图18A和18B(IL-6)、18C和18D($\text{IFN } \gamma$)及18E和18F(IL-12p40)是显示IP10.44(18G2)和抗-TNF α 抗体的抗体替代物使用CD40-诱导的结肠炎模型在血清和发炎的肠中降低细胞因子的循环水平的活性的曲线图。

[0097] 图19A(IP10.44)和19B(IP10.1)是显示IP10.44和IP10.1的静脉内剂量后游离血清IP-10的时间分布的曲线图。

[0098] 图20是食蟹猴中与血清IP10.44相比的游离血清IP-10抑制(%基线)的曲线图。

[0099] 图21A至21F是显示通过PK/PD建模得到的观察的vs预测的游离和总血清IP-10的曲线图(对于游离血清IP-10,1pM的LLOQ;如果值低于LLOQ,则LLOQ用于作图)。

[0100] 图22是比较高亲和力抗-IP-10小鼠替代物(18G2)与抗-TNF α 替代物的曲线图。

具体实施方式

[0101] 为了使本发明更容易理解,首先定义了一些术语。其他的定义在整个发明详述内容中说明。

[0102] 术语“6A5”、“抗体6A5”、“抗体IP10.1”、“IP10.1”和“Eldelumab”是指W02005/058815中所述的抗-人IP-10抗体,6A5。编码IP10.1的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:5)及相应的氨基酸序列(SEQ ID NO:4)显示于图1A中(CDR序列分别命名为SEQ ID NO:1、2和3)。编码IP10.1的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:11)及相应的氨基酸序列(SEQ ID NO:10)显示于图1B中(CDR序列分别命名为SEQ ID NO:7、8和9)。

[0103] 术语“干扰素 γ 诱导蛋白10”、“IP-10”和“CXCL10”可互换使用,且包括人IP-10的变体、异形体和物种同源物。因此,本发明的人抗体在某些情况下可与来自人类以外物种的IP-10交叉反应。在其他情况下,该抗体对于人IP-10可能是完全特异性的,且可能不表现出物种或其他类型的交叉反应性。人IP-10的完整氨基酸序列的Genbank登录号为NP_001556(SEQ ID NO:157)。恒河猴IP-10的完整氨基酸序列的Genbank登录号为AAK95955(SEQ ID NO:159)。小鼠IP-10的完整氨基酸序列的Genbank登录号为NP_067249(SEQ ID NO:160)。

[0104] 术语“CXCR3”是指IP-10(CXCL10)的受体。人CXCR3的完整氨基酸序列的Genbank登录号为NP_001495(SEQ ID NO:158)。

[0105] 术语“MIG”是指CXCR3的配体,也称作 γ -干扰素诱导的单核因子,它不同于IP-10。人MIG的完整氨基酸序列的Genbank登录号为NP_002407(SEQ ID NO:161)。

[0106] 术语“ITAC”是指CXCR3的配体,也称作干扰素诱导的T细胞 α 化学引诱物,它不同于IP-10。人IATC的完整氨基酸序列的Genbank登录号为NP_005400 (SEQ ID NO:162)。

[0107] 术语“免疫反应”是指例如淋巴细胞、抗原呈递细胞、吞噬细胞、粒细胞和上述细胞或肝脏产生的可溶性大分子(包括抗体、细胞因子和补体)的作用,其导致选择性损伤、破坏或从人体中清除侵入的病原体、感染病原体的细胞或组织、癌细胞,或在自身免疫或病理性炎症的情况下,正常人细胞或组织。

[0108] “信号转导途径”是指在信号从细胞的一个部分传送到细胞的另一部分中起作用的多种信号转导分子之间的生化关系。如此处所用的,短语“细胞表面受体”包括,例如,能够接收信号和将这种信号跨细胞质膜传播的分子和分子复合物。本发明的“细胞表面受体”的一个例子是IP-10分子与其结合的CXCR3受体。

[0109] 这里提到的术语“抗体”包括完整抗体及其任何抗原结合片段(即“抗原结合部分”)或单链。“抗体”是指包含通过二硫键互相连接在一起的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白,或其抗原结合部分。每条重链由重链可变区(在此缩写为 V_H)和重链恒定区组成。重链恒定区由三个结构域 C_{H1} 、 C_{H2} 和 C_{H3} 组成。每条轻链由轻链可变区(在此缩写为 V_L)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由一个结构域 C_L 组成。 V_H 和 V_L 区可进一步细分为高变区,称为互补决定区(CDR),其散布在被称为框架区(FR)的更加保守的区域之中。 V_H 和 V_L 各自由三个CDR和四个FR组成,它们从氨基端向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含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)和经典补体系统的第一成分(C1q)。

[0110] 如此处所用的,术语抗体的“抗原结合部分”(或简称为“抗体部分”)是指保持与抗原(例如IP-10)特异性结合的能力的一个或多个抗体片段。已显示抗体的抗原结合功能可由全长抗体的片段来执行。术语抗体的“抗原结合部分”中所包括的结合片段的例子包括:(i) Fab片段,即由 V_L 、 V_H 、 C_L 和 C_{H1} 结构域组成的单价片段;(ii) $F(ab')_2$ 片段,即包含通过铰链区的二硫键连接的两个Fab片段的双价片段;(iii) 由 V_H 和 C_{H1} 结构域组成的Fd片段;(iv) 由抗体单臂的 V_L 和 V_H 结构域组成的Fv片段;(v) 由 V_H 结构域组成的dAb片段(Ward等(1989) Nature 341:544-546);和(vi) 分离的互补决定区(CDR)。此外,尽管Fv片段的两个结构域 V_L 和 V_H 由单独的基因编码,但是它们可以利用重组方法通过合成接头连接在一起,该接头使它们能够制成单一蛋白质链,其中 V_L 和 V_H 区配对以构成单价分子(称为单链Fv(scFv);参见,例如Bird等(1988) Science 242:423-426;和Huston等(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)。这种单链抗体也意图包括在术语抗体的“抗原结合部分”内。这些抗体片段用本领域技术人员已知的常规技术获得,并用如完整抗体相同的方法对这些片段进行实用性筛选。

[0111] 如此处所用的,“分离的抗体”是指基本不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性结合IP-10的分离的抗体基本不含特异性结合除IP-10以外的抗原的抗体)。但是,特异性结合IP-10的分离的抗体与其他抗原如来自其他物种的IP-10分子具有交叉反应性。而且,分离的抗体可基本不含其他细胞材料和/或化学物质。

[0112] 如此处所用的,术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指单一分子组成的抗体分子的制剂。单克隆抗体组合物显示对特定表位的单一结合特异性和亲和性。

[0113] 如此处所用的,术语“人抗体”包括具有可变区的抗体,其中框架区和CDR区都源自人种系免疫球蛋白序列。而且,如果该抗体含有恒定区,则恒定区也源自人种系免疫球蛋白序列。本发明的人抗体可包含不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或定点诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。但是,如此处所用的,术语“人抗体”不意图包括其中源自另一哺乳动物种如小鼠的种系的CDR序列已移植到人构架序列上的抗体。

[0114] 术语“人单克隆抗体”是指显示单一结合特异性的抗体,其具有其中框架区和CDR区均源自人种系免疫球蛋白序列的可变区。在一个实施方式中,人单克隆抗体由杂交瘤产生,该杂交瘤包括与永生化细胞融合的B细胞,该B细胞从具有包含人重链转基因和轻链转基因的基因组的转基因非人动物例如转基因小鼠获得。

[0115] 如此处所用的,术语“重组人抗体”包括通过重组方法制备、表达、产生或分离的所有人抗体,例如(a)从对于人免疫球蛋白基因为转基因或转染色体的动物(例如小鼠)或由其制备的杂交瘤(下文进一步描述)中分离的抗体,(b)从经转化以表达人抗体的宿主细胞(如从转染瘤)分离的抗体,(c)从重组的组合人抗体文库分离的抗体,和(d)通过包括将人免疫球蛋白基因序列与其他DNA序列剪接的任何其他方法制备、表达、产生或分离的抗体。这些重组人抗体具有其中框架区和CDR区均源自人种系免疫球蛋白序列的可变区。但是在某些实施方式中,这些重组人抗体可以进行体外诱变(或者,当使用人Ig序列的转基因的动物时,进行体内体细胞诱变),且因此重组抗体的 V_H 和 V_L 区的氨基酸序列尽管源自人种系 V_H 和 V_L 序列并与之相关,但可能不是在体内人抗体种系库(repertoire)中天然存在。

[0116] 如此处所用的,“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类别(例如IgM或IgG1)。

[0117] 短语“识别抗原的抗体”和“抗原特异性的抗体”在此与术语“与抗原特异性结合的抗体”可互换使用。

[0118] 如此处所用的,“与人IP-10特异性结合”的抗体是指以 $5 \times 10^{-9}M$ 或更小、更优选 $1 \times 10^{-10}M$ 或更小和甚至更优选 $1 \times 10^{-11}M$ 或更小的 K_D 与人IP-10结合的抗体。“与恒河猴IP-10交叉反应”的抗体是指以 $1 \times 10^{-9}M$ 或更小、更优选 $1 \times 10^{-10}M$ 或更小和甚至更优选 $1 \times 10^{-11}M$ 或更小的 K_D 与恒河猴IP-10结合的抗体。“不与小鼠IP-10交叉反应”或“不与人MIG交叉反应”或“不与人ITAC交叉反应”的抗体是指以 $1.5 \times 10^{-8}M$ 或更大的 K_D 、更优选 $5-10 \times 10^{-8}M$ 或更大和甚至更优选 $1 \times 10^{-7}M$ 或更大的 K_D 与小鼠IP-10、人MIG或人ITAC结合的抗体。在某些实施方式中,这些不与小鼠IP-10、人MIG和/或人ITAC交叉反应的抗体在标准结合试验中表现出与这些蛋白质的基本上不可检测的结合。

[0119] 如此处所用的,“抑制IP-10与CXCR3结合”的抗体是指以1nM或更低、更优选0.75nM或更低、甚至更优选0.5nM或更低和甚至更优选0.25nM或更低的 K_i 抑制IP-10与CXCR3结合的抗体。

[0120] 如此处所用的,“抑制IP-10诱导的钙流”的抗体是指以10nM或更低、更优选7.5nM或更低、甚至更优选5nM或更低和甚至更优选2.5nM或更低的 IC_{50} 抑制IP-10诱导的钙流的抗体。

[0121] 如此处所用的,“抑制IP-10诱导的细胞迁移”的抗体是指以 $2\mu g/ml$ 或更低、更优选 $1\mu g/ml$ 或更低、甚至更优选 $0.5\mu g/ml$ 或更低或者甚至更优选 $0.25\mu g/ml$ 或更低的 IC_{50} 抑制人

IP-10诱导的细胞迁移的抗体。

[0122] 如此处所用的,术语“ K_{assoc} ”或“ K_a ”是指特定抗体-抗原相互作用的结合速率,而如此处所用的,术语“ K_{dis} ”或“ K_d ”是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率。如此处所用的,术语“ K_D ”是指解离常数,它是由 K_d 与 K_a 的比率(即 K_d/K_a)获得的,并且表示为摩尔浓度(M)。抗体的 K_D 值可以用本领域公知的方法测定。用于测定抗体 K_D 的一种优选方法是使用表面等离子体共振,优选使用生物传感器系统,如Biacore[®]系统。

[0123] 如此处所用的,术语IgG抗体的“高亲和力”是指抗体对于靶抗原的 K_D 为 10^{-8} M或更低、更优选 10^{-9} M或更低和甚至更优选 10^{-10} M或更低。但是对于其他抗体同种型,“高亲和力”结合可能不同。例如,对于IgM同种型的“高亲和力”结合是指抗体具有 10^{-7} M或更低、更优选 10^{-8} M或更低的 K_D 。

[0124] 如此处所用的,术语“受试者”包括任何人或非人类动物。术语“非人类动物”包括所有脊椎动物,例如哺乳动物和非哺乳动物,如非人类灵长类动物、绵羊、狗、猫、马、奶牛、鸡、两栖类动物、爬行类动物等。

[0125] 本发明的各个方面在下面的部分中进一步详细描述。

[0126] 抗-IP-10抗体

[0127] 本发明的抗体特异性地结合人IP-10并通过抗体的特别改善的功能特征或性质来表征,如上所述。另外,该抗体可以与来自一种或多种非人类灵长类动物如恒河猴的IP-10交叉反应。优选地,该抗体不与小鼠IP-10交叉反应。而且,尽管MIG和ITAC也是CXCR3受体的配体,但是本发明的抗体优选地不与人MIG或人ITAC交叉反应。

[0128] 优选地,本发明的抗体与IP-10高亲和力地结合,例如 K_D 为 10^{-8} M或更小,或者 10^{-9} M或更小,或者甚至 10^{-10} M或更小。

[0129] 此外,本发明的抗体能够抑制IP-10的一种或多种功能活性。例如,在一个实施方式中,该抗体抑制IP-10与CXCR3的结合。在另一实施方式中,该抗体抑制IP-10诱导的钙流。在又另一实施方式中,该抗体抑制IP-10诱导的细胞迁移(趋化性)。

[0130] 评价抗体与各物种的IP-10和/或MIG或ITAC的结合能力的标准试验在本领域中公知,包括,例如ELISA、蛋白质印迹分析和RIA。合适的试验在实施例详细描述。抗体的结合动力学(例如结合亲和力)也可以通过本领域公知的标准试验如通过Biacore分析来评价。评估抗体对IP-10的功能性质(例如受体结合、钙流、趋化性)的影响的试验在实施例中进一步详细描述。

[0131] 因此,如根据本领域公知的和在此描述的方法所测定的,“抑制”这些IP-10功能性质的一种或多种(例如,生物化学、免疫化学、细胞、生理学或其他生物学活性等)的抗体应当理解为涉及相对于不含该抗体时(例如,或者当存在无关特异性的对照抗体时)所见,特定活性的统计学显著降低。优选地,抑制IP-10活性的抗体导致所测参数的这种统计学显著的降低至少10%,更优选至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%,在某些优选实施方式中,本发明的抗体可抑制92%、94%、95%、96%、97%、98%或99%以上的IP-10功能活性。

[0132] 单克隆抗体IP10.44、IP10.52、IP10.45、IP10.46、IP10.53、IP10.43、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51和IP10.54

[0133] 优选的本发明的抗体是人单克隆抗体IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、

IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54。IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53和IP10.54的 V_H 氨基酸序列显示于SEQ ID NO:16、28、40、52、64、76、88、100、112、124、136和148中。IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53和IP10.54的 V_L 氨基酸序列显示于SEQ ID NO:22、34、46、58、70、82、94、106、118、130、142和154中。

[0134] 本发明的特定抗体是如下所述和在以下实施例中结构和化学地表征的人单克隆抗体IP10.44(本文中也称为BMS-986184)。IP10.44的 V_H 氨基酸序列显示于SEQ ID NO:16中(图2A)。IP10.44的 V_L 氨基酸序列显示于SEQ ID NO:22中(图2B)。

[0135] 结合人IP-10的本文所述抗体的 V_H 和 V_L 序列(或CDR序列)可以与结合人IP-10的其它抗体的 V_H 和 V_L 序列(或CDR序列)“混合并匹配”。优选地,当 V_H 和 V_L 链(或这些链内的CDR)混合并匹配时,来自特定 V_H/V_L 配对的 V_H 序列被替换为结构上相似的 V_H 序列。同样,优选地,来自特定 V_H/V_L 配对的 V_L 序列被替换为结构上相似的 V_L 序列。

[0136] 例如,本发明的抗体或其抗原结合部分包含:

[0137] (a) 包含IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54的氨基酸序列的重链可变区,例如,SEQ ID NO:16(即,IP10.44的 V_H);和

[0138] (b) 包含IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54的氨基酸序列的轻链可变区,例如,SEQ ID NO:22(即,IP10.44的 V_L)或另一抗-IP-10抗体(即,其不同于IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54)的 V_L ;

[0139] 其中该抗体特异性地结合人IP-10。

[0140] 在另一实施方式中,本发明的抗体或其抗原结合部分包含:

[0141] (a) IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3区,例如,包含氨基酸序列SEQ ID NO:16的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3区(即,IP10.44的CDR序列,分别SEQ ID NO:13、14和15);和

[0142] (b) IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3区,例如,包含氨基酸序列SEQ ID NO:22的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3区(即,IP10.44的CDR序列,分别SEQ ID NO:19、20和21),或者另一抗-IP-10抗体(即,其不同于IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54)的CDR;其中该抗体特异性地结合人IP-10。例如,抗体或其抗原结合部分可以包括与结合人IP-10的其它抗体的轻链CDR1、CDR2和/或CDR3区中的一个或多个组合的IP10.44的重链可变CDR1、CDR2和CDR3区。

[0143] 另外,本领域中公知,单独的CDR3域,独立于CDR1和/或CDR2域,可以决定抗体对于同源抗原的结合特异性,且可以可预测地产生基于共同的CDR3序列具有相同的结合特异性的多个抗体。参见,例如,Klimka等,British J.of Cancer 83(2):252-260(2000);Beiboer

等, J. Mol. Biol. 296:833-849 (2000); Rader等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95:8910-8915 (1998); Barbas等, J. Am. Chem. Soc. 116:2161-2162 (1994); Barbas等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92:2529-2533 (1995); Ditzel等, J. Immunol. 157:739-749 (1996); Berezov等, BIA Journal 8:Scientific Review 8 (2001); Igarashi等, J. Biochem (Tokyo) 117:452-7 (1995); Bourgeois等, J. Virol 72:807-10 (1998); Levi等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:4374-8 (1993); Polymenis和Stoller, J. Immunol. 152:5218-5329 (1994) 及 Xu和Davis, Immunity 13:37-45 (2000)。也参见US专利No. 6,951,646; 6,914,128; 6,090,382; 6,818,216; 6,156,313; 6,827,925; 5,833,943; 5,762,905和5,760,185。这些参考文献各自通过引用全文合并于此。

[0144] 因此, 在另一实施方式中, 本发明的抗体包括IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54的重链可变区的至少CDR3区和IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54的轻链可变区的至少CDR3 (例如, SEQ ID NO:15和21, IP10.44的重链和轻链可变区的CDR3)。这些抗体优选地 (a) 与该CDR3序列所来源的抗体 (例如, 抗体IP10.44) 竞争结合; (b) 保留该CDR3序列所来源的抗体 (例如, 抗体IP10.44) 的功能特征; (c) 与该CDR3序列所来源的抗体 (例如, 抗体IP10.44) 结合相同的表位; 和/或 (d) 具有与该CDR3序列所来源的抗体 (例如, 抗体IP10.44) 相同的结合亲和力。

[0145] 氨基酸修饰

[0146] 在另一实施方式中, 本发明的抗体包含与IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54 (例如, IP10.44) 不同之处在于一个或多个保守修饰的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链和/或轻链可变区序列。但是, 在优选的实施方式中, (a) IP10.44的V_H CDR1的谷氨酸和酪氨酸残基 (如在以下序列EYGMH中加下划线的) 未修饰, (b) IP10.44的V_H CDR2的甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甘氨酸和丙氨酸残基 (如在以下序列VIGFAGLIKGYADSVKG中加下划线的) 未修饰和 (c) IP10.44的V_H CDR3的丙氨酸和天冬酰胺残基 (如在以下序列EGAGSNIYYYGMDV中加下划线的) 未修饰。本领域中理解, 可以进行某些保守序列修饰, 其不消除抗原结合。参见, 例如, Brummell等, (1993) Biochem 32:1180-8; de Wildt等, (1997) Prot. Eng. 10:835-41; Komissarov等, (1997) J. Biol. Chem. 272:26864-26870; Hall等, (1992) J. Immunol. 149:1605-12; Kelley和O'Connell (1993) Biochem. 32:6862-35; Adib-Conquy等, (1998) Int. Immunol. 10:341-6及Beers等, (2000) Clin. Can. Res. 6:2835-43。因此, 在一个实施方式中, 抗体包含含有CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区和/或含有CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区, 其中:

[0147] (a) 重链可变区CDR1序列包含SEQ ID NO:13和/或其保守修饰, 除了IP10.44的V_H CDR1的谷氨酸和酪氨酸残基 (如在以下序列EYGMH中加下划线的) 未修饰; 和/或

[0148] (b) 重链可变区CDR2序列包含SEQ ID NO:14和/或其保守修饰, 除了IP10.44的V_H CDR2的甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甘氨酸和丙氨酸残基 (如在以下序列VIGFAGLIKGYADSVKG中加下划线的) 未修饰; 和/或

[0149] (c) 重链可变区CDR3序列包含SEQ ID NO:15和其保守修饰, 除了IP10.44的V_H

CDR3的丙氨酸和天冬酰胺残基(如在以下序列EGAGSNIYYYYGMDV中加下划线的)未修饰;和/或

[0150] (d) 轻链可变区CDR1和/或CDR2和/或CDR3序列包含SEQ ID NO:19和/或SEQ ID NO:20和/或SEQ ID NO:21,和/或其保守修饰;及

[0151] (e) 该抗体特异性地结合人IP-10。

[0152] 另外地或可选地,抗体可以具有如上所述的一种或多种以下功能性质,如与人IP-10的高亲和力结合、结合猴IP-10(例如,食蟹猴、恒河猴)但不实质结合小鼠IP-10的能力、不与人MIG或人ITAC交叉反应的能力及抑制(a) IP-10与CXCR3的结合、(b) IP-10诱导的钙流和/或(c) IP-10诱导的细胞迁移(趋化性)的能力。

[0153] 在各种实施方式中,抗体可以例如是人、人源化或嵌合抗体。

[0154] 如本文所用的,术语“保守序列修饰”是指不会显著影响或改变含该氨基酸序列的抗体的结合特征的氨基酸修饰。这样的保守修饰包括氨基酸置换、添加和缺失。可以通过本领域已知的标准技术,如定点诱变和PCR介导的诱变,向本发明抗体中引入修饰。保守氨基酸置换是指将氨基酸残基替换为具有相似侧链的氨基酸残基的置换。具有相似侧链的氨基酸残基家族在本领域中已经定义。这些家族包括:具有碱性侧链(例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(例如天冬氨酸、谷氨酸)、不带电荷极性侧链(例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸)、非极性侧链(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸)、 β -分支侧链(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳族侧链(例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)的氨基酸。因此,本发明抗体的CDR区内的一个或多个氨基酸残基可以被置换为来自相同侧链家族的其他氨基酸残基,并且改变的抗体可以用此处所述的功能试验检测保留的功能(即,以上所述的功能)。

[0155] 工程化的和修饰的抗体

[0156] 本发明的抗体可以用具有IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54(例如,抗体IP10.44)的一个或多个 V_H 和/或 V_L 序列的抗体作为起始材料来改造修饰的抗体而制备。可以通过修饰一个或两个可变区(即 V_H 和/或 V_L)内(例如一个或多个CDR区内和/或一个或多个框架区内)的一个或多个残基来改造抗体。另外地或可选地,抗体可以通过修饰恒定区内的残基来工程化,例如以改变该抗体的效应子功能。

[0157] 在某些实施方式中,CDR移植可以用于改造抗体的可变区。抗体主要是通过位于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。由于这个原因,CDR内的氨基酸序列在单个抗体之间比CDR外的序列更加多样化。由于CDR序列负责大多数抗体-抗原相互作用,因此有可能通过构建包含嫁接到来自具有不同性质的不同抗体的构架序列上的来自特定的天然存在抗体的CDR序列的表达载体而表达模拟该特定的天然存在抗体的性质的重组抗体(参见,例如,Riechmann等,(1998)Nature 332:323-327;Jones等,(1986)Nature 321:522-525;Queen等,(1989)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.86:10029-10033;美国专利5,225,539号;5,530,101;5,585,089;5,693,762和6,180,370号)。

[0158] 因此,本发明的另一实施方式涉及分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其包含含有IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54的CDR1、CDR2和CDR3序列(例如,分别SEQ ID NO:13、14和15)的

重链可变区和/或含有IP10.44、IP10.43、IP10.45、IP10.46、IP10.47、IP10.48、IP10.49、IP10.50、IP10.51、IP10.52、IP10.53或IP10.54的CDR1、CDR2和CDR3序列(例如,分别SEQ ID NO:19、20和21)的轻链可变区。尽管这些抗体包含单克隆抗体IP10.44或本文所述的其它抗体的 V_H 和 V_L CDR序列,它们可以包含不同的框架序列。

[0159] 这些构架序列可以从包括种系抗体基因序列的公共DNA数据库或发表的参考文献中获得。例如,人重链和轻链可变区基因的种系DNA序列可以在以下资源中发现:“VBase”人种系序列数据库(可从因特网www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase获得),以及Kabat等,同上;Tomlinson等,(1992)“The Repertoire of Human Germline VH Sequences Reveals about Fifty Groups of VH Segments with Different Hypervariable Loops”J.Mol.Biol.227:776-798;和Cox等,(1994)“A Directory of Human Germ-line V_H Segments Reveals a Strong Bias in their Usage”Eur.J.Immunol.24:827-836;其各自的内容均在此引用作为参考。作为另一实例,人重链和轻链可变区基因的种系DNA序列可以在Genbank数据库中找到。例如,HCo7 HuMAb小鼠中发现的以下重链种系序列可在附随的Genbank登录号:1-69(NG_0010109,NT_024637&BC070333)、3-33(NG_0010109&NT_024637)和3-7(NG_0010109&NT_024637)中找到。作为另一实例,HCo12 HuMAb小鼠中发现的以下重链种系序列可在附随的Genbank登录号:1-69(NG_0010109,NT_024637&BC070333)、5-51(NG_0010109&NT_024637)、4-34(NG_0010109&NT_024637)、3-30.3(CAJ556644)&3-23(AJ406678)中找到。

[0160] 抗体蛋白序列使用称为Gapped BLAST的序列相似性检索方法之一(Altschul等,(1997),同上)针对汇编的蛋白质序列数据库进行比较,这是本领域技术人员公知的。

[0161] 用于本发明抗体的优选构架序列是在结构上类似于所选择的本发明抗体使用的构架序列的那些,例如,类似于IP10.44使用的 V_H 3-33构架序列和/或 V_K A27构架序列。 V_H CDR1、CDR 2和CDR3序列及 V_K CDR1、CDR 2和CDR3序列可以嫁接到具有与该构架序列所来源种系免疫球蛋白基因中存在的相同序列的框架区上,或者CDR序列可以嫁接到与该种系序列相比含有一个或多个突变的框架区上。例如,已经发现,在某些情况中,将框架区内的残基进行突变以保持或增强抗体的抗原结合能力是有利的(参见,例如,美国专利No 5,530,101;5,585,089;5,693,762和6,180,370)。

[0162] 另一种类型的可变区修饰是突变 V_H 和/或 V_L CDR1、CDR2和/或CDR3区内的氨基酸序列,从而改善目标抗体的一种或多种结合性质(例如,亲和力)。可以进行定点诱变或PCR介导的诱变以引入突变,且对抗体结合或者其他目标功能性质的影响可以用此处所述和实施例中提供的体外或体内分析来评价。优选引入保守修饰(如上文所述的)。突变可以是氨基酸置换、添加或删除,但是优选是置换。而且,通常改变CDR区内的不超过1、2、3、4或5个残基。

[0163] 因此,在另一实施方式中,本发明提供分离的抗-IP-10单克隆抗体或其抗原结合部分,其包含本文所述的重链和/或轻链可变区序列,其中这些序列包括一个或多个氨基酸置换、删除或添加。例如,分离的抗-IP-10单克隆抗体或其抗原结合部分,其包含含有以下的重链可变区:(a)包含SEQ ID NO:13或与SEQ ID NO:13相比具有一个、两个或三个氨基酸置换、删除或添加的氨基酸序列的 V_H CDR1区(优选地其中IP10.44的 V_H CDR1的谷氨酸和酪氨酸残基(如在以下序列EYGMH中加下划线的)与SEQ ID NO:13中相同);(b)包含SEQ ID

NO:14或与SEQ ID NO:14相比具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸置换、删除或添加的氨基酸序列的V_H CDR2区(优选地其中IP10.44的V_H CDR2的甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甘氨酸和丙氨酸残基(如在以下序列VIGFAGLIKGYADSVKG中加下划线的)与SEQ ID NO:14中相同);(c)包含SEQ ID NO:15或与SEQ ID NO:15相比具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸置换、删除或添加的氨基酸序列的V_H CDR3区(优选地其中IP10.44的V_H CDR3的丙氨酸和天冬酰胺残基(如在以下序列EGAGSNIIYYYGMDV中加下划线的)与SEQ ID NO:15中相同);(d)包含SEQ ID NO:19或与SEQ ID NO:19相比具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸置换、删除或添加的氨基酸序列的V_L CDR1区;(e)包含SEQ ID NO:20或与SEQ ID NO:20相比具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸置换、删除或添加的氨基酸序列的V_L CDR2区;和(f)包含SEQ ID NO:21或与SEQ ID NO:21相比具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸置换、删除或添加的氨基酸序列的V_L CDR3区。

[0164] 本发明的改造的抗体包括例如为了改善抗体性质而对其V_H和/或V_L内的构架残基进行了修饰的抗体。进行这样的构架修饰一般是为了降低抗体的免疫原性。例如,一种方法是将一个或多个构架残基“回复突变”为相应的种系序列。更特别地,经历体细胞突变的抗体可含有与该抗体所来源的种系序列不同的构架残基。通过比较抗体构架序列与该抗体所来源的种系序列,可以鉴定这些残基。

[0165] 另一种类型的构架修饰涉及对构架区内或甚至一个或多个CDR区内的一个或多个残基进行突变以除去T细胞表位,从而降低该抗体的潜在的免疫原性。该方法也被称为“脱免疫(deimmunization)”,在公布号为20030153043的美国专利中详细记载。

[0166] 除了在构架区或CDR区内进行的修饰以外,或者作为其替代,本发明的抗体可以改造为在Fc区内包括修饰,一般是为了改变该抗体的一种或多种功能性质,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,本发明的抗体也可以化学修饰(例如,一个或多个化学部分可以连接到该抗体上),或者被修饰以改变其糖基化,随之改变该抗体的一种或多种功能性质。这些实施方式各自在下文详细描述。Fc区中残基的编号是Kabat的EU指数的编号。

[0167] 在优选的实施方式中,抗体是包含在对应于重链恒定区的铰链区中的位置228的位置处的丝氨酸至脯氨酸突变(S228P;EU索引)的IgG4同种型抗体。这一突变已报告为消除铰链区中重链间二硫键的异质性(Angal等,同上;位置241是基于Kabat编号系统)。

[0168] 在一个实施方式中,修饰CH1的铰链区以使得该铰链区中半胱氨酸残基的数量改变,例如增加或减少。该方法还在美国专利5,677,425号中记载。改变CH1铰链区中半胱氨酸的数量是为了,例如,促进轻链和重链的装配,或提高或降低抗体的稳定性。

[0169] 在另一实施方式中,对抗体的Fc铰链区进行突变以降低该抗体的生物学半衰期。更具体地,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,使得相对于天然Fc-铰链结构域的葡萄球菌蛋白A(SpA)结合,该抗体的SpA结合减弱。该方法还在美国专利6,165,745号中记载。

[0170] 在另一实施方式中,修饰抗体以提高其生物学半衰期。各种方法是可能的。例如,可以引入一个或多个如下突变:T252L、T254S、T256F,如美国专利号6,277,375中所述。或者,为了提高生物学半衰期,该抗体可以在CH1或CL区内进行改变以包含来自IgG Fc区CH2结构域的两个环的补救受体结合表位,如美国专利号5,869,046和6,121,022中所述。

[0171] 在再其他实施方式中,通过将至少一个氨基酸残基置换为不同的氨基酸残基来改变Fc区,以改变抗体的效应子功能。例如,可以将选自氨基酸残基234、235、236、237、297、318、320、322的一个或多个氨基酸置换为不同的氨基酸残基,使得该抗体具有改变的对效应配体的亲和力,但是保留亲本抗体的抗原结合能力。改变对其的亲合力的效应配体可以是,例如,Fc受体或补体的C1成分。该方法还在美国专利号5,624,821和5,648,260中描述。

[0172] 在另一个实施例中,可以将选自氨基酸残基329、331和322的一个或多个氨基酸置换为不同的氨基酸残基,使得该抗体具有改变的C1q结合和/或降低或消除的补体依赖性细胞毒性(CDC)。该方法在美国专利号6,194,551中更详细地描述。

[0173] 在另一个实施例中,改变氨基酸位置231和239中的一个或多个氨基酸残基,从而改变该抗体固定补体的能力。该方法在PCT公布WO 94/29351中进一步描述。

[0174] 在再另一个实施例中,为了提高抗体介导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的能力和/或提高抗体对Fc γ 受体的亲和力,通过在下列位置处修饰一个或多个氨基酸来修饰Fc区:238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439。该方法在PCT公布WO 00/42072中进一步描述。而且,人IgG1上对于Fc γ RI、Fc γ RII、Fc γ RIII和FcRn的结合位点已经作图,并且已经描述了具有改善的结合的变体(参见,Shields等(2001)J.Biol.Chem.276:6591-6604)。位置256、290、298、333、334和339处的特定突变显示为改善与Fc γ RIII的结合。另外,下列组合突变体显示为改善Fc γ RIII结合:T256A/S298A,S298A/E333A,S298A/K224A和S298A/E333A/K334A。

[0175] 在又一实施方式中,抗体的糖基化改变。例如,可以制备无糖基化的抗体(即该抗体缺乏糖基化)。例如,为了提高抗体对抗原的亲和力,可以改变糖基化。这样的糖修饰可以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。例如,可以进行一个或多个氨基酸置换,其导致一个或多个可变区构架糖基化位点的消除,从而消除了该位点处的糖基化。这种糖基化可以提高抗体对抗原的亲和力。参见,例如,美国专利号5,714,350和6,350,861。

[0176] 另外地或可选地,可以制备具有改变的糖基化类型的抗体,如具有减少的岩藻糖基残基量的低岩藻糖基化抗体,或具有增多的等分GlcNAc结构的抗体。这种改变的糖基化模式已经证明为提高抗体的ADCC能力。这种糖修饰可以通过例如在具有改变的糖基化机制的宿主细胞中表达抗体来实现。具有改变的糖基化机制的细胞在本领域中已有描述,且能够用作在其中表达本发明的重组抗体的宿主细胞,从而产生具有改变的糖基化的抗体。例如,细胞系Ms704、Ms705和Ms709缺乏糖基转移酶基因FUT8(α (1,6)-糖基转移酶),使得Ms704、Ms705和Ms709细胞系中表达的抗体在其糖上缺乏岩藻糖。Ms704、Ms705和Ms709FUT8^{-/-}细胞系使用两个取代型载体通过CHO/DG44细胞中FUT8基因的靶向破坏产生(参见U.S.专利公开No.20040110704和Yamane-Ohnuki等,(2004)Biotechnol Bioeng 87:614-22)。作为另一实例,EP 1,176,195描述了具有功能破坏的FUT8基因的细胞系,该基因编码岩藻糖基转移酶,使得这种细胞系中表达的抗体通过减少和消除 α -1,6键相关酶而表现出低岩藻糖基化。EP 1,176,195也描述了具有低的用于将岩藻糖添加到N-乙酰葡萄糖胺

(其结合抗体的Fc区)的酶活性或不具有该酶活性的细胞系,例如大鼠骨髓瘤细胞系YB2/0(ATCC CRL 1662)。PCT公布W0 03/035835记载了一种变体CHO细胞系,Lec 13细胞,其具有降低的使岩藻糖连接到Asn(297)-连接的糖上的能力,也导致在该宿主细胞中表达的抗体的低岩藻糖基化(也参见,Shields等(2001) J.Biol.Chem.277:26733-26740)。具有改变的糖基化特征的抗体也可以在鸡蛋中产生,如PCT公开W0 06/089231中所描述的。或者,具有改变的糖基化特征的抗体可以在植物细胞如浮萍属(Lemna)中产生。用于在植物系统中产生抗体的方法公开于2006年8月11日提交的对应于Alston&Bird LLP代理案卷号No.040989/314911的U.S.专利申请中。PCT公布W0 99/54342记载了经改造表达糖蛋白修饰的糖基转移酶(例如 β (1,4)-乙酰葡萄糖胺基转移酶III(GnTIII))的细胞系,使得该工程细胞系中表达的抗体表现出增加的等分GlcNac结构,其导致抗体的ADCC活性提高(也参见,Umana等(1999) Nat.Biotech.17:176-180)。或者,抗体的岩藻糖残基可以使用岩藻糖苷酶切除;例如,岩藻糖苷酶 α -L-岩藻糖苷酶从抗体移除岩藻糖残基(Tarentino等,(1975) Biochem.14:5516-23)。

[0177] 本公开设想的本文所述抗体的另一种修饰是PEG化。例如,为了例如提高抗体的生物学(例如血清)半衰期,可以将该抗体PEG化。为了对抗体PEG化,在其中一个或多个PEG基团变为与该抗体或抗体片段连接的条件,将该抗体或其片段一般与聚乙二醇(PEG)如PEG的反应性酯或醛衍生物反应。优选地,通过与反应性PEG分子(或类似的反应性水溶性聚合物)的酰化反应或烷基化反应进行PEG化。如此处所用的,术语“聚乙二醇”意在包括用于将其他蛋白质衍生化的任何PEG形式,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。在某些实施方式中,待PEG化的抗体是无糖基化的抗体。将蛋白质PEG化的方法在本领域中已知,并且可以应用于本发明的抗体。参见,例如,EP 0 154 316和EP 0 401 384。

[0178] 抗体物理性质

[0179] 本发明的抗体可以通过其各种物理性质表征,以检测和/或区分其不同类别。

[0180] 例如,抗体可以在轻链或重链可变区中含有一个或多个糖基化位点。这样的糖基化位点可以导致提高的抗体免疫原性或由于改变的抗原结合的抗体pK的改变(Marshall等(1972) Annu Rev Biochem 41:673-702;Gala和Morrison(2004) J Immunol 172:5489-94;Wallick等(1988) J Exp Med 168:1099-109;Spiro(2002) Glycobiology 12:43R-56R;Parekh等(1985) Nature 316:452-7;Mimura等(2000) Mol Immunol 37:697-706)。糖基化已知存在于包含N-X-S/T序列的基序处。在一些情况中,优选具有不包含可变区糖基化的抗-IP-10抗体。这可以通过选择不包含可变区中的糖基化基序的抗体或通过突变糖基化区域中的残基来实现。

[0181] 在优选的实施方式中,抗体不包含天冬酰胺异构化位点。天冬酰胺的脱酰胺可以发生在N-G或D-G序列上并导致产生异天冬氨酸,其将扭结引入多肽链中并降低其稳定性(异天冬氨酸效应)。

[0182] 每个抗体具有独特的等电点(pI),其一般落入6至9.5的pH范围内。IgG1抗体的pI通常落入7-9.5的pH范围内且IgG4抗体的pI通常落入6-8的pH范围内。据推测,具有正常范围之外的pI的抗体在体内条件下可以具有一些解折叠和不稳定性。因此,优选的是具有包含落入正常范围的pI值的抗-IP-10抗体。这可以通过选择具有正常范围的pI的抗体或通过

突变带电的表面残基来实现。

[0183] 编码本发明的抗体的核酸分子

[0184] 本发明的另一方面涉及编码本发明的抗体的核酸分子。该核酸可以存在于完整细胞、细胞裂解物中,或以部分纯化或基本纯化的形式存在。当通过标准技术,包括碱/SDS处理、CsCl显带、柱层析、琼脂糖凝胶电泳和本领域公知的其他方法,与其他细胞成分或其他污染物例如其他细胞核酸或蛋白质分离纯化时,核酸是“分离的”或“使得基本上纯的”。参见,F.Ausubel等编著(1987)Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York。本发明的核酸可以是例如DNA或RNA,并且可以含有或者不含内含子序列。在一个优选实施方式中,该核酸是cDNA分子。

[0185] 本发明的核酸可以利用标准分子生物学技术获得。对于通过杂交瘤(例如由如下文进一步描述的携带人免疫球蛋白基因的转基因小鼠制备的杂交瘤)表达的抗体,编码通过杂交瘤制备的抗体轻链和重链的cDNA可以用标准PCR扩增或cDNA克隆技术获得。对于从免疫球蛋白基因文库获得的抗体(例如使用噬菌体展示技术),编码抗体的核酸可以从文库中回收。

[0186] 本发明优选的核酸分子是编码IP10.44单克隆抗体的VH和VL序列的那些核酸分子。编码IP10.44的VH和VL序列的DNA序列分别显示在SEQ ID NO:17和23中。

[0187] 一旦获得编码VH和VL片段的DNA片段,即可通过标准重组DNA技术进一步操作这些DNA片段,例如以将可变区基因转化为全长抗体链基因,转化为Fab片段基因或scFv基因。在这些操作中,将编码VL或VH的DNA片段与编码另一种蛋白质如抗体恒定区或柔性接头的另一DNA片段可操作地连接。如在本文中使用的,术语“可操作地连接”意思是两个DNA片段连接以使得这两个DNA片段编码的氨基酸序列保持同框。

[0188] 通过将编码VH的DNA与编码重链恒定区(CH1、CH2和CH3)的另一DNA分子可操作地连接,可以将编码VH区的分离的DNA转化为全长重链基因。人重链恒定区基因的序列在本领域中已知(参见,例如,Kabat,E.A.等(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH出版号91-3242),且包括这些区域的DNA片段可以通过标准PCR扩增获得。重链恒定区可以是IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恒定区,但是最优选地是IgG1或IgG4恒定区。对于Fab片段重链基因,编码VH的DNA可以与只编码重链CH1恒定区的另一DNA分子可操作地连接。

[0189] 通过将编码VL的DNA与编码轻链恒定区CL的另一DNA分子可操作地连接,可以将编码VL区的分离的DNA转化为全长轻链基因(以及Fab轻链基因)。人轻链恒定区基因的序列在本领域中已知(参见,例如,Kabat,E.A.等(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH出版号91-3242),且包括这些区域的DNA片段可以通过标准PCR扩增获得。轻链恒定区可以是 κ 或 λ 恒定区,但是最优选地是 κ 恒定区。

[0190] 为了产生scFv基因,编码VH和VL的DNA片段可以与编码柔性接头例如编码氨基酸序列(Gly₄-Ser)₃的另一片段可操作地连接,使得VH和VL序列可以表达为连续的单链蛋白质,其VL和VH区通过柔性接头连接(参见,例如Bird等(1988)Science 242:423-426;Huston等(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883;McCafferty等(1990)Nature 348:552-554)。

[0191] 本发明的单克隆抗体的产生

[0192] 可通过多种技术制备本发明的单克隆抗体 (mAb), 包括常规的单克隆抗体方法, 例如, Kohler 和 Milstein (1975) Nature 256:495 的标准体细胞杂交技术。虽然优选的是体细胞杂交方法, 但是原则上, 可使用制备单克隆抗体的其他技术, 例如 B 淋巴细胞的病毒或致癌基因转化。

[0193] 制备杂交瘤的优选的动物系统是鼠系统。小鼠中的杂交产生瘤是一种完善确立的程序。免疫方案和分离用于融合的免疫脾细胞的技术是本领域已知的。融合伴侣 (例如鼠骨髓瘤细胞) 和融合方法也是已知的。

[0194] 本发明的嵌合或人源化抗体可以根据如上所述制备的鼠单克隆抗体的序列制备。编码重链和轻链免疫球蛋白的 DNA 可以从目标鼠杂交瘤获得, 并且使用标准分子生物学技术改造为含有非鼠 (例如, 人类) 免疫球蛋白序列。例如, 为了产生嵌合抗体, 可以利用本领域公知的方法将鼠可变区连接到人恒定区上 (参见, 例如, Cabilly 等人的美国专利 4,816,567 号)。为了产生人源化抗体, 可以利用本领域公知的方法将鼠 CDR 区插入人构架中 (参见, 例如, Winter 的美国专利 5,225,539 号, 和 Queen 等人的美国专利 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 和 6,180,370 号)。

[0195] 在一个优选实施方式中, 本发明的抗体是人单克隆抗体。这样的抗 IP-10 的人单克隆抗体可以用携带人免疫系统而不是小鼠系统的部分的转基因或转染色体小鼠产生。这些转基因和转染色体小鼠包括在此分别称作 HuMab 小鼠和 KM 小鼠的小鼠, 并且在此通称作“人 Ig 小鼠”。

[0196] HuMab 小鼠® (Medarex, Inc.) 包含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, 和灭活内源 μ 和 κ 链基因座的靶向突变 (参见, 例如, Lonberg 等 (1994) Nature 368 (6474):856-859)。因此, 该小鼠表现出降低的小鼠 IgM 或 κ 的表达, 并且响应于免疫接种, 引入的人重链和轻链转基因经历类别转换和体细胞突变, 以产生高亲和力人 IgG κ 单克隆 (Lonberg, N. 等 (1994), 同上; 综述 Lonberg, N. (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101; Lonberg, N. 和 Huszar, D. (1995) Intern.Rev.Immunol.13:65-93, 和 Harding, F. 和 Lonberg, N. (1995) Ann.N.Y.Acad.Sci 764:536-546)。HuMab 小鼠的制备和使用, 以及该小鼠携带的基因组修饰, 进一步描述于下面的文献中: Taylor, L. 等 (1992) Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen, J. 等 (1993) International Immunology 5:647-656; Tuailon 等 (1993) Proc.Natl.Acad.Sci USA 90:3720-3724; Choi 等 (1993) Nature Genetics 4:117-123; Chen, J. 等 (1993) EMBO J.12:821-830; Tuailon 等 (1994) J.Immunol.152:2912-2920; Taylor, L. 等 (1994) International Immunology 6:579-591; 和 Fishwild, D. 等 (1996) Nature Biotechnology 14:845-851, 这些文献的内容全文在此引入作为参考。进一步参见, 美国专利 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; 都属于 Lonberg 和 Kay; 和 Surani 等人的美国专利 5,545,807; PCT 公布号 WO 92/03918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97/13852, WO 98/24884 和 WO 99/45962, 都属于 Lonberg 和 Kay; 和 Korman 等人的 PCT 公布号 WO 01/14424。

[0197] 在另一实施方式中, 本发明的人抗体可以用转基因和转染色体上携带人免疫球蛋白序列的小鼠, 例如携带人重链转基因和人轻链转染色体的小鼠产生。这种小鼠在此称为

“KM小鼠”，在Ishida等人的PCT公布W0 02/43478中详细记载。

[0198] 再者，可选的表达人免疫球蛋白基因的转基因动物系统在本领域中可以获得，且可以用来产生本发明的抗-IP-10抗体。例如，可以使用一种称作Xenomouse (Abgenix, Inc.) 的可选转基因系统，这样的小鼠在例如Kucherlapati等人的美国专利5,939,598;6,075,181;6,114,598;6,150,584和6,162,963中记载。

[0199] 而且，可选的表达人免疫球蛋白基因的转染色体动物系统在本领域中可以获得，且可以用来产生本发明的抗-IP-10抗体。例如，可以使用携带人重链转染色体和人轻链转染色体的小鼠，其称作“TC小鼠”；这样的小鼠在Tomizuka等(2000) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:722-727中记载。另外，携带人重链和轻链染色体的奶牛在本领域中已经记载(Kuroiwa等(2002) Nature Biotechnology 20:889-894)，并且可以用来产生本发明的抗-IP-10抗体。

[0200] 本发明的人单克隆抗体也可以使用用于筛选人免疫球蛋白基因文库的噬菌体展示方法制备。用于分离人抗体的这些噬菌体展示方法在本领域中已经建立。参见，例如，Ladner等人的美国专利5,223,409;5,403,484;和5,571,698;Dower等人的美国专利5,427,908和5,580,717;McCafferty等人的美国专利5,969,108和6,172,197;和Griffiths等人的美国专利5,885,793;6,521,404;6,544,731;6,555,313;6,582,915和6,593,081。

[0201] 本发明的人单克隆抗体也可以用SCID小鼠制备，SCID小鼠中重构了人免疫细胞，使得在免疫时能够产生人类抗体应答。这样的小鼠在例如Wilson等人的美国专利5,476,996和5,698,767中记载。

[0202] 人Ig小鼠的免疫

[0203] 当使用人Ig小鼠产生本发明的人抗体时，根据Lonberg, N.等(1994) Nature 368 (6474):856-859;Fishwild, D.等(1996) Nature Biotechnology 14:845-851;和PCT公布W0 98/24884和W0 01/14424所述，可以用纯化的或富集的IP-10抗原和/或重组IP-10或者IP-10融合蛋白的制剂免疫该小鼠。优选地，在第一次输注时小鼠为6-16周龄。例如，可以使用纯化的或重组的IP-10抗原的制剂(5-50 μ g)来腹膜内免疫人Ig鼠。

[0204] 产生抗IP-10的全人单克隆抗体的详细程序在下面的实施例1中描述。利用各种抗原累积的经验证明，当最初使用弗氏完全佐剂中的抗原腹膜内(IP)免疫，接着隔周用弗氏不完全佐剂中的抗原腹膜内免疫(最多共六次)时，转基因小鼠产生应答。但是，发现弗氏佐剂之外的佐剂也是有效的。另外，发现在没有佐剂的情况下的全细胞具有高度免疫原性。免疫方案进程中可以用眶后取血获得的血浆样品监测免疫反应。可以通过ELISA(如下所述)筛选血浆，且具有足够抗-IP-10人免疫球蛋白滴度的小鼠可以用于进行融合。在处死之前3天用抗原对小鼠静脉内加强免疫并且取出脾。预期对于每次免疫可能需要融合2-3次。每种抗原一般免疫6-24只小鼠。通常HCo7和HCo12株都使用。另外，HCo7和HCo12转基因可以一起繁育到具有两种不同人重链转基因的单一小鼠(HCo7/HCo 12)中。

[0205] 产生本发明的人单克隆抗体的杂交瘤的制备

[0206] 为了制备产生本发明的人单克隆抗体的杂交瘤，可以从接受免疫的小鼠中分离脾细胞和/或淋巴结细胞，并且与合适的永生化细胞系例如小鼠骨髓瘤细胞系融合。对得到的杂交瘤筛选抗原特异性抗体的产生。例如，使用50%PEG，来自免疫小鼠的脾淋巴细胞的单细胞悬液可以与六分之一数量的P3X63-Ag8.653非分泌小鼠骨髓瘤细胞(ATCC, CRL 1580)

融合。细胞以大约 2×10^5 接种于平底微量滴定板中,接着在含有20%胎克隆血清,18%“653”条件培养基,5%origen (IGEN),4mM L-谷氨酰胺,1mM丙酮酸钠,5mM HEPES,0.055mM 2-巯基乙醇,50单位/毫升青霉素,50mg/ml链霉素,50mg/ml庆大霉素和 $1 \times$ HAT的选择性培养基(Sigma;在融合24小时后加入HAT)中温育两周。大约两周之后,可以在其中用HT替换了HAT的培养基中培养细胞。然后通过ELISA对单个孔筛选人单克隆IgM和IgG抗体。一旦发生广泛的杂交瘤生长,则培养基通常在10-14天之后观察。分泌抗体的杂交瘤再次平板接种,再次筛选,且如果对于人IgG仍然是阳性的,单克隆抗体可以通过有限稀释亚克隆至少两次。然后稳定的亚克隆可以体外培养以在组织培养基中产生少量抗体用于表征。

[0207] 为了纯化人单克隆抗体,选择的杂交瘤可以在两升旋转瓶中生长用于单克隆抗体纯化。过滤上清液和浓缩,之后进行蛋白A-琼脂糖的亲和色谱(Pharmacia,Piscataway, N.J.)。洗脱的IgG可以通过凝胶电泳和高效液相色谱法检查以确保纯度。缓冲溶液可以交换成PBS,且用1.43的消光系数可以根据OD280测定浓度。可以将单克隆抗体分成等份并且在-80℃下保存。

[0208] 产生本发明单克隆抗体的转染瘤的制备

[0209] 利用例如本领域公知的重组DNA技术和基因转染方法的组合(例如,Morrison,S.(1985) science 229:1202),也可以在宿主细胞转染瘤中产生本发明的抗体。

[0210] 例如,为了表达抗体或其抗体片段,可通过标准分子生物学技术(例如,使用表达目标抗体的杂交瘤的PCR扩增或cDNA克隆)获得编码部分或全长轻链和重链的DNA,并可将其插入到表达载体中,使得基因与转录和翻译控制序列可操作地连接。在该背景中,术语“可操作地连接”意思是抗体基因连接到载体中,使得载体内的转录和翻译控制序列发挥它们调节抗体基因的转录和翻译的预期功能。选择表达载体和表达控制序列以与使用的表达宿主细胞相容。抗体轻链基因和抗体重链基因可被插入到单独的载体中,或者,更通常地,两个基因插入到同一表达载体中。抗体基因通过标准方法(例如,抗体基因片段和载体上的互补限制性位点的连接,或者如果不存在限制性位点,平端连接)插入到表达载体中。通过将本文描述的抗体轻链和重链可变区插入到已经编码期望的同种型的重链恒定区和轻链恒定区的表达载体中以使得 V_H 片段与载体中的 C_H 片段可操作地连接且 V_L 片段与载体中的 C_L 片段可操作地连接,本文描述的抗体轻链和重链可变区可用来产生任何抗体同种型的全长抗体基因。另外地或可选地,重组表达载体可编码促进宿主细胞的抗体链分泌的信号肽。抗体链基因可被克隆到载体中,使得该信号肽与抗体链基因的氨基末端同框地连接。信号肽可以是免疫球蛋白信号肽或异源信号肽(即,来自非免疫球蛋白蛋白质的信号肽)。

[0211] 除了抗体链基因外,本发明的重组表达载体携带有控制该抗体链基因在宿主细胞中的表达的调控序列。术语“调控序列”意在包括启动子、增强子和控制抗体链基因的转录或翻译的其他表达控制元件(例如,多腺苷酸化信号)。这样的调控序列例如描述于Goeddel (Gene Expression Technology.Methods in Enzymology 185,Academic Press,San Diego,CA(1990))中。本领域技术人员应当认识到,表达载体的设计,包括调控序列的选择,可取决于诸如待转化的宿主细胞的选择、期望的蛋白质表达水平等的因素。用于哺乳动物宿主细胞表达的优选调控序列包括指导哺乳动物细胞中高水平的蛋白质表达的病毒元件,例如来自巨细胞病毒(CMV)、猿病毒40(SV40)、腺病毒(例如,腺病毒主要晚期启动子(AdMLP))和多瘤病毒的启动子和/或增强子。或者,可以使用非病毒调控序列,例如泛素启

动子或 β -珠蛋白启动子。再此外,调控元件由来自不同来源的序列组成,例如SR α 启动子系统,其含有来自SV40早期启动子的序列和人1型T细胞白血病病毒的长末端重复序列(Takebe,Y.等(1988)Mol.Cell.Biol.8:466-472)。

[0212] 除了抗体链基因和调控序列,本发明的重组表达载体可以携带另外的序列,例如调节载体在宿主细胞中的复制的序列(例如,复制起点)和选择标记基因。选择标记基因有利于筛选载体已经引入其中的宿主细胞(参见,例如,美国专利No.4,399,216,4,634,665和5,179,017,其都属于Axel等人)。例如,选择标记基因一般给其中引入载体的宿主细胞带来对药物(例如G418、潮霉素或氨甲喋呤)的抗性。优选的选择标记基因包括二氢叶酸还原酶(DHFR)基因(用于在dhfr-宿主细胞及氨甲喋呤选择/扩增)和neo基因(用于G418选择)。

[0213] 对于轻链和重链的表达,通过标准技术将编码重链和轻链的表达载体转染到宿主细胞中。各种形式的术语“转染”意在包括通常用于将外源DNA引入原核或真核宿主细胞中的非常多样的技术,例如,电穿孔、磷酸钙沉淀、DEAE-葡聚糖转染等等。虽然理论上有可能在原核或真核宿主细胞中表达本发明的抗体,但是优选在真核细胞中表达抗体,最优选在哺乳动物宿主细胞中表达,因为这样的真核细胞且特别是哺乳动物细胞比原核细胞更可能组装和分泌正确折叠并且具有免疫活性的抗体。据报道,抗体基因的原核表达无法高产地产生活性抗体(Boss,M.A.和Wood,C.R.(1985)Immunology Today 6:12-13)。

[0214] 用于表达本发明的重组抗体的优选哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO细胞)(包括dhfr-CHO细胞,描述于Urlaub和Chasin,(1980)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216-4220中,和DHFR选择标记一起使用,例如,如R.J.Kaufman和P.A.Sharp(1982)Mol.Biol.159:601-621所述)、NS0骨髓瘤细胞、COS细胞和SP2细胞。特别地,用于NS0骨髓瘤细胞时,另一种优选表达系统是WO 87/04462、WO 89/01036和EP 338,841中公开的GS基因表达系统。当将编码抗体基因的重组表达载体引入哺乳动物宿主细胞中时,通过将宿主细胞培养足以使抗体在宿主细胞中表达的时间,或更优选地,足以使抗体分泌到宿主细胞在其中生长的培养基中的时间,来产生抗体。可应用标准蛋白质纯化方法从培养基回收抗体。

[0215] 免疫偶联物

[0216] 另一方面,本发明的特征在于与治疗性部分如细胞毒素、药物(例如免疫抑制剂)或放射性毒素偶联的抗-IP-10抗体或其片段。这些偶联物在此称为“免疫偶联物”。包括一个或多个细胞毒素的免疫偶联物称作“免疫毒素”。细胞毒素或细胞毒性剂包括对细胞有害(例如,杀伤细胞)的任何试剂。实例包括紫杉醇、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、吐根碱、丝裂霉素、表鬼臼毒吡喃葡萄糖苷、表鬼臼毒噻吩糖苷、长春新碱、长春碱、秋水仙素、阿霉素、柔红霉素、二羟基蒽蒽菌素二酮、米托蒽醌、光辉霉素、放线菌素D、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔和嘌呤霉素及它们的类似物或同系物。治疗剂还包括,例如,抗代谢物(例如,氨甲喋呤、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、氨烯咪胺(decarbazine)),烷化剂(例如,氮芥、噻替派(thioepa)苯丁酸氮芥、苯丙氨酸氮芥、卡莫司汀(BSNU)和洛莫司汀(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露糖醇、链唑霉素、丝裂霉素C和顺-二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂),氨基糖苷类(例如,柔红菌素(以前称为道诺霉素)和阿霉素),抗生素(例如,放线菌素D(以前称为放线菌素)、博来霉素、光辉霉素和安曲霉素(AMC)),和抗有丝分裂剂(例如,长春新碱和长春碱)。

[0217] 可以与本发明抗体偶联的治疗性细胞毒素的其他优选例子包括倍癌霉素、卡里奇

霉素、美登素、阿里他汀 (auristatin) 和它们的衍生物。卡里奇霉素抗体偶联物的一个例子是可商品购得的 (MylotargTM; Wyeth-Ayerst)。

[0218] 可以利用本领域可用的接头技术将细胞毒素与本发明的抗体偶联。已经用于将细胞毒素与抗体偶联的接头类型的实例包括但不限于脲、硫醚、酯、二硫化物和含肽的接头。可以选择,例如,在溶酶体区室内易被低pH切割或易被蛋白酶切割的接头,该蛋白酶例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)。

[0219] 关于细胞毒素的类型、用于偶联治疗剂与抗体的接头和方法的进一步讨论也参见 Saito, G. 等 (2003) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55:199-215; Trail, P. A. 等 (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Allen, T. M. (2002) *Nat. Rev. Cancer* 2:750-763; Pastan, I. 和 Kreitman, R. J. (2002) *Curr. Opin. Investig. Drugs* 3:1089-1091; Senter, P. D. 和 Springer, C. J. (2001) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 53:247-264。

[0220] 本发明的抗体也可以与放射性同位素偶联以产生细胞毒性放射性药物,也称作放射性免疫偶联物。可以与诊断或治疗性使用的抗体偶联的放射性同位素的例子包括,但不限于碘¹³¹、铟¹¹¹、钇⁹⁰和镱¹⁷⁷。制备放射性免疫偶联物的方法在本领域中已经建立。放射性免疫偶联物的例子可以作为商品获得,包括 ZevalinTM (IDEC Pharmaceuticals) 和 BexxarTM (Corixa Pharmaceuticals), 且可以利用类似的方法使用本发明的抗体制备放射性免疫偶联物。

[0221] 本发明的抗体偶联物可用于改变给定的生物学反应,且药物部分不应理解为局限于经典的化学治疗剂。例如,药物部分可以是具有需要的生物学活性的蛋白质或多肽。这样的蛋白质可包括,例如,酶活性的毒素或其活性片段,如相思豆毒蛋白、蓖麻毒蛋白A、假单胞菌外毒素或白喉毒素;蛋白质,如肿瘤坏死因子或干扰素- γ ;或生物学反应调节物,如淋巴因子、白细胞介素-1 (“IL-1”)、白细胞介素-2 (“IL-2”)、白细胞介素-6 (“IL-6”)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (“GM-CSF”)、粒细胞集落刺激因子 (“G-CSF”) 或其他生长因子。

[0222] 使这种治疗性部分与抗体偶联的技术是众所周知的,参见,例如,Arnon等,“Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy”, in *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld等(编), pp.243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom等,“Antibodies For Drug Delivery”, in *Controlled Drug Delivery* (第二版), Robinson等(编), pp.623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, “Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review”, in *Monoclonal Antibodies' 84: Biological And Clinical Applications*. Pinchera等(编), pp.475-506 (1985); “Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy”, in *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin等(编), pp.303-16 (Academic Press 1985), 和 Thorpe等, “The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates”, *Immunol. Rev.*, 62:119-58 (1982)。

[0223] 双特异性分子

[0224] 另一方面,本发明的特征在于包含本发明的抗-IP-10抗体或其片段的双特异性分子。本发明的抗体或其抗原结合部分可进行衍生化或连接到另一功能性分子上,如另一种

肽或蛋白质(例如,另一种抗体或受体的配体),以生成与至少两个不同结合位点或靶分子结合的双特异性分子。本发明的抗体实际上可以进行衍生化或连接到一种以上的其他功能性分子上以生成与两个以上不同结合位点和/或靶分子结合的多特异性分子;这样的多特异性分子也旨在包括在此处所用的术语“双特异性分子”内。为了产生本发明的双特异性分子,本发明的抗体可与一种或多种其他结合分子如另一抗体、抗体片段、肽或结合模拟物功能性连接(例如,通过化学偶联、遗传融合、单价缔合等),从而得到双特异性分子。

[0225] 因此,本发明包括包含至少一种对IP-10的第一结合特异性和对第二目标表位的第二结合特异性的双特异性分子。在本发明一个特定实施方式中,第二目标表位是Fc受体,如人Fc γ RI(CD64)或人Fc α 受体(CD89)。因此,本发明包括能够与表达Fc γ R、Fc α R或Fc ϵ R的效应细胞(如,单核细胞、巨噬细胞或多形核细胞(PMN))和表达IP-10的靶细胞两者结合的双特异性分子。这些双特异性分子将表达IP-10的细胞靶向于效应细胞,并且触发Fc受体介导的效应细胞活性,如表达IP-10的细胞的吞噬作用、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、细胞因子释放或超氧阴离子的产生。

[0226] 在其中双特异性分子是多特异性的本发明实施方式中,除抗-Fc结合特异性和抗-IP-10结合特异性之外,该分子可进一步包括第三结合特异性。在一个实施方式中,该第三结合特异性是抗增强因子(EF)部分,例如与参与细胞毒性活性的表面蛋白质结合并因而增强抗靶细胞的免疫反应的分子。“抗增强因子部分”可以是与给定分子(如抗原或受体)结合并因而导致结合决定簇对Fc受体或靶细胞抗原的作用增强的抗体、功能性抗体片段或配体。“抗增强因子部分”可结合Fc受体或靶细胞抗原。或者,抗增强因子部分可以与一种实体结合,该实体不同于第一和第二结合特异性所结合的实体。例如,抗增强因子部分可结合细胞毒性T细胞(如,通过导致针对靶细胞的免疫反应增强的CD2、CD3、CD8、CD28、CD4、CD40、ICAM-1或其他免疫细胞)。

[0227] 在一个实施方式中,本发明的双特异性分子包含作为结合特异性的至少一种抗体或其抗体片段,包括如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv或单链Fv。抗体也可以是轻链或重链二聚体,或任何其最小片段,如Fv或单链构建体,如Ladner等人的美国专利号4,946,778中所述,该专利的内容明确引入作为参考。

[0228] 在一个实施方式中,对Fc γ 受体的结合特异性由单克隆抗体提供,其结合不被人免疫球蛋白G(IgG)阻断。如此处所用的,术语“IgG受体”是指位于染色体1上的8个 γ -链基因的任何个。这些基因编码总共12个跨膜或可溶性受体亚型,这些亚型分为3个Fc γ 受体类别:Fc γ RI(CD64)、Fc γ RII(CD32)和Fc γ RIII(CD16)。在一个优选实施方式中,Fc γ 受体是人高亲和力Fc γ RI。人Fc γ RI是72kDa的分子,其显示对单体IgG的高亲和力(10^8 - 10^9 M⁻¹)。

[0229] 某些优选抗-Fc γ 单克隆抗体的制备和表征由Fanger等人在PCT申请W0 88/00052和美国专利号4,954,617中描述,在此处将其教导整体引入作为参考。这些抗体在与受体的Fc γ 结合位点不同的位点处与Fc γ RI、Fc γ RII或Fc γ RIII的表位结合,且因而,其结合基本上不被生理学水平的IgG阻断。可用于本发明中的特定抗-Fc γ RI抗体为mAb 22、mAb 32、mAb 44、mAb 62和mAb 197。产生mAb 32的杂交瘤可从美国典型培养物保藏中心获得,ATCC保藏号为HB9469。在另外的实施方式中,抗-Fc γ 受体抗体是单克隆抗体22的人源化形式(H22)。H22抗体的产生和表征描述于Graziano,R.F.等(1995)J.Immunol 155(10):4996-

5002和PCT公布WO 94/10332中。产生H22抗体的细胞系以HA022CL1的名称保藏在美国典型培养物保藏中心,且保藏号为CRL 11177。

[0230] 在再另外一些优选实施方式中,对Fc受体的结合特异性由与人IgA受体如Fc α RI (CD89)结合的抗体提供,其结合优选地不被人免疫球蛋白A (IgA)阻断。术语“IgA受体”意在包括位于染色体19上的一个 α -基因的基因产物(Fc α RI)。已知该基因编码几个55-110 kDa的可变剪接的跨膜亚型。Fc α RI (CD89)在单核细胞/巨噬细胞、嗜酸性和嗜中性粒细胞上组成型表达,但不在非效应细胞群体上组成型表达。Fc α RI对IgA 1和IgA2两者均具有中等亲和力(约 $5 \times 10^7 \text{M}^{-1}$),其在暴露于细胞因子如G-CSF或GM-CSF时增加(Morton, H.C.等(1996)Critical Reviews in Immunology 16:423-440)。已描述了4种Fc α RI-特异性单克隆抗体,鉴定为A3、A59、A62和A77,它们在IgA配体结合结构域之外与Fc α RI结合(Monteiro, R.C.等(1992)J. Immunol. 148:1764)。

[0231] Fc α RI和Fc γ RI是用于本发明的双特异性分子的优选触发受体,因为它们(1)主要表达于免疫效应细胞,如单核细胞、PMN、巨噬细胞和树突细胞上;(2)以高水平表达(如每细胞5,000-100,000);(3)是细胞毒性活性(如ADCC、吞噬作用)的介质;(4)介导靶向于它们的抗原(包括自身抗原)的增强的抗原呈递。

[0232] 尽管优选的是人单克隆抗体,可在本发明的双特异性分子中使用的其他抗体是鼠、嵌合和人源化单克隆抗体。

[0233] 本发明的双特异性分子可通过应用本领域中已知的方法偶联组分结合特异性,如抗-FcR和抗-IP-10结合特异性而制备。例如,双特异性分子的每一种结合特异性可单独地生成,然后彼此偶联。当结合特异性是蛋白质或肽时,多种偶联剂或交联剂可用于共价偶联。交联剂的例子包括蛋白A、碳二亚胺、N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰基-硫代乙酸盐(SATA)、5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸)(DTNB)、邻亚苯基双马来酰亚胺(oPDM)、N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶二硫代)丙酸酯盐(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(sulfo-SMCC)(参见,例如,Karpovsky等(1984)J. Exp. Med. 160:1686;Liu, MA等(1985)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648)。其他方法包括Paulus(1985)Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132;Brennan等(1985)Science 229:81-83和Glennie等(1987)J. Immunol. 139:2367-2375中所描述的方法。优选的偶联剂为SATA和sulfo-SMCC,两者均可从Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)获得。

[0234] 当结合特异性是抗体时,它们可通过两个重链C-末端铰链区的巯基键合而偶联。在特别优选的实施方式中,对铰链区进行修饰以使其在偶联前含有奇数个巯基残基,优选1个。

[0235] 或者,两种结合特异性可在相同载体中编码,并在相同的宿主细胞中表达和装配。当双特异性分子是mAb x mAb、mAb x Fab、Fab x F(ab')₂或配体x Fab融合蛋白时,该方法是特别有用的。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。双特异性分子可以包含至少两个单链分子。用于制备双特异性分子的方法描述于例如美国专利号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。

[0236] 双特异性分子与其特异性靶标的结合可通过例如酶联免疫吸附测定(ELISA)、放

射免疫测定 (RIA)、FACS 分析、生物测定 (如生长抑制) 或蛋白质印迹分析进行证实。这些分析中的每一个通常通过使用对感兴趣的复合物特异性的标记试剂 (如抗体) 来检测特别感兴趣的蛋白质-抗体复合物的存在。例如, 利用如识别和特异性结合抗体-FcR 复合物的酶联抗体或抗体片段可检测 FcR-抗体复合物。或者, 这些复合物可利用多种其他免疫分析中的任一种来检测。例如, 可对抗体进行放射性标记并且在放射免疫测定 (RIA) 中使用 (参见, 例如, Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, 1986 年 3 月, 在此引入作为参考)。可通过如使用 γ 计数器或闪烁计数器的方法或者通过放射自显影的方法检测放射性同位素。

[0237] 药物组合物

[0238] 在另一个方面中, 本发明提供一种组合物, 例如药物组合物, 其含有与药物学可接受的载体一起配制的一种本发明的单克隆抗体或其抗原结合部分或组合。这样的组合物可以包含本发明的抗体或免疫偶联物或双特异性分子的一种或组合 (例如两种或更多种不同的本发明的抗体或免疫偶联物或双特异性分子)。例如, 本发明的药物组合物可以含有可与靶抗原上不同表位结合或具有互补活性的抗体 (或免疫偶联物或双特异性剂) 的组合。

[0239] 本发明的药物组合物也可以在联合治疗中施用, 即与其他药剂联用。例如, 联合治疗可包括与至少一种其他的抗炎剂或免疫抑制剂组合的本发明的抗-IP-10 抗体。可在联合治疗中使用的治疗剂的例子在下面本发明抗体的应用一节中更详细地描述。

[0240] 如此处所用的, “药物学可接受的载体” 包括生理学相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。优选地, 载体适合于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮施用 (如通过注射或输注)。根据施用途径, 可将活性化合物即抗体、免疫偶联物或双特异性分子包被于材料中以保护该化合物免受可使该化合物失活的酸和其他天然条件的作用。

[0241] 本发明的药物组合物可包含一种或多种药物学可接受的盐。“药物学可接受的盐” 是指保持了母体化合物的所需生物活性且不引起任何不想要的毒理学作用的盐 (参见如 Berge, S.M. 等 (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19)。这样的盐的例子包括酸加成盐和碱加成盐。酸加成盐包括那些源自非毒性无机酸如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸等的盐, 以及源自非毒性有机酸如脂族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等的盐。碱加成盐包括那些源自碱土金属如钠、钾、镁、钙等的盐, 以及源自非毒性有机胺如 N, N' -二苄基乙二胺、N-甲基葡糖胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、普鲁卡因等的盐。

[0242] 本发明的药物组合物也可含有药物学可接受的抗氧化剂。药物学可接受的抗氧化剂的例子包括: (1) 水溶性抗氧化剂, 如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等; (2) 油溶性抗氧化剂, 如棕榈酸抗坏血酸酯、丁羟茴醚 (BHA)、丁羟甲苯 (BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等; 和 (3) 金属螯合剂, 如柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0243] 可用于本发明的药物组合物中的适当的水性或非水性载体的例子包括水, 乙醇, 多元醇 (如甘油、丙二醇、聚乙二醇等), 及其适当的混合物, 植物油如橄榄油, 和注射用有机酯如油酸乙酯。例如通过应用包衣材料如卵磷脂, 在分散体的情况下通过维持所需的颗粒

大小,和通过应用表面活性剂,可维持适当的流动性。

[0244] 这些组合物也可含有助剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过上述的灭菌程序或通过包含各种抗细菌和抗真菌剂如对羟基苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚山梨酸等而确保防止存在微生物。也可能需要在组合物中包含等渗剂,例如,糖、氯化钠等。另外,通过包含延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可实现注射药物形式的延长吸收。

[0245] 药理学可接受的载体包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌注射液或分散液的无菌粉末。使用用于药学活性物质的这样的介质和试剂是本领域已知的。除了任何常规介质或与活性化合物不相容的试剂范围外,其在本发明的药物组合物中的应用是可预想的。还可以向组合物中掺入补充活性化合物。

[0246] 治疗组合物通常必须是无菌的并且在制备和贮存条件下是稳定的。可以将组合物配制成溶液、微乳液、脂质体或其他适合高药物浓度的有序结构。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)和它们的合适混合物的溶剂或分散介质。例如,通过使用包衣,例如卵磷脂,在分散液的情况下通过保持所需的颗粒大小,和通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。在很多情况下,组合物中优选包含等渗剂,例如,糖、多元醇例如甘露糖醇、山梨糖醇或氧化钠。通过在组合物中加入延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸盐和明胶,可产生注射组合物的延长吸收。

[0247] 可通过根据需要将以上列举的成分中的一种或组合一起将活性化合物以需要的量掺入合适的溶剂中,接着无菌微过滤制备无菌注射溶液。通常,通过将活性化合物掺入到含有基本分散介质和来自上面所列举的其他所需成分的无菌媒介中制备分散体。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥(冻干),其由前述无菌过滤溶液得到活性成分加任何额外所需成分的粉末。

[0248] 可以与载体材料组合以产生单一剂量形式的活性成分的量根据待治疗的受试者和特定的施用方式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂量形式的活性成分的量一般是产生治疗效果的组合物的量。通常,以在100%计,该量的范围是大约0.01%至大约99%的活性成分,优选大约0.1%至大约70%,最优选大约1%至大约30%的活性成分,与药理学可接受的载体相组合。

[0249] 调节剂量方案以提供最佳的期望反应(例如,治疗反应)。例如,可以施用单一浓注,可以随时间施用几个分开的剂量,或者根据治疗状况的紧急性所指示的,剂量可以按比例减小或增加。特别有利的是将肠胃外组合物配制成单位剂型以便获得施用方便性并且剂量均匀性。此处使用的单位剂型指适合作为待治疗的受试者的单位剂量的物理离散单位;每一个单位含有预定量的活性化合物,该活性化合物计算为与必需的药物载体结合产生所需的治疗效果。对本发明单位剂型的具体规格通过(a)活性化合物的独特特性和要达到的特定治疗效果,和(b)本领域中固有的对于配制这样的活性化合物用于个体中的治疗敏感性的限制决定且直接取决于这些因素。

[0250] 对于抗体的施用,剂量范围为约0.0001至100mg/kg,更通常为0.01至5mg/kg宿主体重。例如,剂量可以是0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重或10mg/kg体重,或在1-10mg/kg范围内。示例性的治疗方案需要每周施用抗体一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每月一次、每3月一次、每3-6月一次。例如,抗体的剂量方案包括经静脉内施用的1mg/kg体重或3mg/kg体重,该抗体使用如下给药程序之一给予:(i)每4周共6个剂

量,然后每3月;(ii)每3周;(iii)3mg/kg体重一次,然后每3周1mg/kg体重。抗体的优选剂量方案还包括施用单一剂量的30-450mg的抗-IP-10抗体(或其抗原结合部分)。例如,30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、400mg、450mg剂量的单一剂量抗体,或者35mg、45mg、55mg、65mg、75mg、85mg、95mg、105mg、115mg、125mg、135mg、145mg、155mg、165mg、175mg、185mg、195mg、205mg、215mg、225mg、235mg、245mg、255mg、265mg、275mg、285mg、295mg、305mg、315mg、325mg、335mg、345mg、355mg、365mg、375mg、385mg、395mg、405mg或445mg的剂量。在一些方法中,抗体每周或每两周施用。在又一方法中,抗体施用约十二周的时间,例如,在第1、15、29、43、57和71天。例如,方法可以包括每两周单一剂量的约40mg的抗体或其抗原结合部分,共约十二周的时间。

[0251] 在一些方法中,同时施用具有不同结合特异性的两种或更多种单克隆抗体,在该情况中,施用的每种抗体的剂量落在所示范围内。抗体通常在多次施用。单一剂量之间的间隔可以是,例如,每周、每月、每三个月或每年。间隔也可以是不规则的,例如通过测定患者中针对靶抗原的抗体的血液水平指示的。在一些方法中,调节剂量以达到约1-1000 μ g/ml的血浆抗体浓度,在一些方法中为约25-300 μ g/ml。

[0252] 或者,抗体可以作为持续释放制剂施用,在此情况中需要频率较低的施用。剂量和频率根据抗体在患者中的半衰期而不同。通常,人抗体显示最长的半衰期,之后是人源化抗体、嵌合抗体和非人类抗体。施用的剂量和频率可以根据处理是预防性的还是治疗性的而不同。在预防性应用中,在长时间内以较不频繁的间隔施用相对较低的剂量。有些患者在余生中持续接受治疗。在治疗性应用中,有时需要以相对较短的间隔施用相对较高的剂量,直到患者显示疾病的进展减轻或停止,优选直到患者显示疾病症状的部分或完全改善。之后,患者可以施用预防性方案。

[0253] 本发明药物组合物中抗体(及其它活性组分)的实际剂量水平可改变以获得对特定患者、组合物和施用方式有效实现所需治疗反应而对患者无毒性的抗体的量。选择的剂量水平将依赖于多种药物代谢动力学因素,包括应用的本发明特定组合物或其酯、盐或酰胺的活性,施用途径,施用时间,应用的特定化合物的排泄速率,治疗的持续时间,与应用的特定组合物联合应用的其他药物、化合物和/或材料,接受治疗的患者的年龄、性别、体重、状况、总体健康情况和先前病史,以及医学领域中公知的类似因素。

[0254] 抗-IP-10抗体的“治疗有效剂量”优选地导致疾病症状的严重性降低,无疾病症状期的频率和持续时间增加,或者防止因疾病痛苦而引起的损伤或残疾。在类风湿性关节炎(RA)的情况中,治疗有效剂量优选地防止RA相关身体症状进一步恶化,如疼痛、乏力、晨僵(持续1个小时以上)、弥漫性肌肉痛、食欲丧失、虚弱、关节痛伴温热、肿胀、触痛及不活动后关节僵直。治疗有效剂量优选地也防止或延迟RA的发病,例如在出现疾病早期或初步征兆时这可能是希望的。同样,也包括延迟与RA相关的慢性进展。RA诊断中使用的实验室测试包括化学(包括IP-10水平的测定)、血液学、血清学和放射学。因此,监测任何以上所述指标的任何临床或生化试验都可以用来确定特定治疗是否是用于治疗RA的治疗有效剂量。本领域技术人员能够根据如下因素确定这种量,如受试者体型、受试者症状的严重性和选择的特定组合物或施用途径。

[0255] 本发明中使用的组合物可以利用本领域公知的众多方法的一种或多种通过一种或多种施用途施用。本领域技术人员应当理解,施用途和/或方式根据期望的结果而不同。抗体的优选施用途包括静脉内、肌肉内、皮内、腹膜内、皮下、脊柱或其他肠胃外施用途,例如通过注射或输注。如此处所用的短语“肠胃外施用”是指肠首家和局部施用以外的施用模式,通常通过注射,且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、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。

[0256] 或者,抗体可以通过非肠胃外途径施用,如局部、表皮或粘膜途径施用,例如,鼻内、经口、阴道、直肠、舌下或局部。

[0257] 活性化合物可以使用保护化合物不被快速释放的载体制备,例如控释制剂,包括植入物、透皮贴剂和微包封递送系统。可以使用生物可降解的、生物相容的聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐类、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。制备这样的制剂的很多方法是专利保护的或者一般为本领域技术人员所知。参见,例如,Sustained and controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson编著,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[0258] 治疗组合物可应用本领域公知的医疗装置施用。例如,在一个优选实施方式中,本发明的治疗组合物可用无针的皮下注射装置施用,如在美国专利号5,399,163;5,383,851;5,312,335;5,064,413;4,941,880;4,790,824或4,596,556中公开的装置。可用于本发明的公知的植入物和模块的例子包括:美国专利号4,487,603,该专利公开了用于以受控速率分散药物的可植入微量输注泵;美国专利号4,486,194,该专利公开了用于通过皮肤施用药物的治疗装置;美国专利号4,447,233,该专利公开了用于以精确的输注速率递送药物的医用输注泵;美国专利号4,447,224,该专利公开了用于连续递送药物的变流可植入输注设备;美国专利号4,439,196,该专利公开了具有多腔区室的渗透药物递送系统;和美国专利号4,475,196,该专利公开了一种渗透药物递送系统。这些专利在此引入作为参考。许多其他这样的植入物、递送系统和模块是本领域技术人员公知的。

[0259] 在某些实施方式中,可配制本发明中使用的抗体以确保在体内的正确分布。例如,血-脑屏障(BBB)排除了许多高亲水性的化合物。为了确保本发明的治疗化合物跨过BBB(如果需要),可将它们配制在如脂质体中。对于制备脂质体的方法,参见,例如,美国专利4,522,811;5,374,548和5,399,331。脂质体可包含一种或多种选择性地转运入特定细胞或器官内的部分,从而增强靶向药物递送(参见,例如,V.V.Ranade(1989) J.Clin.Pharmacol.29:685)。示例性靶向部分包括叶酸或生物素(参见,例如,Low等人的美国专利5,416,016);甘露糖苷(Umezawa等(1988) Biochem.Biophys.Res.Commun.153:1038);抗体(P.G.Bloeman等(1995) FEBS Lett.357:140;M.Owais等(1995) Antimicrob.Agents Chemother.39:180);表面活性剂蛋白A受体(Briscoe等(1995) Am.J.Physiol.1233:134);p120(Schreier等(1994) J.Biol.Chem.269:9090);也参见K.Keinanen;M.L.Laukkanen(1994) FEBS Lett.346:123;J.J.Killion;I.J.Fidler(1994) Immunomethods 4:273。

[0260] 本发明的用途和方法

[0261] 本发明的抗体(及免疫偶联物和双特异性分子)具有体外和体内诊断和治疗应用。

例如,这些分子可以对在培养物中(如在体外或离体地)或者在受试者中(例如在体内)的细胞施用,以治疗、预防或诊断多种疾病。如此处使用的,术语“受试者”意在包括人和非人动物。非人动物包括所有脊椎动物,例如哺乳动物和非哺乳动物,例如非人灵长类动物、绵羊、狗、猫、奶牛、马、鸡、两栖类动物和爬行类动物。这些方法特别适合于治疗患有与异常IP-10表达相关的疾病的人类患者。当抗IP-10抗体与另一种药剂一起施用,这两者可以依次或同时施用。

[0262] 在一个实施方式中,本发明的抗体(及免疫偶联物和双特异性分子)可以用于检测IP-10的水平或含IP-10的细胞的水平。这可以如下实现:例如,在允许抗体与IP-10之间形成复合物的条件下,使样品(如体外样品)和对照样品接触抗-IP-10抗体。检测并比较样品和对照中抗体与IP-10之间形成的任何复合物。例如,可使用本发明的组合物进行本领域公知的标准检测方法,如ELISA和流式细胞分析。

[0263] 因此,在一方面,本发明进一步提供了检测样品中IP-10(例如人IP-10抗原)的存在或测定IP-10的量的方法,包括在允许抗体或其部分与IP-10之间形成复合物的条件下,使样品和对照样品接触与IP-10特异性结合的本发明的抗体或其抗原结合部分。然后检测复合物的形成,其中样品与对照样品相比的复合物形成的差异指示样品中IP-10的存在。

[0264] 本发明范围内还包括试剂盒,其包括本发明的组合物(例如抗体、人抗体、免疫偶联物和双特异性分子)和使用说明。该试剂盒可以进一步包括至少一种另外的试剂,或本发明的一种或多种另外的抗体(例如,具有不同于第一抗体的与靶抗原上的表位结合的补充活性的抗体)。试剂盒通常包括指示该试剂盒内容物的预期用途的标签。术语标签包括在试剂盒上或与试剂盒一起提供的或以其他方式随试剂盒提供的任何书面的或记录的材料。

[0265] 已知IP-10对活化的T细胞和NK细胞具有化学引诱剂作用,并且使这些细胞募集到炎性和自身免疫反应部位。因此,本发明的抗-IP-10抗体(及免疫偶联物和双特异性分子)可以用于在多种临床适应症中抑制由活化T细胞和/或NK细胞介导的炎性反应或自身免疫反应。本发明因此提供了一种抑制由活化T细胞和/或NK细胞介导的炎性反应或自身免疫反应的方法,包括使T细胞或NK细胞接触本发明的抗体或其抗原结合部分(或本发明的免疫偶联物或双特异性分子),使得炎性反应或自身免疫反应受到抑制。其中本发明抗体可以应用的炎症或自身免疫病症的具体例子包括但不限于如下:

[0266] A. 多发性硬化症和其他脱髓鞘病

[0267] 已经显示在鼠实验性变应性脑脊髓炎(EAE)(多发性硬化症的小鼠模型)中IP-10 mRNA的表达提高(Godiska,R.等(1995)J.Neuroimmunol.58:167476)。而且,发现在急性脱髓鞘事件过程中,MS患者的脑脊液中IP-10水平升高(Sorensen,T.L.等(1999)J.Clin.Invest.103:807-815;Franciotta等(2001)J.Neuroimmunol.115:192-198)。也显示在MS病变中星形胶质细胞表达IP-10,但是在未累及的白质中不表达(Balashov,K.E.等(1999)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 96:6873-6878),且由MS斑块内的巨噬细胞和周围实质的反应性星形胶质细胞表达(Simpson,J.E.等(2000)Neuropathol.Appl.Neurobiol.26:133-142)。PCT专利公开WO 02/15932表明在MS的小鼠肝炎病毒(MHV)模型中施用抗-IP-10抗体导致T淋巴细胞和巨噬细胞侵入减少,抑制脱髓鞘的进展,提高髓鞘再生和改善神经功能(也参见Liu,M.T.等(2001)J.Immunol.167:4091-4097)。在鼠EAE中已经证明施用鼠抗-IP-10抗体降低了临床和组织学疾病发病率和严重性(Fife,B.T.等(2001)J.Immunol.166:

7617-7624)。

[0268] 基于以上所述,本发明的抗-IP-10抗体可以通过给需要治疗的受试者施用该抗体而用于治疗MS和其他脱髓鞘病。该抗体可以单独使用或与其他抗MS剂如干扰素 β -1a(例如Avonex[®], Rebif[®])、干扰素 β -1b(例如Betaseron[®])、乙酸格拉默(例如Copaxone[®])和/或米托蒽醌(例如Novantrone[®])联合使用。

[0269] B. 类风湿性关节炎

[0270] 已经显示在类风湿性关节炎(RA)患者的滑液、滑膜组织和血清中IP-10水平显著升高(Patel, D.D.等(2001) Clin. Immunol. 98:39-45; Hanaoka, R.等(2003) Arthritis Res. and Therapy. 5:R74-R81)。IP-10受体CXCR3已经证明在RA患者滑膜组织内的肥大细胞上优先表达(Ruschpler, P.等(2003) Arthritis Res. Ther. 5:R241-R252)。在佐剂诱导的关节炎(AA)大鼠模型中,报道了对自身IP-10的可检测的自身抗体应答(Salomon, I.等(2002) J. Immunol. 169:2685-2693)。而且,施用编码IP-10的DNA疫苗增强了大鼠内中和抗-IP-10抗体的产生,且这些IP-10自身抗体可以将对AA的抗性过继转移给幼稚大鼠(Salomon, I.等,同上)。

[0271] 基于以上所述,本发明的抗-IP-10抗体可以通过给需要治疗的受试者施用抗体而用于治疗类风湿性关节炎。该抗体可以单独使用或与其他抗RA剂联合使用,其他抗RA剂例如非甾体抗炎药(NSAID)、镇痛药、皮质类固醇(例如泼尼松、氢化可的松)、TNF抑制剂(包括阿达木单抗(adalimumab)(Humira[®])、依那西普(Enbrel[®])和英夫利昔单抗(Remicade[®])、缓解疾病的抗风湿药物(包括氨甲喋呤、环磷酰胺、环孢菌素、金诺芬、硫唑嘌呤、硫代苹果酸金钠、硫酸羟氯喹、来氟米特、米诺环素、青霉胺和柳氮磺吡啶)、纤维肌痛药、骨质疏松症药和痛风药。

[0272] C. 炎性肠病

[0273] 已经显示在取自溃疡性结肠炎患者的浸润结肠活检样品的固有层的细胞中IP-10表达的显著提高(Uguccioni, M.等(1999) Am. J. Pathol. 155:331-336)。此外,已经证明IP-10的中和保护小鼠在急性结肠炎中免于上皮溃疡,并且提高隐窝细胞的存活(Sasaki, S.等(2002) Eur. J. Immunol. 32:3197-3205)。另外,在发生类似于人中的克罗恩病的结肠炎的IL-10^{-/-}小鼠中,抗-IP-10抗体的处理导致炎症评分的改善(Singh, U.P.等(2003) J. Immunol. 171:1401-1406)。

[0274] 基于以上所述,本发明的抗-IP-10抗体可以通过给需要治疗的受试者施用该抗体而用于治疗炎性肠病(IBD),包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。该抗体可以单独使用或与其他抗IBD剂联合使用,其他抗IBD剂例如含美沙拉秦的药物(包括柳氮磺吡啶和其他含5-氨基水杨酸(5-ASA)的药剂,如奥沙拉秦和巴柳氮)、非甾体抗炎药(NSAIDs)、镇痛药、皮质类固醇(例如,泼尼松、氢化可的松)、TNF抑制剂(包括阿达木单抗(Humira[®])、依那西普(Enbrel[®])和英夫利昔单抗(Remicade[®])、免疫抑制剂(如6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤和环孢菌素A)和抗生素。

[0275] D. 系统性红斑狼疮

[0276] 已经显示系统性红斑狼疮(SLE)患者中血清IP-10水平明显升高,而且该水平显示为与疾病活动度相关(参见,例如Narumi, S.等(2000) Cytokine 12:1561-1565)。因此,在另

一实施方式中,通过给需要治疗的受试者施用抗体,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗SLE。该抗体可以单独使用或与其他抗SLE剂联合使用,其他抗SLE剂例如非甾体抗炎药(NSAIDs)、镇痛药、皮质类固醇(例如泼尼松、氢化可的松)、免疫抑制剂(如环磷酰胺、硫唑嘌呤和氨甲喋呤)、抗疟药(如羟氯喹)和抑制dsDNA抗体产生的生物药物(例如LJP 394)。

[0277] E. I型糖尿病

[0278] 已经显示在I型糖尿病患者中,特别是具有新近发作疾病的患者中,血清IP-10水平升高,而且该水平显示为与患者中对于GAD自身抗体阳性的GAD-反应性 γ -干扰素产生T细胞的数量相关(Shimada,A.等(2001)Diabetes Care 24:510-515)。在一项单独的研究中,发现在具有新诊断的疾病的患者中和该病高危患者中血清IP-10水平升高,而且IP-10浓度与IFN- γ 水平相关(Nicoletti,F.等(2002)Diabetologia 45:1107-1110)。而且,已经证明B细胞分泌IP-10,导致T细胞的化学引诱,并且证明CXCR3缺陷小鼠中具有I型糖尿病的发病延迟(Frigerio,S.等(2002)Nature Medicine 8:1414-1420)。

[0279] 因此,在另一实施方式中,通过给需要治疗的受试者施用抗体,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗I型糖尿病。该抗体可以单独使用或与其他抗糖尿病药如胰岛素联合使用。

[0280] F. 炎性皮肤病

[0281] 已经显示IP-10的表达与多种炎性皮肤病相关。例如,已经在活动性牛皮癣斑块的角质形成细胞和真皮浸润物中检测到IP-10(Gottlieb,A.B.等(1988)J.Exp.Med.168:941-948)。另外,真皮CD3+淋巴细胞表达CXCR3,提示CXCR3参与T淋巴细胞向牛皮癣真皮的运送(Rottman,J.B.等(2001)Lab.Invest.81:335-347)。因此,在另一实施方式中,通过给需要治疗的受试者施用抗体,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗牛皮癣。该抗体可以单独使用或与其他药物或治疗联合使用,例如局部治疗(例如,类固醇、煤焦油、卡泊三烯、他佐罗汀、地蒽酚、水杨酸)、光疗、全身药物治疗(例如,氨甲喋呤、口服类视黄醇、环孢菌素、富马酸酯)和/或生物药物(例如,阿法西普、依法利珠单抗)。

[0282] 扁平苔藓(皮肤和口腔粘膜的一种慢性炎性疾病)已经证明与表达CXCR3的浸润CD4+和CD8+T细胞相关,而且CD8+浸润的溶细胞性T细胞显示为在其溶细胞颗粒中含有IP-10,并且病变角质形成细胞显示为过表达IP-10(Iijima,W.等(2003)Am.J.Pathol.163:261-268)。因此,在另一实施方式中,通过给需要治疗的受试者施用抗体,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗扁平苔藓。该抗体可以单独使用或与其他药物或治疗如抗炎药、抗组胺药、皮质类固醇和光疗联合使用。

[0283] 已经显示在其他炎性皮肤病如慢性盘状红斑狼疮和Jessner皮肤淋巴细胞浸润中IP-10表达升高(Flier,J.等(2001)J.Pathol.194:398-405)。因此,通过给需要治疗的受试者施用抗体,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗这些炎性皮肤病。如上所述,该抗体可以单独使用或与其他药物或治疗联合使用。

[0284] G. 自身免疫性甲状腺疾病

[0285] 已经显示在格雷夫斯病(GD)患者的甲状腺中IP-10和CXCR3均表达,但是在正常甲状腺组织中不表达(或较低表达);且新近发病的GD患者中表达最高(Romagnani,P.等,Am.J.Pathol.161:195-206)。在桥本氏甲状腺炎患者的甲状腺组织中也显示IP-10表达(Kemp,E.H.等(2003)Clin.Endocrinol.59:207-213)。因此,在另一实施方式中,通过给需

要治疗的受试者施用抗体,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗自身免疫性甲状腺病,包括格雷夫斯病和桥本氏甲状腺炎。该抗体可以单独使用或与其他药物或治疗例如抗甲状腺药、放射性碘和甲状腺次全切除术联合使用。

[0286] H. 舍格伦综合征

[0287] 已经显示在舍格伦综合征(SS)患者的唾液腺中IP-10 mRNA的表达显著上调,在与淋巴浸润物相邻的导管上皮中表达最突出(参见,例如,Ogawa,N.等(2002) *Arthritis Rheum.* 46:2730-2741)。因此,在另一实施方式中,通过给需要治疗的受试者施用抗体,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗舍格伦综合征。该抗体可以单独使用或与其他抗SS药物联合使用,其他抗SS药物例如人工润滑剂(例如不含防腐剂的人工泪液、人工唾液、没有气味的皮肤洗剂、盐水鼻腔喷剂和阴道润滑剂)、用于治疗干眼症的Lacristerts®、用于治疗口干的盐酸匹罗卡品(Salagen®)和cemyimeline(Eyoxac®)、非甾体抗炎病(NSAIDs)、类固醇和免疫抑制药物。

[0288] I. 肺部炎症

[0289] IP-10的表达在变应性哮喘小鼠模型中检查,结果证明在变应原激发后肺中的IP-10上调,并且IP-10的过表达与气道过度活性提高、嗜酸粒细胞增多、IL-4水平升高和CD8+淋巴细胞募集有关(Medoff,B.D.等(2002) *J. Immunol.* 168:5278-5286)。另外,已经显示发展慢性阻塞性肺病(COPD)的吸烟者在细支气管上皮中表达IP-10(Saetta,.M.等(2002) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165:1404-1409)。另外,已经证明在肺结节病和淋巴细胞性肺炎患者的支气管肺泡灌洗液和中高水平的IP-10(Agostini,C.等(1998) *J. Immunol.* 161:6413-6420)。

[0290] 因此,在另一实施方式中,通过给需要治疗的受试者施用抗体,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗特征在于肺部炎症的疾病,如哮喘、COPD、肺结节病或淋巴细胞性肺炎。该抗体可以单独使用或与其他减轻肺部炎症的药物联合使用,这些其他药物如色甘酸钠、奈多罗米钠、吸入皮质类固醇、系统(例如口服)皮质类固醇、短效β拮抗剂、短效支气管扩张剂、长效β拮抗剂或激动剂(口服或吸入)、白三烯调节剂、茶碱和氧疗。

[0291] J. 移植排斥

[0292] 已经显示IP-10在移植组织的排斥中起作用。例如,用中和抗IP-10抗体处理小鼠提高了小肠同种异体移植物的存活率并且减少了固有层中宿主T细胞和NK细胞的积累(Zhang,Z.等(2002) *J. Immunol.* 168:3205-3212)。此外,在接受胰岛异体移植的小鼠中,抗-IP-10抗体处理也导致异体移植物存活率提高和淋巴细胞性移植物浸润降低(Baker,M.S.等(2003) *Surgery* 134:126-133)。另外,心脏异体移植物(而不是正常心脏)显示为表达IP-10和CXCR3,并且升高的IP-10水平与心脏异体移植物的血管病变有关(Zhao,D.X.等(2002) *J. Immunol.* 169:1556-1560)。CXCR3和IP-10也显示由浸润肺异体移植物的炎症细胞表达(Agostini,C.等(2001) *Am. J. Pathol.* 158:1703-1711)。在鼠肺移植模型中,CXCR3或IP-10的体内中和显示缓解了梗阻性细支气管炎综合征(BOS),其是肺移植接受者存活的主要限制因素(Belperio J.A.等(2002) *J. Immunol.* 169:1037-1049)。

[0293] 基于以上所述,本发明还提供一种通过向需要治疗的移植接受者施用本发明的IP-10抗体而抑制移植排斥的方法。可以治疗的组织移植物的例子包括但不限于肝、肺(例如BOS的治疗)、肾、心脏、小肠和胰岛细胞。该抗体可以单独使用或与其他抑制移植排斥的

药物联合使用,这些其他药物如免疫抑制剂(例如,环孢菌素、硫唑嘌呤、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松、霉酚酸酯、西罗莫司、雷帕霉素、他克莫司)、抗感染剂(例如,阿昔洛韦、克霉唑、更昔洛韦、制霉菌素、甲氧苄氨嘧啶磺胺甲基异噁唑)、利尿剂(例如,布美他尼、呋塞米、美托拉宗)和溃疡药物(例如,西咪替丁、法莫替丁、兰索拉唑、奥美拉唑、雷尼替丁、硫糖铝)。

[0294] K. 脊髓损伤

[0295] 对脊髓的创伤性损伤导致炎症细胞的浸润。已经证明IP-10在脊髓损伤后的继发性变性中起关键作用(Gonzalez等(2003) *Exp. Neurol.* 184:456-463;也参见PCT专利公布W0 03/06045)。已经显示在损伤后6和12小时挫伤大鼠脊髓中(McTigue, D.M.等(1998) *J. Neurosci. Res.* 53:368-376)和损伤后6小时损伤小鼠脊髓中(Gonzalez等(2003),同上), IP-10显著升高。因此,脊髓损伤后IP-10活性的抑制已经表明可用于减轻炎症细胞浸润,从而减轻炎症的继发组织损伤。抑制也可以减轻炎症细胞的浸润,减少继发性变性及改善外伤性脑损伤和中风后的恢复。因此,本发明还提供一种在需要治疗的受试者中治疗脊髓损伤和脑损伤(例如中风)的方法,包括对该受试者施用本发明的抗-IP-10抗体。该抗体可以单独使用或与其他药物如其他抗炎剂联合使用。

[0296] L. 神经变性疾病

[0297] 已经发现中枢神经系统内IP-10和CXCR3的表达与阿尔茨海默病(AD)相关病理学改变相关地上调(Xia, M.Q.和Hyman, D.T. (1999) *J. Neurovirol.* 5:32-41)。在AD脑内, CXCR3显示在各个皮质和皮质下区域中的神经元和神经突中组成型表达,且IP-10显示在星形胶质细胞中表达和与正常脑相比其水平显示升高(Xia, M.Q等(2000) *J. Neuroimmunol.* 108:227-235)。因此,通过给需要治疗的受试者单独施用或与其他治疗剂联合施用抗IP-10抗体,本发明的抗体可以用于治疗神经变性疾病,如阿尔茨海默病和帕金森病。可以与抗-IP-10抗体联合用于阿尔茨海默病治疗的药物的例子包括胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏、他克林)和维生素E。可以与抗-IP-10抗体联合用于帕金森病治疗的药物的例子是左旋多巴。

[0298] M. 牙龈炎

[0299] 边缘性牙周炎与牙龈组织发炎有关。在发炎的人牙龈组织中已经发现产生IP-10的细胞,以及表达CXCR3受体的细胞(Kabashima, H.等(2002) *Cytokine* 20:70-77)。因此,在另一实施方式中,通过给需要治疗的受试者施用抗体,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗牙龈炎。该抗体可以单独使用或与其他药物或治疗如抗牙龈漱口剂(例如抗生素漱口剂)、牙周刮治和根面平整术和牙周手术联合使用。

[0300] N. 基因治疗相关的炎症

[0301] 在基因治疗中用作腺病毒载体的复制缺陷型腺病毒可以在病毒载体感染的组织中引起急性损伤和炎症。已经证明这些腺病毒载体通过衣壳依赖性的NFkB活化来诱导IP-10的表达(Borgland, S.L.等(2000) *J. Virol.* 74:3941-3947)。因此,本发明的抗-IP-10抗体可以用于抑制在使用病毒载体如腺病毒载体(它刺激不希望的IP-10产生)的基因治疗过程中IP-10诱导的损伤和/或炎症。

[0302] O. 血管发生的疾病

[0303] 已经显示IP-10在体外和体内抑制血管发生(Strieter等(1995) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 210:51-57; Angiolillo等(1995) *J. Exp. Med.* 182:155-162;

Luster等(1995) J.Exp.Med.182:219-231)。血管发生在许多疾病过程如创伤愈合反应中起关键作用。例如,损伤的脊髓中的脉管系统保持活跃重建(remodeling)的状态,直到损伤后至少28天(Popovich等(1997) J.Comp.Neurol.377:443-464)。

[0304] IP-10被认为是通过抑制内皮细胞生长和趋化性发挥其血管抑制作用。这是通过其肝素结合基序以及通过受体介导的机制实现的。通过肝素结合基序,它防止血管生成因子FGF-2和VEFG165与它们的受体结合。它也通过受体介导的过程发挥作用。IP-10的受体CXCR3经选择剪接以产生两种已知的变体CXCR3A和CXCR3B。IP-10与CXCR3A受体的结合导致靶细胞的增殖和趋化性,而IP-10与CXCR3B受体的结合具有与生长和趋化性抑制相反的作用。IP-10正是通过CXCR3B受体作为血管抑制因子起作用(Lasagni等(2003) J.Exp.Med.197:1537-1549)。

[0305] 基于以上所述,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗需要血管生成的疾病,例如,IP-10的血管抑制性能延迟或阻止愈合及加剧疾病过程的情形。这样的疾病包括:1) 异常生理性新生血管形成,它可影响创伤愈合、雌性动情周期、妊娠、锻炼诱发的过度增长等;2) 可能需要新生血管形成刺激的适应症,包括侧支血管形成的诱导(包括心肌缺血、外周局部缺血、脑缺血)、冠状动脉疾病、周围血管疾病、中风、创伤愈合、器官移植如胰岛细胞移植后的移植物移入、骨折和肌腱修复、整形外科手术、组织工程、再狭窄、脱发、褥疮和淤积性溃疡、胃肠溃疡、胎盘功能不全、无菌性坏死、肺动脉高血压和系统性高血压、血管性痴呆、阿尔茨海默病、脑常染色体显性动脉病伴皮质下梗死和脑白质病(CADASIL);甲状腺假囊肿和淋巴管性水肿;和3) 可能需要血管重建的适应症,包括血管畸形、牛皮癣和先兆子痫。本发明的抗体可以单独使用或者与其他血管发生诱导剂联合使用。

[0306] P. 炎性肾病

[0307] 已报道IgA肾病、膜性增生性肾小球肾炎或急进性肾小球性肾炎患者的肾小球膜细胞表达CXCR3受体(Romagnani,P.等(1999) J.Am.Soc.Nephrol.10:2518-2526)。此外,在肾毒性肾炎的小鼠模型中,肾炎诱发后7天在肾炎肾皮质中IP-10 mRNA水平升高6倍(Schadde,E.等(2000) Nephrol.Dial.Transplant.15:1046-1053)。另外,在肾小球肾炎病人的肾活检样品中观察到与正常肾相比的高水平IP-10表达(Romagnani,P.等(2002) J.Am.Soc.Nephrol.13:53-64)。因此,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗炎性肾病,包括IgA肾病、膜性增生性肾小球肾炎和急进性肾小球性肾炎。本发明的抗体可以单独使用或与肾小球肾炎治疗中使用的其他药物或治疗如抗生素、利尿剂、高血压药物治疗和透析联合使用。

[0308] Q. 动脉粥样硬化

[0309] IP-10已经证明是血管平滑肌的促有丝分裂和趋化因子,这是平滑肌细胞引起动脉粥样硬化的病理发生的重要特征(Wang,X.等(1996) J. Biol.Chem.271:24286-24293)。也显示IP-10在LPS或干扰素 γ 处理后平滑肌细胞中诱导,且也在气囊血管成形术后在大鼠颈动脉中诱导(Wang,X.等(1996),同上)。此外,已经证明IP-10在粥样斑相关内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞中表达,提示IP-10在活化T细胞的募集和保留中的作用,该现象已经在动脉粥样硬化过程中在血管壁病变中观察到(Mach,F.等(1999) J.Clin.Invest.104:1041-1050)。因此,本发明的抗IP-10抗体可用于治疗或预防动脉粥样硬化。该抗体可以单独使用或与动脉粥样硬化治疗中使用的其他药物或治疗如高血压药物和降胆固醇药联合

使用。

[0310] R. 病毒感染

[0311] 在各种病毒感染中IP-10可能上调,并且在募集活化T细胞以对抗病毒感染中可能起有益作用。但是在某些情况中,病毒感染过程中IP-10的产生可能导致有害的作用,且因此IP-10活性可能是不希望的和利用本发明的抗-IP-10抗体在这些病毒感染中抑制IP-10活性可能是希望的。

[0312] 例如,已经显示IP-10刺激人类免疫缺陷病毒(HIV)在单核细胞来源的巨噬细胞和外周血淋巴细胞中的复制(Lane,B.R.等(2003) *Virology* 307:122-134)。而且,在HIV感染患者的脑脊液和脑中以及在HIV gp120-转基因小鼠的中枢神经系统中,IP-10水平升高(Asensio,V.C.等(2001) *J. Virol.* 75:7067-7077)。

[0313] 在慢性迁延性丙型肝炎(HCV)患者和慢性活动性肝炎患者中也显示IP-10水平升高(Narumi,S.等(1997) *J. Immunol.* 158:5536-5544)。在HCV感染的肝中,显示肝细胞表达IP-10,但是肝内的其他细胞型不表达IP-10,且与血液相比,在肝中发现显著较高比例的CXCR3阳性T细胞(Harvey,C.E.等(2003) *J. Leukoc. Biol.* 74:360-369)。

[0314] 在小鼠中已经显示IP-10分泌增多与对急性眼部I型单纯疱疹病毒(HSV-1)感染的炎性反应有关,且用抗-IP-10抗体治疗HSV-1感染的小鼠显示减少了单核细胞向角膜基质的浸润,减轻了角膜病理,并且抑制了急性感染过程中病毒从角膜基质向视网膜的进展(Carr,D.J.等(2003) *J. Virol.* 77:10037-10046)。

[0315] 也显示IP-10在病毒性脑膜炎中表达。证明IP-10存在于病毒性脑膜炎患者的CSF中,且引起对嗜中性粒细胞、外周血单核细胞和活化T细胞的趋化活性(Lahrtz,F.等(1997) *Eur. J. Immunol.* 27:2484-2489;Lahrtz,F.等(1998) *J. Neuroimmunol.* 85:33-43)。

[0316] 基于以上所述,通过向需要治疗的受试者施用抗体,本发明的抗-IP-10抗体可以用于治疗与不希望的IP-10活性有关的病毒感染。可以治疗的病毒感染的非限制性例子包括HIV(例如HIV-诱发的脑炎)、HCV、HSV-1、病毒性脑膜炎和重度急性呼吸综合征(SARS)。该抗体可以单独使用或与其他抗病毒剂联合使用,其他抗病毒剂例如,用于HIV感染的核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂和/或蛋白酶抑制剂(和它们的组合),用于HCV感染的干扰素 α 2a、PEG化的干扰素 α 2a和/或利巴韦林,和用于HSV-1感染的阿昔洛韦、伐昔洛韦和/或泛昔洛韦。

[0317] S. 细菌感染

[0318] 细菌感染诱导感染细胞产生IP-10(参见Gasper,N.A.等(2002) *Infect Immun.* 70:4075-82)。细菌性脑膜炎也特别地已知引起IP-10表达(Lapinet,J.A.等(2000) *Infect Immun.* 68:6917-23)。在细菌感染模型中,曲细精管的睾丸体细胞也产生IP-10,强烈提示这些趋化因子在睾丸炎症过程中的嗜中性粒细胞和T淋巴细胞累积中可能起作用,该现象经典地在细菌感染的病理发生中观察到(Aubry,F.等(2000) *EurCytokine Netw.* 11:690-8)。

[0319] 基于以上所述,通过向需要治疗的受试者施用抗体,本发明的抗-IP-10抗体可用于治疗与不希望的IP-10活性有关的细菌感染。细菌感染的例子包括但不限于细菌性脑膜炎和细菌性肺炎。该抗体可以单独使用或与其他抗菌剂如抗生素联合使用。

[0320] 本发明进一步通过下面的实施例进行阐述,不应将该实施例理解为进一步的限制。全部附图和在本申请中引用的全部参考文献、专利和公开专利申请的内容均引用作为

参考。

[0321] 方法和材料:

[0322] 实施例1:抗体IP10.1的变体的设计

[0323] Eldelumab (也称为IP10.1) 先前在患有RA、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎的患者中在几个临床试验中评估。临床响应的征兆也在这些试验中观察到。但是, Eldelumab的进一步开发受到几个问题的挑战, 如 (1) 对于IV和SC递送需要高剂量和对于SC递送需要高给药频率的亚最佳 (单位数) nM的亲合力/效力; (2) 高蛋白量施用的显著IV输注反应; 和 (3) 在2年储存期中观察到的最多30%异构化。

[0324] 考虑到以上所述的Eldelumab的问题, 产生了具有改善的亲合力和没有异构化潜能的下一代抗体。抗体IP10.1首先构建成scFv分子并在优化之前确认活性。scFv优化文库使用IP10.1的HCDR区中的随机化 (NNS) 和掺杂寡核苷酸 (70% 亲本, 30% 全部其它) 的组合产生。使用 **PROfusion®** mRNA展示系统, 这一DNA文库使用兔reticulolysate通过多轮的转录和翻译获取。编码mRNA通过嘌呤霉素连接与其自身的scFv融合。在选择期间, 结合生物素标记的IP-10的任何scFv通过磁性链霉亲和素珠捕获并通过PCR扩增以进行到下一轮。继续PROfusion mRNA展示系统的循环直到通过定量聚合酶链反应(**qPCR®**)观察到显著的靶接合 (target engagement) 信号。这之后是通过降低靶浓度和通过有利于在解离速率选择过程中具有较紧密亲和力的克隆进行提高严格性的选择。结合群体被克隆和测序。在HCDR区中不具有化学倾向性 (chemical liability) 的独特克隆通过高通量哺乳动物表达系统 (HMEP) 表达并使用SPR (Biacore) 测试对于IP-10的亲合力的提高。总体上, 超过50个变体通过重链可变区中的CDR1、CDR2和CDR3残基的靶向随机化产生并筛选与人IP-10的结合。在37℃下表现出解离速率的显著改善的变体作为IgG (IgG1) 重组且进行进一步的选择过程。IP10.1的CDR序列与其变体 (作为IgG1全长抗体重组) 的比较显示于表1中。表2显示在37℃下这些变体与IP10.1相比的结合亲合力。这些变体进一步分析其与食蟹猴IP10、小鼠IP10或MIG的交叉反应性 (数据未显示) 及与IP10.1的交叉竞争、物理稳定性、构象稳定性、疏水相互作用和聚集 (数据未显示)。

[0325] 两个克隆 (IP10.44和IP10.52) 显示与IP10.1相比的显著更高的亲合力, 与IP10.1竞争与IP-10结合且具有与IP10.1相比改善的生物物理性质。因此, IP10.44和IP10.52选择用于进一步的研究。

[0326] 因此, 克隆IP10.44和IP10.52进行强制稳定性研究 (氧化和脱氨) 以进一步区分其特征。尽管两种抗体在强制稳定性条件下显示相似的性能, 但IP10.52显示与IP10.44相比略微提高的VH区脱氨和更快的解离速率。因此, IP10.44选择用于进一步表征。

[0327]

表 1

用于 IgG1f 重组的变体的选择

	LCDR1	LCDR2	HCDR1	HCDR2	HCDR3	重组 Ab
6A5	RASQSVSSSYLA	GASSRAT	NNGMH	VIWF D GMNKFYVDSVKG	EGD G SGIYYYYGMDV	IP10.1-g1f
种系	SY...	...Y.S...Y.A.....	
3611_D02H..	SY...	..D.V.DT.Y.T.....	..A..N.....	IP10.43-g1f
3611_H09	EY...	..G.A.LI.G.A.....	..A..N.....	IP10.44-g1f
3612_A03	KH...	..G.A.VI.S.A.....	..E..N..F.....	IP10.45-g1f
3612_E04	QY...	..SYG.DI.Y.A.....	..E..N.....	IP10.46-g1f
3613_D03	TH...	..G.G.LI.S.A.....SL.F.....	IP10.47-g1f
3613_G10Y...	..D.A.I..Y.A.....	..E..N..FF.....	IP10.48-g1f
3641_E05	QS...	..G.G.LI.S.A.....	IP10.49-g1f
3641_F09	RF...	..GYA.D..Y.A.....	..A..N.....	IP10.50-g1f
3642_C11	DY...	..GYG.LI.G.A.....	..A..S.....	IP10.51-g1f
3642_D10	DY...	..GYG.LI.G.A.....	..A..SV.....	IP10.52-g1f
3580_C10	DY...	..SHN.AI.G.A.....N.....	IP10.53-g1f
3612_E04	QY...	..SYG.DI.Y.A.....	..E..N.....	IP10.54-g1f

[0328]

表2

[0329]

相对于IP10.1具有改善的结合亲和力的变体

[0330]	Mab	KD x 10 ⁻⁹ (M)	Ka x 10 ⁴ (1/Ms)	Kd x 10 ⁻⁴ (1/s)	%单体
	IP10.52	0.02	6.36	0.003	93
	IP10.53	0.10	1.01	0.01	66
	IP10.45	0.11	3.19	0.03	97
	IP10.46	0.12	1.35	0.02	69
	IP10.44	0.17	2.62	0.04	96
	IP10.54	0.25	1.54	0.04	67
	IP10.48	0.34	1.41	0.05	93
	IP10.49	0.41	1.47	0.06	69
	IP10.47	0.56	2.40	0.14	89
	IP10.51	0.96	3.16	0.06	93
	IP10.50	1.03	0.68	0.07	92
	IP10.43	1.64	0.93	0.17	95
	IP10.1g1f	4.18	3.62	1.51	92
	IP10.1g1f	6.27	2.2	1.38	93

[0331] 实施例2:IP10.44的表征

[0332] A.IP10.44的生物物理和生物化学表征

[0333] 1.结合

[0334] 在 **Biacore®** 基结合研究中,IP10.1具有大约5nM的KD和IP10.44表现出10pM的KD (Biacore的检测限是90pM),表明至少50-倍的改善。与IP10.1一样,IP10.44在猴和人中具有相似的KD且不与小鼠交叉反应。

[0335] 表3

克隆	批#	亲和力(w/huIP-10)			亲和力 (w/cynoIP-10)	亲和力 (w/MIG)	亲和力 (w/ITAC)
		KD x 10 ⁻⁹ (nM)	结合速率 x 10 ⁴ (1/Ms)	解离速率 10 ⁻⁴ (1/s)	KD x 10 ⁻⁹ (nM)	KD x 10 ⁻⁹ (nM)	KD x 10 ⁻⁹ (nM)
[0336]	IP10.1	2374	8.53	0.80	0.68	14.9	无结合
	IP10.44	3007	0.01	1.16	0.001	0.20	168
	IP10.45	3010	0.44	1.19	0.06	4.74	无结合
	IP10.46	3016	0.11	0.96	0.01	0.19	77.5
	IP10.52	3002	0.04	1.30	0.005	1.43	73.5
	IP10.53	3017	0.51	0.59	0.03	0.22	54.3

[0337] 2.表位作图

[0338] a.氢/氘交换质谱 (HDX-MS)

[0339] HDX-MS方法通过监测骨架酰胺氢原子的氘交换的速率和程度来探测蛋白质构象和溶液中的构象动力学。HDX的水平取决于骨架酰胺氢原子的溶剂可及性和蛋白质氢键。HDX时蛋白质的质量增加可以通过MS精确地测量。当这一技术与酶消化配对时,肽水平的结构特征可以解析,使得能够区分表面暴露的肽与内部折叠的肽。典型地,进行氘标记和随后的淬灭试验,接着在线胃蛋白酶消化、肽分离和MS分析。

[0340] 表位作图在IP-10上用抗-IP10mAb IP10.44和IP10.1进行。在表位作图试验之前,

进行非氘化试验以生成用于重组全长人IP-10 (20 μ M) 及重组IP-10和抗-IP-10 mAb (1:1摩尔比) 的蛋白质复合物的一系列共同胃酶解肽,从而对于IP10实现100%序列覆盖率。在HDX-MS试验中,5 μ L的各样品 (IP-10或IP-10与mAb) 稀释到55 μ L的D₂O缓冲液 (10 mM磷酸盐缓冲液,D₂O,pD 7.0) 中以开始标记反应。反应进行如下不同的时间段:20秒;1分钟;10分钟;和240分钟。到各标记反应期结束时,反应通过添加淬灭缓冲液 (具有4M GdnCl和0.4M TCEP的100mM磷酸盐缓冲液,pH 2.5,1:1,v/v) 来淬灭,且50 μ L的淬灭样品注射到Waters® HDX-MS系统中用于分析。共同胃酶解肽的氘吸收水平在抗-IP10 mAb不存在/存在的情况下监测。

[0341] 在IP-10中IP10.44上的HDX-MS测量显示其具有由如下与IP10.1相同的肽区域构成的表位:

[0342] 肽区域1 (13-18):SISNQP (SEQ ID NO:163)

[0343] 肽区域2 (19-27):VNPRSLEKL (SEQ ID NO:164)

[0344] 肽区域3 (29-43):IIPASQFCPRVEIIA (SEQ ID NO:165)

[0345] 对于这些肽区域的氘吸收变化可以分级为区域3>1 \approx 2,其中区域3具有最显著的氘吸收变化,及区域1和2具有最不显著的氘吸收变化。

[0346] 竞争试验确认IP10.44与IP10.1竞争结合IP-10,表明其结合于与IP10.1相同的表位且 (如同IP10.1) 不与人MIG或人ITAC交叉反应 (如本文中定义的)。

[0347] b.晶体学

[0348] 方法

[0349] 晶体从预形成的IP10和IP10.44 Fab的复合物生长。蛋白质浓度在50mM Tris-HCl,pH 8,150mM NaCl中为大约6mg/ml。这以1:2的比率与由100mM Tris-马来酸,pH 5.0,18% (w:V) PEG 3350组成的well溶液混合,且晶体通过悬滴蒸气扩散法生长。晶体在作为75%well溶液和25%甘油的溶液中低温保护。

[0350] 数据在Chicago,IL之外的Advanced Photon Source处的beamline 17-ID (IMCA-CAT) 上使用Pilatus 6M检测器收集。晶体温度维持在100K。数据以0.2°楔形,共180°范围的数据作为900个图像收集。数据用autoPROC处理,其使用XDS (Kabsch,2010a,b) 用于积分和使用AIMLESS (Evans&Murshudov,2013) 用于缩放并产生以下统计:

[0351] 表4

空间群: P2₁; 晶胞: a = 53.6 Å; b = 86.8 Å; c = 133.5 Å; β = 98.8°。

	2015-4541	分辨率	测定的	独特	Redun.	%Comp	R-val	I/ σ _I	CC $\frac{1}{2}$
[0352] 总体		52.01-2.23	108138	57281	1.9	96.7	0.028	16.3	0.999
第一壳层		52.02-3.88	20621	10961	1.9	95.4	0.015	40.1	0.999
最后壳层		2.73-2.23	49325	26114	1.9	97.1	0.168	4.1	0.963

[0353] 镶嵌度0.29-0.41.

[0354] 分子置换使用程序PHASER和衍生自IP10/Fab结构的模型,其由三个部分组成:没有CDR而具有改变的至Gly或Ala的突变的Fv (VL和VH结构域)、CL:CH1结构域二聚体和IP10

二聚体(如表5中所示),其在每个步骤时符合PHASER的标准以成功地布置成分,其至少在空间群P2₁中对于第一成分是至少6的TFZ评分和对于其它成分是至少8的TFZ评分。

[0355] 表5

模型	RFZ	TFZ	PAK	LLG	Δ LLG	LLG+	ref-TFZ	ref-LLG	Δ ref-LLG
Fv	8.9	7.3	0	115			8.9		
Fv	3.6	8.6	0	103	-12		11.1		
[0356] clch1	5.0	9.3	1	200	97	200	11.8		
clch1		&	2	6345		295	56.3		
ip10 二聚体	2.4	9.3	2	361	-5984		47.5	7809	7448

[0357] 所得的电子密度图谱显示对于从该模型缺失的残基和侧链的电子密度。结构使用COOT分子图形程序(Emsley等,2010)和BUSTER优化(Blanc等2004和GlobalPhasing,Ltd.)完成。

[0358] 结果

[0359] IP10/IP10.44Fab复合物的结构以2.23 Å的分辨率测定。IP10表面上最显著的特征是由侧链Ile 12、Ser 13和Ile 14组成的突出(数据未显示)。它插入到通过长的CDR-H3形成且在它与CDR-H1和H2之间的孔中。IP10上向残基12-14突出的右侧的相对凹陷是在延伸的CDR-H3所结合的位置处(数据未显示)。

[0360] IP10上涉及对于IP10.1和IP10.44两者的表位的残基,如通过接触限定的(S.Sheriff等1987;Sheriff,1993)是:Val 7、Cys 9、Thr 10、Cys 11、Ile 12、Ser 13、Ile 14、Ser 15、Asn 16、Pro 37、Arg 38、Lys 47、Gly 49、Glu 50、Lys 51、Arg 52、Cys 53。

[0361] 3. 稳定性

[0362] IP10.44显示高的热稳定性及具有70.2℃的第一熔融温度(64℃下对于IP10.1的Tm1)的热可逆性和在73℃下41.2%的热可逆性。

[0363] 表达IP10.44的稳定CHO池用于以大约20L的规模产生8批的IP10.44。在细胞培养的这一阶段的表达水平为大约50mg/L且纯化产率使用一步蛋白-A纯化方法是60-70%。抗体配制在缓冲液(20mM组氨酸和10%蔗糖,pH 6)中并通过各种方法测试身份、纯度、异质性和糖基化。结果确认抗体的身份且纯度为>97%单体部分,如通过尺寸排阻色谱看到的。异质性和糖基化是对于人IgG1抗体所预期的异质性和糖基化典型的。

[0364] 表6

	克隆	批#	物理稳定性			
			Tm1	Tm2	Tm3	%可逆性(73℃)
[0365]	IP10.1	2374	64.0	70.9	82.3	0.6
	IP10.44	3007	70.2	74.4	82.9	41.2
	IP10.45	3010	71.7	75.3	82.8	61.1
	IP10.46	3016	71.9	73.2	82.2	39.0
	IP10.52	3002	71.1	73.4	82.7	60.0
	IP10.53	3017	71.7	73.7	82.1	65.0

[0366] B. IP10.44的细胞基活性

[0367] 基于Biacore®的动力学分析证明IP10.44优于IP10.1的KD,其主要通过解离常数(koff)的改进驱动。估计的t1/2 (IP-10结合的半衰期)对于IP10.1为大约3小时,而对于IP10.44为>100hr。因此,具有<2小时的持续时间且需要显著高于任一抗体的KD的外源IP-10的浓度(≥10nM)的现有分析(钙流,趋化性)不预期区分这两种抗体。为允许这种区分,开发了其持续时间≥24小时的新的细胞分析,具有稳定的信/噪比,其可在与任一抗体的KD相似或更低且更密封地类似于IBD患者中的IP-10浓度(大约2-位数pM)的IP-10水平下诱导。这样的分析通过采取一种双管齐下的方式开发:1)其中抗-IP-10 Ab和IP-10在添加到细胞之前预孵育≥24小时且低水平(<100 pM)的IP-10(外源的)的添加提供稳定的信/噪比的现有分析的优化;2)其中细胞功能通过至少24小时的炎性刺激诱导的大约由2位数pM的内源IP-10介导的新分析的鉴定。对于第一方式,使用两种分析:I125-IP-10(20pM)与全细胞(表达CXCR3的B细胞系,和肠上皮细胞系)的结合的抑制。对于第二方式,使用两种另外的分析:用IFN γ /α或IFN γ /α/IL-1β/LPS处理24小时的hPBMC的IL-6分泌的测量及顺序地首先通过IFN γ 刺激24小时和然后通过LPS刺激另外24小时的hPBMC的IL-12p40分泌的测量。

[0368] 在这些新建立的基于细胞的分析中,IP10.44显示出对于IP10.1的优异活性。例如,在全细胞结合分析中,IP10.44在阻断外源IP-10与其靶细胞(包括表达CXCR3的细胞(CXCR3/300.19)和肠道上皮细胞(KM12SM))的结合方面表现出比IP10.1高至少5-倍的效能。

[0369] 另外,IP10.44在抑制内源IP-10介导的IFNα/ γ 刺激hPBMC的IL-6分泌方面显示出比IP10.1好大约6倍的效能。类似地,IP10.44抑制内源IP-10介导的IFN γ /LPS刺激hPBMC的IL-12p40分泌,具有相对于IP10.1的4倍高的效能和显著更好的最大抑制(对于IP10.44的大约100%vs.对于IP10.1的大约75%),如表7中所示的。

[0370] 表7

分析		效能 nM(范围)	
		Eldelumab	BMS-986184
外源 I ¹²⁵ -IP-10 与全细胞的结合	表达 CXCR3 的 B 细胞系	0.7 (0.5-1.2)	0.1 (0.05-0.2)
	肠道上皮细胞系 (KM12SM)	1.2	0.2
hPBMC 中内源 IP-10 介导的细胞功能	IFNα/γ 诱导的 IL-6	2.4 (1.3-4.1)	0.4 (0.2-0.6)
	IFNγ/LPS 诱导的 IL-12p70	0.8 (0.4-1.3) (最大抑制: 75%)	0.2 (0.1-0.4) (最大抑制: ~100%)

[0372] 使用基于hPBMC的分析的机械学研究证明单核细胞是IP-10、IL-6和IL-12p40的主要细胞来源。重要的是,为支持这些体外分析中所观察的IP10.44的优异细胞活性,IP10.44的高亲和力抗-IP-10小鼠替代物显示出优于在SCID(T/B细胞缺陷的)小鼠中CD40诱导的先

天免疫结肠炎中IP10.1的低亲和力鼠替代物的血液中IL-6和IL-12p40的抑制(参见以下)。

[0373] C. 体内活性

[0374] 1. 靶接合 (TE)

[0375] IP10.44测试了在食蟹猴中提供游离IP-10的长期抑制的能力。建立了两种灵敏的LC-MS基分析以特别地测量食蟹猴血清中的游离IP-10水平和使用用IP10.44和IP10.1掺入的样品进一步定性。使用这些分析,游离IP-10水平的时间依赖性的变化在用这两种抗体分别以10mg/kg给药的食蟹猴的血清中相对于用溶媒给药的那些测量。IP10.1在给药后6小时瞬时减少游离IP-10和然后提高高达6倍10天的持续时间,而明显相反地,IP10.44完全抑制游离IP-10长达10天(图14)。这些数据证明IP10.44在循环的靶接合中优于IP10.1。

[0376] 2. PK/PD (药代动力学和药效学参数)

[0377] 幼稚环境中NK细胞上CXCR3信号传导的缺乏基于使用CXCR3KO小鼠的研究已经报告为降低其在循环和淋巴器官中的频率。内部研究显示,高亲和力抗-IP-10小鼠替代物而非低亲和力抗-IP-10小鼠替代物在幼稚小鼠中显著地降低血液和脾中的CXCR3+NK细胞频率,因此鉴别作为用于抑制通过IP-10的CXCR3信号传导的潜在PD生物标志物的NK细胞亚群。利用这一发现并考虑到IP10.44和IP10.1均不与小鼠IP-10交叉反应,测试了这两种抗体对NSG/HSC小鼠(小鼠T/B/NK细胞天然缺陷且可以通过用人造血干细胞(HSC)重建来用人T/B/NK细胞补充以产生具有“人源化”免疫系统的小鼠品系)的血液和脾中的人CXCR3+NK频率的影响。IP10.44而非IP10.1显著降低以50mg/kg(基于两种人抗体在NSG小鼠中的亚最佳PK选择为最大化目标覆盖的剂量)给药的这些小鼠的脾中人CXCR3+NK细胞频率(图15)。在这一研究中没有观察到任一抗体对血液中的CXCR3+NK细胞的显著影响,据推测是由于由老年(重建后>6月)导致的循环中这一细胞群体的低频率。

[0378] 3. IBD模型

[0379] 测试了在IBD模型中的效力。IP10.44和IP10.1均不与小鼠IP-10交叉反应,从而使小鼠不适合于在实验性结肠炎模型中直接测试这些分子。因此,鉴定了两种抗-小鼠IP-10替代抗体,即,抗体18G2和6A1,其亲和力分别与IP10.44和IP10.1相当。在基于细胞的分析中,18G2显示出在CXCR3/300.19细胞系中抑制小鼠IP-10诱导的钙流方面具有比6A1高大约8倍的效能。体内PD研究显示,18G2在降低幼稚小鼠的血液中的CXCR3+NK细胞频率和数量方面优于6A1。

[0380] 所述的两种替代物在两种不同的结肠炎模型中测试,一种通过TNBS在野生型小鼠中诱导(其发病机理涉及先天和适应性免疫两者)和另一种通过CD40在SCID(T/B-缺陷)小鼠中诱导(其发病机理仅涉及先天免疫)。在两种模型中,抗-p40抗体已经显示在减轻该疾病方面是有效的,因此用作阳性对照。重要的是,高亲和力替代物18G2表现出比IP10.1替代物6A1显著更好的效力(图16A和16B)。这种优越性不是由于PK/暴露的差异,因为6A1在末端波谷处与18G2相比具有>2-倍高的暴露。因此这一数据表明,IP10.44相对于IP10.1观察到的提高的亲和力可以转化成在先天和适应性免疫两者驱动的肠炎症的情况中更高的效力。

[0381] 因为CD40诱导的小鼠结肠炎是涉及显著的系统性炎症的更稳定的模型,也评估了高亲和力18G2vs.低亲和力6A1对循环促炎性细胞因子水平的影响。与其优于6A1的效力的优越性一致,18G2更稳定地降低几种细胞因子的循环水平,包括IFN γ 、IL-12p40、IL-6、TNF α 、MCP-1和RANTES(图17A-D)。在这一模型中用高亲和力替代物18G2的单独研究显示血液和

发炎的肠道之间细胞因子亚组(包括IFN γ 、IL-12p40、IL-6和TNF α)的降低中的相关性。

[0382] 为确定是否靶向IP-10可以在其作用机制中区分于靶向TNF α (代表对于IBD的标准治疗),使用了SCID小鼠的CD40诱导结肠炎模型。选择这种模型是因为循环中和肠道中IP-10和TNF α 的丰富存在及抗-IP-10和抗-TNF α 抗体两者显示的效力。在这一模型的高亲和力和抗-IP-10小鼠替代物(18G2) vs. 抗-TNF α 替代物的比较研究中,两种抗体均显示显著的效力(图22)。

[0383] 重要的是,多重细胞因子分析揭示了在降低血清和发炎肠道中促炎性细胞因子方面这两种干预之间的明显差异,表明用于实现其效能的机制可以被区分。相对于抗-TNF α 替代物,18G2显著降低IFN γ 、IL-12p40、IL-6、RANTES和MIP1 β 的血清水平及INF γ 、IL-12p40、IL-6、IL-17和IL-22的结肠水平,如通过基于luminex的多重细胞因子分析测量的(图18A-F)。

[0384] 总的说来,这些数据表明,靶向IP-10在实验性结肠炎的系统性和局部炎性情况中可以在机理上区分于靶向TNF α 。此外,18G2稳定地减少循环中和发炎的肠道中的TNF α ,而抗-TNF α 对任一区室中的IP-10水平具有很少的影响,因此提供了关于在实验性结肠炎中区分两种干预的另一项证据。

[0385] D. 免疫原性

[0386] IP10.44的免疫原性使用体外T细胞增殖分析评价并在相同的分析中与IP10.1的免疫原性进行比较。IP10.44显示20-25%的免疫原性,与IP10.1的7-10%免疫原性相比。

[0387] E. 食蟹猴中的药代动力学和药效学

[0388] IP10.44在食蟹猴中表现出非线性PK(数据未显示)。对于IP10.44和IP10.1两者使用游离药物分析。随着剂量从0.5至10mg/kg的增加,IP10.44的总身体血清清除率(CLTs)降低约4-倍,但稳态下的分布体积(V_{ss})保持相似。结果, $T_{1/2}$ 增加约5-倍。这与IP10.1在猴和人两者中的非线性PK一致。IP10.44的CLT在0.5mg/kg下比IP10.1高2-倍。可以假设的是,非线性PK通过靶标介导的药物处置(TMDD)引起且在靶标未饱和时,IP10.44的较高结合亲和力和在较低剂量下赋予更高清除率。但是,IP10.44和IP10.1在较高剂量下的PK比较显示冲突的结果:对于两种抗体的CLT值在10mg/kg下是类似的,但IP10.44的CLT在20mg/kg下比IP10.1高2.7-倍。

[0389] IP10.44证明在抑制游离血清IP-10水平中优于IP10.1(图19A和19B)。在IV浓注剂量后,IP10.44显示游离血清IP-10的剂量依赖性的抑制,且完全抑制的持续时间(通过游离IP-10从基线水平(大约40pM)抑制到低于LLQ(1pM)限定的)对于0.5mg/kg为大约3天和在10mg/kg下为大约10天。游离血清IP-10的快速回弹(在第17天回复到基线)可能通过由ADA导致的加速药物衰变引起。另一方面,在高达20mg/kg的剂量下的IP10.1不抑制游离血清IP-10,但升高游离血清IP-10到高于基线水平(最大提高7-倍),且这与在诊所中观察到的一致。游离血清IP-10抑制vs. IP10.44的游离药物浓度的简单回归揭示了 223 ± 88 pM的IC₅₀(图20)。此外,对猴中游离药物PK、游离和总血清IP-10数据的PK/PD建模对于IP10.44估计 43 ± 6 pM的体内K_d,比猴中IP10.1的体内K_d(6.5 ± 1.1 nM的体内K_d)效力高大约150-倍(图21A至21F)。

[0390] 另外,在IP10.44或IP10.1的IV剂量后,总血清IP-10的快速增加以4-30小时的T_{max}观察到。总IP-10增加的幅度是剂量依赖性的且最大增加对于IP10.44高达5nM和对于

IP10.1高达12nM,代表相对于基线水平(大约40pM) >100倍的提高。

[0391] 总之,IP10.44显示在食蟹猴中游离血清IP-10的抑制方面优于IP10.1的体内KD(大约150-倍)($43 \pm 6 \text{ pM}$ vs. $6.5 \pm 1.1 \text{ nM}$ 的体内KD)。IP10.1在猴和人两者中增加游离血清IP-10水平(>5-倍)高于基线,而IP10.44(在IV施用到猴后)显示持续的和完全的(<1pM的LLOQ)游离血清IP-10抑制,在0.5mg/kg下大约3天和在10 mg/kg下大约10天。游离药物分析用于表征猴中IP10.44的PK。IP10.44在猴中表现出非线性PK,很可能由靶标介导的药物处置导致。这与在猴和人中观察到的IP10.1的非线性PK相似。与IP10.1相比,IP10.44对IP-10的较高亲和力在猴中导致相对较短的半衰期($T_{1/2}$)。IP10.44在1和10mg/kg下的人 $T_{1/2}$ 分别预测为大约2天和大约6天。在相同的剂量下,IP10.1的相应的人 $T_{1/2}$ 分别是大约4天和大约8天。IP10.44在人体中的皮下生物利用度(70%)假设为与IP10.1相同。基于临床前PK/PD信息,每两周皮下施用的IP10.44的人剂量计划为120mg/70kg。在这一剂量下,对应于UC患者群体的90th分位的游离血清IP-10水平降低80%至健康受试者的10th分位。

[0392] 在食蟹猴PK/PD研究中直到20mg/kg的单一IV浓注剂量没有观察到不良反应。总体上,IP10.44显示出可接受的PK/PD特性和安全性特征。

[0393] 实施例3:

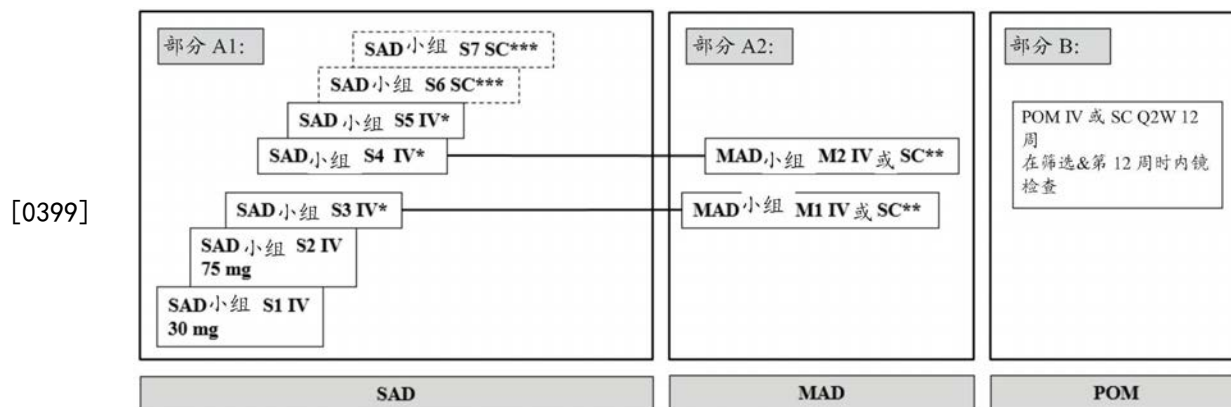
[0394] (A) 在健康受试者中关于BMS-986184 (IP10.44) 的安全性、耐受性、药代动力学和靶接合的单次剂量上升研究(SAD)和多剂量研究(MAD)及

[0395] (B) 在患有中度到严重溃疡性结肠炎(UC)的患者中BMS-986184的安全性、效力、药代动力学、靶接合和药效学的评估

[0396] 引言

[0397] 部分A是随机化的、安慰剂对照的、双盲、单次剂量上升(SAD)和多剂量(MAD)研究以评价BMS-986184在健康雄性和雌性参与者中的安全性、耐受性药代动力学(PK)和靶接合(TE)。在部分A1(SAD)中,将存在高达5个顺序静脉内(IV)剂量组,称为小组S1、S2、S3、S4和S5。另外,可能存在多达2个皮下剂量组,称为小组S6和S7。选择用于SC剂量组(S6和S7)的规划剂量不超过在IV剂量组S1-S4中观察到的平均暴露量。达到与之前的组相比更低或更高剂量的另外的剂量组可以通过适应来增加。在部分A2(MAD)中,可以存在高达2个静脉内(IV)或皮下(SC)组,称为小组M1和M2。部分B是随机化的、安慰剂对照、双盲、机制验证(POM)研究以评估BMS-986184在雄性和雌性UC患者中的安全性、效能、药代动力学、靶接合和药效学。部分B在部分A的安全性、耐受性、PK和TE的评估后开始。研究设计示意图在表8中给出。

[0398] 表8:研究设计示意图



[0400] 缩略词: IV=静脉内; MAD=多剂量递增; POM=机制验证; SAD=单剂量递增; SC=皮下; Q2W=每隔一周

[0401] *相比于剂量小组S3及以上,所有剂量水平通过从前一小组获得的实时PK和PD(游离血清IP-10)分析确定。对于各剂量组存在AUC和C_{max}上限,而不超过来自在NOAEL的UAC的预先指定的安全性倍数。

[0402] **小组M1的MAD剂量在小组s3完成和分析后选择,且可以包括剂量s3或以下。对于小组M2的MAD剂量在小组S4完成和分析后选择,且可以剂量S4或以下(除了M1中使用的剂量)。

[0403] ***SC组TE数据支持MAD中的SC给药的潜能的情况下进行。

[0404] 部分A

[0405] 健康参与者中SAD/MAD的研究设计(部分A)

[0406] 在部分A中,健康参与者经历筛选评估以确定适格性。参与者必须在第1天的21天内完成筛选过程。 ± 2 天的窗口访问可以用于适应单位和参与者的安排。参与者在第-1天的早晨获准进入临床机构。

[0407] 健康参与者中SAD的研究设计(部分A1)

[0408] 每个顺序SAD剂量小组(S1-S7)具有8个健康雄性或雌性参与者。每个小组是双盲的和随机的。对于第一剂量小组(S1),前哨小组被给药。一个健康雄性或雌性参与者接受单一剂量的BMS-986184和1个健康雄性或雌性参与者接受匹配的安慰剂。在第一剂量小组(S1)的其余参与者的处理之前,来自这两个参与者的可得的安全性数据(包括任何报告的不良事件、来自身体检查的发现、任何临床实验室结果、生命体征和ECG)在24小时内通过研究者和赞助者评估。在第1天,第一剂量小组(S1)中的其余6个健康雄性或雌性参与者随机化而以5:1的比率接受单一剂量的BMS-986184或匹配的安慰剂。对于各顺序剂量小组(S2-S7),在第1天,8个健康雄性或雌性参与者随机化而在第1天以3:1的比率接受单一剂量的BMS-986184或匹配的安慰剂。剂量选择标准描述如下。

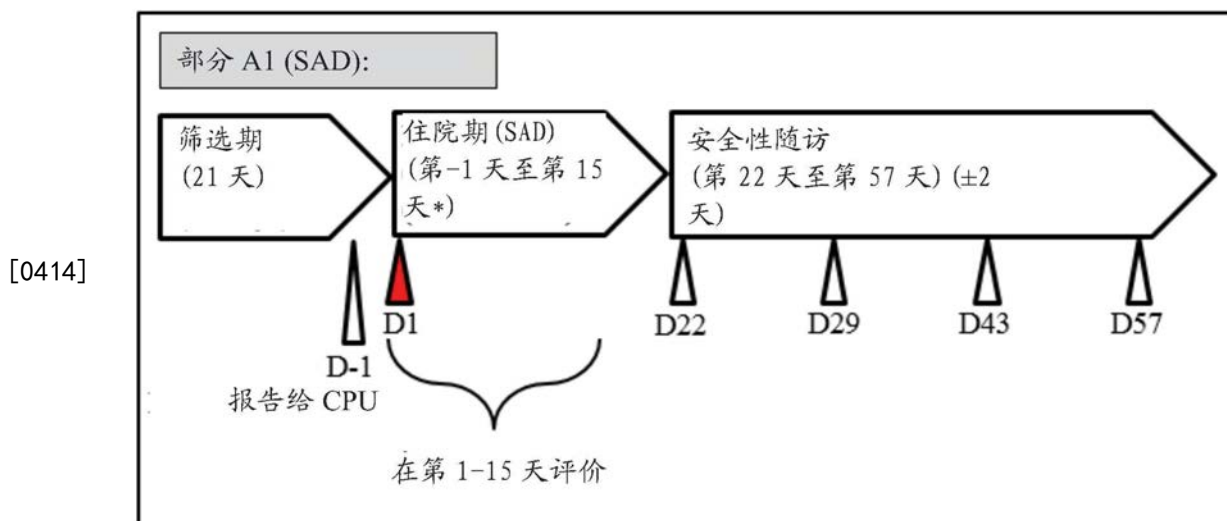
[0409] 健康参与者中SAD/MAD的研究设计(部分A)

[0410] 在部分A中,健康参与者经历筛选评估以确定适格性。参与者必须在第1天的21天内完成筛选过程。 ± 2 天的窗口访问可以用于适应单位和参与者的安排。参与者在第-1天的早晨获准进入临床机构。

[0411] 健康参与者中SAD的研究设计(部分A1)

[0412] 每个顺序SAD剂量小组(S1-S7)具有8个健康雄性或雌性参与者。每个小组是双盲的和随机的。对于第一剂量小组(S1),前哨小组被给药。一个健康雄性或雌性参与者接受单一剂量的BMS-986184和1个健康雄性或雌性参与者接受匹配的安慰剂。在第一剂量小组(S1)的其余参与者的处理之前,来自这两个参与者的可得的安全性数据(包括任何报告的不良事件、来自身体检查的发现、任何临床实验室结果、生命体征和ECG)在24小时内通过研究者和赞助者评估。在第1天,第一剂量小组(S1)中的其余6个健康雄性或雌性参与者随机化而以5:1的比率接受单一剂量的BMS-986184或匹配的安慰剂。对于各顺序剂量小组(S2-S7),在第1天,8个健康雄性或雌性参与者随机化而在第1天以3:1的比率接受单一剂量的BMS-986184或匹配的安慰剂。剂量选择标准描述于表9中。

[0413] 表9:健康参与者中SAD研究的研究访问示意图(部分A1)



[0415] 缩写词: CPU=临床药理学单位; D=天; SAD=单剂量递增

[0416] *在第15天具有任何持续的AE/SAE的参与者应当保持住院直到消退或视为临床不显著的。

[0417]  = 研究药物施用

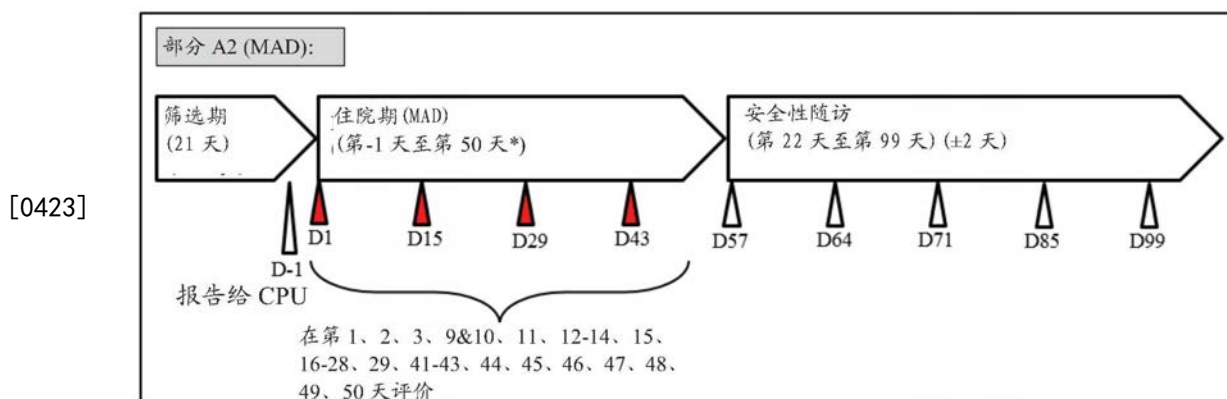
[0418]  = 访问日

[0419] 健康参与者中MAD的研究设计(部分A2)


[0420] 每个顺序MAD剂量小组(M1-M2)具有8个健康雄性或雌性参与者。在第1天,这相同的8个健康雄性或雌性参与者随机化以在第1天以3:1的比率接受BMS-986184或匹配的安慰剂。每个小组是双盲的和随机的。剂量选择标准描述如下。MAD小组(M1和M2)中的参与者保持限制于临床机构直到在第50天休假。在第50天具有任何持续的AE或SAE的参与者保持限制在研究位点直到研究者已经确定这些事件已经缓解或已经被视为临床上不显著的。参与者预期在第57、64、71、85和99天返回到临床单位用于随访评价。 ± 2 天的窗口访问可以用于适应单位和参与者的安排。用于部分A2MAD参与者的研究持续时间是最多120天。早期从研究退出的参与者被要求完成安排在第99天开始的研究退出评估。为AE之外的其它理由中断的参与者可以被替换。最多16个参与者计划完成SAD研究的部分A2。身体检查、生命体征测量、眼科评估、12-导ECG和临床实验室评估在整个给药期间的选定时间进行。参与者在整个研究中密切监测AE。

[0421] 血液样品在选择的时间点收集用于安全性和PK分析。大约495mL的血液在研究的部分A2期间从每个参与者抽取。对于部分A2的研究访问示意图在表10中给出。

[0422] 表10: 健康参与者中MAD研究的研究访问示意图(部分A2)



[0424] 缩略词: CPU=临床药理学单位; D=天; SAD=单剂量递增

[0425]  = 研究药物施用

[0426]  = 访问日

[0427] UC患者中POM的研究设计(部分B)

[0428] 部分B中存在最多36个患有中度至重度UC的参与者。部分B包括3个时期:筛选期、治疗期和安全性随访期。如果中期分析显示在计划的治疗剂量下不足的靶接合,可以增加36个参与者(24个活性剂:12个安慰剂)的另外的较高剂量组,或如果发生不可耐受的安全性事件,可以增加36个参与者(24个活性剂:12个安慰剂)的较低剂量组,其中预测的PK暴露充分地低于与安全性发现相关的暴露范围。患有UC的受试者中剂量体积的最终确定和在PoM研究(部分B)期间的施用在PK和PD数据变成从健康受试者中的SAD/MAD研究可得时确定。实验方案在该时间修订以包括对于UC参与者中的PoM研究的最终剂量选择。参与者经历筛选评估以确定适格性。部分B中的参与者必须在第1天(随机化)的28天内完成筛选过程。在筛选期中,参与者进行身体检查和医疗史、吸烟史、筛选试验程序、筛选内窥镜检查 and 实验室评估以确认由于UC而非由于其它原因的活性肠粘膜炎症。

[0429] 治疗期:

[0430] 在第1天,最多36个具有UC的参与者随机化以在12周期间内每隔一周(在第1、15、29、43、57和71天)以2:1的比率接受单一剂量的BMS-986184或匹配的安慰剂。部分B是双盲的和随机的。在第85天,参与者进行内窥镜检查。

[0431] 对于在治疗期中发生UC爆发的参与者,应当进行每种尝试以坚持研究方案。如果按照研究者的意见,参与者批准按照研究方案不允许的和/或需要住院的疗法,则参与者应当按照研究者的判断进行治疗和从研究中断。积极鼓励研究者接触医疗监护以讨论在治疗期中经历UC爆发的任何参与者。

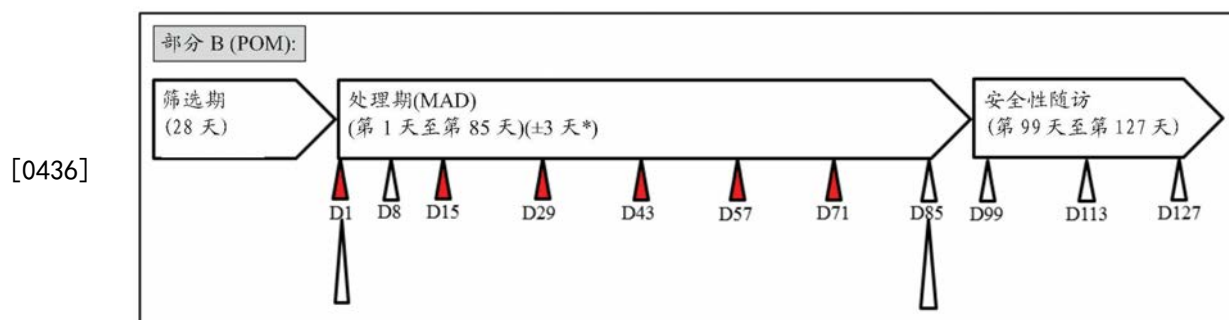
[0432] 安全性随访期:

[0433] 随访访问每隔一周进行,共57天(在第99、113和127天)。部分B参与者的研究持续时间最多177天。为AE之外的其它理由中断的参与者可以被替换。计划最多72个参与者。身体检查、生命体征测量、12-导ECG和临床实验室评估在整个给药期间的选定时间进行。参与者在整个研究中密切监测AE。

[0434] 血液样品在选择的时间点收集用于安全性和PK分析。大约300mL的血液在研究的


部分B期间从每个参与者抽取。对于部分B的研究访问示意图在表11中给出。


[0435] 表11:UC患者中POM研究的研究访问示意图(部分B)



[0437] 缩略词:D=天;POM=机制验证

[0438] *第8天±1天

[0439]  = 研究药物施用(±3 天)

[0440]  = 访问日(±2 天, 除了第 8 天±1 天)

[0441]  = 内窥镜检查

[0442] 参与者的数目

[0443] 在部分A中最多72个参与者在9个小组(7个SAD小组和2个MAD小组)间随机化。在部分A1(SAD)中,每个小组由8个参与者(6个活性剂:2个安慰剂)组成。总共56个参与者在部分A1(SAD)中治疗。如果MAD开始,另外的16个参与者(每小组6个活性剂:2个安慰剂)在部分A2(MAD)中治疗。虽然参与者的数目不是基于统计能力的考虑,每个小组中BMS-986184施用于6个参与者提供了观察到任何AE的至少一次发生的80%概率,该AE在样品从其抽取的群体中以24%的发生率出现。如果AE的发生率是32%,以6个BMS-986184处理的参与者的样本大小观察到任何AE的至少一次发生的概率是90%。在研究的部分B(POM)中,总共36个参与者随机化(24个活性剂:12个安慰剂)以接受从部分A2获得的目标治疗剂量。如果中期分析显示在计划的治疗剂量下不足的靶接合,可以增加36个参与者(24个活性剂:12个安慰剂)的另外的较高剂量小组,或如果发生不可耐受的安全性事件,可以增加36个参与者(24个活性剂:12个安慰剂)的较低剂量小组,其中预测的PK暴露充分地低于与安全性发现相关的暴露范围。如果中期分析显示在计划的治疗剂量下不足的靶接合,可以增加36个参与者(24个活性剂:12个安慰剂)的另外的较高剂量小组,或如果发生不可耐受的安全性事件,可以增加36个参与者(24个活性剂:12个安慰剂)的较低剂量小组,其中预测的PK暴露充分地低于与安全性发现相关的暴露范围。

[0444] 研究终点定义

[0445] 第一个参与者签署研究特定知情同意表的日期定义为研究的开始。当研究特定知情同意表(ICF)被签署时,参与者被认为是入组。最后的参与者完成出院程序或最后的随访访问的日期被定义为研究结束。

[0446] 研究设计的科学原理

[0447] 有几种理由在NHV的整个FIH研究中开始BMS-986184的开发。其允许具有增量的和逐步的剂量上升的更安全开发途径,之后进行到患有UC的参与者。其精确地建立治疗窗口,具有宽剂量范围(30mg直到大约450mg IV和潜在地SC)的评估以更好地给予治疗系数的信息。免疫抑制和感染在不存在疾病效应和没有激活的免疫系统的情况下在健康参与者中单一剂量后评估。在健康参与者中完成SAD和MAD后,重复给药在患有UC的参与者中进行。

[0448] 剂量的调整

[0449] 在没有可用的先前临床经验的情况下,用于FIH研究的剂量选择是基于预测的PK暴露、从非临床研究建立的PK/TE(即,血清中游离IP-10)关系和从动物毒理学研究建立的安全边界。简言之,人PK参数使用PK模型估计,从而在猴中解决非线性PK并随后外推到人。预测的人PK参数用于估计C_{max}和AUC以计算在FIH研究中测试的剂量范围上的安全边界。对应的PD反应使用PK/PD模型估计,从而探究FIH中测试的剂量范围上BMS-986184水平和血清中游离IP-10之间的关系。预测的PD反应用于提供在相应剂量水平下预期的靶接合以确定适宜的剂量范围,从而完全探究PK和靶接合之间的关系。

[0450] 为解决从非临床数据外推到人中的转化不确定性,剂量水平和小组数可以连续地基于安全性、可耐受性和实时PK/PD分析调节。SAD中的前2个剂量水平是固定的(30和75mg)。部分A中的其余剂量水平和部分B中的整个剂量范围可以被调节以基于PK/PD分析在相应剂量小组达到预期的PK暴露和游离IP-10。另外,在选择SAD剂量小组中规划的PK暴露不会超过在NOAEL从C_{max}和AUC估计的预先指定的安全性倍数以确保研究参与者的安全性。

[0451] 健康参与者中用于SAD的剂量选择调整(部分A1)

[0452] 在部分A1中,使用安全性、PK和TE数据进行剂量递增决策。来自当前剂量小组的可得安全性数据(包括任何报告的不良事件、来自身体检查的发现、眼科检查、任何临床实验室结果、生命体征和ECG)在确定用于后续剂量小组的剂量递增之前通过研究者和赞助者评估。参与者在后续剂量小组中未随机化直到来自当前剂量水平的所有参与者直到第15天的安全性数据通过研究者和赞助者审核并确定为证明安全性和可耐受性。在部分A1中的第一和第二剂量小组(S1和S2)分别是固定的(30mg和75mg)。对于SAD小组2以外的其余剂量小组(S3-S5),除了安全性评价外,剂量选择使用累积数据基于实时PK/PD分析通过在之前剂量小组中建立的PK/PD关系指导。在部分A1SAD中规划的预留剂量范围是从30mg到大约450mg。

[0453] 在研究的部分A1,SAD部分中,剂量范围选择为覆盖宽的暴露范围以表征PK和靶接合(即,血清中游离IP-10从基线的降低)之间的定量关系,考虑了由于靶标介导的药物处置导致的潜在非线性PK,和建立人体中的充分安全边界而实现患者研究。由于猴模型中TMDD的观察,IV施用途径选择为在FIH的单一剂量条件下研究以试图获得在剂量范围的下端(其中非线性是最明显的)PK的更好表征。因为SC施用是目标患者群体中的最佳顺应性和方便性所希望的,BMS-986184在研究的SAD部分中SC施用以确定SC施用的可行性和开发在研究的后续部分中待测试的适宜给药方案。

[0454] 待通过IV途径施用的开始剂量的大小考虑来自临床前研究的毒理学发现来选择。最大推荐开始剂量(MRSD)使用猴中的NOAEL剂量计算。猴(其被认为是最敏感的物种)中的NOAEL是30mg/kg/周。考虑到NOAEL剂量的10-倍安全边界,基于体表面积方法的MRSD是大约

58mg。因为来自PK/PD模型的预测表明高于在这一剂量下的最低药理学活性，MRSD不适宜于在人体中作为开始剂量进行测试。因此，SAD中的开始剂量降低至30mg，使得预测的血清中游离IP-10从基线的降低预期为37%（表12），从在NOAEL的暴露估计的30mg下C_{max}和AUC的规划安全边界分别是59和322倍。建议的剂量递增方案预期涵盖预期的有效剂量周围的暴露。假设在稳态波谷处游离IP-10的中和（如限定为≥90%的降低）是患者中驱动预定的功效必要的，在稳态波谷处预期实现游离IP-10的90%和95%降低的给药方案分别规划为180mg和300mg，每两周施用（Q2W）。因此，研究药物高达300mg的单剂量递增应当足以表征PK/PD谱的陡峭部分以及捕获预测的有效剂量范围。在300mg下，从在NOAEL的暴露估计的C_{max}和AUC的规划安全边界分别为6.4和13倍（表13）。

[0455] 考虑到UC患者可以在PK以及PD中表现出更高可变性，由于与健康受试者相比的不同靶标负荷，可能必要的是在SAD中测试高于300mg的剂量以提供足够的安全性信息而使得能够使这一化合物推进到在UC患者中的长期临床研究。为此，用于研究的SAD部分的最高建议剂量为大约450mg。注意到450mg的施用是任选的且取决于从之前SAD小组获得的安全性、PK和TE数据。如果观察的PK和TE数据表明在波谷处游离IP-10的最大抑制可以在较低剂量水平下实现，建议的最高剂量不在SAD研究中探究。从NOAEL的暴露估计的对于这一剂量水平的C_{max}和AUC的规划安全边界分别为4和8倍（表12）。

[0456] 30-450mg的建议剂量确保PK/PD的完全表征，同时引起宽暴露范围以提供足够的安全性信息而给出对于后续患者研究的剂量选择的信息。表13总结了人体中的规划暴露和基于NOAEL和LOAEL的暴露的后续完全边界。表12总结了在单剂量施用后第41天人体中的规划靶接合。

[0457] 表12：在第14天SAD中游离IP-10的平均降低（IV施用）（部分A1）

[0458]

剂量 (mg) *	30	75	150或TBD	300或TBD	450或TBD
游离IP-10从基线的降低 (%)	37	65	89	97	98

[0459] *在第一剂量小组后，所有剩余的剂量水平是预留剂量且可以基于实时PK/PD分析修正。

[0460] 表13：SAD中的剂量范围和安全界限（IV施用）（部分A1）

[0461]

剂量(mg)	预测的人暴露		在猴的 3-月重复剂量毒理学研究中来自 NOAEL 的暴露的安全边界		在猴的 3-月重复剂量毒理学研究中来自 LOAEL 的暴露的安全边界	
	Cmax (ug/mL)	AUC (ug*hr/mL)	Cmax	AUC	Cmax	AUC
30	8	363	59	322	595	2331
75	18	1298	26	90	264	652
150 或 TBD*	36	3477	13	34	132	243
300 或 TBD*	73	9051	6.4	13	65	93
450 或 TBD*	110	15451	4	8	43	55

[0462] *在前2个剂量小组后,所有其余剂量水平是预留剂量且可以利用可得观测PK和PD数据基于实时PK/PD分析校正。在选择的剂量小组中规划的平均AUC不超过预先指定的AUC值。

[0463] 在前2个剂量小组以30mg和75mg给药后,其余剂量小组的选择取决于在健康受试者中观察的PK/PD特征。为了确保剂量递增提供预期的暴露范围以保持适宜的安全边界,在进行后续剂量递增的决策中考虑以下因素。预期剂量水平的预期平均C_{max}和AUC不超过表13中预先指定的值。顺序的SAD小组之间预期剂量水平的增加不超过大约3-倍增量。后续剂量小组中预期的平均PK暴露(AUC(INF))不超过从之前剂量小组的平均AUC(INF)的大约4-倍增加。对于从NOAEL的C_{max}和AUC(INF)的最小安全暴露边界分别保持在4和8-倍。

[0464] SC中的剂量选择调整

[0465] 在SAD中至少2个剂量小组的IV施用后,进行可行性评估以决定是否皮下施用BMS-986184。用于SC施用的制剂以40mg/mL的强度可得。SC施用后BMS-986184的进一步测试探究是否预期的TE在IV施用后获得(表13)且在不需施用太多SC注射的情况下被认为是可实现的。

[0466] 由于BMS-986184的预期非线性PK和后续的剂量依赖性生物利用度,有必要匹配剂量水平以适宜地评估绝对生物利用度。如果进行的话,通过SC途径的剂量水平匹配于对应的IV剂量。小组S6的SC剂量水平可以与IV剂量小组S2或S3类似且小组S7的SC剂量水平可以与IV剂量小组S3或S4类似。剂量将基于SAD中可得的PK、TE、安全性数据及在部分B中所测试的潜在剂量水平的考虑来选择。对于SC小组的预测平均C_{max}和AUC不超过IV施用后对应剂量水平下的平均C_{max}和AUC。

[0467] 健康参与者中MAD的剂量选择调整(部分A2)

[0468] 在研究的部分A2,MAD部分中,两个剂量水平可以被研究以表征BMS-986184的多次给药后的安全性、可耐受性和持续TE。在部分A2中,MAD小组(M1和M2)中测试的剂量水平以及施途径(IV和/或SC)基于利用从研究的部分A1SAD获得的可用安全性、PK和TE数据的PK/PD建模及部分B中测试的潜在治疗剂量水平决定。研究的MAD部分的目标是选择在给药

期间上实现和维持大约50%或更大的游离IP-10降低的剂量水平,同时确保来自NOAEL暴露的C_{max}和AUC (INF) 的安全暴露边界分别是至少5-倍和10-倍。给药期间的选择取决于观察的PK(即,T-HALF) 和PD (IP-10抑制随时间的维持)。目前,2-周的给药期间被认为是所需的,但是,1周可以认为是基于观察的PK/PD和安全性特征。

[0469] 对于第一剂量小组(M1),剂量在来自前3个SAD小组(S1-S3)的PK、TE和安全性数据被审查且该数据被视为安全以继续进行后选择。在考虑观察的PK、TE、安全性及多次给药后的规划稳态PK和TE后,剂量水平可以与小组S2或S3类似。对于第二剂量小组(M2),剂量水平在前4个SAD小组(S1-S4)后的K、TE和安全性数据被审查且该数据被视为安全以继续进行后选择。表14-表5.5.1-3显示可以在MAD中测试的潜在剂量水平及相应的PK暴露与安全边界。

[0470] 表14: MAD中的潜在剂量水平和安全边界(部分A2)

	给药方案 (mg/Q2W, 途径)*	稳态下预期的人暴露		猴的3-月重复剂量毒理学研究 中来自 NOAEL 的暴露的安全 边界	
		C _{max} (ug/mL)	AUC (ug*hr/mL)	C _{max}	AUC
[0471]	50, IV	12	739	39	158
	50, SC	2.8	352	167	332
	150, IV	37	3660	13	32
	150, SC	11	1825	43	64
	300, IV	81	10584	6	11
	300, SC	28	5860	17	20

[0472] *给药方案和施用途径预期用于说明目的以提供暴露范围和相应的安全边界。实际给药方案和施用途径基于来自SAD中的累积数据的PK/PD建模确定。

[0473] UC患者中用于POM的剂量选择调整(部分B)

[0474] UC患者的POM研究(部分B)过程中剂量体积和施用的最终确定在PK和PD数据变成从健康参与者的SAD/MAD研究可得时确定。实验方案在该时间修正以包括对于UC患者中的POM研究的最终剂量选择。单次给药方案选择为在部分B中测试。但是,如果观察的PD是不足的,可以增加另一剂量小组以包括较高剂量,或者对于出人意料的安全性发现可以增加较低剂量。对于施用途径(IV或SC)、实现和维持90%或更大的游离IP-10降低的能力、给药期持续时间和安全暴露边界的维持的相同考虑在进行该决策时适用。

[0475] 治疗

[0476] 研究治疗定义为意图按照研究随机化或治疗分组施用于研究参与者的任何研究性治疗、销售的产品、安慰剂或医疗装置。

[0477] 研究治疗包括研究性产品(IP) 和非研究性产品(Non-IP)。研究性产品,在一些地区也称为研究性医疗产品,定义为测试的活性物质或安慰剂的药物形式或者在临床研究中用作基准,包括早已具有销售授权但不同于授权形式使用或组装(配制或包装)的产品,或用于未授权的适应征,或者当用于获得关于授权形式的进一步信息时。作为用于给定诊断的标准治疗的组成部分,用作用于预防、诊断或治疗原因的支持或逃避药物的其它药物可以考虑为非研究性产品。

[0478] 对于这一实验方案,研究药物包括研究性产品BMS-986184-01注射剂,150mg/小瓶(40mg/mL) 3.75mL小瓶和外观相似的安慰剂。

[0479] BMS-986184-01或和外观相似的安慰剂作为溶液皮下或静脉内施用,取决于剂量小组。

[0480] 表15:IMI012004的研究治疗

[0481]	产品说明/类别和剂型	BMS-986184-01注射剂,150mg/小瓶,3.75ml小瓶
	功效	40mg/ml
	IP/Non-IMP	IP
	盲法或开放标签	盲法
	包装/外观	无色至浅黄,澄清至乳白色液体;可以包含颗粒
	储存条件(按照标签)	储存2-8℃;不冷冻;避光

[0482] 表16:剂量选择和时机

	研究治疗	单位剂量强度/剂量水平	剂量配方施用频率	施用途径
	小组 S1 BMS-986184-01	40 mg/mL/30 mg	单剂量	IV
	小组 S2 BMS-986184-01	40 mg/mL/75 mg		
	小组 S3 BMS-986184-01	40 mg/mL/150 mg 或 TBD		
	小组 S4 BMS-986184-01	40 mg/mL/300 mg 或 TBD		
	小组 S5 BMS-986184-01	40 mg/mL/450 mg 或 TBD		
[0483]	小组 M1 BMS-986184-01	40 mg/mL/小组 3 或以下	40 mg/mL Q 2 周 x 4 剂量	IV 或 SC
	小组 M2 BMS-986184-01	40 mg/mL/小组 4 或以下	40 mg/mL Q 2 周 x 4 剂量	IV 或 SC
	小组 S6 BMS-986184-01	40 mg/mL/150 mg 或 TBD	单剂量	SC
	小组 S7 BMS-986184-01	40 mg/mL/300 mg 或 TBD	单剂量	SC

[0484] 研究评价和程序

[0485] 功效评价

[0486] 功效评价仅对于部分B进行,如通过患有中度至重度UC的参与者中内窥镜和组织病理学评分的改善测量的。

[0487] 主要功效评价

[0488] 改良的Baron评分

[0489] 改良的Baron用于评估通过内窥镜评价的粘膜疾病严重性。改良的Baron评分系统是以0-4的量表评分的内镜指数,较高的指数指示较高的严重性。改良的Baron如下评分:0的评分指示正常、平滑、闪光的粘膜,具有可见的血管图案,非脆性的;1的评分指示颗粒状粘膜;血管图案不可见;非脆性;充血;2的评分指示与1相同,但不具有脆性粘膜。

[0490] 内窥镜检查 and 内窥镜评价

[0491] 为确保质量数据和标准化,在任何可能的情况下,内窥镜检查在整个临床研究中

使用相同的内镜医生在临床地点按照研究者的判断局部进行。可屈性乙状结肠镜检查或结肠镜检查应当在基线(第1天)和第12周(第85天)研究访问时在给药研究药物之前进行。基线内窥镜检查(结肠镜检查或乙状结肠镜检查)必须在随机化的28天内进行,必须存档且其应当尽可能接近于随机化进行。第85天的内窥镜检查(结肠镜检查或乙状结肠镜检查)应当在第85天访问之前或之后不超过3天进行。结肠镜检查或乙状结肠镜检查可以在基线(第1天)和第85天进行。进行的程序(结肠镜检查或乙状结肠镜检查)不需要对于所有时间点相同。结肠癌的筛选应当如通过本地指南所规定的进行且应当按照研究者的判断进行。对于结肠癌评估进行的任何活组织检查按照研究者的判断通过本地阅读者评估。

[0492] 另外,为获得UC诊断的组织学确认进行的任何活组织检查按照研究者的判断通过本地阅读者评估。在筛选时进行的结肠镜检查程序可以用于确定Mayo评分的内窥镜检查子评分成分并且如果在随机化的28天内进行,代替乙状结肠镜检查。

[0493] 活检样品应当从结直肠的最严重影响区域获取(除了在基线内窥镜检查评估时特别靶向未影响区域)。如果结肠和直肠的所有部分等地受到影响,应当获取直肠活检样品。对于组织病理学分析,两个活检样品应当优选使用巨型钳获取。如果存在溃疡,活检样品应当指向溃疡边缘处。

[0494] 内窥镜检查图像在每次内窥镜检查(第1和85天)过程中获取并发送用于进行通过中心内窥镜阅读者的独立内窥镜粘膜评分及确定Mayo内窥镜评分和改良的Baron评分。来自中心阅读实验室的详细图像审阅规则将概述内窥镜过程、视频记录和用于视频捕获和内窥镜记录传输的设备。对于每个参与者,整个内窥镜过程的视频记录使用可接受的存储介质进行。内窥镜记录按照图像审查规则通过合格的胃肠病学家以盲法方式中心阅读。为确定参与者入组的适格性的目的,基线Mayo评分内窥镜子评分如9.1.2节中所述通过研究者本地地确定和通过中心内窥镜阅读者(第3方供应商)确定。所有其它内窥镜评分(基线时的改良Baron评分及Mayo内窥镜子评分、在第85天的改良Baron评分)单独地通过中心内窥镜阅读者(第3方供应商)进行。Mayo评分(用于临床试验中的临床终点)将利用得自中心内窥镜阅读者的Mayo内窥镜子评分。用于临床试验中的临床终点的改良Baron评分也得自中心内窥镜阅读者。

[0495] 结肠组织的收集在给药前在第1天和第85天的内窥镜过程中进行。为确保质量数据和标准化,在第1天和第85天的结肠组织的组织病理学评分(Geboes, Modified Riley and Roberts Histopathology Index, 参见9.1.2节)通过中心阅读实验室签约的单个盲法病理学家中心地阅读。来自中心阅读实验室的详细图像审阅规则将概述待用于确保样本转移、加工、制片和用于组织病理学评分的载片数字化的组织病理学过程。内窥镜记录以盲法方式通过合格的病理学家按照影像检查规则中心阅读。

[0496] 次要功效评价

[0497] 内窥镜评价-改良Baron评分

[0498] 组织病理学评价

[0499] 改良Riley指数

[0500] 改良Riley指数是考虑了六种特征[急性炎性细胞浸润(固有层中的中性粒细胞)、隐窝脓肿、粘蛋白耗竭、表面上皮完整性、慢性炎性细胞浸润(固有层中的圆形细胞)和隐窝结构不规则性]的组织病理学评分系统,其各自以0-3的量表分级,较高的评分指示更严重

的组织病理学。

[0501] Geboes评分

[0502] Geboes评分是利用6-点分级系统(0-5)以基于结构改变、慢性炎性浸润、固有层中心粒细胞和嗜酸性细胞、上皮中的中性粒细胞、隐窝破坏及溃烂和溃疡测量疾病活动性的组织病理学评分系统。较高的分级指示更严重的疾病活动性。

[0503] Robarts组织病理学指数

[0504] Robarts组织病理学指数(RHI)总评分范围为0(无疾病活动性)至33(严重疾病活动性)。RHI可以计算为:

[0505] $RHI = 1 \times \text{慢性炎性浸润水平 (4个水平)} +$

[0506] $2 \times \text{固有层中心粒细胞 (4个水平)} +$

[0507] $3 \times \text{上皮中的中性粒细胞 (4个水平)} +$

[0508] $5 \times \text{溃烂或溃疡 (组合Geboes 5.1和5.2后的4个水平)};$

[0509] 其中

[0510] 慢性炎性浸润

[0511] 0=无增加

[0512] 1=轻微但明确的增加

[0513] 2=中度增加

[0514] 3=明显增加

[0515] 固有层中性粒细胞

[0516] 0=无

[0517] 1=轻微但明确的增加

[0518] 2=中度增加

[0519] 3=明显增加

[0520] 上皮中的中性粒细胞

[0521] 0=无

[0522] 1=牵涉<5%的隐窝

[0523] 2=牵涉<50%的隐窝

[0524] 3=牵涉>50%的隐窝

[0525] 溃烂或溃疡

[0526] 0=无溃烂、溃疡或肉芽组织

[0527] 1=恢复的上皮+邻近的炎症

[0528] 1=可能的溃烂-局部剥离的

[0529] 2=明确的溃烂

[0530] 3=溃疡或肉芽组织

[0531] 临床评价

[0532] Mayo评分

[0533] Mayo评分用于评估疾病活动性。Mayo评分系统是由4个疾病变量组成的复合指数(各自以0-3的量表评分,较高的评分指示较高的频率或严重性):大便频率、直肠出血、内窥镜检查的发现和医生整体评价(PGA)。这三项用于计算部分Mayo评分。包括内窥镜Mayo子分

量用于计算完整Mayo评分。部分和总Mayo评分通过IVRS自动计算且使得对于研究者和赞助者可得。

[0534] Mayo评分范围为0-12点且利用所有4个疾病变量,较高的评分指示更严重的疾病。内窥镜子分数仅包括0-3的内窥镜量表。部分Mayo评分包括所有成分(直肠出血、大便频率、医生总体评价),除了内窥镜子分数。

[0535] Mayo评分系统在研究者的会议或其它论坛上作为使研究人员之间的分级标准化的方法被审查和与研究人员讨论。

[0536] 对于大便频率成分,0的评分=参与者的正常大便次数,1=超过正常的一或两次大便,2=超过正常的三或四次大便,3=超过正常的五次或更多次大便。

[0537] 对于直肠出血成分,0=大便中未观察到血,1=对于少于一半的每日排便具有大便血丝,2=对于大多数每日排便具有明显大便血,3=伴随排便的单独血液。

[0538] PGA评分为0=正常,1=轻度疾病,2=中度疾病,3=重度疾病。

[0539] 两项患者相关后果(PRO)

[0540] 两项PRO是使用来自日记记录的直肠出血和大便频率的成分作为另外的功效评价的复合评分。

[0541] 用于Mayo评分的日记记录的时机

[0542] 日记记录的时机取决于进行内窥镜检查的时间。对于其中未进行内窥镜检查的访问(治疗期第8、15、-29、43、57和71天),参与者紧接在各研究访问之前至少5天完成日记记录。

[0543] 对于进行基线内窥镜检查的访问(治疗期第1和85天),参与者在紧接在内窥镜检查的准备日之前至少连续5天完成日记记录。内窥镜检查必须在临床评价之前和在给药之前的3天内进行(排除肠准备和内窥镜手术日)。

[0544] 探索性功效评价

[0545] 内窥镜检查 and 临床评价

[0546] 改良Baron评分、临床和组织学评价用于评价内窥镜、临床和组织学缓解。

[0547] 结肠粘膜活检样品收集

[0548] 对于部分B中的所有参与者,活组织检查在作为研究的部分所需的内窥镜检查期间或在第85天之前的提前终止时进行。在内窥镜回缩过程中30cm远端的最严重影响部位处5-6个样品的活组织检查在每次内窥镜检查时进行。如果最受影响的区域是溃疡的,样品应当从溃疡的边缘获得。在不存在任何可见的UC特征性的病变的情况下,2个样品应当从内窥镜回缩时10cm的区域收集。另外,在基线访问时,来自未受影响区域(如果在内窥镜回缩过程中30cm内存在)的2个活检样品应当如下所述对于每个参与者获得。一至两个活检样本应当置于提供用于研究的各容器中。福尔马林固定的瓶子用10%中性缓冲福尔马林预填充且RNA later瓶用RNA later溶液预填充。

[0549] 药代动力学

[0550] BMS-986184的药代动力学从血清浓度vs时间数据获得。以下药代动力学参数在用于SAD和MAD两者的健康参与者中评价:

[0551]

C _{max}	最大观察血清浓度
T _{max}	最大观察血清浓度的时间

T-HALF	终末期半衰期
CLT	总身体清除率 (仅IV)
CLT/F	表观身体清除率 (仅SC)

[0552] 以下药代动力学参数在用于部分A1SAD的健康参与者中评价。

AUC(0-T)	从时间零到最后可定量浓度的时间的血清浓度-时间曲线的曲线下面积
AUC(INF)	从时间零外推到无限时间的血清浓度-时间曲线的曲线下面积
C _{14d}	给药后 336 小时(14 天)的观察血清浓度
V _z	终末期分布体积(仅 IV)
V _z /F	终末期分布体积(仅 SC)
V _{ss}	稳态分布体积(仅 IV)
MRT	平均保留时间(仅 IV)

[0554] 以下药代动力学参数在用于部分A2MAD的健康参与者中评价。

AUC(TAU)	给药期间内血清浓度-时间曲线的曲线下面积
C _{tau}	在给药期间结束时的观察血清浓度
T-HALF	终末期半衰期(仅在最后给药后)
CLT	总身体清除率(仅 IV)
CLT/F	表观身体清除率(仅 SC)

AI_AUC	AUC 累积指数
C _{ss} -avg	给药期间的平均浓度
T-HALF _{eff} _AUC	有效半衰期
C _{trough}	观察的波谷浓度

[0557] 以下药代动力学参数在用于部分B POM的UC患者中评价。

C _{trough}	观察的波谷浓度
---------------------	---------

[0559] 个体参与者药代动力学参数值通过验证的药代动力学分析程序按照非区室方法获得。实际的时间用于该分析。

[0560] 表17: 用于BMS-986184的药代动力学采样安排-SAD (部分A1)

[0561]

样品采集 的研究日	事件	时间(相对于 BMS-986184 剂量) 小时:分钟	用于血清的 BMS-986184 血 液样品	用于免疫原性的 BMS-986184 血 液样品
1	给药前	00:00	X	X
1		00:30	X	
1	EOI ^a	01:00	X	
1		02:00	X	
1		06:00	X	
1		12:00	X	
2		24:00	X	
3		48:00	X	
4		72:00	X	
6		120:00	X	
8		168:00	X	
11		240:00	X	
15		336:00	X	X
22		504:00	X	
29		672:00	X	X
43		1008:00	X	X
57		1344:00	X	X

[0562] ^a EOI = 输液结束。这一样品应当在停止输液前 (优选在输液结束前2分钟内) 即时获取。如果输液结束延迟到超出正常输液期间, 这一样品的采集也应当相应地延迟。

[0563] 表18: 用于BMS-986184的药代动力学采样安排-MAD (部分A2)

样品采集的 研究日	事件	时间(相对于 BMS-986184 剂量) 小时:分钟	用于血清的 BMS-986184 血 液样品	用于免疫原性 的 BMS-986184 血液样品
1	给药前	00:00	X	X
1		00:30	X	
1	EOI ^a	01:00	X	
1		02:00	X	
1		06:00	X	
1		12:00	X	
2		24:00	X	
3		48:00	X	
4		72:00	X	
6		120:00	X	
8		168:00	X	
11		240:00	X	
15	给药前	00:00	X	X
29	给药前	00:00	X	X
43	给药前	00:00	X	X
43		00:30	X	
43	EOI ^a	1:00	X	
43		2:00	X	
43		6:00	X	
43		12:00	X	
44		24:00	X	
45		48:00	X	
46		72:00	X	
48		120:00	X	
50		168:00	X	
57		336:00	X	
64		504:00	X	
71		672:00	X	X
85		1008:00	X	
99		1344:00	X	X

[0566] ^a EOI = 输液结束。这一样品对于在IV施用后的参与者应当停止输液前(优选在输液结束前2分钟内)即时获取。如果输液结束延迟到超出正常输液期间,这一样品的采集也应当相应地延迟。

[0567] 表19: 用于BMS-986184的药代动力学采样安排-POM(部分B)

[0568]

样品采集 的研究日	事件	时间(相对于 BMS-986184 剂量) 小时:分钟	用于血清的 BMS-986184 血 液样品	用于免疫原性 的 BMS-986184 血液样品
1	给药前	00:00	X	X
1	EOI ^a	01:00	X	
1		06:00	X	
8		168:00	X	
15	给药前	00:00	X	X
29	给药前	00:00	X	X
43	给药前	00:00	X	X
57	给药前	00:00	X	
71	给药前	00:00	X	X
71	EOI ^a	01:00	X	
71		06:00	X	
85		336:00	X	
99 ^b		672:00	X	X
113 ^b		1008:00	X	
127 ^b		1344:00	X	X
AE ^c			X	X

[0569] ^a EOI=输液结束。这一样品对于IV施用后的参与者应当在停止输液前(优选在输液结束前2分钟内)即时获取。如果输液结束延迟到超出正常输液期间,这一样品的采集也应当相应地延迟。

[0570] ^b这些样品在随访期中采集。

[0571] ^c对于由于不良事件而中断的参与者,样品应当采集。

[0572] 血清样品通过验证的配体结合免疫测定对于BMS-986184进行分析。从接受安慰剂的参与者采集的药代动力学样品不进行分析直到要求确认安慰剂状态。

[0573] 免疫原性评价

[0574] 对于BMS-986184的特定ADA的发生从在计划时间点获得的测量值确定。样品的分析使用验证的免疫测定进行。研究的终点是从药物治疗的开始直到和包括最后剂量的随访期的持续阳性ADA的发生率。

[0575] 以下定义将适用:

[0576] 参与者的ADA状态:

[0577] ●基线ADA阳性参与者:具有基线ADA阳性样品的参与者。

[0578] ●ADA阳性参与者:在限定的观察时间段中治疗开始后的任何时间相对于基线具有至少一个ADA阳性样品的参与者。

[0579] ●ADA阴性参与者:在治疗开始后没有ADA阳性样品的参与者。

[0580] 药效学

[0581] 粪便钙卫蛋白

[0582] 粪便钙卫蛋白是IBD中肠炎症的替代标志物,因为它与肠粒细胞的分泌相关。粪便钙卫蛋白可以作为对治疗的反应的标志物纵向跟踪。

[0583] 高灵敏度CRP (hsCRP)

[0584] hsCRP是炎症的非特异性急性期反应物标志物。hsCRP用作安全实验室且可以作为对治疗的反应的标志物纵向跟踪。

[0585] 生物标志物

[0586] 靶接合生物标志物

[0587] 用于靶接合的血清IP-10水平(总和游离)(部分A&B)

[0588] 在部分A中,抽取血液用于血清游离和总IP-10水平的测量以评价TE。

[0589] 表20:血清TE生物标志物采样安排BMS-986184-SAD(部分A1)

研究日	事件	时间(相对于给药) 小时:分钟	TE 血液样品
1	给药前	00:00	X
1		06:00	X
2		24:00	X
4		72:00	X
8		168:00	X
15		336:00	X
22		504:00	X
29		672:00	X
57		1344:00	X

[0591] 表21:TE生物标志物采样安排BMS-986184-MAD(部分A2)

研究日	事件	时间(相对于给药) 小时:分钟	TE 血液样品
1	给药前	00:00	X
1		06:00	X
2		24:00	X
4		72:00	X
8		168:00	X
15	给药前	00:00	X
29	给药前	00:00	X
43	给药前	00:00	X
44		24:00	X

[0593]

45		48:00	X
46		72:00	X
50		168:00	X
57		336:00	X
64		504:00	X
71		672:00	X
85		1008:00	X
99		1344:00	X

[0594] 在部分B中,血液在表9.8.1.1-3中所示的时间抽取用于测量血清游离和总IP-10水平以评价TE。血液收集和处理的进一步细节将提供到实验室程序手册中的位点。

[0595] 表22:TE生物标志物采样安排BMS-986184-部分B (POM)

[0596]

研究日 ^a	事件	时间(相对于给药) 小时:分钟	TE 血液样品
1	给药前	00:00	X
1		06:00	X
8		168:00	X
15	给药前	00:00	X
29	给药前	00:00	X
43	给药前	00:00	X
57		336:00	X
85		1008:00	X

[0597] 组织靶接合生物标志物 (部分B)

[0598] 结肠活检样品用于游离和总IP-10水平的测量以评价组织TE。

[0599] 药效学生物标志物 (部分B)

[0600] 仅在部分B中,血液在给药前多个时间抽取用于hsCRP的评价。也测量粪便钙卫蛋白。

[0601] 探索性血清/血浆生物标志物 (部分B)

[0602] 仅在部分B中,血液在给药前抽取用于可能与IP-10的中和或有关途径相关的探索性血清生物标志物的评价。探索性血清生物标志物可以包括但不限于其它CXCR3-相关趋化因子(CXCL9/MIG、CXCL11/ITAC)、IL-1(α , β)、IL-6、IL-10、IL-12、G-CSF、MIP-3 β 、IFN- γ 和可能与UC疾病活动性和/或粘膜愈合有关的新标志物。蛋白质组谱型也可以进行以支持对于BMS-986184在溃疡性结肠炎中的活性的理解。

[0603] 免疫细胞表型分型 (部分B)

[0604] 仅在部分B中,血液在给药前抽取用于免疫细胞表型分型,其可以包括但不限于以下标志物: CXCR3、CD3、CD4、CD56、CD16、CD45RA、CCR7。这些结果将用于评价可能作为抗-IP-10治疗的结果发生的药效学改变和/或潜在地鉴定反应的基线预测因子。

[0605] 免疫组织化学 (部分B)

[0606] 福尔马林固定的样品的免疫组织化学可以包括按照标准程序的以下抗原:CD3、CD68、IP-10、Foxp3、细胞角蛋白18、EpCAM、IL17和CXCR3。

[0607] 基团表达谱型

[0608] 全血RNA表达 (部分B)

[0609] 仅在部分B中,血液在给药前抽取。这些样品将提供宽的RNA谱型(微阵列或RNA测序)以鉴别与炎性和/或UC疾病途径、作用机制和对BMS-986184治疗的反应相关的新的药效学和效能生物标志物。此外,这些样品用于检索可预测对于BMS-986184治疗的参与者的效能的基线处基因表达。

[0610] 组织RNA表达 (部分B)

[0611] 随后处理储存在RNA later中的结肠活检样品以分离RNA。这些样品将提供宽的RNA谱型(微阵列或RNA测序)以鉴别与炎性和/或UC疾病途径、作用机制和对BMS-986184治疗的反应相关的新的药效学和效能生物标志物。此外,这些样品用于检索可预测对于BMS-986184治疗的参与者的效能的基线处基因表达。

[0612] 序列表的总结

[0613]

SEQ ID NO	描述	序列
1	VH CDR1 a.a. IP10.1	NNGMH
2	VH CDR2 a.a. IP10.1	VIWFDGMNKFYVDSVKG
3	VH CDR3 a.a. IP10.1	EGDGSgiYYYYGMDV
4	VH a.a. IP10.1	QMQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSNNGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWFDGMNKFYVDSVKGRFTISR DNSKNTLYLEMNSLRAEDTAIYYCAREGDGSgiYYYY GMDVWQGTTVTVSS
5	VH n.t. IP10.1	caaatgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggccagc ctgggaggtc cctgagactc tcctgtacag cgtctggatt caccttcagt aacaatggca tgcactgggt cggccaggct ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggttg atggaatgaa taaattctat gtagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggctatat attactgtgc gagagaaggg gatggtcgg ggatttatta ctactacggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggc accgtctcct ca
6	全长重链 a.a. IP10.1	QMQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSNNGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWFDGMNKFYVDSVKGRFTISR DNSKNTLYLEMNSLRAEDTAIYYCAREGDGSgiYYYY GMDVWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGfYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
7	VL CDR1 a.a. IP10.1	RASQSVSSSYLA
8	VL CDR2 a.a. IP10.1	GASSRAT
9	VL CDR3 a.a. IP10.1	QYQGSSPIFT
10	VL a.a. IP10.1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA W YQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQYQGSSPIFTFGPGTKVDIK

[0614]

11	VL n.t. IP10.1	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttltgt ctccagggga aagagccacc ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag cctgaagatt ttgcagtgtat ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcacttic ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa
12	全长轻链 a.a. IP10.1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
13	VH CDR1 a.a. IP10.44	EYGMH
14	VH CDR2 a.a. IP10.44	VIGFAGLIKGYADSVKG
15	VH CDR3 a.a. IP10.44	EGAGSNIYYYYGMDV
16	VH a.a. IP10.44	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGFAGLIKGYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAGSNIYYYYG MDVWGQGTITVTVSS
17	VH n.t. IP10.44	Caagtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctga gactctcctgtgcagcgtctggattcaccttcagtgcagtatggcatgcactgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttataggggttgcaggactgatta aagggtatgcagactccgtgaaggggcgtttcacatctccagagacaattccaagaa cacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtatattactgt gcgagagaaggcgtggttccaatatttactactactacggtatggacgtctggggcc aagggaccacggtcaccgtctcctca
18	全长重链 a.a. IP10.44	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSEYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGFAGLIKGYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAGSNIYYYY GMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSVSTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
19	VL CDR1 a.a. IP10.44	RASQSVSSSYL
20	VL CDR2 a.a. IP10.44	GASSRAT
21	VL CDR3 a.a. IP10.44	QQYGSSPIFT
22	VL a.a. IP10.44	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
23	VL n.t. IP10.44	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttltgt ctccagggga aagagccacc ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt

[0615]

		tagcctggta ccagcagaaa cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca gacaggttca gtggcagtggt gtcgtggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcaccttc ggccctggga ccaaagtga tatcaaa
24	全长轻链 a.a. IP10.44	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	VH CDR1 a.a. IP10.45	KHGMH
26	VH CDR2 a.a. IP10.45	VIGFAGVIKSYADSVKG
27	VH CDR3 a.a. IP10.45	EGEGSNIYFYYGMDV
28	VH a.a. IP10.45	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSKHGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGFAGVIKSYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGEGSNIYFYY GMDVWGQGTITVTVSS
29	VH n.t. IP10.45	Caagtgcagctggtgagctctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctga gactctctgtacagcgtctggattcaccttcagtaagcatggcatgcactgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtggtggcagttataggggtcgtggagtcatt aatcgtatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaaga acacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtatattactg tgcgagagaaggggaaggctcgaatatttctactatggtatggacgtctggggcc aagggaccacggtcaccgtctctca
30	全长重链 a.a. IP10.45	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSKHGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGFAGVIKSYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGEGSNIYFYY GMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
31	VL CDR1 a.a. IP10.45	RASQSVSSSYLA
32	VL CDR2 a.a. IP10.45	GASSRAT
33	VL CDR3 a.a. IP10.45	QQYGSSPIFT
34	VL a.a. IP10.45	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
35	VL n.t. IP10.45	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac

[0616]

		tgccatccca gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcactttc ggccctggga ccaaagtggga tatcaaa
36	全长轻链 a.a. IP10.45	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
37	VH CDR1 a.a. IP10.46	QYGMH
38	VH CDR2 a.a. IP10.46	VISYGGDIKYYADSVKG
39	VH CDR3 a.a. IP10.46	EGEGSNIYYYYGMDV
40	VH a.a. IP10.46	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSQYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYGGDIKYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGEGSNIYYYY GMDVWGQGTITVTVSS
41	VH n.t. IP10.46	Caagtgcagctggtggagctctggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctga gactctctgtacagcgtctggattcaccttcagtcagtatggcatgcactgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtggtggcagttatcgtatggtggagacatc aaatactatgcagactccgtaaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaaa acacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtatattactg tgcgagagaaggggagggttctaataatataattactactacggtatggacgtctggggc caagggaccacgggtaccgtctctca
42	全长重链 a.a. IP10.46	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSQYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYGGDIKYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGEGSNIYYYY GMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
43	VL CDR1 a.a. IP10.46	RASQSVSSSYLA
44	VL CDR2 a.a. IP10.46	GASSRAT
45	VL CDR3 a.a. IP10.46	QQYGSSPIFT
46	VL a.a. IP10.46	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
47	VL n.t. IP10.46	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc ctctcctgca gggccagtcagtggttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa cctggccagg ctccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tgccatccca gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag

[0617]

		cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcactttc ggccctggga ccaaagtga tatcaaa
48	全长轻链 a.a. IP10.46	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
49	VH CDR1 a.a. IP10.52	DYGMH
50	VH CDR2 a.a. IP10.52	VIGYGGLIKGYADSVKG
51	VH CDR3 a.a. IP10.52	EGAGSSVYYYYGMDV
52	VH a.a. IP10.52	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSDYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGYGGLIKGYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAGSSVYYYY GMDVWGQGTITVTVSS
53	VH n.t. IP10.52	Caagtgcagctggtggagctcggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctga gactctctgtacagcgtcgtgattcacctcagtgactacggcatgactgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatagggtacggcggactgat taaaggatagcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaag aacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtatattact gtgcgagagaaggggcaggttcgagtgtgtattactactacggatggacgtctgggg ccaagggaccacggtcaccgtctcctca
54	全长重链 a.a. IP10.52	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSDYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGYGGLIKGYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAGSSVYYYY GMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPQVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
55	VL CDR1 a.a. IP10.52	RASQSVSSSYLA
56	VL CDR2 a.a. IP10.52	GASSRAT
57	VL CDR3 a.a. IP10.52	QQYGSSPIFT
58	VL a.a. IP10.52	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
59	VL n.t. IP10.52	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccaccctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggtcatcca gacaggttca gtggcagtggt gtcctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcacttc ggccctggga ccaaagtga tatcaaa

[0618]

60	全长轻链 a.a. IP10.52	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
61	VH CDR1 a.a. IP10.53	DYGMH
62	VH CDR2 a.a. IP10.53	VISHNGAIKGYADSVKG
63	VH CDR3 a.a. IP10.53	EGDGSNIYYYYGMDV
64	VH a.a. IP10.53	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISHNGAIKGYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGDGSNIYYYY GMDVWGQGTTVTVSS
65	VH n.t. IP10.53	Caagtgcagctggtggagctctgggggagcgctggtccagcctgggaggtccctga gactctctgtgcagcgtctggattcaccttcagtactatggcatgactgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagtataagccataatggagccatt aaaggttatgctgactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaaga acacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtatattactg tgcgagagaaggcgacgggtcaaacatttattactactacggtatggacgtctggggc caagggaccacgggtcaccgtctcctca
66	全长重链 a.a. IP10.53	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISHNGAIKGYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGDGSNIYYYY GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
67	VL CDR1 a.a. IP10.53	RASQSVSSSYLA
68	VL CDR2 a.a. IP10.53	GASSRAT
69	VL CDR3 a.a. IP10.53	QQYGSSPIFT
70	VL a.a. IP10.53	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
71	VL n.t. IP10.53	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggtg ccagcagaaa cctggccagg ctccaggct cctcatctat ggtgcatcca cgagggccac tggtcatcca gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttactc tcaccatcag cagactggag cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagtatggtg gctcacctat attcacttgc ggccctggga ccaaagtggg tatcaaa
72	全长轻链 a.a. IP10.53	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS

[0619]

		RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
73	VH CDR1 a.a. IP10.43	SYGMH
74	VH CDR2 a.a. IP10.43	VIDFVGDTKYYTDSVKG
75	VH CDR3 a.a. IP10.43	EGAGSNIYYYYGMDV
76	VH a.a. IP10.43	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIDFVGDTKYYTDSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAGSNIYYY YGMDVWGQTTVTVSS
77	VH n.t. IP10.43	Caagtgcagctggtgagctctggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctga gactctctgtacagcgtctggattcaccttcagttcgtatggcatgcactgggtccgc aggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatagattttgtgggagacacta aatactatacagactccgtgaagggccgattcacctatccagagacaattccaagaa cacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtatattactgt gcgagagaaggggctggttcgaacatttattactacggatggagctctggggcc aagggaccacgggtcaccgtctctca
78	全长重链 a.a. IP10.43	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIDFVGDTKYYTDSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAGSNIYYY YGMDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
79	VL CDR1 a.a. IP10.43	RASQSVSSSLA
80	VL CDR2 a.a. IP10.43	GASSRAT
81	VL CDR3 a.a. IP10.43	QQYGSSPIFT
82	VL a.a. IP10.43	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
83	VL n.t. IP10.43	Gaaattgtgtgacgcagctctccaggcacctgtcttctccaggggaaagagcca ccctctctgcagggcagtcagagtgttagcagcagccatttagcctggtaccagca gaaacctggccaggtcccaggtcctcatctatggtgcatccagcagggccactgg catccagacaggttcagtggcagtggtctgggacagactcactctcaccatcagc agactggagcctgaagattttgcagtgattactgtcagcagtatggtagctcacctata ttcactttcggccctgggaccaaagtggatatcaaa
84	全长轻链 a.a. IP10.43	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0620]

85	VH CDR1 a.a. IP10.47	THGMH
86	VH CDR2 a.a. IP10.47	VIGFGGLIKSYADSVKG
87	VH CDR3 a.a. IP10.47	EGDGSSLYFYFGMDV
88	VH a.a. IP10.47	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTHGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGFGGLIKSYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGDGSSLY FYYGMDVWGQGTTVTVSS
89	VH n.t. IP10.47	Caagtgcagctggtagtctgggggaggcgtgggtccagcctgggaggtccctga gactctctgtgcagcgtctggattcaccttcagtacccatggcatgcactgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttataggctttggaggactgatt aatcctatgcagactccgtgaagggccgattcacctctccagagacaattccaaga acacgctgtatctcaaatgaacagcctgagagccgaggacagcgtgtatattactg tgcgagagaaggtgacgggtccagcctttatitttactacggtagtgacgtctggggcc aagggaccacgggtcaccgtctctca
90	全长重链 a.a. IP10.47	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTHGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGFGGLIKSYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGDGSSLYFYY GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
91	VL CDR1 a.a. IP10.47	RASQSVSSSYLA
92	VL CDR2 a.a. IP10.47	GASSRAT
93	VL CDR3 a.a. IP10.47	QQYGSSPIFT
94	VL a.a. IP10.47	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
95	VL n.t. IP10.47	Gaaattgtgtgacgcagctccaggcacctgtcttctccaggggaaagagcca ccctctctgcagggccagtcagagtgttagcagcagctatttagcctggtagcagca gaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatgggtgcatccagcagggccactgg catccagacaggttcagtgagcagtggtctgggacagacttcactctcaccatcagc agactggagcctgaagatttgcagtgattactgtcagcagtagtgtagctcacctata ttcactttcggccctgggaccaaagtggatatcaaa
96	全长轻链 a.a. IP10.47	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
97	VH CDR1 a.a. IP10.48	NYGMH
98	VH CDR2 a.a. IP10.48	VIDFAGINKYYADSVKG
99	VH CDR3 a.a. IP10.48	EGEGSNIYFFYGMMDV
100	VH a.a. IP10.48	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW

[0621]

		VRQAPGKGLEWVAVIDFAGINKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGEGSNIYFFYG MDVWGQGTITVTVSS
101	VH n.t. IP10.48	Caagtgcagctggtagctcggggaggcgtggccagcctgggaggtccctga gactctcctgtgcagcgtcggattcacctcagtaactatggcatgcactgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatagatttgcgggaatcaat aaatactatgcagactccgtgaaggccgattcacatctccagagacaattccaaga acacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtatattactg tgcgagagaaggagaagggtcaaatatttatttcttttacggtatggacgtctggggcca agggaccacggtcaccgtctcctca
102	全长重链 a.a. IP10.48	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIDFAGINKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGEGSNIYFFYG MDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
103	VL CDR1 a.a. IP10.48	RASQSVSSSYLA
104	VL CDR2 a.a. IP10.48	GASSRAT
105	VL CDR3 a.a. IP10.48	QQYGSSPIFT
106	VL a.a. IP10.48	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
107	VL n.t. IP10.48	Gaaattgtgtgacgcagctcaccagcaccctgtcttctcaggggaaagagcca ccctcctcctgcaggccagtcagagtgtagcagcagctattagcctggtagcagca gaaacctggccaggctccaggctcctcatctatggtgcatccagcagggccactgg catccagacaggttcagtgagcagtggtctgggacagacttactctcaccatcagc agactggagcctgaagatttgcagtgattactgtcagcagtagtgtagctcacata ttcactttcggccctgggaccaaagtgatataaaa
108	全长轻链 a.a. IP10.48	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
109	VH CDR1 a.a. IP10.49	QSGMH
110	VH CDR2 a.a. IP10.49	VIGFGGLIKSYADSVKG
111	VH CDR3 a.a. IP10.49	EGDGSGLIYYYYGMDV
112	VH a.a. IP10.49	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSQSGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGFGGLIKSYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGDGSGIY YYYYGMDVWGQGTITVTVSS
113	VH n.t. IP10.49	Caagtgcagctggtagctcggggaggcgtggccagcctgggaggtccctga

[0622]

		gactctcctgtacagcgtctggattcaccttcagtcagagtgatggcatgcactgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatagggttggcggactgatt aaaagctatgcagactccgtgaaggccgattcaccatctccagagacaattccaag aacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtatattact gtgcgagagaaggggagtggttcgggatttattactactacgggtatggacgtctgggg ccaagggaccacgggtcaccgtctcctca
114	全长重链 a.a. IP10.49	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSQSGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGFGGLIKSYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGDGSGIYYYY GMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
115	VL CDR1 a.a. IP10.49	RASQSVSSSYLA
116	VL CDR2 a.a. IP10.49	GASSRAT
117	VL CDR3 a.a. IP10.49	QQYGSSPIFT
118	VL a.a. IP10.49	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
119	VL n.t. IP10.49	Gaaattgtgtgacgcagtcctcaggcacctgtcttctcaggggaaagagcca ccctctcctgcaggccagtcagagtgtagcagcagctatttagcctggtagcagca gaaacctggccaggctccaggctcctcatctatggtagcagcagggccactgg catccagacaggttcagtgagcagtggtctgggacagacttcactctcaccatcagc agactggagcctgaagattttgcagtgattactgtcagcagtatggtagctcacata ttcactttcggccctgggaccaaaagtggatatcaaa
120	全长轻链 a.a. IP10.49	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
121	VH CDR1 a.a. IP10.50	RFGMH
122	VH CDR2 a.a. IP10.50	VIGYAGDNKYYADSVKG
123	VH CDR3 a.a. IP10.50	EGAGSNIYYYYGMDV
124	VH a.a. IP10.50	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGYAGDNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAGSNIYYY YGMDVWGQGTITVTVSS
125	VH n.t. IP10.50	Caagtgcagctgggtgagctcgggggaggcgtgggtccagcctgggaggtccctga gactctcctgtgcagcgtctggattcaccttcagtcgattcggcatgcactgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatagggtacgcgggagaca ataaatattatgcagactccgtgaaggccgattcaccatctccagagacaattccaag aacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtatattact

[0623]

		gtgcgagagaaggggcagggtcgaatatattactactacggtatggacgtctgggg ccaagggaccacggtcaccgtctcctca
126	全长重链 a.a. IP10.50	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGYAGDNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAGSNIYYY YGMDEVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
127	VL CDR1 a.a. IP10.50	RASQSVSSSYLA
128	VL CDR2 a.a. IP10.50	GASSRAT
129	VL CDR3 a.a. IP10.50	QQYGSSPIFT
130	VL a.a. IP10.50	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
131	VL n.t. IP10.50	Gaaattgtgtgacgcagctccaggcacctgtcttctccaggggaaagagcca ccctctctgcagggccagtcagagtgtagcagcagctattagcctggtagcagca gaaacctggccaggctccaggctcctcatctatggtagcagcagggccactgg catccagacaggttcagtgagcagtggtctgggacagacttcactctcaccatcagc agactggagcctgaagatttgcagtgattactgtcagcagtatggtagctcacata ttcacttccggccctgggaccaaagtggatatcaaa
132	全长轻链 a.a. IP10.50	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
133	VH CDR1 a.a. IP10.51	DYGMH
134	VH CDR2 a.a. IP10.51	VIGYGGLIKGYADSVKG
135	VH CDR3 a.a. IP10.51	EGAGSSIIYYYYGMDV
136	VH a.a. IP10.51	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSDYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGYGGLIKGYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAGSSII YYYYGMDVWGQTTVTVSS
137	VH n.t. IP10.51	Caagtgcagctggtagtctgggggagggcgtggtagcctgggaggtccctga gactctctgtacagcatctggattcaccttcagtactacggcatgactgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatagggtacggcggactgat taaaggatatgcagactccgtgaaggggccgattcacatctccagagacaattccaag aacacgctgtatctgaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtatattact gtgcgagagaaggggcagggtcaggtatataattactactacggtatggacgtctgggg ccaagggaccacggtcaccgtctcctca
138	全长重链 a.a. IP10.51	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSDYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIGYGGLIKGYADSVKGRFTISR

[0624]

		NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGAGSSIIYYY GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
139	VL CDR1 a.a. IP10.51	RASQSVSSSYLA
140	VL CDR2 a.a. IP10.51	GASSRAT
141	VL CDR3 a.a. IP10.51	QQYGSSPIFT
142	VL a.a. IP10.51	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
143	VL n.t. IP10.51	Gaaattgtgtgacgcagctccaggcacctgtcttctccagggaaagagcca ccctctcctgcaggccagtcagagtgtagcagcagctatttagcctggtagcagca gaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatggtagcagcagggccagctgg catccagacaggttcagtggtggtctgggacagactcactctcaccatcagc agactggagcctgaagatttgcagtgattactgtcagcagtagtgtagctcacctata ttcacttccggccctgggaccaaagtggatatcaaa
144	全长轻链 a.a. IP10.51	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
145	VH CDR1 a.a. IP10.54	QYGMH
146	VH CDR2 a.a. IP10.54	VISYGGDIKYYADSVKG
147	VH CDR3 a.a. IP10.54	EGEGSNIYYYYGMDV
148	VH a.a. IP10.54	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSQYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYGGDIKYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLEMNSLRAEDTAIYYCAREGECSNIYYYYG MDVWGQGTTVTVSS
149	VH n.t. IP10.54	Caagtgcagctggtggagctctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtcctga gactctcctgtacagcgtctggattcaccttcagtcagtagtgcatgactgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtggtggcagttatctgtatggtggagacatc aaatactatgcagactccgtaaaggccgattcaccatctccagagacaattcaaaa acacgctgtatctggaatgaacagcctgagagccgaggacacggctatatattactg tgcgagagaaggggagggttctaataatattactactacggtagtgacgtctggggc caaggggaccacgggtcaccgtctcctca
150	全长重链 a.a. IP10.54	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSQYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYGGDIKYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLEMNSLRAEDTAIYYCAREGECSNIYYYYG MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR

[0625]

		VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
151	VL CDR1 a.a. IP10.54	RASQSVSSSYLA
152	VL CDR2 a.a. IP10.54	GASSRAT
153	VL CDR3 a.a. IP10.54	QQYGSSPIFT
154	VL a.a. IP10.54	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIK
155	VL n.t. IP10.54	Gaaattgtgtgacgcagctctccaggcaccctgtcttctccaggggaaagagcca ccctctctgcagggccagtcagagtgtagcagcagctatttagcctggtagcagca gaaacctggccaggtcccaggtctctcatctatggtagcagcagggccactgg catcccagacaggttcagtgagtggtctgggacagacttcactctaccatcagc agactggagcctgaagatttgcagtgattactgtcagcagtaggttagctcacctata ttcactttcggccctgggaccaaagtggatatcaaa
156	全长轻链 a.a. IP10.54	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPIFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
157	人 IP-10 a.a.	Genbank Acc. No. NP_001556
158	人 CXCR3 a.a.	Genbank Acc. No. NP_001495
159	恒河猴 IP-10 a.a.	Genbank Acc. No. AAK95955
160	小鼠 IP-10	Genbank Acc. No. NP_067249
161	人 MIG a.a.	Genbank Acc. No. NP_002407
162	人 ITAC a.a.a	Genbank Acc. No. NP_005400
163	表位肽 1	SISNQP
164	表位肽 2	VNPRSLEKL
165	表位肽 3	IIPASQFCPRVEIIA
166	VH a.a. 共有全 Abs (非-IP10.1 残基加下 划线)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC(T,A)ASGFTFS (S,E,K,Q,T,N,R,D)(Y,H,S,F)GMHWVRQAPGKGLEWVA VI(D,G,S)(F,Y,H)(V,A,G,N)G(D,L,V,I,A)(T,I,N)K(Y,G,S)Y (T,A)DSVKGRFTISRDN SKNTLYL(Q,E)MNSLRAEDTA(V,I)YYCAREG(A,E,D)GS(N,S,G)(I,L,V)Y(Y,F)(Y,F)YGM DVWGQGTTTVTVSS
167	VH a.a. 共有 Abs IP10.44, IP10.45, IP10.46, IP10.52 和 IP10.53 (with non-IP10.1 残基加下 划线)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC(T,A)ASGFTFS (E,K,Q, D) (Y,H) GMHWVRQAPGKGLEWVAVI (G,S)(F,Y,H)(A,G,N)G(D,L,V,A)IK(Y,G,S)YADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTA VYYCAREG(A,E)GS(N,S)(I,V)Y(Y,F)YYGMDVWGQGTTTVTVSS
168	VH a.a. 共有 Abs IP10.44 和 IP10.52 (非	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC(T,A)ASGFTFS (E,D)YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIG(F,Y)(A,G)GLIK
[0626]	-IP10.1 残基加下 划线)	GYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTA VY YCAREGAGS(N,S)(I,V)YYYYGMDVWGQGTTTVTVSS

[0627] 等同

[0628] 本领域技术人员将认识到,或者仅仅使用常规实验就能够确定,在此处描述的本

发明具体实施方式的很多等同方案。这样的等同方案意图包括在下面的权利要求书中。

序列表

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB
SRINIVASAN, Mohan, et al.

<120> IP-10 抗体及其用途

<130> MXI-541PC

<140> PCT/US2016/064140

<141> 2016-11-30

<150> US 62/374,622

<151> 2016-08-12

<150> US 62/261,210

<151> 2015-11-30

<160> 168

<170> PatentIn version 3.5

[0001]

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10.1

<400> 1

Asn Asn Gly Met His

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10.1

<400> 2

Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.1

<400> 3

[0002] Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 4

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH a. a. IP10.1

<400> 4

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Asn
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

[0003]

<210> 5

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH n. t. IP10.1

<400> 5

caaatgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cgtctggatt caccttcagt aacaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtttg atggaatgaa taaattctat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggctatat attactgtgc gagagaagg 300

gatggttcgg ggatttatta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 6

<211> 454

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: 全长重链 a. a. IP10.1

<400> 6

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Asn
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0004]

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Met Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	
	130						135					140					
	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	
	145					150				155					160		
	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	
					165					170					175		
	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	
				180					185					190			
	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	
		195						200					205				
[0005]	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	
	210						215					220					
	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	
	225					230					235				240		
	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
					245					250					255		
	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
			260						265					270			
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
		275						280					285				
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	
	290						295					300					

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

[0006]

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10.1

<400> 7

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10.1

<400> 8

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

[0007]

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10.1

<400> 9

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr

1 5 10

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL a. a. IP10.1

<400> 10

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

[0008]

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 11

<211> 327

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL n. t. IP10.1

<400> 11

gaaattgtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta getcacctat attcactttc 300
ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa 327

<210> 12
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: 全长轻链 a. a. IP10.1

<400> 12

[0009] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

[0010]

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10. 44

<400> 13

Glu Tyr Gly Met His
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10.44

<400> 14

Val Ile Gly Phe Ala Gly Leu Ile Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

[0011] <210> 15
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.44

<400> 15

Glu Gly Ala Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 16
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH a. a. IP10.44

<400> 16

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Gly Phe Ala Gly Leu Ile Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0012]

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH n. t. IP10.44

<400> 17

caagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggct cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt gagtatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atagggtttg ctggactgat taaagggtat 180
gcagactccg tgaagggccg tttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaaggc 300
gctggttcca atatttacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 18

<211> 454

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：全长重链 a. a. IP10. 44

<400> 18

[0013] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Gly Phe Ala Gly Leu Ile Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

	Ala Arg Glu Gly Ala Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp	
	100	105 110
	Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys	
	115	120 125
	Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly	
	130	135 140
	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro	
	145	150 155 160
	Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr	
	165	170 175
[0014]	Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val	
	180	185 190
	Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn	
	195	200 205
	Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro	
	210	215 220
	Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu	
	225	230 235 240
	Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp	
	245	250 255
	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp	
	260	265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

[0015] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10.44

<400> 19

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu
1 5 10

[0016] <210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10.44

<400> 20

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10.44

<400> 21

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr
1 5 10

<210> 22

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL a. a. IP10. 44

<400> 22

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

[0017]

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 23

<211> 327

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL n. t. IP10. 44

<400> 23

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcactttc 300

ggccctggga ccaaagtga tatcaaa 327

[0018]

<210> 24

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: 全长轻链 a. a. IP10. 44

<400> 24

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1			5					10					15		

Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
			20					25					30		

Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu
			35				40					45			

Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
			50			55					60				

	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu
	65					70					75					80
	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro
					85					90					95	
	Ile	Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val
					100					105					110	
	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys
					115				120					125		
	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg
		130						135					140			
[0019]	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn
	145					150					155					160
	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser
					165					170					175	
	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys
					180					185				190		
	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr
					195				200					205		
	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys								
		210						215								
	<210>	25														
	<211>	5														

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10.45

<400> 25

Lys His Gly Met His

1 5

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10.45

[0020]

<400> 26

Val Ile Gly Phe Ala Gly Val Ile Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.45

<400> 27

Glu Gly Glu Gly Ser Asn Ile Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 28
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH a. a. IP10. 45

<400> 28

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys His
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0021]

Ala Val Ile Gly Phe Ala Gly Val Ile Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Gly Ser Asn Ile Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH n. t. IP10.45

<400> 29

caagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cgtctggatt caccttcagt aagcatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atagggttcg ctggagtcac taaatcgtat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaaggg 300

gaaggctcga atattttatt ctactatgggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

[0022]

<210> 30

<211> 454

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: 全长重链 a. a. IP10.45

<400> 30

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys His

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

	Ala Val Ile Gly Phe Ala Gly Val Ile Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val	
	50 55 60	
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
	65 70 75 80	
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
	Ala Arg Glu Gly Glu Gly Ser Asn Ile Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp	
	100 105 110	
	Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys	
	115 120 125	
[0023]	Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly	
	130 135 140	
	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro	
	145 150 155 160	
	Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr	
	165 170 175	
	Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val	
	180 185 190	
	Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn	
	195 200 205	
	Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro	
	210 215 220	

	Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu	
	225	230 235 240
	Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp	
		245 250 255
	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp	
		260 265 270
	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly	
		275 280 285
	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn	
		290 295 300
[0024]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp	
	305	310 315 320
	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro	
		325 330 335
	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu	
		340 345 350
	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn	
		355 360 365
	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	
		370 375 380
	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	
	385	390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 31
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

[0025]

<220>
<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10.45

<400> 31

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10.45

<400> 32

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 33
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10.45

<400> 33

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr
 1 5 10

<210> 34
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成: VL a. a. IP10.45

[0026]

<400> 34

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 35
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL n. t. IP10.45

<400> 35
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120
[0027] cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gtcacctat attcactttc 300
ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa 327

<210> 36
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: 全长轻链 a. a. IP10.45

<400> 36

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser	
	20 25 30	
	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
	35 40 45	
	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
	50 55 60	
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
	65 70 75 80	
	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro	
	85 90 95	
[0028]	Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val	
	100 105 110	
	Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys	
	115 120 125	
	Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg	
	130 135 140	
	Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn	
	145 150 155 160	
	Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser	
	165 170 175	
	Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys	
	180 185 190	

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10. 46

<400> 37

Gln Tyr Gly Met His
1 5

[0029]

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10. 46

<400> 38

Val Ile Ser Tyr Gly Gly Asp Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.46

<400> 39

Glu Gly Glu Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 40

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH a. a. IP10.46

<400> 40

[0030] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Gly Gly Asp Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 41
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成: VH n. t. IP10. 46

<400> 41
 caagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cgtctggatt caccttcagt cagtatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg gtggagacat caaatactat 180
 gcagactccg taaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaaggg 300
 gagggttcta atatatatta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 42
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成: 全长重链 a. a. IP10. 46

<400> 42

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

[0031]

	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Gln	Tyr	
				20					25					30			
	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35					40					45				
	Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Asp	Ile	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
		50					55					60					
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
	65					70					75					80	
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85						90					95		
[0032]	Ala	Arg	Glu	Gly	Glu	Gly	Ser	Asn	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	
				100					105					110			
	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	
			115					120					125				
	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	
		130					135					140					
	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	
	145					150				155					160		
	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	
				165					170						175		
	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	
				180					185					190			

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

[0034] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10.46

<400> 43

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10.46

<400> 44

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10.46

<400> 45

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr

1 5 10

[0035]

<210> 46

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL a. a. IP10.46

<400> 46

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 47
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

[0036]

<220>
<223> 合成: VL n. t. IP10.46

<400> 47
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gatttactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtta ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcactttc 300
ggccctggga ccaaagtga tatcaaa 327

<210> 48
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：全长轻链 a. a. IP10. 46

<400> 48

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

[0037] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0038]

<220>
<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10. 52

<400> 49

Asp Tyr Gly Met His
1 5

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10. 52

<400> 50

Val Ile Gly Tyr Gly Gly Leu Ile Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 51

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.52

<400> 51

Glu	Gly	Ala	Gly	Ser	Ser	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
1				5					10					15

<210> 52

<211> 124

<212> PRT

[0039]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH a. a. IP10.52

<400> 52

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10						15

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr
			20						25					30	

Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40						45		

Ala	Val	Ile	Gly	Tyr	Gly	Gly	Leu	Ile	Lys	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
		50					55				60				

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Ser Ser Val Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 53
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

[0040]

<220>
<223> 合成: VH n. t. IP10.52

<400> 53
caagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cgtctggatt caccttcagt gactacggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atagggtacg gcggactgat taaaggatat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaaggg 300
gcaggttcga gtgtgtatta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 54
<211> 454

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：全长重链 a. a. IP10.52

<400> 54

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0041] Ala Val Ile Gly Tyr Gly Gly Leu Ile Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Ser Ser Val Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro	
	145	150 155 160
	Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr	
		165 170 175
	Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val	
		180 185 190
	Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn	
		195 200 205
	Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro	
		210 215 220
[0042]	Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu	
	225	230 235 240
	Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp	
		245 250 255
	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp	
		260 265 270
	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly	
		275 280 285
	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn	
		290 295 300
	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp	
	305	310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

[0043] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 55

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10.52

<400> 55

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10.52

<400> 56

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

[0044]

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10.52

<400> 57

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr
1 5 10

<210> 58

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL a. a. IP10.52

<400> 58

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

[0045]

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 59

<211> 327

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL n. t. IP10. 52

<400> 59

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcactttc 300

ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa 327

<210> 60

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：全长轻链 a. a. IP10.52

<400> 60

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0046] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

[0047]

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10.53

<400> 61

Asp Tyr Gly Met His
1 5

<210> 62

<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10.53

<400> 62

Val	Ile	Ser	His	Asn	Gly	Ala	Ile	Lys	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 63
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0048]

<220>
<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.53

<400> 63

Glu	Gly	Asp	Gly	Ser	Asn	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
1				5					10					15

<210> 64
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH a. a. IP10.53

<400> 64

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser His Asn Gly Ala Ile Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

[0049]

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 65

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH n. t. IP10. 53

<400> 65

caagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt gactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataagccata atggagccat taaaggttat 180

gctgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaaggc 300
gacggttcaa acatttatta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 66

<211> 454

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：全长重链 a. a. IP10. 53

<400> 66

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

[0050] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser His Asn Gly Ala Ile Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

[0051] Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	
	290						295					300					
	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	
	305				310						315					320	
	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	
				325						330					335		
	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
			340						345					350			
	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	
		355						360					365				
[0052]	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
	370						375					380					
	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	
	385					390					395					400	
	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	
				405						410					415		
	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	
				420					425					430			
	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	
		435						440					445				
	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
	450																

<210> 67
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10.53

<400> 67

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0053] <220>
<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10.53

<400> 68

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10.53

<400> 69

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr
1 5 10

<210> 70
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL a. a. IP10.53

<400> 70

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

[0054]

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 71
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL n. t. IP10. 53

<400> 71

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcactttc 300

ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa 327

<210> 72

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

[0055]

<220>

<223> 合成: 全长轻链 a. a. IP10. 53

<400> 72

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

[0056] Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10.43

<400> 73

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10.43

<400> 74

Val Ile Asp Phe Val Gly Asp Thr Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

[0057]

Gly

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.43

<400> 75

Glu Gly Ala Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 76

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH a. a. IP10.43

<400> 76

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Asp Phe Val Gly Asp Thr Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

[0058] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 77

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH n. t. IP10.43

<400> 77

caagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cgtctggatt caccttcagt tcgtatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atagattttg tgggagacac taaatactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaaggg 300

gctggttcga acatttatta ttactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 78

<211> 454

<212> PRT

[0059]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: 全长重链 a. a. IP10.43

<400> 78

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Asp Phe Val Gly Asp Thr Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
	65					70					75				80	
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85						90				95		
	Ala	Arg	Glu	Gly	Ala	Gly	Ser	Asn	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp
				100					105					110		
	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
			115					120						125		
	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly
		130					135					140				
[0060]	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro
	145					150					155				160	
	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr
					165					170					175	
	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val
				180						185				190		
	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn
			195					200					205			
	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro
		210					215					220				
	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu
	225					230					235				240	

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 79
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10. 43

<400> 79

[0062]

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser His Leu Ala
1 5 10

<210> 80
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10. 43

<400> 80

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10.43

<400> 81

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr

1 5 10

<210> 82

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL a. a. IP10.43

<400> 82

[0063] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 83
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL n. t. IP10.43

<400> 83
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagccatt tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
[0064] cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gtcacctat attcactttc 300
ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa 327

<210> 84
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: 全长轻链 a. a. IP10.43

<400> 84

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

	His	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	
		35						40					45				
	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	
		50					55					60					
	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	
	65					70					75					80	
	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	
					85					90					95		
	Ile	Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	
					100				105					110			
[0065]	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	
					115				120				125				
	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	
		130						135					140				
	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	
	145					150					155					160	
	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	
					165					170					175		
	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	
					180					185					190		
	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	
					195				200					205			

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 85

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10.47

<400> 85

Thr His Gly Met His
1 5

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

[0066] <213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10.47

<400> 86

Val Ile Gly Phe Gly Gly Leu Ile Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.47

<400> 87

Glu Gly Asp Gly Ser Ser Leu Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 88

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH a. a. IP10.47

<400> 88

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

[0067]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr His
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Gly Phe Gly Gly Leu Ile Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Ser Leu Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 89
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH n. t. IP10. 47

<400> 89
caagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acccatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atagctttg gaggactgat taaatcctat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[0068] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaaggt 300
gacggttcca gcctttatct ttactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 90
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: 全长重链 a. a. IP10. 47

<400> 90

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr His
20 25 30

	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
	Ala Val Ile Gly Phe Gly Gly Leu Ile Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val	
	50 55 60	
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
	65 70 75 80	
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
	Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Ser Leu Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp	
	100 105 110	
[0069]	Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys	
	115 120 125	
	Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly	
	130 135 140	
	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro	
	145 150 155 160	
	Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr	
	165 170 175	
	Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val	
	180 185 190	
	Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn	
	195 200 205	

	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	
	210						215					220					
	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	
	225					230					235					240	
	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
					245					250						255	
	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
					260					265						270	
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
					275					280						285	
[0070]	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	
	290						295					300					
	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	
	305						310					315				320	
	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	
					325						330					335	
	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
					340					345						350	
	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	
					355					360						365	
	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
					370					375						380	

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450

[0071] <210> 91
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10.47

<400> 91

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 92
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10.47

<400> 92

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10. 47

<400> 93

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr
1 5 10

<210> 94

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL a. a. IP10. 47

<400> 94

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

[0072]

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 95

<211> 327

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL n. t. IP10.47

[0073]

<400> 95

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta getcacctat attcactttc 300

ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa 327

<210> 96

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: 全长轻链 a. a. IP10.47

<400> 96

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

[0074]

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10.48

[0075] <400> 97

Asn Tyr Gly Met His
1 5

<210> 98

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10.48

<400> 98

Val Ile Asp Phe Ala Gly Ile Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 99
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.48

<400> 99

Glu Gly Glu Gly Ser Asn Ile Tyr Phe Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 100
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH a. a. IP10.48

[0076]

<400> 100

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Asp Phe Ala Gly Ile Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Gly Ser Asn Ile Tyr Phe Phe Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 101

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH n. t. IP10.48

[0077] <400> 101
caagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atagattttg cgggaatcaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaagga 300
gaaggttcaa atattttattt cttttacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 102

<211> 454

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: 全长重链 a. a. IP10.48

<400> 102

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Asp Phe Ala Gly Ile Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0078] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Gly Ser Asn Ile Tyr Phe Phe Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

[0080]

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 103

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10. 48

<400> 103

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10.48

<400> 104

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0081]

<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10.48

<400> 105

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr

1 5 10

<210> 106

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL a. a. IP10.48

<400> 106

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

[0082]

<210> 107

<211> 327

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL n. t. IP10.48

<400> 107

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcactttc 300

ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa 327

<210> 108
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: 全长轻链 a. a. IP10.48

<400> 108

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

[0083]

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

[0084]

<210> 109

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10. 49

<400> 109

Gln Ser Gly Met His

1 5

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10.49

<400> 110

Val Ile Gly Phe Gly Gly Leu Ile Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 111

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.49

[0085]

<400> 111

Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 112

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH a. a. IP10.49

<400> 112

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Gly Phe Gly Gly Leu Ile Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

[0086]

<210> 113

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH n. t. IP10.49

<400> 113

caagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cgtctggatt caccttcagt cagagtggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atagggtttg gcggactgat taaaagctat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaaggg 300

gatggttcgg ggatttatta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca

372

<210> 114

<211> 454

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: 全长重链 a. a. IP10. 49

<400> 114

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Ser
20 25 30

[0087] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Gly Phe Gly Gly Leu Ile Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	
	130						135					140					
	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	
	145					150				155					160		
	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	
					165					170					175		
	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	
				180					185					190			
	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	
		195						200					205				
[0088]	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	
	210						215					220					
	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	
	225					230				235					240		
	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
					245					250					255		
	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
			260						265						270		
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
		275							280				285				
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	
	290						295					300					

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

[0089]

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 115

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10. 49

<400> 115

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10. 49

<400> 116

[0090]

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10. 49

<400> 117

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr

1 5 10

<210> 118

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL a. a. IP10.49

<400> 118

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

[0091] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 119

<211> 327

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL n. t. IP10.49

<400> 119

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc

60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcactttc 300
ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa 327

<210> 120

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：全长轻链 a. a. IP10. 49

<400> 120

[0092] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

[0093] Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 121

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10.50

<400> 121

Arg Phe Gly Met His
1 5

<210> 122
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10.50

<400> 122

Val Ile Gly Tyr Ala Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

[0094]

<210> 123
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.50

<400> 123

Glu Gly Ala Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 124
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH a. a. IP10.50

<400> 124

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Gly Tyr Ala Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

[0095]

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 125

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH n. t. IP10.50

<400> 125

caagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc

60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt cgattcggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atagggtacg cgggagacaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaaggg 300
gcaggttcga atatttatta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 126
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：全长重链 a. a. IP10.50

[0096]

<400> 126

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Gly Tyr Ala Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
	Ala	Arg	Glu	Gly	Ala	Gly	Ser	Asn	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp
				100					105					110		
	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
			115					120					125			
	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly
		130					135					140				
	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro
	145					150				155					160	
[0097]	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr
					165					170					175	
	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val
				180						185				190		
	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn
			195					200					205			
	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro
		210					215					220				
	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu
	225					230					235				240	
	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
					245					250					255	

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

[0098] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 127
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10.50

<400> 127

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

[0099]

<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10.50

<400> 128

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 129
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10.50

<400> 129

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr
1 5 10

<210> 130

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL a. a. IP10.50

<400> 130

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0100]

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 131
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成: VL n. t. IP10.50

 <400> 131
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gtcacctat attcactttc 300
 ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa 327

[0101]

<210> 132
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成: 全长轻链 a. a. IP10.50

 <400> 132

 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	
	50						55					60					
	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	
	65					70					75					80	
	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	
					85					90					95		
	Ile	Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	
					100					105					110		
	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	
					115					120					125		
[0102]	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	
		130						135					140				
	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	
	145					150					155					160	
	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	
					165					170					175		
	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	
					180					185					190		
	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	
					195					200				205			
	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys									
		210						215									

<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10.51

<400> 133

Asp Tyr Gly Met His
1 5

<210> 134
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10.51

[0103]

<400> 134

Val Ile Gly Tyr Gly Gly Leu Ile Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 135
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10.51

<400> 135

Glu Gly Ala Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 136
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH a. a. IP10.51

<400> 136

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0104]

Ala Val Ile Gly Tyr Gly Gly Leu Ile Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 137
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成: VH n. t. IP10.51

<400> 137
 caagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag catctggatt caccttcagt gactacggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atagggtacg gcggactgat taaaggatat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaaggg 300
 gcaggttcga gtatatatta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

[0105]

<210> 138
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成: 全长重链 a. a. IP10.51

<400> 138

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

	Ala Val Ile Gly Tyr Gly Gly Leu Ile Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val	
	50 55 60	
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
	65 70 75 80	
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
	Ala Arg Glu Gly Ala Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp	
	100 105 110	
	Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys	
	115 120 125	
[0106]	Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly	
	130 135 140	
	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro	
	145 150 155 160	
	Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr	
	165 170 175	
	Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val	
	180 185 190	
	Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn	
	195 200 205	
	Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro	
	210 215 220	

	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu
	225					230				235						240
	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
					245					250					255	
	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
			260						265					270		
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
			275					280					285			
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn
	290						295					300				
[0107]	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
	305					310					315					320
	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro
					325					330					335	
	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
			340						345					350		
	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn
			355					360					365			
	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
	370						375					380				
	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
	385					390					395					400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 139
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

[0108]

<220>
<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10.51

<400> 139

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 140
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10.51

<400> 140

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10.51

<400> 141

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr
1 5 10

<210> 142
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL a. a. IP10.51

[0109]

<400> 142

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 143
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL n. t. IP10.51

<400> 143
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120
[0110] cctggccagg ctcccagct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcactttc 300
ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa 327

<210> 144
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: 全长轻链 a. a. IP10.51

<400> 144

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 145
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR1 a. a. IP10.54

<400> 145

Gln Tyr Gly Met His
1 5

[0112]

<210> 146
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH CDR2 a. a. IP10.54

<400> 146

Val Ile Ser Tyr Gly Gly Asp Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 147
<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH CDR3 a. a. IP10. 54

<400> 147

Glu Gly Glu Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 148

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VH a. a. IP10. 54

<400> 148

[0113]

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Gly Gly Asp Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 149
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VH n. t. IP10.54

<400> 149
caagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cgtctggatt caccttcagt cagtatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcgtatg gtggagacat caaatactat 180
gcagactccg taaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggctatat attactgtgc gagagaaggg 300
gagggttcta atatatatta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 150
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: 全长重链 a. a. IP10.54

<400> 150

[0114]

	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	1			5					10					15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Gln	Tyr
			20					25						30		
	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40						45			
	Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Asp	Ile	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60					
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
	65				70					75					80	
[0115]	Leu	Glu	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95		
	Ala	Arg	Glu	Gly	Glu	Gly	Ser	Asn	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp
			100						105					110		
	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
			115					120					125			
	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly
		130					135					140				
	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro
	145				150					155					160	
	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr
				165					170					175		

	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	
					180				185					190			
	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	
					195				200					205			
	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	
					210				215					220			
	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	
					225				230					235			240
	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
					245					250						255	
[0116]	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
					260					265						270	
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
					275					280						285	
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	
					290					295						300	
	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	
					305					310				315			320
	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	
					325					330						335	
	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
					340					345						350	

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

[0117]

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 151

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: VL CDR1 a. a. IP10.54

<400> 151

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 152

<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR2 a. a. IP10.54

<400> 152

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL CDR3 a. a. IP10.54

[0118] <400> 153

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Phe Thr
1 5 10

<210> 154
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL a. a. IP10.54

<400> 154

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

[0119]

<210> 155
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成: VL n. t. IP10.54

<400> 155
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacctat attcactttc 300
ggccctggga ccaaagtga tatcaaa 327

<210> 156
<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：全长轻链 a. a. IP10.54

<400> 156

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

[0120]

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

[0121] <210> 157
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (1)..(98)
 <223> 人 IP-10 a. a.

<400> 157

Met Asn Gln Thr Ala Ile Leu Ile Cys Cys Leu Ile Phe Leu Thr Leu
 1 5 10 15

Ser Gly Ile Gln Gly Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys
 20 25 30

Ile Ser Ile Ser Asn Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu
 35 40 45

Glu Ile Ile Pro Ala Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala
50 55 60

Thr Met Lys Lys Lys Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys
65 70 75 80

Ala Ile Lys Asn Leu Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg
85 90 95

Ser Pro

<210> 158
<211> 368
<212> PRT
<213> 智人

[0122]

<220>
<221> 杂项特征
<222> (1)..(368)
<223> 人 CXCR3 a. a.

<400> 158

Met Val Leu Glu Val Ser Asp His Gln Val Leu Asn Asp Ala Glu Val
1 5 10 15

Ala Ala Leu Leu Glu Asn Phe Ser Ser Ser Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn
20 25 30

Glu Ser Asp Ser Cys Cys Thr Ser Pro Pro Cys Pro Gln Asp Phe Ser
35 40 45

Leu Asn Phe Asp Arg Ala Phe Leu Pro Ala Leu Tyr Ser Leu Leu Phe
50 55 60

	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Gly	Asn	Gly	Ala	Val	Ala	Ala	Val	Leu	Leu	Ser
	65					70					75					80
	Arg	Arg	Thr	Ala	Leu	Ser	Ser	Thr	Asp	Thr	Phe	Leu	Leu	His	Leu	Ala
					85					90					95	
	Val	Ala	Asp	Thr	Leu	Leu	Val	Leu	Thr	Leu	Pro	Leu	Trp	Ala	Val	Asp
					100					105					110	
	Ala	Ala	Val	Gln	Trp	Val	Phe	Gly	Ser	Gly	Leu	Cys	Lys	Val	Ala	Gly
					115					120					125	
	Ala	Leu	Phe	Asn	Ile	Asn	Phe	Tyr	Ala	Gly	Ala	Leu	Leu	Leu	Ala	Cys
					130					135					140	
[0123]	Ile	Ser	Phe	Asp	Arg	Tyr	Leu	Asn	Ile	Val	His	Ala	Thr	Gln	Leu	Tyr
	145						150					155				160
	Arg	Arg	Gly	Pro	Pro	Ala	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Leu	Ala	Val	Trp
							165				170					175
	Gly	Leu	Cys	Leu	Leu	Phe	Ala	Leu	Pro	Asp	Phe	Ile	Phe	Leu	Ser	Ala
							180				185					190
	His	His	Asp	Glu	Arg	Leu	Asn	Ala	Thr	His	Cys	Gln	Tyr	Asn	Phe	Pro
							195				200				205	
	Gln	Val	Gly	Arg	Thr	Ala	Leu	Arg	Val	Leu	Gln	Leu	Val	Ala	Gly	Phe
							210								220	
	Leu	Leu	Pro	Leu	Leu	Val	Met	Ala	Tyr	Cys	Tyr	Ala	His	Ile	Leu	Ala
							225					235				240

Val Leu Leu Val Ser Arg Gly Gln Arg Arg Leu Arg Ala Met Arg Leu
245 250 255

Val Val Val Val Val Val Ala Phe Ala Leu Cys Trp Thr Pro Tyr His
260 265 270

Leu Val Val Leu Val Asp Ile Leu Met Asp Leu Gly Ala Leu Ala Arg
275 280 285

Asn Cys Gly Arg Glu Ser Arg Val Asp Val Ala Lys Ser Val Thr Ser
290 295 300

Gly Leu Gly Tyr Met His Cys Cys Leu Asn Pro Leu Leu Tyr Ala Phe
305 310 315 320

[0124]

Val Gly Val Lys Phe Arg Glu Arg Met Trp Met Leu Leu Leu Arg Leu
325 330 335

Gly Cys Pro Asn Gln Arg Gly Leu Gln Arg Gln Pro Ser Ser Ser Arg
340 345 350

Arg Asp Ser Ser Trp Ser Glu Thr Ser Glu Ala Ser Tyr Ser Gly Leu
355 360 365

<210> 159

<211> 98

<212> PRT

<213> 猕猴

<220>

<221> 杂项特征

<222> (1).. (98)

<223> 恒河猴 IP-10 a. a.

<400> 159

Met Asn Gln Thr Ala Ile Leu Ile Cys Cys Leu Val Phe Leu Thr Leu
1 5 10 15

Ser Gly Ile Gln Gly Ile Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys
20 25 30

Ile Ser Ile Ser Asn Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu
35 40 45

Glu Ile Ile Pro Pro Ser Gln Phe Cys Pro His Val Glu Ile Ile Ala
50 55 60

Thr Met Lys Lys Lys Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys
65 70 75 80

[0125]

Ala Ile Lys Asn Leu Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg
85 90 95

Ser Pro

<210> 160

<211> 98

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> 杂项特征

<222> (1)..(98)

<223> 小鼠 IP-10

<400> 160

Met Asn Pro Ser Ala Ala Val Ile Phe Cys Leu Ile Leu Leu Gly Leu
1 5 10 15

Ser Gly Thr Gln Gly Ile Pro Leu Ala Arg Thr Val Arg Cys Asn Cys
20 25 30

Ile His Ile Asp Asp Gly Pro Val Arg Met Arg Ala Ile Gly Lys Leu
35 40 45

Glu Ile Ile Pro Ala Ser Leu Ser Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala
50 55 60

Thr Met Lys Lys Asn Asp Glu Gln Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys
65 70 75 80

[0126] Thr Ile Lys Asn Leu Met Lys Ala Phe Ser Gln Lys Arg Ser Lys Arg
85 90 95

Ala Pro

<210> 161
<211> 125
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 杂项特征
<222> (1)..(125)
<223> 人 MIG a. a.

<400> 161

Met Lys Lys Ser Gly Val Leu Phe Leu Leu Gly Ile Ile Leu Leu Val
1 5 10 15

Leu Ile Gly Val Gln Gly Thr Pro Val Val Arg Lys Gly Arg Cys Ser
20 25 30

Cys Ile Ser Thr Asn Gln Gly Thr Ile His Leu Gln Ser Leu Lys Asp
35 40 45

Leu Lys Gln Phe Ala Pro Ser Pro Ser Cys Glu Lys Ile Glu Ile Ile
50 55 60

Ala Thr Leu Lys Asn Gly Val Gln Thr Cys Leu Asn Pro Asp Ser Ala
65 70 75 80

Asp Val Lys Glu Leu Ile Lys Lys Trp Glu Lys Gln Val Ser Gln Lys
85 90 95

[0127] Lys Lys Gln Lys Asn Gly Lys Lys His Gln Lys Lys Lys Val Leu Lys
100 105 110

Val Arg Lys Ser Gln Arg Ser Arg Gln Lys Lys Thr Thr
115 120 125

<210> 162

<211> 94

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 杂项特征

<222> (1).. (94)

<223> 人 ITAC a, a, a

<400> 162

Met Ser Val Lys Gly Met Ala Ile Ala Leu Ala Val Ile Leu Cys Ala
1 5 10 15

Thr Val Val Gln Gly Phe Pro Met Phe Lys Arg Gly Arg Cys Leu Cys
20 25 30

Ile Gly Pro Gly Val Lys Ala Val Lys Val Ala Asp Ile Glu Lys Ala
35 40 45

Ser Ile Met Tyr Pro Ser Asn Asn Cys Asp Lys Ile Glu Val Ile Ile
50 55 60

Thr Leu Lys Glu Asn Lys Gly Gln Arg Cys Leu Asn Pro Lys Ser Lys
65 70 75 80

Gln Ala Arg Leu Ile Ile Lys Lys Val Glu Arg Lys Asn Phe
85 90

[0128] <210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：表位肽 1

<400> 163

Ser Ile Ser Asn Gln Pro
1 5

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：表位肽 2

<400> 164

Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu
1 5

<210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：表位肽 3

<400> 165

Ile Ile Pro Ala Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala
1 5 10 15

[0129]

<210> 166

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：VH a. a. 共有全 Abs

<220>

<221> 杂项特征

<222> (23).. (23)

<223> X 可以是 T 或 A

<220>

<221> 杂项特征

<222> (31).. (31)

<223> X 可以是 S 或 E 或 K 或 Q 或 T 或 N 或 R 或 D

<220>

<221> 杂项特征

<222> (32).. (32)

<223> X 可以是 Y 或 H 或 S 或 F

[0130]

<220>
<221> 杂项特征
<222> (52).. (52)
<223> X 可以是 D 或 G 或 S

<220>
<221> 杂项特征
<222> (53).. (53)
<223> X 可以是 F 或 Y 或 H

<220>
<221> 杂项特征
<222> (54).. (54)
<223> X 可以是 V 或 A 或 G 或 N

<220>
<221> 杂项特征
<222> (56).. (56)
<223> X 可以是 D 或 L 或 V 或 I 或 A

<220>
<221> 杂项特征
<222> (57).. (57)
<223> X 可以是 T 或 I 或 N

<220>
<221> 杂项特征
<222> (59).. (59)
<223> X 可以是 Y 或 G 或 S

<220>
<221> 杂项特征
<222> (61).. (61)
<223> X 可以是 T 或 A

<220>
<221> 杂项特征
<222> (82).. (82)
<223> X 可以是 Q 或 E

<220>
<221> 杂项特征
<222> (93).. (93)
<223> X 可以是 V 或 I

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (101)..(101)
 <223> X 可以是 A 或 E 或 D

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (104)..(14)
 <223> X 可以是 N 或 S 或 G

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (104)..(104)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (105)..(105)
 <223> X 可以是 I 或 L 或 V

[0131] <220>
 <221> 杂项特征
 <222> (107)..(107)
 <223> X 可以是 Y 或 F

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (108)..(108)
 <223> X 可以是 Y 或 F

<400> 166

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1			5					10					15		

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Xaa	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Xaa	Xaa
			20					25					30		

Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ala Val Ile Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Lys Xaa Tyr Xaa Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Xaa Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Xaa Gly Ser Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

- [0132] <210> 167
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 合成: VH a. a. 共有 Abs IP10.44、IP10.45、IP10.46、IP10.52 和 IP10.53
- <220>
<221> 杂项特征
<222> (23).. (23)
<223> X 可以是 T 或 A
- <220>
<221> 杂项特征
<222> (31).. (31)
<223> X 可以是 E 或 K 或 Q 或 D
- <220>
<221> 杂项特征
<222> (32).. (32)
<223> X 可以是 Y 或 H

- <220>
<221> 杂项特征
<222> (52).. (52)
<223> X 可以是 G 或 S
- <220>
<221> 杂项特征
<222> (53).. (53)
<223> X 可以是 F 或 Y 或 H
- <220>
<221> 杂项特征
<222> (54).. (54)
<223> X 可以是 A 或 G 或 N
- <220>
<221> 杂项特征
<222> (56).. (56)
<223> X 可以是 D 或 L 或 V 或 A
- [0133] <220>
<221> 杂项特征
<222> (59).. (59)
<223> X 可以是 Y 或 G 或 S
- <220>
<221> 杂项特征
<222> (101).. (101)
<223> X 可以是 A 或 E
- <220>
<221> 杂项特征
<222> (104).. (104)
<223> X 可以是 N 或 S
- <220>
<221> 杂项特征
<222> (105).. (105)
<223> X 可以是 I 或 V
- <220>
<221> 杂项特征
<222> (107).. (107)

<223> X 可以是 Y 或 F

<400> 167

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Xaa	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Xaa	Xaa
			20						25					30	

Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ala	Val	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Xaa	Ile	Lys	Xaa	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
		50				55						60			

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[0134] 65					70					75				80	

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Ala	Arg	Glu	Gly	Xaa	Gly	Ser	Xaa	Xaa	Tyr	Xaa	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp
			100					105					110		

Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser
		115					120				

<210> 168

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (23)..(23)
 <223> X 可以是 T 或 A

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (31)..(31)
 <223> X 可以是 E 或 D

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (53)..(53)
 <223> X 可以是 F 或 Y

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (54)..(54)
 <223> X 可以是 A 或 G

[0135]

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (104)..(104)
 <223> X 可以是 N 或 S

<220>
 <221> 杂项特征
 <222> (105)..(105)
 <223> X 可以是 I 或 V

<400> 168

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Xaa Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Gly Xaa Xaa Gly Leu Ile Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

[0136] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Ser Xaa Xaa Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

抗-IP10 IP10.1 (6A5) VH

V 片段: 3-33

D 片段: 3-10

J 片段: JH6b

Q M Q L V E S G G G V V Q P G R S L
1 CAA ATG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

CDR1

R L S C T A S G F T F S N N G M H W
55 AGA CTC TCC TGT ACA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC AAT GGC ATG CAC TGG

CDR2

V R Q A P G K G L E W V A V I W F D
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA TGG TTT GAT

CDR2

G M N K F Y V D S V K G R F T I S R
163 GGA ATG AAT AAA TTC TAT GTA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

D N S K N T L Y L E M N S L R A E D
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG GAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

CDR3

T A I Y Y C A R E G D G S G I Y Y Y
271 ACG GCT ATA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG GAT GGT TCG GGG ATT TAT TAC TAC

CDR3

Y G M D V W G Q G T T V T V S S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

图1A

抗-IP10 IP10.1 (6A5) VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
 1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
 55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
 109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
 163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
 217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
 271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
 325 AAA

图1B

抗-IP10 IP44.1 VH

```

      Q  V  Q  L  V  E  S  G  G  G  V  V  Q  P  G  R  S  L
1  CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

                                     CDR1
                                     -----
      R  L  S  C  A  A  S  G  F  T  F  S  E  Y  G  M  H  W
55 AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAG TAT GGC ATG CAC TGG

                                     CDR2
                                     -----
      V  R  Q  A  P  G  K  G  L  E  W  V  A  V  I  G  F  A
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA GGG TTT GCT

      CDR2
      -----
      G  L  I  K  G  Y  A  D  S  V  K  G  R  F  T  I  S  R
163 GGA CTG ATT AAA GGG TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGT TTC ACC ATC TCC AGA

      D  N  S  K  N  T  L  Y  L  Q  M  N  S  L  R  A  E  D
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

                                     CDR3
                                     -----
      T  A  V  Y  Y  C  A  R  E  G  A  G  S  N  I  Y  Y  Y
271 ACG GCT GTA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGC GCT GGT TCC AAT ATT TAC TAC TAC

      CDR3
      -----
      Y  G  M  D  V  W  G  Q  G  T  T  V  T  V  S  S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

图2A

抗-IP10 IP10.1 (6A5) VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
325 AAA

图2B

抗-IP10 IP10.45 VH

```

      Q  V  Q  L  V  E  S  G  G  G  V  V  Q  P  G  R  S  L
1 CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

                                     CDR1
                                     -----
      R  L  S  C  T  A  S  G  F  T  F  S  K  H  G  M  H  W
55 AGA CTC TCC TGT ACA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAG CAT GGC ATG CAC TGG

                                     CDR2
                                     -----
      V  R  Q  A  P  G  K  G  L  E  W  V  A  V  I  G  F  A
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA GGG TTC GCT

      CDR2
      -----
      G  V  I  K  S  Y  A  D  S  V  K  G  R  F  T  I  S  R
163 GGA GTC ATT AAA TCG TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

      D  N  S  K  N  T  L  Y  L  Q  M  N  S  L  R  A  E  D
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

                                     CDR3
                                     -----
      T  A  V  Y  Y  C  A  R  E  G  E  G  S  N  I  Y  F  Y
271 ACG GCT GTA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG GAA GGC TCG AAT ATT TAT TTC TAC

      CDR3
      -----
      Y  G  M  D  V  W  G  Q  G  T  T  V  T  V  S  S
325 TAT GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

```

图3A

抗-IP10 IP10.45 VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
325 AAA

图3B

抗-IP10 IP10.46 VH

Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L
1 CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

CDR1

R L S C T A S G F T F S Q Y G M H W
55 AGA CTC TCC TGT ACA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT CAG TAT GGC ATG CAC TGG

CDR2

V R Q A P G K G L E W V A V I S Y G
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA TCG TAT GGT

CDR2

G D I K Y Y A D S V K G R F T I S R
163 GGA GAC ATC AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTA AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D
217 GAC AAT TCC AAA AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

CDR3

T A V Y Y C A R E G E G S N I Y Y Y
271 ACG GCT GTA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG GAG GGT TCT AAT ATA TAT TAC TAC

CDR3

Y G M D V W G Q G T T V T V S S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

图4A

抗-IP10 IP10.46 VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
325 AAA

图4B

抗-IP10 IP10.52 VH

```

      Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L
1 CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

                                     CDR1
                                     -----
      R L S C T A S G F T F S D Y G M H W
55 AGA CTC TCC TGT ACA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC GGC ATG CAC TGG

                                     CDR2
                                     -----
      V R Q A P G K G L E W V A V I G Y G
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA GGG TAC GGC

      CDR2
      -----
      G L I K G Y A D S V K G R F T I S R
163 GGA CTG ATT AAA GGA TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

      D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

                                     CDR3
                                     -----
      T A V Y Y C A R E G A G S S V Y Y Y
271 ACG GCT GTA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG GCA GGT TCG AGT GTG TAT TAC TAC

      CDR3
      -----
      Y G M D V W G Q G T T V T V S S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

```

图5A

抗-IP10 IP10.52 VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
325 AAA

图5B

抗-IP10 IP10.53 VH

```

      Q  V  Q  L  V  E  S  G  G  G  V  V  Q  P  G  R  S  L
1  CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

                                     CDR1
                                     -----
      R  L  S  C  A  A  S  G  F  T  F  S  D  Y  G  M  H  W
55 AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAT GGC ATG CAC TGG

                                     CDR2
                                     -----
      V  R  Q  A  P  G  K  G  L  E  W  V  A  V  I  S  H  N
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA AGC CAT AAT

      CDR2
      -----
      G  A  I  K  G  Y  A  D  S  V  K  G  R  F  T  I  S  R
163 GGA GCC ATT AAA GGT TAT GCT GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

      D  N  S  K  N  T  L  Y  L  Q  M  N  S  L  R  A  E  D
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

                                     CDR3
                                     -----
      T  A  V  Y  Y  C  A  R  E  G  D  G  S  N  I  Y  Y  Y
271 ACG GCT GTA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGC GAC GGT TCA AAC ATT TAT TAC TAC

      CDR3
      -----
      Y  G  M  D  V  W  G  Q  G  T  T  V  T  V  S  S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

图6A

抗-IP10 IP10.53 VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
325 AAA

图6B

抗-IP10 IP10.43 VH

Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L
1 CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

CDR1

R L S C T A S G F T F S S Y G M H W
55 AGA CTC TCC TGT ACA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT TCG TAT GGC ATG CAC TGG

CDR2

V R Q A P G K G L E W V A V I D F V
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA GAT TTT GTG

CDR2

G D T K Y Y T D S V K G R F T I S R
163 GGA GAC ACT AAA TAC TAT ACA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

CDR3

T A V Y Y C A R E G A G S N I Y Y Y
271 ACG GCT GTA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG GCT GGT TCG AAC ATT TAT TAT TAC

CDR3

Y G M D V W G Q G T T V T V S S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

图7A

抗-IP10 IP10.43 VK

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S H L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC CAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
325 AAA

图7B

抗-IP10 IP10.47 VH

```

      Q  V  Q  L  V  E  S  G  G  G  V  V  Q  P  G  R  S  L
1 CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

                                     CDR1
                                     -----
      R  L  S  C  A  A  S  G  F  T  F  S  T  H  G  M  H  W
55 AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT ACC CAT GGC ATG CAC TGG

                                     CDR2
                                     -----
      V  R  Q  A  P  G  K  G  L  E  W  V  A  V  I  G  F  G
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA GGC TTT GGA

      CDR2
      -----
      G  L  I  K  S  Y  A  D  S  V  K  G  R  F  T  I  S  R
163 GGA CTG ATT AAA TCC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

      D  N  S  K  N  T  L  Y  L  Q  M  N  S  L  R  A  E  D
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

                                     CDR3
                                     -----
      T  A  V  Y  Y  C  A  R  E  G  D  G  S  S  L  Y  F  Y
271 ACG GCT GTA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGT GAC GGT TCC AGC CTT TAT TTT TAC

      CDR3
      -----
      Y  G  M  D  V  W  G  Q  G  T  T  V  T  V  S  S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

```

图8A

抗-IP10 IP10.47 VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
325 AAA

图8B

抗-IP10 IP10.48 VH

Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L
1 CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

CDR1

R L S C A A S G F T F S N Y G M H W
55 AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG CAC TGG

CDR2

V R Q A P G K G L E W V A V I D F A
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA GAT TTT GCG

CDR2

G I N K Y Y A D S V K G R F T I S R
163 GGA ATC AAT AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

CDR3

T A V Y Y C A R E G E G S N I Y F F
271 ACG GCT GTA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GCA GAA GGT TCA AAT ATT TAT TTC TTT

CDR3

Y G M D V W G Q G T T V T V S S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

图9A

抗-IP10 IP10.48 VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
325 AAA

图9B

抗-IP10 IP10.49 VH

```

      Q  V  Q  L  V  E  S  G  G  G  V  V  Q  P  G  R  S  L
1  CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

                                     CDR1
                                     -----
      R  L  S  C  T  A  S  G  F  T  F  S  Q  S  G  M  H  W
55 AGA CTC TCC TGT ACA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT CAG AGT GGC ATG CAC TGG

                                     CDR2
                                     -----
      V  R  Q  A  P  G  K  G  L  E  W  V  A  V  I  G  F  G
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA GGG TTT GGC

      CDR2
      -----
      G  L  I  K  S  Y  A  D  S  V  K  G  R  F  T  I  S  R
163 GGA CTG ATT AAA AGC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

      D  N  S  K  N  T  L  Y  L  Q  M  N  S  L  R  A  E  D
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

                                     CDR3
                                     -----
      T  A  V  Y  Y  C  A  R  E  G  D  G  S  G  I  Y  Y  Y
271 ACG GCT GTA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG GAT GGT TCG GGG ATT TAT TAC TAC

      CDR3
      -----
      Y  G  M  D  V  W  G  Q  G  T  T  V  T  V  S  S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

```

图10A

抗-IP10 IP10.49 VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
325 AAA

图10B

抗-IP10 IP10.50 VH

Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L
1 CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

CDR1

R L S C A A S G F T F S R F G M H W
55 AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT CGA TTC GGC ATG CAC TGG

CDR2

V R Q A P G K G L E W V A V I G Y A
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA GGG TAC GCG

CDR2

G D N K Y Y A D S V K G R F T I S R
163 GGA GAC AAT AAA TAT TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

CDR3

T A V Y Y C A R E G A G S N I Y Y Y
271 ACG GCT GTA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG GCA GGT TCG AAT ATT TAT TAC TAC

CDR3

Y G M D V W G Q G T T V T V S S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

图11A

抗-IP10 IP10.50 VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

```

      E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

                                CDR1
                                -----
      A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

                                CDR2
                                -----
      Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

      CDR2
      -----
      R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

                                CDR3
                                ----
      T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

      CDR3
      -----
      Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

      K
325 AAA
```

图11B

抗-IP10 IP10.51 VH

```
Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L
1 CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

                                CDR1
                                -----
R L S C T A S G F T F S D Y G M H W
55 AGA CTC TCC TGT ACA GCA TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC GGC ATG CAC TGG

                                CDR2
                                -----
V R Q A P G K G L E W V A V I G Y G
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA GGG TAC GGC

                                CDR2
                                -----
G L I K G Y A D S V K G R F T I S R
163 GGA CTG ATT AAA GGA TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D
217 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

                                CDR3
                                -----
T A V Y Y C A R E G A G S S I Y Y Y
271 ACG GCT GTA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG GCA GGT TCG AGT ATA TAT TAC TAC

                                CDR3
                                -----
Y G M D V W G Q G T T V T V S S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

图12A

抗-IP10 IP10.51 VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
325 AAA

图12B

抗-IP10 IP10.54 VH

Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L
1 CAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG

CDR1

R L S C T A S G F T F S Q Y G M H W
55 AGA CTC TCC TGT ACA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT CAG TAT GGC ATG CAC TGG

CDR2

V R Q A P G K G L E W V A V I S Y G
109 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA TCG TAT GGT

CDR2

G D I K Y Y A D S V K G R F T I S R
163 GGA GAC ATC AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTA AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA

D N S K N T L Y L E M N S L R A E D
217 GAC AAT TCC AAA AAC ACG CTG TAT CTG GAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC

CDR3

T A I Y Y C A R E G E G S N I Y Y Y
271 ACG GCT ATA TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG GAG GGT TCT AAT ATA TAT TAC TAC

CDR3

Y G M D V W G Q G T T V T V S S
325 TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA

图13A

抗-IP10 IP10.54 VK

V 片段: A27

J 片段: JK3

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R
 1 GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA AGA

CDR1

A T L S C R A S Q S V S S S Y L A W
 55 GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAT TTA GCC TGG

CDR2

Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S S
 109 TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT GCA TCC AGC

CDR2

R A T G I P D R F S G S G S G T D F
 163 AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC

CDR3

T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q
 217 ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTG TAT TAC TGT CAG

CDR3

Q Y G S S P I F T F G P G T K V D I
 271 CAG TAT GGT AGC TCA CCT ATA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC AAA GTG GAT ATC

K
 325 AAA

图13B

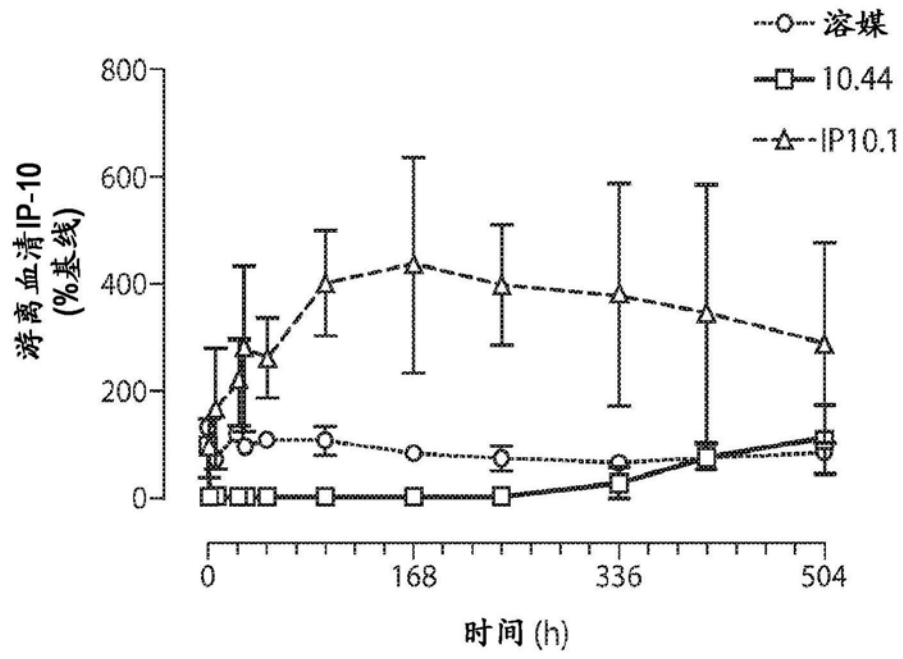


图14

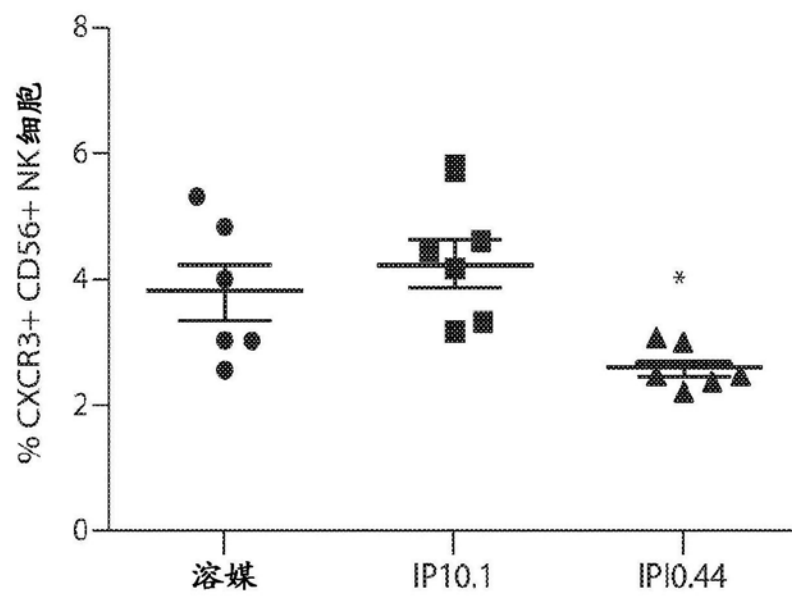


图15

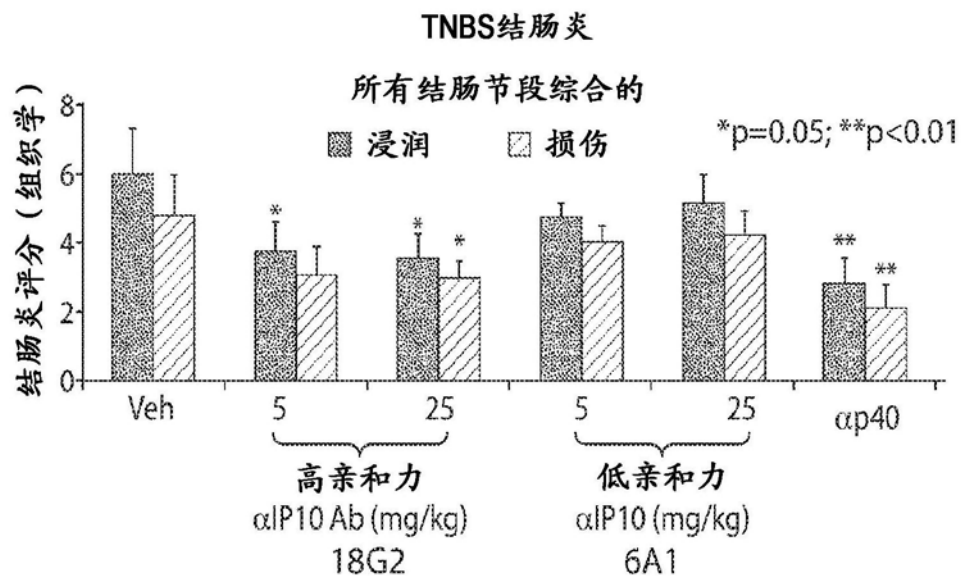


图16A

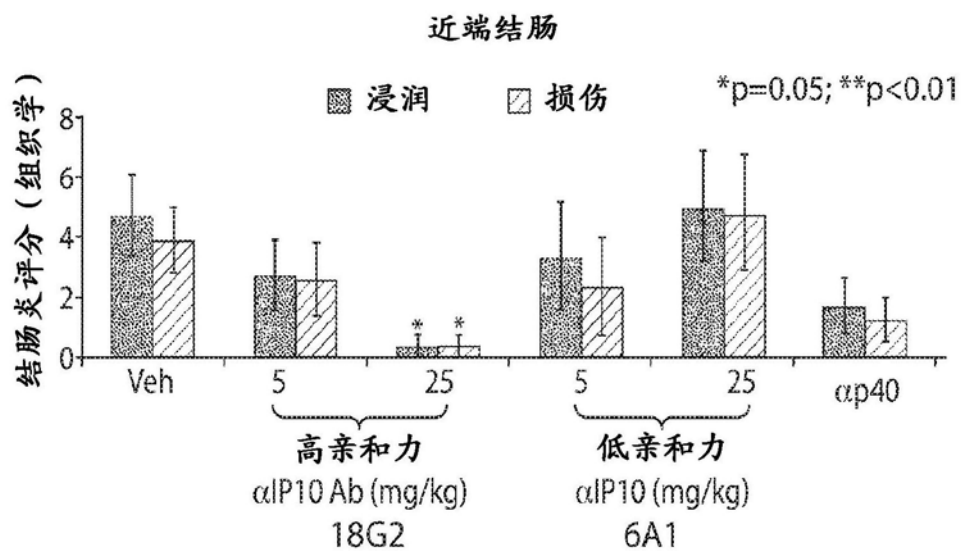


图16B

CD40-诱导的结肠炎

所有结肠节段综合的

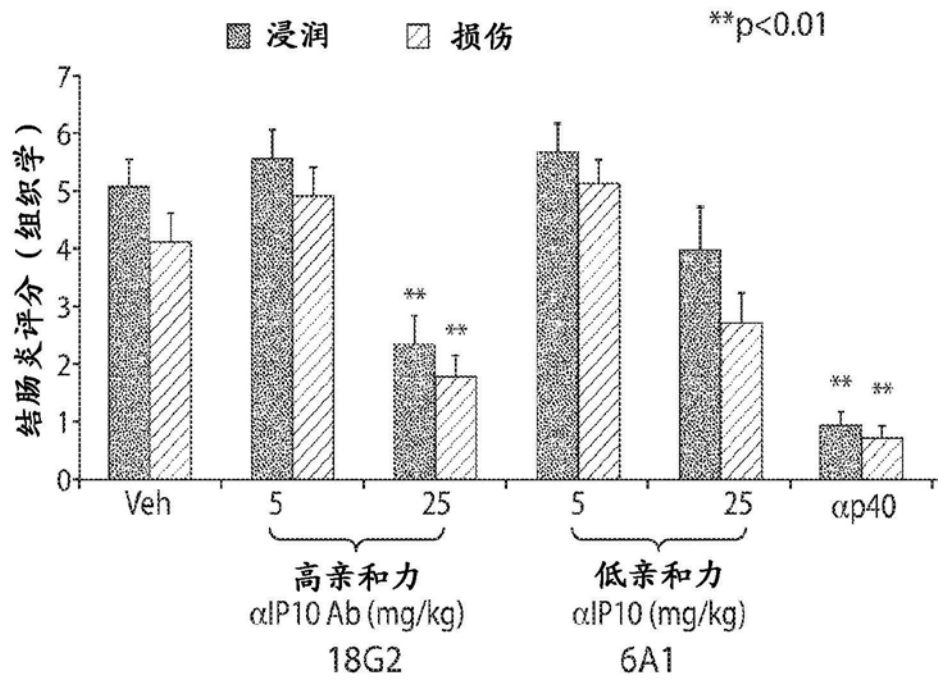


图16C

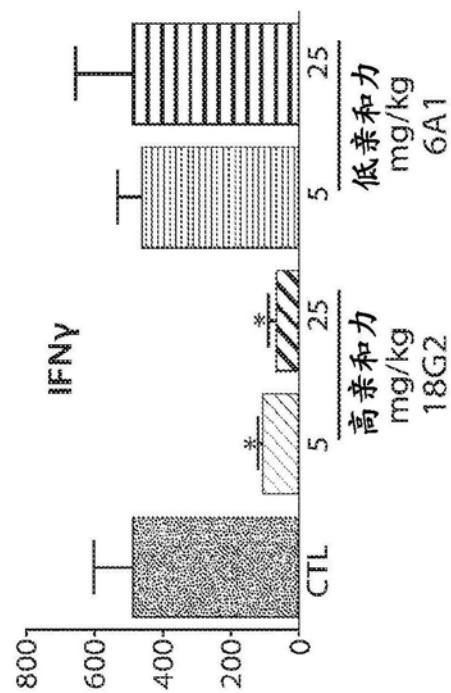


图17A

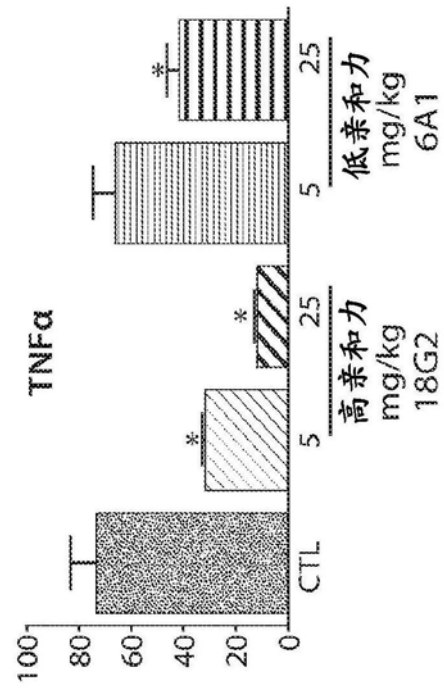


图17B

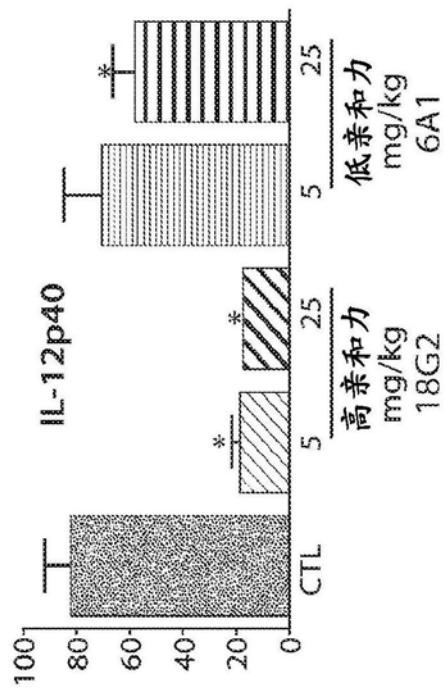


图17C

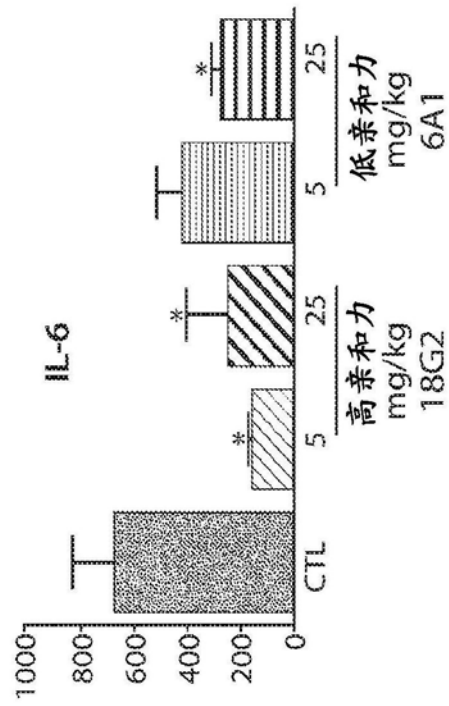


图17D

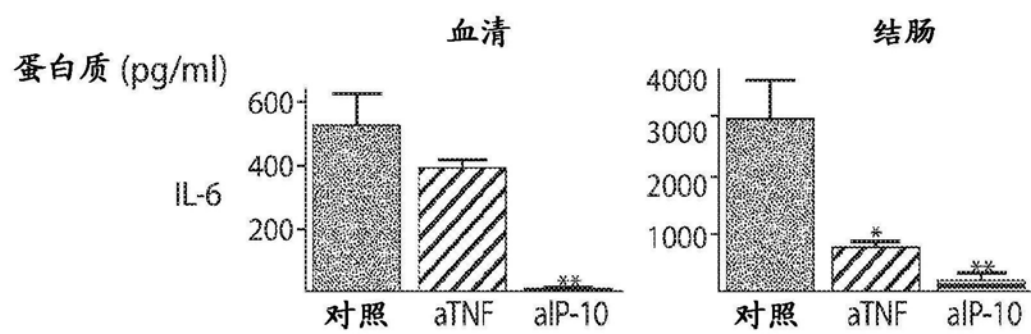


图18A

图18B

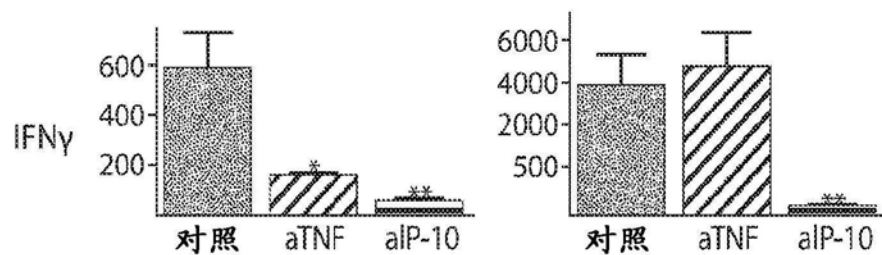


图18C

图18D

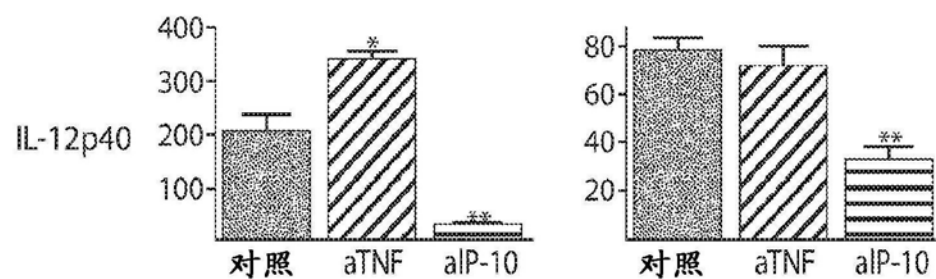


图18E

图18F

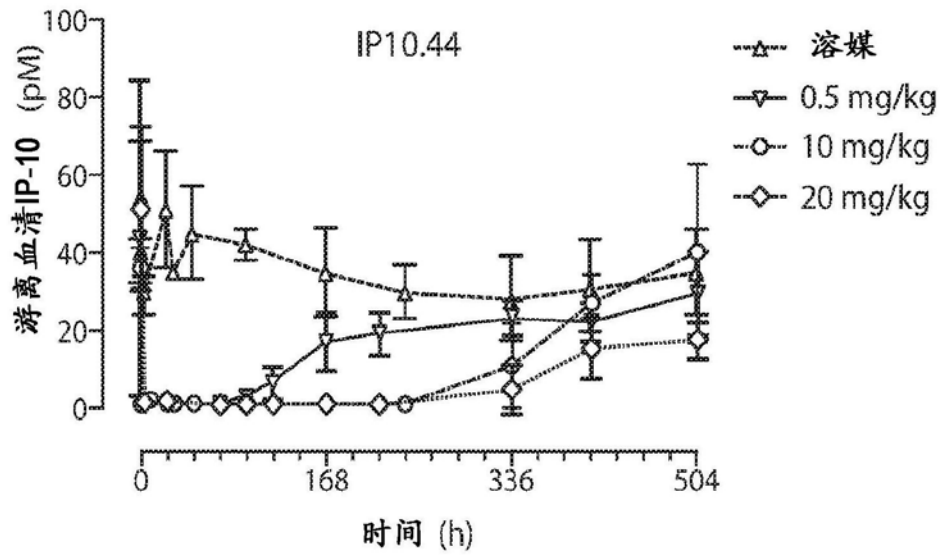


图19A

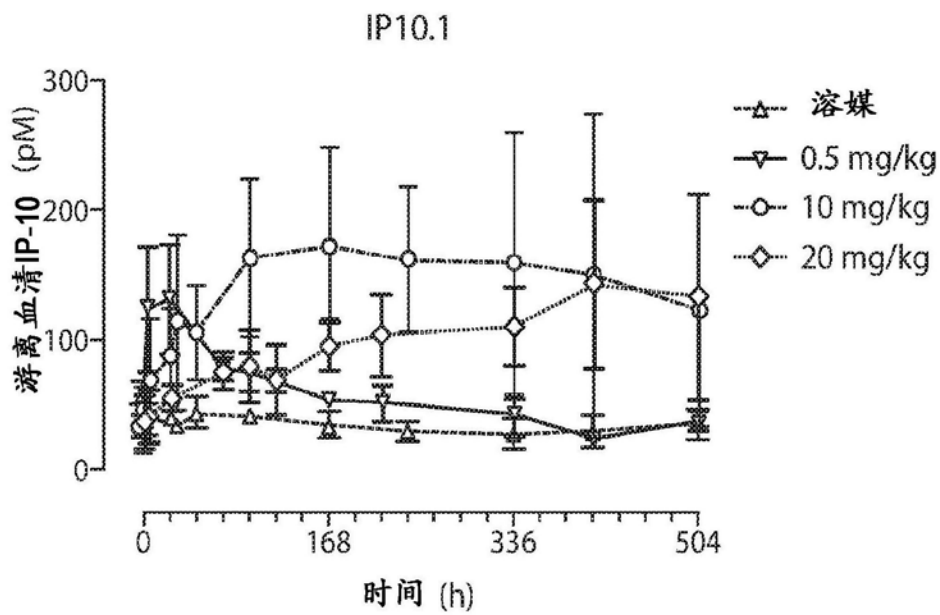


图19B

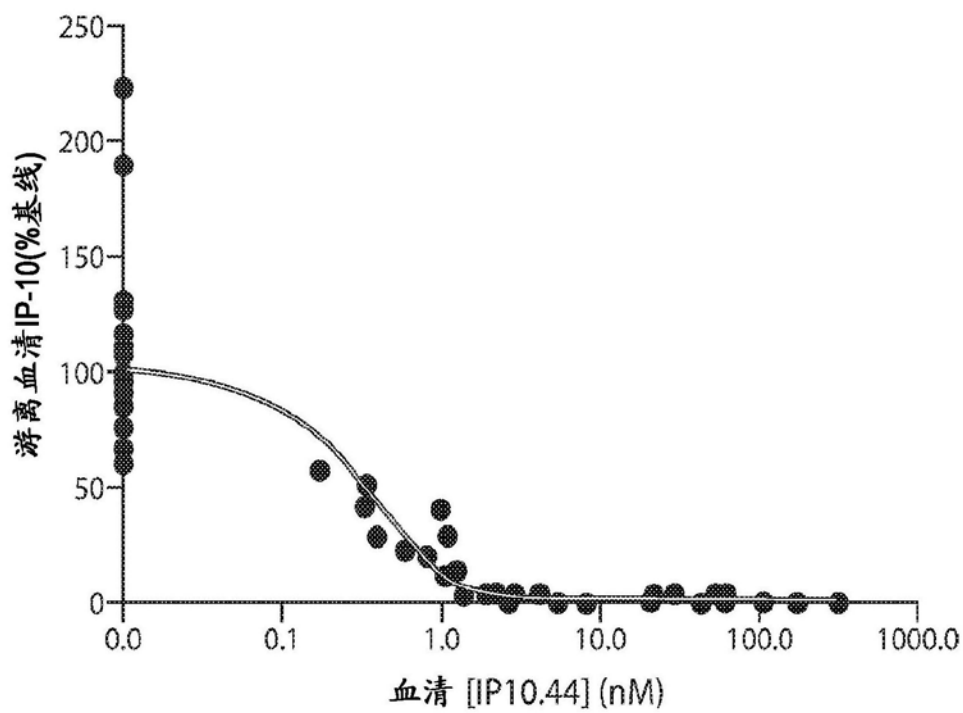


图20

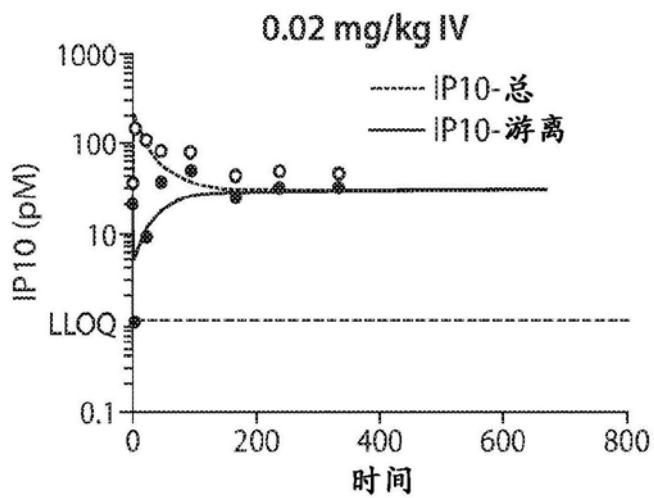


图21A

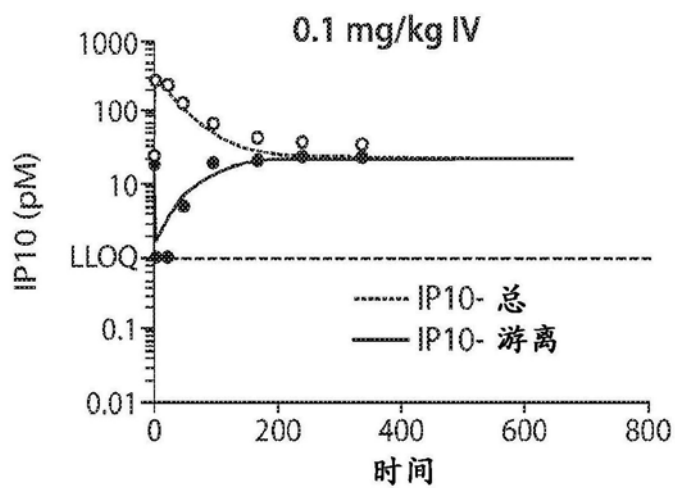


图21B

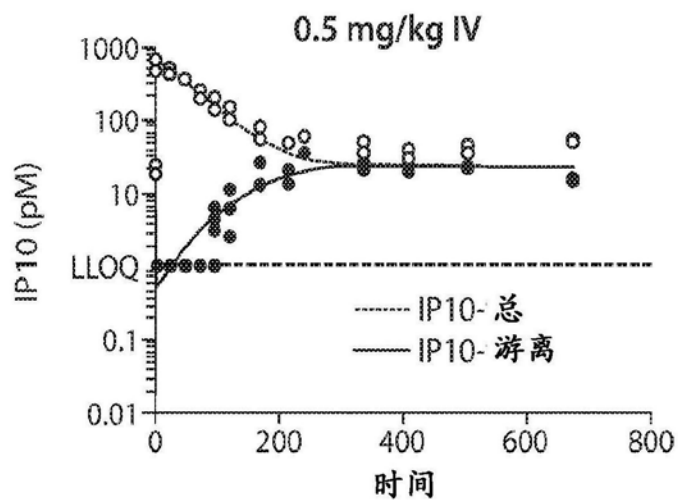


图21C

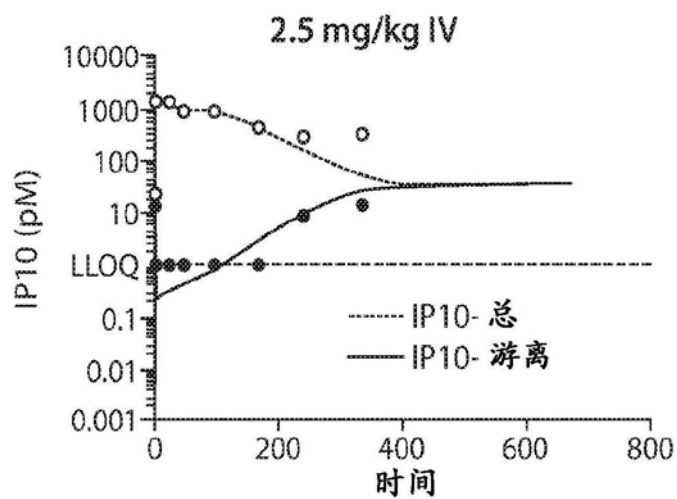


图21D

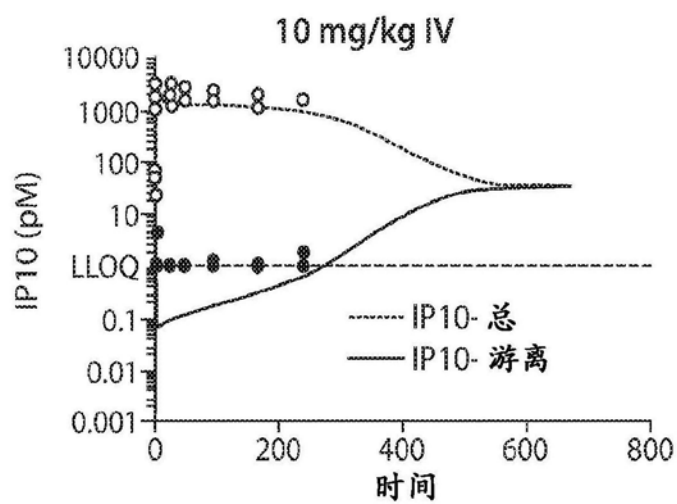


图21E

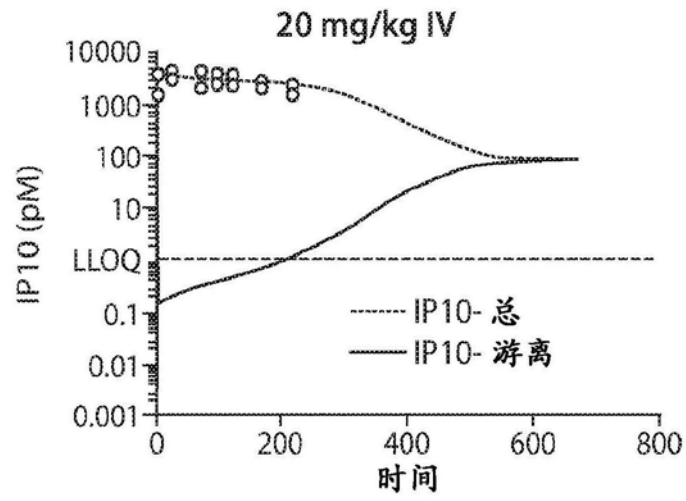


图21F

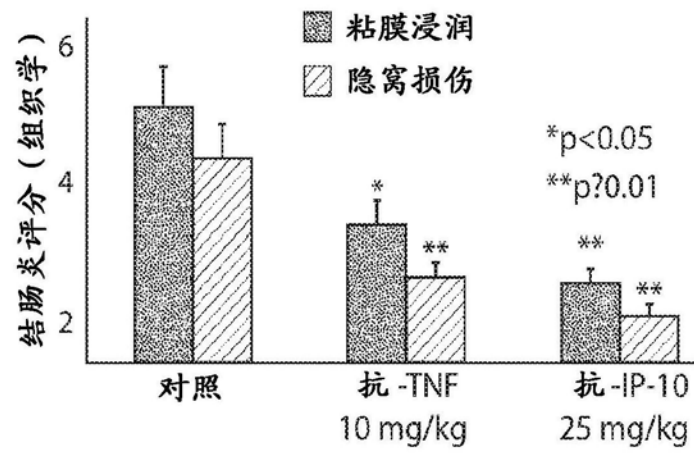


图22