



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111183157 A

(43)申请公布日 2020.05.19

(21)申请号 201880064634.X

J·R·梅迪 Z·西里瓦

(22)申请日 2018.10.02

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

(30)优先权数据

62/566,936 2017.10.02 US

62/725,880 2018.08.31 US

代理人 钱文字

(51)Int.Cl.

C07K 16/28(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.04.02

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/053989 2018.10.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/070726 EN 2019.04.11

(71)申请人 威特拉公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 B·查干提 B·兰马克里斯南
H·阿达力豪 K·维斯瓦纳森

权利要求书10页 说明书92页
序列表136页 附图31页

(54)发明名称

CD138抗体分子及其用途

(57)摘要

公开了特异性结合至CD138的抗体分子。抗体分子可用于治疗、预防和/或诊断疾病,例如多发性骨髓瘤。

1. 一种抗CD138抗体分子,其:
 - (i) 在CD138的跨膜结构域近处的胞外区域中结合或基本上结合至CD138;和
 - (ii) 在表达CD138的细胞上引起抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 活性。
2. 如权利要求1所述的抗体分子,其中,跨膜结构域近处的胞外区域的C末端处于自跨膜结构域N末端起70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。
3. 如权利要求1或2所述的抗体分子,其中,跨膜结构域近处的胞外区域的N末端处于自跨膜结构域N末端起75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。
4. 如权利要求1-3中任一项所述的抗体分子,其中,所述抗体分子结合至包含胞外区域中五个或更多个(例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的抗体分子,其中,所述跨膜结构域近处的胞外区域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸210-250或220-245组成。
6. 如权利要求1-5中任一项所述的抗体分子,其结合至免疫细胞(例如,自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、单核细胞或嗜酸性粒细胞)表面上的Fc受体(FcR)(例如,Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIc、Fc γ RIIIa或Fc γ RIIIb之一或多者)。
7. 如权利要求1-5中任一项所述的抗体分子,其中,表达CD138的细胞是癌细胞或癌前细胞。
8. 如权利要求7所述的抗体分子,其中,所述癌细胞或癌前细胞是骨髓瘤细胞。
9. 如权利要求1-8中任一项所述的抗体分子,其不结合或以低亲和性结合至远离跨膜结构域的CD138胞外区域。
10. 如权利要求1-9中任一项所述的抗体分子,其不结合至包含远离跨膜结构域的胞外区域中五个或更多个(例如,6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。
11. 如权利要求1-8中任一项所述的抗体分子,其结合或基本上结合至包含远离跨膜结构域的胞外区域中五个或更多个(例如,6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。
12. 如权利要求9-11中任一项所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距所述跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。
13. 如权利要求9-12中任一项所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121或111-150。
14. 如权利要求1-13中任一项所述的抗体分子,其不结合或以低亲和性结合至CD138的整合素结合结构域(IBM),CD138的IBM的N末端区域,或两者。
15. 如权利要求1-13中任一项所述的抗体分子,其结合至CD138的IBM,CD138的IBM的N末端的区域,或两者。
16. 如权利要求1-15中任一项所述的抗体分子,其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的解离常数(K_D)结合至CD138。
17. 如权利要求1-16中任一项所述的抗体分子,其中,所述抗体分子对膜结合的CD138

的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200或500倍。

18. 如权利要求1-17中任一项所述的抗体分子,其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的 K_D 结合至膜结合的CD138。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的抗体分子,其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的 K_D ,或以大于约100、200、300、400,或500nM的 K_D 结合至可溶性CD138。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的抗体分子,其对膜结合的CD138的结合优于可溶性CD138,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9或10倍;或以相似的亲和性结合至膜结合的CD138和可溶性CD138,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高不到约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%或100%。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的抗体分子,其结合至C1q并在表达CD138的细胞上引起补体依赖性细胞毒性(CDC)活性。

22. 如权利要求1-21中任一项所述的抗体分子,其体外、离体或体内降低(例如抑制,阻断或中和)表达CD138的细胞的一种或多种生物活性。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的抗体分子,其介导一个或多个表达CD138的细胞同型粘附。

24. 如权利要求1-23中任一项所述的抗体分子,其抑制蛋白酶对膜结合的CD138的作用,例如减少CD138的脱落。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的抗体分子,其减少(例如抑制)表达CD138的癌细胞或癌前细胞的增殖。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的抗体分子,其包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的一个或多个(例如,两个或三个)重链CDR和/或一个或多个(例如,两个或三个)轻链CDR。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的抗体分子,其包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的重链可变区(VH)和/或轻链可变区(VL)。

28. 如权利要求1-27中任一项所述的抗体分子,其包含Fc区。

29. 一种抗CD138抗体分子,其结合或基本上结合至包含CD138的跨膜结构域近处的胞外区域中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。

30. 如权利要求29所述的抗体分子,其中,跨膜结构域近处的胞外区域的C末端处于自跨膜结构域N末端起70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

31. 如权利要求29或30所述的抗体分子,其中,跨膜结构域近处的胞外区域的N末端处于自跨膜结构域N末端起75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

32. 如权利要求29-31中任一项所述的抗体分子,其中,所述跨膜结构域近处的胞外区域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸176-250组成。

33. 如权利要求29-32中任一项所述的抗体分子,其不结合或以低亲和性结合至远离跨

膜结构域的CD138胞外区域。

34. 如权利要求29-33中任一项所述的抗体分子,其中,所述表位不包含远离跨膜结构域的胞外区域中的五个或更多个(例如,6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基。

35. 如权利要求33或34所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距该跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。

36. 如权利要求33-35中任一项所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121或111-150。

37. 如权利要求33-36中任一项所述的抗体分子,其不结合或以低亲和性结合至CD138的整合素结合结构域(IBM),CD138的IBM的N末端区域,或两者。

38. 如权利要求33-36中任一项所述的抗体分子,其结合至CD138的IBM,CD138的IBM的N末端的区域,或两者。

39. 一种抗CD138抗体分子,其结合或基本上结合至包含远离CD138跨膜结构域的胞外区域中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位,其中,所述表位不由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸残基107-111组成。

40. 如权利要求39所述的抗体分子,其中,所述表位不包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸107-111。

41. 如权利要求39或40所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距所述跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。

42. 如权利要求39-41中任一项所述的抗体分子,其中,远离所述跨膜结构域的胞外区域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸88-121组成。

43. 一种抗CD138抗体分子,其结合或基本上结合至CD138表位,所述表位包含CD138的跨膜结构域近处的胞外区域中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基;和远离CD138的跨膜结构域的胞外区域中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基。

44. 如权利要求43所述的抗体分子,其中,跨膜结构域近处的胞外区域的C末端处于自跨膜结构域N末端起70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

45. 如权利要求43或44所述的抗体分子,其中,跨膜结构域近处的胞外区域的N末端处于自跨膜结构域N末端起75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

46. 如权利要求43-45中任一项所述的抗体分子,其中,所述跨膜结构域近处的胞外区域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸176-250或氨基酸210-250组成。

47. 如权利要求43-46中任一项所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距所述跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。

48. 如权利要求43-47中任一项所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121或111-150组成。

49. 如权利要求43-48中任一项所述的抗体分子,其中,远离所述跨膜结构域的胞外区域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸88-121组成。

50. 如权利要求43-49中任一项所述的抗体分子,其不结合或以低亲和性结合至CD138的整合素结合结构域(IBM)。

51. 如权利要求43-50中任一项所述的抗体分子,其不结合或以低亲和性结合至CD138的IBM的N末端区域。

52. 如权利要求51所述的抗体分子,其中,所述表位不包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸107-111。

53. 如权利要求43-49中任一项所述的抗体分子,其结合至CD138的IBM。

54. 如权利要求43-50中任一项所述的抗体分子,其结合至CD138的IBM的N末端区域。

55. 如权利要求54所述的抗体分子,其中,所述表位包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸107-111。

56. 如权利要求29-55中任一项所述的抗体分子,其结合至免疫细胞(例如,自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、单核细胞或嗜酸性粒细胞)表面上的Fc受体(FcR)(例如,Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIc、Fc γ RIIIa或Fc γ RIIIb之一或多者)。

57. 如权利要求29-56中任一项所述的抗体分子,其能够在表达CD138的细胞上引起ADCC活性。

58. 如权利要求57所述的抗体分子,其中,表达CD138的细胞是癌细胞或癌前细胞。

59. 如权利要求58所述的抗体分子,其中,所述癌细胞或癌前细胞是骨髓瘤细胞。

60. 如权利要求29-59中任一项所述的抗体分子,其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的解离常数(K_D)结合至CD138。

61. 如权利要求29-60中任一项所述的抗体分子,其中,所述抗体分子对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200或500倍;或以相似的结合亲和性结合至膜结合的CD138和可溶性CD138,例如,对膜结合CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高不到约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%或100%。

62. 如权利要求29-61中任一项所述的抗体分子,其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的 K_D 结合至膜结合的CD138。

63. 如权利要求29-62中任一项所述的抗体分子,其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的 K_D ,或以大于约100、200、300、400,或500nM的 K_D 结合至可溶性CD138。

64. 如权利要求29-63中任一项所述的抗体分子,其与膜结合的CD138的结合优于可溶性CD138,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。

65. 如权利要求29-63中任一项所述的抗体分子,其结合至C1q并在表达CD138的细胞上引起补体依赖性细胞毒性(CDC)活性。

66. 如权利要求29-65中任一项所述的抗体分子,其体外、离体或体内降低(例如抑制,阻断或中和)表达CD138的细胞的一种或多种生物活性。

67. 如权利要求29-66中任一项所述的抗体分子,其介导一个或多个表达CD138的细胞的同型粘附。

68. 如权利要求29-67中任一项所述的抗体分子,其抑制蛋白酶对膜结合的CD138的作用,例如减少CD138的脱落。

69. 如权利要求29-68中任一项所述的抗体分子,其减少(例如抑制)表达CD138的癌细胞或癌前细胞的增殖。

70. 如权利要求29-69中任一项所述的抗体分子,其包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的一个或多个(例如,两个或三个)重链CDR和/或一个或多个(例如,两个或三个)轻链CDR。

71. 如权利要求29-70中任一项所述的抗体分子,其包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的重链可变区(VH)和/或轻链可变区(VL)。

72. 如权利要求29-71中任一项所述的抗体分子,其包含Fc区。

73. 一种抗CD138抗体分子,其包含以下一种或两种:

(a) 重链可变区(VH),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含以下一个、两个或全部:

(i) HCDR1,其所含氨基酸序列与本文公开的抗CD138单克隆抗体(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)的HCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

(ii) HCDR2,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;或

(iii) HCDR3,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;或

(b) 轻链可变区(VL),其中VL包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中VL包含以下一个、两个或全部:

(i) LCDR1,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

(ii) LCDR2,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;或

(iii) LCDR3,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

74. 如权利要求73所述的抗体分子,其中VH包含:

(i) HCDR1,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

(ii) HCDR2,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;和

(iii) HCDR3,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列相比具有不

多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

75. 如权利要求73或74所述的抗体分子,其中VH包含:(i) HCDR1,其包含所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列;(ii) HCDR2,其包含所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列;和(iii) HCDR3,其包含所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列。

76. 如权利要求73-75中任一项所述的抗体分子,其中VL包括:

(i) LCDR1,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

(ii) LCDR2,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;和

(iii) LCDR3,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

77. 如权利要求73-76中任一项所述的抗体分子,其中VL包括:(i) LCDR1,其包含所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列;(ii) LCDR2,其包含所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列;和(iii) LCDR3,其包含所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列。

78. 如权利要求73-77中任一项所述的抗体分子,其包含:

(a) VH,其包含:

(i) HCDR1,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

(ii) HCDR2,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;和

(iii) HCDR3,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性,和

(a) VL,其包含:

(i) LCDR1,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

(ii) LCDR2,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;和

(iii) LCDR3,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

79. 如权利要求73-78中任一项所述的抗体分子,其包含:

(a) VH,其包含:(i) HCDR1,其包含所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列;(ii) HCDR2,其包含所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列;和(iii) HCDR3,其包含所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列,和

(a) VL,其包含:(i) LCDR1,其包含所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列;(ii) LCDR2,其包含所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列;和(iii) LCDR3,其包含所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列。

80. 如权利要求73-79中任一项所述的抗体分子,其中,VH所含的氨基酸序列与抗CD138抗体的VH的氨基酸序列相比具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

81. 如权利要求73-80中任一项所述的抗体分子,其中,VH包含抗CD138抗体的VH的氨基酸序列。

82. 如权利要求73-81中任一项所述的抗体分子,其中,VL所含的氨基酸序列与抗CD138抗体的VL的氨基酸序列相比具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

83. 如权利要求73-82中任一项所述的抗体分子,其中,VL包含抗CD138抗体的VL的氨基酸序列。

84. 如权利要求73-83中任一项所述的抗体分子,其中:

(a) VH所含的氨基酸序列与所述抗CD138抗体的VH的氨基酸序列具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的差异或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;和

(b) VL所含的氨基酸序列与所述抗CD138抗体的VH的氨基酸序列具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的差异或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

85. 如权利要求73-84中任一项所述的抗体分子,其中,VH包含抗CD138抗体的VH的氨基酸序列,并且VL包含抗CD138抗体的VL的氨基酸序列。

86. 如权利要求73-85中任一项所述的抗体分子,其包含Fc区。

87. 一种抗CD138抗体分子,其包含:

(I) (a) 重链可变区 (VH), 其中VH包含三个重链互补决定区 (HCDR1、HCDR2和HCDR3), 其中VH包含三个重链互补决定区 (HCDR1、HCDR2和HCDR3), 其中VH包含: (i) HCDR1, 其包含氨基酸序列G-Y-N/S/T-F-S-S-Y (SEQ ID NO:438); (ii) HCDR2, 其包含氨基酸序列H-P-S-D-S-T (SEQ ID NO:351); 或 (iii) HCDR3, 其包含氨基酸序列F-V-Y; 和 (b) 轻链可变区 (VL), 其中VL包含三个轻链互补决定区 (LCDR1、LCDR2和LCDR3), 其中VL包含以下一个、两个或全部: (b) 轻链可变区 (VL), 其中VL包含三个轻链互补决定区 (LCDR1、LCDR2和LCDR3), 其中VL包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 其包含氨基酸序列R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 其包含氨基酸序列V-V-S-T-R-A-S (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 其包含氨基酸序列Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T (SEQ ID NO:354); 或

(II) (a) 重链可变区 (VH), 其中VH包含三个重链互补决定区 (HCDR1、HCDR2和HCDR3), 其中VH包含三个重链互补决定区 (HCDR1、HCDR2和HCDR3), 其中VH包含: (i) HCDR1, 其包含氨基酸序列S-Y-Y-M-H (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 其包含氨基酸序列T-I-H-P-S-D-S-T-T-N-C/Y-N-Q-K-F-K-G (SEQ ID NO:439); 或 (iii) HCDR3, 其包含氨基酸序列F-V-Y; 和 (b) 轻链可变区 (VL), 其中VL包含三个轻链互补决定区 (LCDR1、LCDR2和LCDR3), 其中VL包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 其包含氨基酸序列R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 其包含氨基酸序列V-V-S-T-R-A-S (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 其包含氨基酸序列Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T (SEQ ID NO:354)。

88. 如权利要求1-87中任一项所述的抗体分子,其包含两个VH和两个VL。

89. 如权利要求1-88中任一项所述的抗体分子,其是合成抗体分子或分离的抗体分子。

90. 如权利要求1-89中任一项所述的抗体分子,其是单价抗体分子,多价(例如,二价,三价或四价)抗体分子,单特异性分子或多特异性(例如,双特异性,三特异性或四特异性)

抗体分子。

91. 如权利要求1-90中任一项所述的抗体分子,其是人源化抗体分子。

92. 如权利要求1-91中任一项所述的抗体分子,其包含衍生自人框架种系序列的一个或多个框架区。

93. 如权利要求1-92中任一项所述的抗体分子,其为IgG抗体。

94. 如权利要求1-93中任一项所述的抗体分子,其包含选自IgG1, IgG2, IgG3或IgG4的IgG的重链恒定区。

95. 如权利要求1-94中任一项所述的抗体分子,其包含κ或λ轻链的轻链恒定区。

96. 如权利要求1-95中任一项所述的抗体分子,其包含Fc区,所述Fc区包含一个或多个突变以增加对新生受体FcRn的结合亲和性和/或所述抗体分子的半衰期。

97. 如权利要求1-96中任一项所述的抗体分子,其包含Fc区,其包含本文所述的一个或多个突变,例如,以增加半衰期,ADCC, CDC或ADCP中的一项或多项。

98. 一种抗体分子,其与本文所述的抗CD138单克隆抗体(例如,抗体CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)竞争结合至CD138。

99. 一种抗体分子,其结合或基本上结合至与本文所述的抗CD138单克隆抗体(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)的表位完全或部分重叠的表位。

100. 一种抗体-分子药物偶联物(ADC),其包含如权利要求1-99中任一项所述的抗体分子,任选地包含细胞毒性剂,还任选地包含接头。

101. 一种组合物,其包含如权利要求1-99中任一项所述的抗体分子或如权利要求100所述的ADC,任选地,其中所述组合物是药物组合物。

102. 如权利要求101所述的组合物,其还包含药学上可接受的运载体。

103. 一种核酸分子,其编码如权利要求1-99中任一项所述的抗体分子的重链可变区(VH),轻链可变区(VL)或两者。

104. 一种包含权利要求103所述核酸分子的载体。

105. 一种细胞,其包含如权利要求103所述的核酸分子或如权利要求104所述的载体,任选地,其中所述细胞是分离的细胞。

106. 一种试剂盒,其包含如权利要求1-99中任一项所述的抗体分子,如权利要求100所述的ADC或如权利要求101或102所述的组合物,以及所述抗体分子或组合物的使用说明。

107. 一种容器,其包含如权利要求1-99中任一项所述的抗体分子,如权利要求100所述的ADC或如权利要求101或102所述的组合物。

108. 一种产生抗CD138抗体分子的方法,所述方法包括在允许产生抗体分子的条件下培养如权利要求105所述的细胞,从而产生抗体分子。

109. 如权利要求108所述的方法,其还包括分离或纯化抗体分子。

110. 如权利要求1-99中任一项所述的抗体分子,如权利要求100所述的ADC或如权利要求101或102所述的组合物,其用于治疗对象的癌症的方法。

111. 如权利要求110所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其中所述癌症是血液学癌症。

112. 如权利要求110或111所述应用的抗体分子,ADC或组合物,其中所述癌症是多发性骨髓瘤。

113. 如权利要求110所述应用的抗体分子,ADC或组合物,其中所述癌症是实体瘤,例如本文所述的实体瘤。

114. 如权利要求110-113中任一项所述的抗体分子,ADC或组合物,其中所述抗体分子,ADC或组合物经静脉内给予对象。

115. 如权利要求110-114中任一项所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其中,所述抗体分子、ADC或组合物以以下剂量给予对象:0.1mg/kg-50mg/kg、0.2mg/kg-25mg/kg、0.5mg/kg-10mg/kg、0.5mg/kg-5mg/kg、0.5mg/kg-3mg/kg、0.5mg/kg-2.5mg/kg、0.5mg/kg-2mg/kg、0.5mg/kg-1.5mg/kg、0.5mg/kg-1mg/kg、1mg/kg-1.5mg/kg、1mg/kg-2mg/kg、1mg/kg-2.5mg/kg、1mg/kg-3mg/kg、1mg/kg-2.5mg/kg,或1mg/kg-5mg/kg。

116. 如权利要求110-115中任一项应用的抗体分子、ADC或组合物,其中,所述抗体分子、ADC或组合物以以下固定剂量给予对象:10mg-1000mg、10mg-500mg、10mg-250mg、10mg-150mg、10mg-100mg、10mg-50mg、250mg-500mg、150mg-500mg、100mg-500mg、50mg-500mg、25mg-250mg、50mg-150mg、50mg-100mg、100mg-150mg、100mg-200mg,或150mg-250mg。

117. 如权利要求110-116中任一项所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其中所述抗体分子、ADC或组合物每周一次,每周两次,每两周一次,每三周一次或每四周一次给予。

118. 如权利要求110-117中任一项所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其还包括确定来自对象的样品中CD138的水平。

119. 如权利要求110-118中任一项所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其还包括向所述对象给予针对癌症的第二种疗法。

120. 如权利要求1-99中任一项所述的抗体分子,如权利要求100所述的ADC或如权利要求101或102所述的组合物,其用于治疗癌前病症或预防癌症的方法。

121. 如权利要求120所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其中,所述癌前病症是冒烟型骨髓瘤或意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)。

122. 如权利要求120所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其中所述癌症是多发性骨髓瘤。

123. 一种引起ADCC活性的方法,所述方法包括使细胞或对象接触如权利要求1-99中任一项所述的抗体分子,如权利要求100的ADC或如权利要求101或102的组合物,从而引起ADCC活性。

124. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的对象给予有效量的如权利要求1-99中任一项所述的抗体分子,如权利要求100所述的ADC或如权利要求101或102所述的组合物,由此治疗癌症。

125. 一种治疗癌前病症或预防癌症的方法,所述方法包括向有此需要的对象给予有效量的如权利要求1-99中任一项所述的抗体分子,如权利要求100所述的ADC或如权利要求101或102所述的组合物,由此治疗癌前病症或预防癌症。

126. 一种检测抗CD138分子的方法,所述方法包括使细胞或对象接触如权利要求1-99中任一项所述的抗体分子,从而检测CD138分子。

127. 如权利要求126所述的方法,其中,所述抗体分子与可检测标记物偶联。

128. 如权利要求126或127所述的方法,其中,所述CD138分子是体外、离体或体内检测的。

CD138抗体分子及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年10月2日提交的美国临时申请号62/566,936和2018年8月31日提交的美国临时申请号62/725,880的权益。上述申请的内容通过引用的方式全文纳入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含序列表,该序列表已经以ASCII格式电子提交,并且其全部内容通过引用并入本文。在2018年9月26日创建的所述ASCII拷贝被命名为P2029-7017W0_SL.txt,大小为171,304字节。

背景技术

[0005] 多发性骨髓瘤(MM)是恶性浆细胞形成的癌症。这些肿瘤通常在骨骼中发展,但偶尔也发现于其它组织中。具有单个浆细胞瘤的疾病被称为分离的(或孤立的)浆细胞瘤。当存在多于一个浆细胞瘤时,称为多发性骨髓瘤。在美国,2017年估计新病例约为30,000例,预计有10,000多人死亡。尽管在多发性骨髓瘤治疗方面有治疗进展,但多发性骨髓瘤在大多数患者中仍是无法治愈的疾病。

[0006] 需要开发用于治疗、预防和诊断多发性骨髓瘤和具有相似疾病机制的其它疾病的新方法。

发明内容

[0007] 本公开内容至少部分提供与CD138(例如人CD138)结合的抗体分子,其包含本文公开的一种或多种功能和结构性质。在一个实施方式中,所述抗体分子能够在表达CD138的细胞上引起效应物功能(例如,抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性)。在一个实施方式中,对比可溶性CD138,所述抗体分子优先结合至膜结合的(membrane-bound)CD138。在一个实施方式中,抗体分子结合至CD138的胞外区域中的表位,其在跨膜结构域近处。在一个实施方式中,抗体分子不结合至CD138的整合素结合结构域(IBD)。在一个实施方式中,抗体分子不仅结合至CD138的IBD。不意在受理论限制,据信在一个实施方式中,通过靶向细胞膜近处的膜结合的CD138上的某些胞外区域,可实现改善的或最佳的细胞毒性。

[0008] 在一个实施方式中,抗体分子选自表1,或与选自表1的抗CD138单克隆抗体竞争结合至CD138。在一个实施方式中,抗体分子结合至与被选自表1的抗CD138单克隆抗体识别的表位相同或重叠的表位。在一个实施方式中,抗体分子包含表1中所述的一个或多个重链可变区和/或一个或多个轻链可变区。在一个实施方式中,抗体分子包含表1中所述的一个或多个重链CDR和/或一个或多个轻链CDR。

[0009] 在一个实施方式中,还提供了抗体分子-药物偶联物(ADC),编码抗体分子的核酸分子,表达载体,宿主细胞,组合物(例如,药物组合物),试剂盒,容器,和用于制备抗体分子的方法。本文公开的抗体分子可(单独或与其它试剂或治疗方式联合)用于治疗、预防和/或诊断与CD138相关的疾病,例如癌症或癌前病症(例如多发性骨髓瘤或冒烟型骨髓瘤)。

[0010] 因此,在某些方面,本公开内容提供抗体分子,例如本文所述的抗体分子,其具有以下性质a)-dd)中的一种或多种(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29种或全部):

[0011] a) 以高亲和性(例如,解离常数(K_D)小于约100nM,通常约10nM,更通常约10-0.001nM,约10-0.01nM,约5-0.01nM,约3-0.05nM,约1-0.1nM,或更强,例如小于约80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM)结合至CD138(例如人CD138),

[0012] b) 以高亲和性(例如,解离常数(K_D)小于约100nM,通常约10nM,更通常约10-0.001nM,约10-0.01nM,约5-0.01nM,约3-0.05nM,约1-0.1nM,或更强,例如小于约80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM)结合至膜结合的CD138,

[0013] c) i) 以高亲和性(例如,解离常数(K_D)小于约100nM,通常约10nM,更通常约10-0.001nM,约10-0.01nM,约5-0.01nM,约3-0.05nM,约1-0.1nM,或更强,例如小于约80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM);或ii) 以低亲和性(例如,解离常数(K_D)大于约100nM,例如大于约200、300、400或500nM)结合至可溶性CD138,

[0014] d) 结合至膜结合的CD138或CD138的完整胞外域,i) 优选优于可溶性CD138,例如,对膜结合的CD138或CD138的完整胞外域的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9或10倍;或ii) 结合亲和性与对可溶性CD138的结合亲和性类似,例如,对膜结合的CD138或完整的CD138胞外域的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高不到约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%,

[0015] e) 结合至CD138跨膜结构域近处的胞外区域中的一个或多个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)CD138氨基酸残基,例如,在从跨膜结构域N末端起算的75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内,

[0016] f) i) 结合至远离跨膜结构域的CD138胞外区域,例如,该区域的C末端与跨膜结构域的N末端相距至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸;或ii) 不结合或以低亲和性结合至远离跨膜结构域的CD138胞外区域,例如,该区域的C末端与跨膜结构域的N末端相距至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸,

[0017] g) 结合至CD138的整合素结合结构域(IBD)或IDB的N末端区域;或ii) 不结合或以低亲和性结合至CD138的IBD或IDB的N末端区域,

[0018] h) 结合至包含跨膜结构域近处的胞外区域(例如,包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸176-250(例如,176-214或210-250)的区域)中四个或更多个(例如,5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75个或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位,任选地,其中所述表位还包含远离跨膜结构域的胞外区域(例如,包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121、88-102或111-150的区域)中的四个或更多个(例如,5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基,

[0019] i) 结合至CD138中两个或更多个不同区域,例如,包含两组相同或基本相同的VH-

VL对(其各自结合至相同的两个或更多个区域)或包含不同组的VH-VL对(其各自独立地结合至不同区域)的多价(例如,二价、三价或四价)抗体分子,

[0020] j) 不结合至包含远离跨膜结构域的胞外区域(例如,包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121、88-101或111-150的区域)中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位,

[0021] k) 以高亲和性结合至表达CD138的癌细胞或癌前细胞(例如,骨髓瘤细胞),

[0022] l) 结合至免疫细胞(例如,自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、单核细胞或嗜酸性粒细胞)表面上的Fc受体(FcR)(例如,Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIc、Fc γ RIIIa或Fc γ RIIIb之一或多个),

[0023] m) 在表达CD138的靶细胞上引起效应物功能(例如ADCC活性),

[0024] n) 结合至C1q并在表达CD138的靶细胞上引起补体依赖性细胞毒性(CDC),

[0025] o) 介导一种或多种CD138表达型细胞的同型粘附,

[0026] p) 抑制蛋白酶对膜结合的CD138的作用,例如减少CD138的脱落;

[0027] q) 体外、离体或体内降低(例如抑制)CD138表达型细胞的一种或多种生物活性,

[0028] r) 体外、离体或体内降低(例如抑制)CD138的一种或多种功能(例如CD138与配体的结合),

[0029] s) 减少(例如抑制)CD138表达型癌细胞或癌前细胞的增殖,

[0030] t) 结合至CD138上与本文所述的抗CD138单克隆抗体识别的表位相同、相似或重叠的表位,

[0031] u) 与本文所述的抗CD138单克隆抗体显示相同或相似的结合亲和性或特异性,或两者兼具,

[0032] v) 与包含本文所述的重链可变区和/或轻链可变区(例如,本文所述的任何抗CD138单克隆抗体的重链可变区和/或轻链可变区)的抗体分子显示相同或相似的结合亲和性或特异性,或两者兼具,

[0033] w) 显示与包含本文所述的一个或多个(例如,两个或三个)重链CDR和/或一个或多个(例如,两个或三个)轻链CDR(例如本文所述的任何抗CD138单克隆抗体的一个或多个(例如,两个或三个)重链CDR和/或一个或多个(两个或三个)轻链CDR)的抗体分子相同或相似的结合亲和性或特异性,或两者兼具,

[0034] x) 显示与包含本文所述的氨基酸序列的抗体分子相同或相似的结合亲和性或特异性,或两者兼具,

[0035] y) 显示与包含由本文所述的核苷酸序列编码的氨基酸序列的抗体分子相同或相似的结合亲和性或特异性,或两者兼具,

[0036] z) 抑制(例如竞争性抑制)第二抗体分子与CD138的结合,其中第二抗体分子是本文所述的抗体分子,例如本文所述的任何抗CD138单克隆抗体,

[0037] aa) 与第二抗体分子竞争与CD138结合,其中所述第二抗体分子是本文所述的抗CD138单克隆抗体,

[0038] bb) 具有本文所述的抗CD138单克隆抗体的一种或多种生物学性质,

[0039] cc) 具有本文所述的抗CD138单克隆抗体的一种或多种结构性质,或

[0040] dd) 具有本文所述的抗CD138单克隆抗体的一种或多种药物动力学性质。

[0041] 一方面,本公开内容的特征在于一种抗CD138抗体分子,其:(i)结合或基本上结合至CD138的跨膜结构域近处的胞外区域;和(ii)在表达CD138的细胞上引起抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性。

[0042] 在一个实施方式中,跨膜结构域近处的胞外区域的C末端处于自跨膜结构域N末端起70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。在一个实施方式中,跨膜结构域近处的胞外区域的N末端处于自跨膜结构域N末端起75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

[0043] 在一个实施方式中,抗体分子结合至包含胞外区域中五个或更多个(例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。

[0044] 在一个实施方式中,跨膜结构域近处的胞外区域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸210-250或220-245组成。

[0045] 在一个实施方式中,所述抗体分子结合至免疫细胞(例如,自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、单核细胞或嗜酸性粒细胞)表面上的Fc受体(FcR)(例如,Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIc、Fc γ RIIIa或Fc γ RIIIb之一或多个)。

[0046] 在一个实施方式中,表达CD138的细胞是癌细胞或癌前细胞。在一个实施方式中,癌细胞或癌前细胞是骨髓瘤细胞。

[0047] 在一个实施方式中,抗体分子还结合或以更高的亲和性结合至远离跨膜结构域的CD138胞外区域。在一个实施方式中,抗体分子结合至包含远离跨膜结构域的胞外区域中五个或更多个(例如,6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距该跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121或111-150。在一些实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸88-121或101-121。

[0048] 在一个实施方式中,抗体分子还结合或以更高的亲和性结合至CD138的整合素结合结构域(IBD)。在一个实施方式中,抗体分子还结合或以高亲和性结合至CD138的IBD的N末端区域。

[0049] 在一个实施方式中,抗体分子不结合或以低亲和性结合至远离跨膜结构域的CD138的胞外区域。在一个实施方式中,抗体分子不结合至包含远离跨膜结构域的胞外区域中五个或更多个(例如,6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距该跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121或111-150。

[0050] 在一个实施方式中,抗体分子不结合或以低亲和性结合至CD138的整合素结合结构域(IBD)。在一个实施方式中,所述抗体分子不结合或以低亲和性结合至CD138的IBD的N末端区域。

[0051] 在一个实施方式中,抗体分子以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、

4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的解离常数(KD)结合至CD138。

[0052] 在一个实施方式中,抗体分子对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200或500倍。在一个实施方式中,抗体分子以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的K_D结合至膜结合的CD138。

[0053] 在一个实施方式中,抗体分子对膜结合的CD138的结合亲和性与其对可溶性CD138的结合亲和性相似,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性在对可溶性CD138的亲合性的约±10%、±20%、±30%、±40%、±50%、±60%、±70%、±80%、±90%、±100%之内,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的亲合性高不到约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%或100%。在一个实施方式中,抗体分子以小于约100nM,通常约10nM,更通常约10-0.001nM,约10-0.01nM,约5-0.01nM,约3-0.05nM,约1-0.1nM,或更强,例如小于约80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM的K_D结合至可溶性CD138。在一个实施方式中,抗体分子以大于约100、200、300、400或500nM的K_D结合至可溶性CD138。

[0054] 在一个实施方式中,抗体分子与膜结合的CD138的结合优于可溶性CD138,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。在一个实施方式中,抗体分子与可溶性CD138的结合优于膜结合的CD138,例如,对可溶性CD138的结合亲和性比对膜结合的CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。在一个实施方式中,抗体分子既结合至可溶性CD138又结合至膜结合的CD138。

[0055] 在一个实施方式中,抗体分子结合至C1q并在表达CD138的细胞上引起补体依赖性细胞毒性(CDC)活性。在一个实施方式中,抗体分子体外、离体或体内降低(例如抑制、阻断或中和)表达CD138的细胞的一种或多种生物活性。在一个实施方式中,抗体分子介导一个或多个CD138表达型细胞的同型粘附。在一个实施方式中,抗体分子抑制蛋白酶对膜结合的CD138的作用,例如,以减少CD138的脱落。在一个实施方式中,抗体分子减少(例如抑制)表达CD138的癌细胞或癌前细胞的增殖。

[0056] 在一个实施方式中,抗体分子包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的一个或多个(例如,两个或三个)重链CDR和/或一个或多个(例如,两个或三个)轻链CDR。在一个实施方式中,抗体分子包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的重链可变区(VH)和/或轻链可变区(VL)。在一个实施方式中,抗体分子包含Fc区。

[0057] 在一个方面,本公开内容的特征在于一种抗CD138抗体分子,其结合或基本上结合至包含CD138的跨膜结构域近处的胞外区域中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。

[0058] 在一个实施方式中,跨膜结构域近处的胞外区域的C末端处于自跨膜结构域N末端起70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。在一个实施方式中,跨膜结构域近处的胞外区域的N末端处于自跨膜结构域N末端起75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。在一个实施方式中,跨膜结构域近处的胞外区域包含或由

SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸176-250组成。

[0059] 在一个实施方式中,所述抗体分子结合至免疫细胞(例如,自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、单核细胞或嗜酸性粒细胞)表面上的Fc受体(FcR)(例如,Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIc、Fc γ RIIIa或Fc γ RIIIb之一或多个者)。在一个实施方式中,抗体分子能够在表达CD138的细胞上引起(例如,促进或诱导)ADCC活性。在一个实施方式中,抗体分子能够在表达CD138的细胞上引起(例如,促进或诱导)抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)活性。在一个实施方式中,表达CD138的细胞是癌细胞或癌前细胞。在一个实施方式中,癌细胞或癌前细胞是骨髓瘤细胞。

[0060] 在一个实施方式中,抗体分子还结合或以更高的亲和性结合至远离跨膜结构域的CD138胞外区域。在一个实施方式中,抗体分子结合至包含远离跨膜结构域的胞外区域中五个或更多个(例如,6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距该跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121或111-150。

[0061] 在一个实施方式中,抗体分子还结合或以更高的亲和性结合至CD138的整合素结合结构域(IBD)。在一个实施方式中,抗体分子还结合或以高亲和性结合至CD138的IBD的N末端区域。

[0062] 在一个实施方式中,抗体分子不结合或以低亲和性结合至远离跨膜结构域的CD138的胞外区域。

[0063] 在一个实施方式中,所述表位不包含远离跨膜结构域的胞外区域中的五个或更多个(例如,6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距该跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121或111-150。

[0064] 在一个实施方式中,抗体分子不结合或以低亲和性结合至CD138的整合素结合结构域(IBD)。在一个实施方式中,所述抗体分子不结合或以低亲和性结合至CD138的IBD的N末端区域。

[0065] 在一个实施方式中,抗体分子以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的解离常数(K_D)结合至CD138。

[0066] 在一个实施方式中,抗体分子对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200或500倍。在一个实施方式中,抗体分子以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的 K_D 结合至膜结合的CD138。在一个实施方式中,抗体分子以大于约100、200、300、400或500nM的 K_D 结合至可溶性CD138。

[0067] 在一个实施方式中,抗体分子对膜结合的CD138的结合亲和性与其对可溶性CD138的结合亲和性相似,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性在对可溶性CD138的亲和性的约

±10%、±20%、±30%、±40%、±50%、±60%、±70%、±80%、±90%、±100%之内,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的亲和性高不到约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%或100%。在一个实施方式中,抗体分子以小于约100nM,通常约10nM,更通常约10-0.001nM,约10-0.01nM,约5-0.01nM,约3-0.05nM,约1-0.1nM,或更强,例如小于约80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM的 K_D 结合至可溶性CD138。在一个实施方式中,抗体分子以大于约100、200、300、400或500nM的 K_D 结合至可溶性CD138。

[0068] 在一个实施方式中,抗体分子与膜结合的CD138的结合优于可溶性CD138,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。在一个实施方式中,抗体分子与可溶性CD138的结合优于膜结合的CD138,例如,对可溶性CD138的结合亲和性比对膜结合的CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。在一个实施方式中,抗体分子既结合至可溶性CD138又结合至膜结合的CD138。

[0069] 在一个实施方式中,抗体分子结合至C1q并在表达CD138的细胞上引起补体依赖性细胞毒性(CDC)活性。在一个实施方式中,抗体分子体外、离体或体内降低(例如抑制、阻断或中和)表达CD138的细胞的一种或多种生物活性。在一个实施方式中,抗体分子介导一个或多个CD138表达型细胞的同型粘附。在一个实施方式中,抗体分子抑制蛋白酶对膜结合的CD138的作用,例如,以减少CD138的脱落。在一个实施方式中,抗体分子减少(例如抑制)表达CD138的癌细胞或癌前细胞的增殖。

[0070] 在一个实施方式中,抗体分子包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的一个或多个(例如,两个或三个)重链CDR和/或一个或多个(例如,两个或三个)轻链CDR。在一个实施方式中,抗体分子包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的重链可变区(VH)和/或轻链可变区(VL)。在一个实施方式中,抗体分子包含Fc区。

[0071] 一方面,本公开内容的特征在于一种抗CD138抗体分子,其包含以下一或两者:

[0072] (a) 重链可变区(VH),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含以下一个、两个或全部:(i) HCDR1,其所含氨基酸序列与本文公开的抗CD138单克隆抗体(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)的HCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii) HCDR2,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii) HCDR3,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;或

[0073] (b) 轻链可变区(VL),其中VL包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中VL包含以下一个、两个或全部:(i) LCDR1,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;(ii) LCDR2,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;或(iii) LCDR3,其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0074] 在一实施方式中, VH包含: (i) HCDR1, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性; (ii) HCDR2, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性; 和 (iii) HCDR3, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0075] 在一个实施方式中, VH包含: (i) HCDR1, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列; (ii) HCDR2, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列; 和 (iii) HCDR3, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列。

[0076] 在一个实施方式中, VL包含: (i) LCDR1, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性; (ii) LCDR2, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性; 和 (iii) LCDR3, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0077] 在一个实施方式中, VL包含: (i) LCDR1, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列; (ii) LCDR2, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列; 和 (iii) LCDR3, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列。

[0078] 在一个实施方式中, 抗体分子包含:

[0079] (a) VH, 其包含: (i) HCDR1, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性; (ii) HCDR2, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性; 和 (iii) HCDR3, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性, 和

[0080] (a) VL, 其包含: (i) LCDR1, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性; (ii) LCDR2, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性; 和 (iii) LCDR3, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0081] 在一个实施方式中, 抗体分子包含: (a) VH, 其包含: (i) HCDR1, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列; (ii) HCDR2, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列; 和 (iii) HCDR3, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列, 和 (b) VL, 其包含: (i) LCDR1, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列; (ii) LCDR2, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列; 和 (iii) LCDR3, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列。

[0082] 在一个实施方式中, VH所含的氨基酸序列与抗CD138抗体的VH的氨基酸序列相比具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。在一个实施方式中, 抗体分子VH包含所述抗CD138抗体的VH的氨基

酸序列。

[0083] 在一个实施方式中,VL所含的氨基酸序列与抗CD138抗体的VL的氨基酸序列相比具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。在一个实施方式中,VL包含抗CD138抗体的VL的氨基酸序列。

[0084] 在一个实施方式中,(a) VH所含的氨基酸序列与所述抗CD138抗体的VH的氨基酸序列具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的差异或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;和(b) VL所含的氨基酸序列与所述抗CD138抗体的VH的氨基酸序列具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的差异或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0085] 在一个实施方式中,VH包含抗CD138抗体的VH的氨基酸序列,而VL包含抗CD138抗体的VL的氨基酸序列。

[0086] 在一个实施方式中,抗体分子包含Fc区。

[0087] 一方面,本公开内容的特征在于一种抗体分子,其与本文所述的抗CD138单克隆抗体(例如,抗体CD001,CD002,CD003,CD004,CD005,CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)竞争结合至CD138。

[0088] 一方面,本公开内容的特征在于一种抗体分子,其结合或基本上结合至与本文所述的抗CD138单克隆抗体(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)的表位完全或部分重叠的表位。

[0089] 一方面,本公开内容的特征在于一种抗体-分子药物偶联物(ADC),其包含本文所述的抗体分子,任选地包含细胞毒性剂,还任选地包含接头。

[0090] 一方面,本公开内容的特征在于一种组合物,其包含本文所述的抗体分子或本文所述的ADC,任选地,其中所述组合物是药物组合物。

[0091] 在一个实施方式中,组合物还包含药学上可接受的运载体。

[0092] 一方面,本公开内容的特征在于编码本文所述抗体分子的重链可变区(VH)、轻链可变区(VL)或两者的核酸分子。

[0093] 在一个方面中,本公开特征之一在于一种载体,其包含本文所述的核酸分子。

[0094] 一方面,本公开内容的特征在于一种细胞,其包含本文所述的核酸分子或本文所述的载体,任选地,其中所述细胞是分离的细胞。

[0095] 一方面,本公开内容的特征在于一种试剂盒,其包含本文所述的抗体分子、本文所述的ADC或本文所述的组合物,以及所述抗体分子或组合物的使用说明。

[0096] 一方面,本公开内容的特征在于一种容器,其包含本文所述的抗体分子、本文所述的ADC或本文所述的组合物。

[0097] 一方面,本公开内容的特征在于产生抗CD138抗体分子的方法,该方法包括在允许产生所述抗体分子的条件培养本文所述的细胞,从而产生所述抗体分子。

[0098] 在一个实施方式中,该方法还包括分离或纯化抗体分子。

[0099] 一方面,本公开内容的特征在于本文所述的抗体分子、本文所述的ADC或本文所述的组合物,其用于治疗对象的癌症的方法。

[0100] 在一个实施方式中,所述癌症是血液癌症。在一个实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤。在一个实施方式中,癌症是实体瘤,例如本文所述的实体瘤。

[0101] 在一个实施方式中,将抗体分子,ADC或组合物静脉内给予对象。

[0102] 在一个实施方式中,抗体分子、ADC或组合物以以下剂量给予对象:0.1mg/kg-50mg/kg、0.2mg/kg-25mg/kg、0.5mg/kg-10mg/kg、0.5mg/kg-5mg/kg、0.5mg/kg-3mg/kg、0.5mg/kg-2.5mg/kg、0.5mg/kg-2mg/kg、0.5mg/kg-1.5mg/kg、0.5mg/kg-1mg/kg、1mg/kg-1.5mg/kg、1mg/kg-2mg/kg、1mg/kg-2.5mg/kg、1mg/kg-3mg/kg、1mg/kg-2.5mg/kg,或1mg/kg-5mg/kg。

[0103] 在一个实施方式中,抗体分子、ADC或组合物以以下固定剂量给予对象:10mg-1000mg、10mg-500mg、10mg-250mg、10mg-150mg、10mg-100mg、10mg-50mg、250mg-500mg、150mg-500mg、100mg-500mg、50mg-500mg、25mg-250mg、50mg-150mg、50mg-100mg、100mg-150mg、100mg-200mg,或150mg-250mg。

[0104] 在一个实施方式中,抗体分子、ADC或组合物每周一次,每周两次,每两周一次,每三周一次或每四周一次给予。

[0105] 在一个实施方式中,用途还包括确定来自对象的样品中CD138的水平。在一个实施方式中,用途还包括向所述对象给予针对癌症的第二种疗法。

[0106] 一方面,本公开内容的特征在于本文所述的抗体分子、本文所述的ADC或本文所述的组合物,其用于治疗癌前病症或预防癌症的方法。

[0107] 在一个实施方式中,癌前病症是冒烟型骨髓瘤或意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS)。在一个实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤。

[0108] 一方面,本公开内容的特征在于一种引起ADCC活性的方法,该方法包括使细胞或对象接触本文所述的抗体分子、本文所述的ADC或本文所述的组合物,从而引起ADCC活性。

[0109] 一方面,本公开内容的特征在于一种治疗癌症的方法,该方法包括向有此需要的对象给予有效量的本文所述的抗体分子、本文所述的ADC或本文所述的组合物,从而治疗癌症。

[0110] 在一个方面,本公开内容的特征在于一种治疗癌前病症或预防癌症的方法,该方法包括向有此需要的对象给予有效量的本文所述的抗体分子、本文所述的ADC或本文所述的组合物,从而治疗癌前病症或预防癌症。

[0111] 一方面,本公开内容的特征是一种检测抗CD138分子的方法,该方法包括使细胞或对象与本文所述的抗体分子接触,从而检测CD138分子。

[0112] 在一个实施方式中,抗体分子与可检测标记物偶联。在一个实施方式中,体外、离体或体内检测CD138分子。

[0113] 本公开包涵任何一个或多个前述方面和/或实施方式的所有组合,以及与详细描述和实施例中所提供的任何一个或多个实施方式的组合。

[0114] 通过说明书和附图以及权利要求书不难了解本文组合物和方法的其它特征、目的和优点。

附图说明

[0115] 本专利或申请文件包含至少一幅有色附图。本专利或专利申请公开的带彩色附图

的副本将根据要求,在支付所需的费用之后由政府机关提供。

[0116] 图1描述了人CD138的示例性氨基酸序列(UniProt编号:P18827)。信号肽包含残基1-22(斜体显示);胞外结构域包含残基23-254;跨膜结构域包含残基255-275;且胞质结构域包含残基276-310。整合素结合结构域(IBM)包含残基88-122。已知的O-连接的硫酸肝素链位于残基37、45和47(带下划线);已知的O-连接的硫酸软骨素链位于残基206和216(带下划线)。可能的N-连接的聚糖位于残基43。推断的B-B4抗体热点表位残基为Leu107、Pro108、Glu109和Val110(以粗体显示)。可以被本文所述的抗CD138抗体分子靶向的示例性肽区域包括残基Gly217至Glu251(以粗体和斜体显示)。图1公开了SEQ ID NO:450。

[0117] 图2说明用于鉴定与所需表位结合的抗CD138抗体的肽。

[0118] 图3说明抗CD138抗体B-B4在人骨髓瘤RPMI 8226细胞中的补体依赖性细胞毒性(CDC)的表征。

[0119] 图4说明抗CD138抗体B-B4在人骨髓瘤RPMI 8226细胞中的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的表征。

[0120] 图5说明兔多克隆抗CD138抗体在人多发性骨髓瘤U266细胞中诱导ADCC的能力。

[0121] 图6A说明在不同位置处包括B-B4表位的转座的构建体。

[0122] 图6B说明克隆1-3中突变的CD138的氨基酸序列。图6B按出现顺序分别公开了SEQ ID NO:451-453。

[0123] 图6C说明克隆4和5中突变的CD138的氨基酸序列。图6C按出现顺序分别公开了SEQ ID NO:454-455。

[0124] 图7A的线图显示当表位向细胞膜近处移动时B-B4诱导ADCC活性的能力。

[0125] 图7B的条形图显示当表位向细胞膜近处移动时B-B4诱导ADCC活性的能力。BB4-中:在胞外域的中途带有BB-4表位的hCD138。BB4-MP:在膜近端区域带有BB-4表位的hCD138。CD138:人CD138野生型。R-PAb:兔多克隆抗CD138抗体。

[0126] 图7C说明通过Fc工程改造进一步增强ADCC潜力。

[0127] 图8的图显示通过ELISA测量的各种抗CD138抗体与CD138胞外域的可溶形式(氨基酸23-250,SEQ ID NO:1)的结合的图。

[0128] 图9A-9C的一系列图显示通过ELISA测量的各种抗CD138抗体与CD138的肽片段的结合:(A)肽2a,(B)肽5,(C)肽6。

[0129] 图9D显示CD138多肽的结构。标出了肽2a,5和6的位置。

[0130] 图10的图显示抗CD138抗体1610、624和B-B4(在本文中也称为BB4)与CD138的肽2a和6的结合的图,如通过ELISA在抗体-抗原结合的更高严谨条件下所测量。

[0131] 图11A-11C的一系列图显示抗体1610与在U266多发性骨髓瘤细胞上表达的细胞表面CD138(A)或与可溶性CD138胞外域(B)的结合。(C)抗体1610与可溶性或膜结合的(细胞表面)CD138结合的EC50值。

[0132] 图12的一系列图显示通过生物层干涉法测量的抗CD138抗体1610、624和BB4与重组CD138胞外域的结合动力学。

[0133] 图13的一系列图显示抗CD138抗体1610与CD138肽片段的结合动力学(上分图:肽2A(SEQ ID NO:10),2C(SEQ ID NO:449);下分图:肽6B(SEQ ID NO:440),6E(SEQ ID NO:444)),如使用生物素化的肽通过生物层干涉法测量。

[0134] 图14A-14B的一系列图显示通过生物层干涉法测量的抗CD138抗体1610 (A) 和B-B4 (B) 与CD138肽片段 (肽2A和6B) 的比较结合动力学。注意到mAb 1610 (但不是B-B4) 以不同的动力学结合至肽2A和6B的能力。

[0135] 图15A-15C的一系列图显示生物素化的测试抗体 (抗CD138抗体1610、624和B-B4) 与不同浓度的相应的未标记抗体之间与细胞表面CD138结合的竞争。指示了通过表位分箱的差异概况。

[0136] 图16的图显示去岩藻糖基化的抗CD138抗体1610、624和B-B4在U266细胞中诱导ADCC活性。

[0137] 图17的表格显示相对于亲本抗体1610, 在抗CD138抗体变体2510、2610、2710、2810和2910中产生的突变。还显示了来自瞬时转染的HEK293细胞的这些抗体各自产生的蛋白质效价。

[0138] 图18A-18D的一系列图显示通过ELISA测量的抗体1610及其变体2510、2610和2810与重组CD138胞外域 (A)、肽2a (B) 和肽6 (C) 各自的结合。每个抗体变体的EC50值示于图17D。注意到mAb 1610变体 (相对于亲本抗体1610) 与膜近处区域 (如肽6所示) 的结合的改善。

[0139] 图19A的图显示抗体1610的去岩藻糖基化形式及其变体, 其与U266细胞表达的细胞表面CD138结合。

[0140] 图19B的一系列图显示图18A中汇总的细胞结合测定的代表性流式细胞术结果。

[0141] 图20的图显示抗体1610的去岩藻糖基化形式及其变体在CD138+U266细胞中诱导ADCC活性。采用兔多克隆 (PAb) 抗CD138抗体作为测定对照。

[0142] 图21的图显示抗体2810相比BB4与CD138肽片段 (肽2A和肽6B) 的结合。结合通过改进形式的ELISA测量, 其中抗体直接捕获在ELISA板上, 并且测量不同浓度下CD138肽的结合。

[0143] 图22A-22C的一系列图显示与抗体B-B4 (B) 相比, 抗体变体2810 (A) 结合至CD138的不同部分。肽序列描述于C中。图22C按出现顺序分别公开了SEQ ID NO: 456、10、449、445、457、440、444、443、443和449。

具体实施方式

[0144] 本文公开了结合至CD138 (例如人CD138) 的抗体分子。有利地, 至少几种本文所述的抗体分子具有改善的抑制表达CD138的细胞的能力, 例如通过引发效应物功能来实现。不意在受理论限制, 据信在一个实施方式中, 与本文所述的所需表位结合的抗CD138抗体具有增强的效应物功能和与膜相关形式的CD138的优先结合。有效地靶向CD138可以导致对骨髓瘤和其它癌症的广泛活性和有利治疗指数。还提供了抗体-药物偶联物 (ADC), 编码抗体分子的核酸分子, 表达载体, 宿主细胞, 组合物 (例如药物组合物), 试剂盒和用于制备抗体分子的方法。可将本文公开的抗体分子和药物组合物 (单独或与其它试剂或治疗方式联合) 用于治疗、预防和/或诊断疾病和病症, 例如与CD138有关的疾病和病症, 例如癌症或癌前病症。

[0145] 定义

[0146] 本文使用冠词“一个”和“一种”表示一个/种或一个/种以上的 (即至少一个/种) 该冠词语法上的宾语。

[0147] 除非上下文明确作出不同指示,本文所用术语“或/或者”是指“和/或”,并可与其互换使用。

[0148] “约”和“近似”应通常表示在考虑测量的性质或精度的情况下测得量的可接受的误差度。示例性误差度在给定值或数值范围的20%以内,通常在10%以内,更通常在5%以内。当在一系列数字或范围之前存在“约”或“近似”时,应理解“约”或“近似”可修饰该系列或范围中的每个数字。类似地,当在一系列数字或范围之前出现“至少”,“大于”,“不大于”,“小于”,“不小于”或“在……之内”时,应理解为“至少”,“大于”,“不大于”,“小于”,“不小于”或“在……之内”可修饰该系列或范围内的每个数字。如本文所用,范围包括上限和下限。

[0149] 本文所述的组合物和方法包括具有指定序列的多肽和核酸,或具有与指定序列基本相同或与其相似(例如与指定序列至少85%、90%、95%或更高相同性)的序列的多肽和核酸。

[0150] 在描述氨基酸序列的情况下,用于本文的术语“基本相同”是指第一氨基酸含有足够或最少数量的如下氨基酸残基:i)与第二氨基酸序列中的比对氨基酸残基相同,或ii)第二氨基酸序列中的比对氨基酸残基的保守取代,从而第一和第二氨基酸序列可具有共有的结构域和/或共同的功能活性。例如,包含与参比序列(例如本文所提供的序列)具有至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同性的共有结构域的氨基酸序列。

[0151] 在描述核苷酸序列的情况下,本文所用术语“基本相同”是指第一核酸序列包含足够或最少数量的与第二核酸序列中的比对核苷酸相同的核苷酸,从而第一和第二核苷酸序列编码具有相同功能活性的多肽、或编码相同结构多肽结构域或相同功能性多肽活性。例如,包含与参比序列(例如本文所提供的序列)具有至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同性的核苷酸序列。

[0152] 术语“功能性变体”是指与天然序列具有基本相同氨基酸序列或由基本相同的核苷酸序列编码、且能够具有天然序列一种或多种活性的多肽。

[0153] 序列间的同源性或序列相同性(这些术语在本文中可互换使用)的计算如下进行。

[0154] 为了确定两条氨基酸序列或两条核酸序列的百分比相同性,可以为了最佳比较目的而对序列进行比对(例如,可以在第一和第二氨基酸或核酸序列的之一或两条中引入缺口以达到最佳对齐,并且出于比较目的可以不考虑非同源序列)。在一个典型的实施方式中,用于比较目的比对的参比序列长度为该参比序列长度的至少30%,例如至少40%、50%、60%,例如至少70%、80%、90%、100%。然后比较相应氨基酸位置或核苷酸位置的氨基酸残基或核苷酸。当第一序列中某位置上占据的氨基酸残基或核苷酸与第二序列中相应位置上的相同时,则这些分子在该位置是相同的。

[0155] 考虑到用于两个序列的最佳比对而需要引入的缺口数和每个缺口的长度,两条序列之间的百分比相同性与序列共有相同位置的数目相关。

[0156] 可采用数学算法进行两条序列间的序列比较以及确定其百分比相同性。在一些实施方式中,两条氨基酸序列之间的百分比相同性可以使用Needleman和Wunsch(J.Mol.Biol.(48):444-453(1970))算法确定,该算法已经结合到GCG软件包中的GAP程序中(可从<http://www.gcg.com>获得),使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵,缺口权重为16、

14、12、10、8、6或4,长度权重为1、2、3、4、5或6。在某些实施方式中,两条核苷酸序列之间的相同性百分比使用GCG软件包中的GAP程序(可从<http://www.gcg.com>获得),采用NWSgapdna.CMP矩阵和缺口权重40、50、60、70或80,长度权重1、2、3、4、5或6进行计算。一组合适的参数(以及除非另有说明而应采用的参数组)为Blossum 62评分矩阵,其缺口罚分为12,缺口延伸罚分为4,译码缺口罚分为5。

[0157] 两条氨基酸或核苷酸序列之间的相同性百分比也可以使用E.Meyers和W.Miller (CABIOS, 4:11-17 (1989)) 的算法确定,该算法已被并入ALIGN程序(版本2.0),使用PAM120权重残基表,缺口长度罚分为12,缺口罚分为4。

[0158] 本文公开的核酸和蛋白质序列还可以用作“查询序列”来对公共数据库进行搜索,以例如鉴定其他家族组成部分或相关序列。这类搜索可使用Altschul等,1990, J.Mol.Biol., 215:403-10的NBLAST和XBLAST程序(2.0版本)来运行。可以使用NBLAST程序进行BLAST核苷酸搜索,评分=100,字长=12,以获得与本文所述核酸同源的核苷酸序列。可利用XBLAST程序进行BLAST蛋白质搜索,评分=50,字长=3,以获得与本文所述蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了获得出于比较目的的缺口比对结果,可如Altschul等,1997, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402所述利用缺口BLAST。利用BLAST和缺口BLAST程序时,可使用各程序(例如XBLAST和NBLAST)的默认参数。参见www.ncbi.nlm.nih.gov。

[0159] 如本文所用,术语“在低严谨性、中等严谨性、高严谨性或极高严谨性条件下杂交”是指杂交和洗涤的条件。进行杂交反应的指导可见于Current Protocols in Molecular Biology(《新编分子生物学实验指南》,约翰威利父子出版公司(John Wiley&Sons),纽约州(1989), 6.3.1-6.3.6),纳入本文作为参考。该参考文献中描述了水性和非水性方法,可采用这两种方法中的任一种。本文涉及的特定杂交条件如下:1) 约45℃的6X氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中的低严谨杂交条件,然后在至少50℃的0.2X SSC、0.1%SDS中洗涤两次(在低严谨条件下,洗涤温度可升至55℃);2) 约45℃的6X SSC中的中等严谨杂交条件,然后在60℃的0.2X SSC、0.1%SDS中洗涤一次或多次;3) 约45℃的6X SSC中的高严谨杂交条件,然后在65℃的0.2X SSC、0.1%SDS中洗涤一次或多次;且优选4) 极高严谨的杂交条件是65℃下的0.5M磷酸钠,7%SDS,然后在65℃在0.2X SSC和1%SDS下洗涤一次或多次。极高严谨性条件4) 是合适的条件,且为应采用的条件(除非另有说明)。

[0160] 应理解,本文所述分子可具有额外的保守或非必需的氨基酸取代,其不对分子功能产生实质性影响。

[0161] 术语“氨基酸”涵盖了包含氨基官能团和酸官能团且能够被包含于天然存在氨基酸形成的聚合物的所有分子,不论其为天然或合成分子。示例性氨基酸包括天然存在的氨基酸;其类似物、衍生物及同类物;具有变体侧链的氨基酸类似物;以及前述中任意的所有立体异构体。如本文所用,术语“氨基酸”包括D-和L-镜像异构体和模拟肽。

[0162] “保守性氨基酸取代”是其中一个氨基酸残基被具有相似侧链的另一个氨基酸残基替代的情况。本领域已定义具有带相似侧链的氨基酸残基家族。这些家族包括:具有碱性侧链的氨基酸(如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(如天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电极性侧链的氨基酸(如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸(如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、具有β-分支侧链的氨基酸(如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和具有芳

族侧链的氨基酸(如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。

[0163] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”(若为单链)在本文中可互换使用,指任何长度的氨基酸的聚合物。聚合物可以是线性或支化聚合物,可以包含经修饰的氨基酸,并且可间插有非氨基酸。该术语也包括修饰的氨基酸聚合物;例如,二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作,如与标记组分偶联。多肽可从天然来源分离,可采用重组技术由原核或真核宿主产生,或者可为合成方法的产品。

[0164] 术语“核酸”、“核酸序列”、“核苷酸序列”或“多核苷酸序列”和“多核苷酸”在本文中可互换使用。它们是指任何长度的核苷酸聚合形式,不论是脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸或它们的类似物。多核苷酸可以是单链或双链,并且如果是单链,可以是编码链或非编码(反义)链。多核苷酸可包括修饰的核苷酸,如甲基化的核苷酸和核苷酸类似物。核苷酸序列可间插有非核苷酸组分。多核苷酸聚合后可以被进一步修饰,如通过与标记组分偶联。核酸可为重组多核苷酸、或基因组多核苷酸、cDNA、半合成或合成来源,即非天然存在或以非天然排列方式与另一多核苷酸相联。

[0165] 本文所用术语“分离的”指,某一物质是从其原生或天然环境(例如,若其是天然产生的,则从天然环境)脱离。例如,活体动物中存在的天然多核苷酸或多肽不是分离的,但与天然系统中的某些或所有共存物质分离的该多核苷酸或多肽则是分离的。此类多核苷酸可为载体的部分和/或此类多核苷酸或多肽可为组合物的部分,但其仍为分离的,这是因为该载体或组合物不是该多核苷酸或多肽天然存在环境的一部分。

[0166] 如本文所用,术语“治疗”病症(例如骨髓瘤)是指,在一个实施方式中,具有病症(例如骨髓瘤)和/或经历了病症(例如骨髓瘤)症状的对象(例如人类)在接受了抗体分子的情况下将比未曾接受该抗体分子的情况经受更轻的严重程度的症状和/或恢复得更快。在一个实施方式中,当治疗骨髓瘤时,在对骨髓瘤进行有效治疗之后,骨髓活检将显示较少的克隆浆细胞。例如,在给予本文所述的抗体分子以有效治疗骨髓瘤后,诊断测定法将在对象的生物样品中检测到较少的克隆浆细胞。其它测定法,尿液检查或血液检查也可用于监测患者的治疗,或在治疗骨髓瘤后检测对象中骨髓瘤症状的存在情况,例如存在减少(或不存在)。在一个实施方式中,当治疗骨髓瘤时,在有效治疗骨髓瘤之后,血清或尿液中 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2M$)的水平将降低。治疗可为例如部分或完全减轻、改善、缓解、抑制或降低病症的严重性和/或减少发病率,以及可任选地延迟病症(例如骨髓瘤)的一种或多种后果或症状、特征和/或病因的显现或发作。在一个实施方式中,对于不显示病症(例如骨髓瘤)的某些迹象的对象和/或仅显示病症的早期迹象(例如肾病)的对象进行治疗。在一个实施方式中,治疗针对具有病症(例如骨髓瘤)的一种或多种已确定迹象的对象进行。在一个实施方式中,治疗被诊断为患有疾病(例如骨髓瘤)的对象。

[0167] 如本文所用,术语“预防”疾病(例如骨髓瘤)是指如果对象(例如人)接受抗体分子,则该对象(例如人)不太可能患上该疾病(例如骨髓瘤)。

[0168] 下文中进一步详细描述了本文所述组合物和方法的各个方面。在整个说明书中提供了其他定义。

[0169] CD138

[0170] CD138是一种蛋白质,其在人类中由SDC1基因编码。CD138也称为多配体聚糖(Syndecan)1,多配体聚糖蛋白聚糖1,CD138抗原,SYND1,SDC,多配体聚糖-1或多配体聚糖。

[0171] CD138是跨膜(I型)硫酸乙酰肝素蛋白聚糖,是多配体聚糖蛋白聚糖家族的成员。多配体聚糖介导细胞结合,细胞信号转导和细胞骨架组织,而多配体聚糖受体是HIV-1tat蛋白内化所必需的。CD138作为一种完整的膜蛋白起作用,并通过其胞外基质蛋白的受体参与细胞增殖,细胞迁移和细胞-基质相互作用。已在几种不同的肿瘤类型中检测到CD138表达变化。

[0172] CD138的核心包括三个主要结构域:1)短胞质结构域;2)跨质膜的疏水结构域;3)长的胞外结构域。CD138结构域的功能描述于,例如,Stepp等.*Adv Wound Care* (新罗谢尔).2015;4(4):235-249)。胞质结构域可以传递信号,还可以与锚定分子(包括PDZ家族成员)结合。CD138的硫酸乙酰肝素链 also 具有重要的生物学功能。在哺乳动物中,CD138是上皮细胞上具有高水平表达的主要硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)(Fuki等.*J Clin Invest*.1997;100(6):1611-1622)。不意在受理论限制,据信CD138的HSPG允许蛋白聚糖与许多ECM蛋白、生长因子、细胞因子和其它蛋白质上存在的肝素结合位点结合(Stepp等,*Adv Wound Care* (新罗谢尔).2015;4(4):235-249)。

[0173] 例如,对于人CD138蛋白(例如,SEQ ID NO:1-3或450中任一个),信号肽包含残基1-22;胞外结构域包含残基23-254;跨膜结构域包含残基255-275;胞质结构域包含残基276-310;或整合素结合结构域(IBM)包含残基88-122。

[0174] 在一个实施方式中,本文所述的抗CD138抗体分子可调节(例如抑制)CD138和与CD138的胞外域相互作用(例如直接或间接结合)的一种或多种蛋白质的结合。在一个实施方式中,本文所述的抗CD138抗体分子可调节(例如,抑制)和与CD138的胞外结构域相互作用(例如,直接或间接结合)的蛋白质相关的功能。在一个实施方式中,与CD138相互作用的蛋白质直接结合至CD138的胞外结构域。在一个实施方式中,与CD138相互作用的蛋白质通过糖胺聚糖(GAG)链结合至CD138的胞外结构域。

[0175] 与CD138相互作用的蛋白质及其功能的示例描述于,例如Stepp等.*Adv Wound Care* (新罗谢尔).2015;4(4):235-249,其内容通过引用其全文的方式纳入本文。

[0176] 例如,能与CD138的胞外域直接或间接相互作用的蛋白质包括但不限于:基质蛋白(例如层粘连蛋白,纤连蛋白,血小板反应蛋白,胶原蛋白,纤维蛋白,HB-GAM,腱生蛋白,玻连蛋白,原纤维蛋白或原弹性蛋白),蛋白酶(例如MMP7,MMP9,ADAMTS4,MT1-PPT,中性粒细胞弹性蛋白酶,组织蛋白酶G或羧肽酶),受体(例如整合素, $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 或 $\alpha_M\beta_2$),细胞因子或生长因子(例如,吗啡原(例如,活化素,BMP-2,BMP-4,腱蛋白,音猬因子,卷曲的相关蛋白,Sprouty肽,Wnt1至Wnt13中的任一种,抗血管生成因子(例如血管紧张素或内皮抑素),生长因子(例如双调蛋白,巴他纤维素,HB-EGF,神经调节蛋白,FGF1至FGF23中的任一种,PDGF,GDNF,VEGF,HGF,TGF β_1 ,TGF β_2 ,TPA或PAI-1),或细胞因子(例如GM-CSF,IL-2,IL-3,IL-4,IL-5,IL-7,IL-12,干扰素,TNF- α ,CC趋化因子或CXC趋化因子),与能量平衡相关联的蛋白质(例如ApoB,ApoE或脂蛋白脂肪酶),补体或凝血蛋白(例如抗凝血酶II,组织因子(TF),途径抑制剂,因子IX,因子X,因子XI或因子XII),或病毒或寄生虫外壳蛋白(例如,HIV-1-tat,HIV-1gp41,HIV-1gp120,HSV gB,HSV gC,HSV gD,HHV-6或HHV-8的外壳蛋白或RSV的G-蛋白)。

[0177] 在细胞表面表达的CD138可以被特定的蛋白酶切割,而脱落的CD138负责介导旁分泌和自分泌功能。脱落的CD138在血液和基质中是可溶的且分泌的胞外域(ECD)。脱落的

CD138是多发性骨髓瘤患者不良预后和骨髓瘤小鼠模型中肿瘤进展增强的指标。通常,不认为脱落的CD138是造成该疾病的主要原因。CD138向细胞核的易位可与某些肿瘤细胞的分化和增殖相关。在一个实施方式中,与可溶性CD138相比,本文所述的抗CD138抗体分子优先靶向膜相关的CD138。

[0178] CD138一般不存在于B淋巴细胞上,且在浆细胞分化开始后表达。CD138在恶性浆细胞(骨髓瘤)上高表达,且在疾病进展中有因果作用。CD138与多种生物学功能有关。例如,它可以结合胞外蛋白,生长因子和趋化因子;簇集时参与并活化 $\alpha V\beta 3$ 和 $\alpha V\beta 5$ 整合素;调节外泌体的生物发生;和调节支持骨髓瘤生长和转移的骨髓微环境。多个信号可通过靶向CD138而被衰减。

[0179] CD138在多发性骨髓瘤中上调(Tassone等.Blood.104(12):3688-3696)。它在恶性浆细胞上过表达。多发性骨髓瘤细胞通常表达高50-200倍水平的CD138。可溶性CD138(sCD138)的水平通常是从正常血清中的60ng/mL到多发性骨髓瘤患者血清中的200-1500ng/mL。CD138在约80%的多发性骨髓瘤患者中过表达。

[0180] CD138可用作多发性骨髓瘤的主要诊断标志物。血清中脱落的CD138水平升高与肿瘤负荷增加和不良预后有关。CD138+骨髓瘤细胞显示出较高的增殖,而CD138+骨髓瘤患者的总生存率较低。CD138+骨髓瘤细胞异常表达血管生成因子,例如HGF,IL-15,ANG,APRIL,CTGF或TGFA(Hose等.Blood.2009;114(1):128-143)。CD138的表达水平及其释放的胞外结构域与实体瘤和血液肿瘤的肿瘤恶性、表型和转移潜能相关。CD138的表达因癌症类型而异,但是上皮和基质隔室中正常细胞与癌细胞之间的差异表达特征与肿瘤的侵袭性和患者的临床结果及生存率直接相关联。

[0181] 人CD138的示例性氨基酸和核苷酸序列描述于,例如,Mali等.J Biol Chem.1990;265(12):6884-6889;Lories等.J Biol Chem.1992;267(2):1116-1122;和图1中。

[0182] 示例性人CD138前体的氨基酸序列(SEQ ID NO:1)如下提供。

[0183] MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGSDDSDNFSGSGAGALQDITLSQQTPSTWK_DTQ
LLTAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEATPRPRETTQLPTTHQASTTTATTAQ
EPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATERAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFETSGENTAVV
AVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKKK_DEGSYSLEEPKQANGGAYQ
KPTKQEEFYA

[0184] 示例性人CD138前体变体(Q136L)的氨基酸序列(SEQ ID NO:2)如下提供。

[0185] MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGSDDSDNFSGSGAGALQDITLSQQTPSTWK_DTQ
LLTAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEATPRPRETTQLPTTHLASTTTATTAQ
EPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATERAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFETSGENTAVV
AVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKKK_DEGSYSLEEPKQANGGAYQ
KPTKQEEFYA

[0186] 示例性人CD138前体变体(T76M)的氨基酸序列(SEQ ID NO:3)如下提供。

[0187] MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGSDDSDNFSGSGAGALQDITLSQQTPSTWK_DTQ
LLTAIPMSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEATPRPRETTQLPTTHQASTTTATTAQ
EPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATERAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFETSGENTAVV
AVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKKK_DEGSYSLEEPKQANGGAYQ

KPTKQEEFYA

[0188] 信号肽包括SEQ ID NO:1-3中任一个的氨基酸1-22。成熟肽包括SEQ ID NO:1-3中任一个的氨基酸23-310。胞外结构域包括SEQ ID NO:1-3中任一个的氨基酸23-254。跨膜结构域包括SEQ ID NO:1-3中任一个的氨基酸255-275。胞质结构域包括SEQ ID NO:1-3中任一个的氨基酸276-310。

[0189] 人CD138的示例性编码核苷酸序列 (SEQ ID NO:4) 如下提供。该核苷酸序列编码SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

[0190] ATGAGGCGCGGGCGCTCTGGCTCTGGCTGTGCGCGCTGGCGCTGAGCCTGCAGCCGGCCCTGCCGCAA
ATTGTGGCTACTAATTTGCCCCCTGAAGATCAAGATGGCTCTGGGGATGACTCTGACAACTTCTCCGGCTCAGGTGC
AGGTGCTTTGCAAGATATCACCTTGTCACAGCAGACCCCCCTCCACTTGGAAGGACACGCAGCTCCTGACGGCTATTC
CCACGTCTCCAGAACCCACCGGCTGGAGGCTACAGTGCCTCCACCTCCACCCTGCCGGCTGGAGAGGGGCCAAG
GAGGGAGAGGCTGTAGTCCTGCCAGAAGTGGAGCCTGGCCTCACCGCCCGGGAGCAGGAGGCCACCCCCGACCCAG
GGAGACCACACAGCTCCCGACCACTCATCAGGCCTCAACGACCACAGCCACCACGGCCCAGGAGCCCGCCACCTCCC
ACCCCCACAGGGACATGCAGCCTGGCCACCATGAGACCTCAACCCCTGCAGGACCCAGCCAAGCTGACCTTCACACT
CCCCACACAGAGGATGGAGGTCTTCTGCCACCGAGAGGGCTGCTGAGGATGGAGCCTCCAGTCAGCTCCCAGCAGC
AGAGGGCTCTGGGGAGCAGGACTTCACCTTTGAAACCTCGGGGGAGAATACGGCTGTAGTGGCCGTGGAGCCTGACC
GCCGGAACCACTCCCACTGAGTGGATCAGGGGGCCACGGGGGCCTCACAGGGCCTCCTGGACAGGAAAGAGGTGCTGGGA
GGGGTCATTGCCGGAGGCCTCGTGGGGCTCATCTTTGCTGTGTGCCTGGTGGGTTTCATGCTGTACCGCATGAAGAA
GAAGGACGAAGGCAGCTACTCCTTGAGGAGCCGAAACAAGCCAACGGCGGGGCCTACCAGAAGCCACCAAACAGG
AGGAATTCTATGCCTGA

[0191] 人CD138的另一个示例性编码核苷酸序列 (SEQ ID NO:5) 提供如下。该核苷酸序列也编码SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

[0192] ATGAGGCGCGGGCGCTCTGGCTCTGGCTGTGCGCGCTGGCGCTGAGCCTGCAGCCGGCCCTGCCGCAA
ATTGTGGCTACTAATTTGCCCCCTGAAGATCAAGATGGCTCTGGGGATGACTCTGACAACTTCTCCGGCTCAGGTGC
AGGTGCTTTGCAAGATATCACCTTGTCACAGCAGACCCCCCTCCACTTGGAAGGACACGCAGCTCCTGACGGCTATTC
CCACGTCTCCAGAACCCACCGGCTGGAGGCTACAGTGCCTCCACCTCCACCCTGCCGGCTGGAGAGGGGCCAAG
GAGGGAGAGGCTGTAGTCCTGCCAGAAGTGGAGCCTGGCCTCACCGCCCGGGAGCAGGAGGCCACCCCCGACCCAG
GGAGACCACACAGCTCCCGACCACTCATCAGGCCTCAACGACCACAGCCACCACGGCCCAGGAGCCCGCCACCTCCC
ACCCCCACAGGGACATGCAGCCTGGCCACCATGAGACCTCAACCCCTGCAGGACCCAGCCAAGCTGACCTTCACACT
CCCCACACAGAGGATGGAGGTCTTCTGCCACCGAGAGGGCTGCTGAGGATGGAGCCTCCAGTCAGCTCCCAGCAGC
AGAGGGCTCTGGGGAGCAGGACTTCACCTTTGAAACCTCGGGGGAGAATACGGCTGTAGTGGCCGTGGAGCCTGACC
GCCGGAACCACTCCCACTGAGTGGATCAGGGGGCCACGGGGGCCTCACAGGGCCTCCTGGACAGGAAAGAGGTGCTGGGA
GGGGTCATTGCCGGAGGCCTCGTGGGGCTCATCTTTGCTGTGTGCCTGGTGGGTTTCATGCTGTACCGCATGAAGAA
GAAGGACGAAGGCAGCTACTCCTTGAGGAGCCGAAACAAGCCAACGGCGGGGCCTACCAGAAGCCACCAAACAGG
AGGAATTCTATGCCTGA

[0193] 如本文所用,当抗CD138抗体分子结合或基本上结合至人CD138时,其结合或基本上结合至人CD138的一种或多种同种型。在一个实施方式中,抗体分子结合或基本上结合至具有本文所述氨基酸序列或由本文所述核苷酸序列编码的人CD138。在一个实施方式中,抗体分子结合或基本上结合至包含SEQ ID NO:1-3中任一个的氨基酸23-254的人CD138。

[0194] 小鼠CD138的示例性氨基酸和核苷酸序列描述于,例如,Saunders等.J Cell Biol.1989;108(4):1547-1556;和Vihinen等.J Biol Chem.1993;268(23):17261-17269。

[0195] 示例性小鼠CD138前体的氨基酸序列(SEQ ID NO:6)如下提供。

[0196] MRRAALWLWLCALALRLQPALPQIVAVNVPPEDQDGSDDSDNFSGSGTGALPDTLSRQTPSTWK_DVWL
LTATPTAPEPTSSNTETAFTSVLPAGEKPEEGEPVLHVEAEPGFTARDKEKEVTTRPRETVQLPITQRASTVRVTTA
QAAVTSHPHGGMQPLHETSAPTAPGQPDHQPPRVEGGGTSVIKEVVEDGTANQLPAGEGSGEQDFTFETSGENTAV
AAVEPGLRNQPPVDEGATGASQSLLDRKEVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVAFMLYRMKKK_DEGSYSLEEPKQANGGAY
QKPTKQEEFYA

[0197] 信号肽包括SEQ ID NO:6的氨基酸1-22。成熟肽包括SEQ ID NO:6的氨基酸23-311。胞外结构域包括SEQ ID NO:6的氨基酸23-255。跨膜结构域包括SEQ ID NO:4的氨基酸256-276。胞质结构域包括SEQ ID NO:6的氨基酸277-311。

[0198] 小鼠CD138的示例性编码核苷酸序列(SEQ ID NO:7)如下提供。

[0199] ATGAGACGCGCGGCTCTGGCTCTGGCTCTGCGCGTGGCGCTGCGCCTGCAGCCTGCCCTCCGCAA
ATTGTGGCTGTAAATGTTCTCTCTGAAGATCAGGATGGCTCTGGGGATGACTCTGACAACTTCTCTGGCTCTGGCAC
AGGTGCTTTGCCAGATACTTTGTACGGCAGACACCTTCCACTTGAAGGACGTGTGGCTGTTGACAGCCACGCCCA
CAGCTCCAGAGCCCACCAGCAGCAACACCGAGACTGCTTTTACCTCTGTCCTGCCAGCCGGAGAGAAGCCCGAGGAG
GGAGAGCCTGTGCTCCATGTAGAAGCAGAGCCTGGCTTCACTGCTCGGGACAAGGAAAAGGAGGTCACCACCAGGCC
CAGGGAGACCGTGCAGCTCCCCATCACCAACGGGCCTCAACAGTCAGAGTCACCACAGCCCAGGCAGCTGTCACAT
CTCATCCGCACGGGGCATGCAACCTGGCCTCCATGAGACCTCGGCTCCCACAGCACCTGGTCAACCTGACCATCAG
CCTCCACGTGTGGAGGGTGGCGGCACTTCTGTCATCAAAGAGGTTGTCGAGGATGGAAGTCCAATCAGCTTCCCGC
AGGAGAGGGCTCTGGAGAACAAGACTTCACCTTTGAAACATCTGGGGAGAACACAGCTGTGGCTGCCGTAGAGCCCG
GCCTGCGGAATCAGCCCCCGGTGGACGAAGGAGCCACAGGTGCTTCTCAGAGCCTTTTGGACAGGAAGGAAGTGCTG
GGAGGTGTCATTGCCGAGGCCTAGTGGGCCTCATCTTTGCTGTGTGCCTGGTGGCTTTCATGCTGTACCGGATGAA
GAAGAAGGACGAAGGCAGCTACTCCTTGAGGAGCCCAAACAAGCCAATGGCGGTGCCTACCAGAAACCCACCAAGC
AGGAGGAGTTCTACGCCTGA

[0200] 如本文所用,当抗CD138抗体分子结合或基本上结合至小鼠CD138时,其结合或基本上结合至小鼠CD138的一种或多种同种型。在一个实施方式中,抗体分子结合或基本上结合至具有本文所述氨基酸序列或由本文所述核苷酸序列编码的人CD138。在一个实施方式中,抗体分子结合或基本上结合至包含SEQ ID NO:6的氨基酸23-255的小鼠CD138。

[0201] 表位

[0202] 本文所述的抗体分子能结合至CD138(例如人CD138)上的表位。例如,本文描述的抗体分子结合的表位可包括本文描述的一个或多个表位接触点。

[0203] 不意在受理论限制,据信在一个实施方式中,结合至IBD(例如,SEQ ID NO:1-3或450中任一个的残基88-122)或CD138的远离膜的任何区域的抗体可能对NK细胞活化的信号转导无效和/或可能无法高效递送分子(穿孔素和/或颗粒酶)供于细胞毒性。

[0204] 在一些实施方式中,本文所述的抗CD138抗体分子具有一种、两种或全部以下性质:表位与细胞膜的最佳距离(例如,不在IDB的N-末端上);Fc区供于CD16接合的合适取向;或,允许CD16在NK细胞上簇集的适当CD138接合(例如,以克服对CD138分子的大量糖基化作用,该作用可能会限制NK细胞的接近)。

[0205] 不意在受理论限制,据信在一个实施方式中,改变抗体表位的位置可改变参与的某些效应物机制。例如,抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 可能更有利于膜近处的表位(对比膜远侧表位) (Cleary等.J Immunol.2017;198(10):3999-4011)。在一个实施方式中,可通过改变抗体表位的位置(例如,表位与膜的距离)来选择设计成通过特定效应物机制去除靶细胞的抗体。

[0206] 在一个实施方式中,接合方式可能会影响抗体介导效应物功能的能力。例如,在结合至相同肽表位的抗体之间,与抗体结合胞外环相对于膜表面的角度可能不同(例如,平行于或垂直于膜表面)。

[0207] 在一个实施方式中,本文所述的抗CD138抗体分子结合至具有以下一种、两种或全部特性的表位:细胞膜近处;不受糖胺聚糖 (GAG) 链的限制或阻塞;或,优先存在于膜相关的CD138上。在一个实施方式中,本文所述的抗CD138抗体分子可结合至所需的表位区域并相对于膜以最佳姿势接合。在一个实施方式中,表位是线性表位。在一个实施方式中,抗体分子结合至远离跨膜区域的CD138胞外区域。在一个实施方式中,表位是非连续或构象表位。

[0208] 图2显示用于鉴定抗CD138抗体的所需表位的肽。不意在受理论限制,据信在一个实施方式中,本文所述的抗CD138抗体分子靶向人CD138的残基Gly217至Glu251之间的肽区域,例如,如图1所示。期望该区域具有线性无规卷曲构象。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子结合至前述区域中的至少一个线性四肽。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子结合至前述区域中的线性四肽的组合(例如,两个、三个、四个或更多个相邻的四肽)。

[0209] 上述肽的氨基酸序列示于表3。

[0210] 表3.用于鉴定CD138表位的肽

肽	区域	氨基酸序列	SEQ ID NO	长度
Pep1a	23-50	QIVATNLPPEDQDGS DDSDN FSGSGAGAL QDITLSQQT	8	39
Pep1b	51-95	AL QDITLSQQT PSTWK ₆ TQLLTAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPA	9	45
Pep2a	88-121	ASTSTLPAGEGPK EGE AVVL PEVEPGLTAREQEA	10	34
Pep2b	88-102	ASTSTLPAGEGPK EG	11	15
[0211] Pep3	111-150	EPGLTARE QE ATPRPRETTQLPTTHQASTTTATTA QEPAT	12	40
Pep4	146-180	QEPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHT PHT	13	35
Pep5-6	176-250	HTPHTEDG GPS ATERAAE DG ASSQLPAAEGSGEQ DFT FFETSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRK	14	75
Pep5	176-214	HTPHTEDG GPS ATERAAE DG ASSQLPAAEGSGEQ DFT FE	15	39
Pep6	210-250	DFT FFETSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRK	16	41
Pep6a	220-245	TAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQ G	17	26

[0212] 在表3中,肽之间的重叠氨基酸以粗体显示;BB4表位残基以斜体显示;带有丝氨酸残基的糖胺聚糖(硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素)链标有下划线。术语“肽”和“Pep”在本文可互换使用。对于肽名称,小写字母和大写字母意在具有相同的含义。例如,术语“肽1A”,“肽1a”,“Pep1A”和“Pep1a”可用于指相同的肽。

[0213] 用于鉴定抗CD138抗体的所需表位的其它示例性肽描述于本文中,例如图13和22C中。

[0214] 在一个实施方式中,抗体分子接触(例如结合或基本上结合至)CD138中与表3、图13或22C中描述的一种或多种肽相对应的区域。在一个实施方式中,肽是Pep6。在一个实施方式中,肽是Pep6a。在一个实施方式中,肽是Pep5。在一个实施方式中,肽是Pep4。在一个实

实施方式中,抗体分子接触Pep6或Pep6a而不接触Pep4。在一个实施方式中,抗体分子不接触Pep1a,Pep1b,Pep2a,Pep2b,Pep3,Pep4或Pep5中任一个。在一个实施方式中,抗体分子不接触Pep2a。在一个实施方式中,抗体分子接触Pep2a,但不结合至与BB4相同的表位。

[0215] 在一个实施方式中,抗体分子接触Pep2a和Pep6。在一个实施方式中,抗体分子接触Pep2a和Pep2c。在一个实施方式中,抗体分子接触Pep6b。在一个实施方式中,抗体分子接触Pep2a,Pep2c和Pep6b。在一个实施方式中,抗体分子不接触Pep6e。在一个实施方式中,抗体分子接触Pep6b且不接触Pep6e。在一个实施方式中,抗体分子接触Pep2a和Pep2c且不接触Pep6e。在一个实施方式中,抗体分子接触Pep2a,Pep2c和Pep6b且不接触Pep6e。

[0216] 在一个实施方式中,抗体分子接触Pep2a和Pep2d。在一个实施方式中,抗体分子接触Pep6b和Pep6f。在一个实施方式中,抗体分子接触Pep2a,Pep2d,Pep6b和Pep6f。

[0217] 在一个实施方式中,抗体分子在CD138的跨膜结构域近处的胞外区域中结合至或基本上结合至CD138。在一个实施方式中,跨膜结构域近处的胞外区域的C末端处于自跨膜结构域N末端起70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。在一个实施方式中,跨膜结构域近处的胞外区域的N末端处于自跨膜结构域N末端起75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

[0218] 在一个实施方式中,抗体分子结合至CD138上的表位,所述表位包含跨膜结构域近处的胞外区域中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基。

[0219] 在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含跨膜结构域近处的胞外区域中五个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含跨膜结构域近处的胞外区域中六个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含跨膜结构域近处的胞外区域中七个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含跨膜结构域近处的胞外区域中八个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含跨膜结构域近处的胞外区域中九个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含跨膜结构域近处的胞外区域中十个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含跨膜结构域近处的胞外区域中十一个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含跨膜结构域近处的胞外区域中十二个或更多个连续的氨基酸残基。

[0220] 在一个实施方式中,跨膜结构域近处的胞外区域对应于(例如,包含或由其组成)Pep6。在一个实施方式中,跨膜结构域近处的胞外区域对应于(例如,包含或由其组成)Pep6a,6b,6e和/或6f。在一个实施方式中,跨膜结构域近处的胞外区域对应于(例如,包含或由其组成)Pep5。

[0221] 在一个实施方式中,抗体分子接触Pep6中的四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41个)连续氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子接触Pep6a中的四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26个)连续氨基酸残基。

[0222] 在一个实施方式中,抗体分子接触以下肽(例如来自Pep6a)中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37或38个):DFTF (SEQ ID NO:18);FTFE (SEQ ID NO:19);TFET (SEQ ID NO:20);FETS (SEQ ID NO:21);ETSG (SEQ ID NO:22);TSGE (SEQ ID NO:23);SGEN (SEQ ID NO:24);GENT (SEQ ID NO:25);ENTA (SEQ ID NO:26);NTAV (SEQ ID NO:27);TAVV (SEQ ID NO:28);AVVA (SEQ ID NO:29);VVAV (SEQ ID NO:30);VAVE (SEQ ID NO:31);AVEP (SEQ ID NO:32);VEPD (SEQ ID NO:33);EPDR (SEQ ID NO:34);PDRR (SEQ ID NO:35);DRRN (SEQ ID NO:36);RRNQ (SEQ ID NO:37);RNQS (SEQ ID NO:38);NQSP (SEQ ID NO:39);QSPV (SEQ ID NO:40);SPVD (SEQ ID NO:41);PVDQ (SEQ ID NO:42);VDQG (SEQ ID NO:43);DQGA (SEQ ID NO:44);QGAT (SEQ ID NO:45);GATG (SEQ ID NO:46);ATGA (SEQ ID NO:47);TGAS (SEQ ID NO:48);GASQ (SEQ ID NO:49);ASQG (SEQ ID NO:50);SQGL (SEQ ID NO:51);QGLL (SEQ ID NO:52);GLLD (SEQ ID NO:53);LLDR (SEQ ID NO:54);或LDRK (SEQ ID NO:55)。

[0223] 在一个实施方式中,抗体分子接触Pep6a中的五个或更多个(例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41个)连续氨基酸残基。

[0224] 在一个实施方式中,抗体分子接触以下肽(例如来自Pep6a)中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36或37个):DFTFE (SEQ ID NO:56);FTFET (SEQ ID NO:57);TFETS (SEQ ID NO:58);FETSG (SEQ ID NO:59);ETSGE (SEQ ID NO:60);TSGEN (SEQ ID NO:61);SGENT (SEQ ID NO:62);GENTA (SEQ ID NO:63);ENTAV (SEQ ID NO:64);NTAVV (SEQ ID NO:65);TAVVA (SEQ ID NO:66);AVVAV (SEQ ID NO:67);VVAVE (SEQ ID NO:68);VAVEP (SEQ ID NO:69);AVEPD (SEQ ID NO:70);VEPDR (SEQ ID NO:71);EPDRR (SEQ ID NO:72);PDRRN (SEQ ID NO:73);DRRNQ (SEQ ID NO:74);RRNQS (SEQ ID NO:75);RNQSP (SEQ ID NO:76);NQSPV (SEQ ID NO:77);QSPVD (SEQ ID NO:78);SPVDQ (SEQ ID NO:79);PVDQG (SEQ ID NO:80);VDQGA (SEQ ID NO:81);DQGAT (SEQ ID NO:82);QGATG (SEQ ID NO:83);GATGA (SEQ ID NO:84);ATGAS (SEQ ID NO:85);TGASQ (SEQ ID NO:86);GASQG (SEQ ID NO:87);ASQGL (SEQ ID NO:88);SQGLL (SEQ ID NO:89);QGLLD (SEQ ID NO:90);GLLDR (SEQ ID NO:91);或LLDRK (SEQ ID NO:92)。

[0225] 在一个实施方式中,抗体分子接触Pep6a中的六个或更多个(例如7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41个)连续氨基酸残基。

[0226] 在一个实施方式中,抗体分子接触以下肽(例如来自Pep6a)中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个):DFTFET (SEQ ID NO:93);FTFETS (SEQ ID NO:94);TFETSG (SEQ ID NO:95);FETSGE (SEQ ID NO:96);ETSGEN (SEQ ID NO:97);TSGENT (SEQ ID NO:98);SGENTA (SEQ ID NO:99);GENTAV (SEQ ID NO:100);ENTAVV (SEQ ID NO:101);NTAVVA (SEQ ID NO:102);TAVVAV (SEQ ID NO:103);AVVAVE (SEQ ID NO:104);VVAVEP (SEQ ID NO:105);VAVEPD (SEQ ID NO:106);AVEPDR (SEQ ID NO:107);VEPDRR (SEQ ID NO:108);EPDRRN (SEQ ID NO:109);PDRRNQ (SEQ ID NO:110);DRRNQS (SEQ ID NO:111);RRNQSP (SEQ ID NO:

112);RNQSPV (SEQ ID NO:113);NQSPVD (SEQ ID NO:114);QSPVDQ (SEQ ID NO:115);SPVDQG (SEQ ID NO:116);PVDQGA (SEQ ID NO:117);VDQGAT (SEQ ID NO:118);DQGATG (SEQ ID NO:119);QGATGA (SEQ ID NO:120);GATGAS (SEQ ID NO:121);ATGASQ (SEQ ID NO:122);TGASQG (SEQ ID NO:123);GASQGL (SEQ ID NO:124);ASQGLL (SEQ ID NO:125);SQGLLD (SEQ ID NO:126);QGLLDR (SEQ ID NO:127);或GLLDRK (SEQ ID NO:128)。

[0227] 在一个实施方式中,抗体分子接触Pep5中的四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个)连续氨基酸残基。

[0228] 在一个实施方式中,抗体分子接触以下肽(例如,来自Pep5)中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个):HTPH (SEQ ID NO:129)、TPHT (SEQ ID NO:130)、PHTe (SEQ ID NO:131)、HTED (SEQ ID NO:132)、TEDG (SEQ ID NO:133)、EDGG (SEQ ID NO:134)、DGGP (SEQ ID NO:135)、GGPS (SEQ ID NO:136)、GPSA (SEQ ID NO:137)、PSAT (SEQ ID NO:138)、SATE (SEQ ID NO:139)、ATER (SEQ ID NO:140)、TERA (SEQ ID NO:141)、ERAA (SEQ ID NO:142)、RAAE (SEQ ID NO:143)、AAED (SEQ ID NO:144)、AEDG (SEQ ID NO:145)、EDGA (SEQ ID NO:146)、DGAS (SEQ ID NO:147)、GASS (SEQ ID NO:148)、ASSQ (SEQ ID NO:149)、SSQL (SEQ ID NO:150)、SQLP (SEQ ID NO:151)、QLPA (SEQ ID NO:152)、LPAA (SEQ ID NO:153)、PAAE (SEQ ID NO:154)、AAEG (SEQ ID NO:155)、AEGS (SEQ ID NO:156)、EGSG (SEQ ID NO:157)、GSGE (SEQ ID NO:158)、SGEQ (SEQ ID NO:159)、GEQD (SEQ ID NO:160)、EQDF (SEQ ID NO:161)、QDFT (SEQ ID NO:162)、DFTF (SEQ ID NO:163)或FTFE (SEQ ID NO:164)。

[0229] 在一个实施方式中,抗体分子接触Pep5中的五个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个)连续氨基酸残基。

[0230] 在一个实施方式中,抗体分子接触以下肽(例如,来自Pep5)中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个):HTPHT (SEQ ID NO:165)、TPHTE (SEQ ID NO:166)、PHTED (SEQ ID NO:167)、HTEDG (SEQ ID NO:168)、TEDGG (SEQ ID NO:169)、EDGGP (SEQ ID NO:170)、DGGPS (SEQ ID NO:171)、GGPSA (SEQ ID NO:172)、GPSAT (SEQ ID NO:173)、PSATE (SEQ ID NO:174)、SATER (SEQ ID NO:175)、ATERA (SEQ ID NO:176)、TERAA (SEQ ID NO:177)、ERAAE (SEQ ID NO:178)、RAAED (SEQ ID NO:179)、AAEDG (SEQ ID NO:180)、AEDGA (SEQ ID NO:181)、EDGAS (SEQ ID NO:182)、DGASS (SEQ ID NO:183)、GASSQ (SEQ ID NO:184)、ASSQL (SEQ ID NO:185)、SSQLP (SEQ ID NO:186)、SQLPA (SEQ ID NO:187)、QLPAA (SEQ ID NO:188)、LPAAE (SEQ ID NO:189)、PAAEG (SEQ ID NO:190)、AAEGS (SEQ ID NO:191)、AEGSG (SEQ ID NO:192)、EGSGE (SEQ ID NO:193)、GSGEQ (SEQ ID NO:194)、SGEQD (SEQ ID NO:195)、GEQDF (SEQ ID NO:196)、EQDFT (SEQ ID NO:197)、QDFTF (SEQ ID NO:198)或DFTFE (SEQ ID NO:199)。

[0231] 在一个实施方式中,抗体分子接触Pep5中的六个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33或34个)连续氨基酸残基。

[0232] 在一个实施方式中,抗体分子接触以下肽(例如,来自Pep5)中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33或34个):HTPHE (SEQ ID NO:197)、TPHTED (SEQ ID NO:198)、PHTEDG (SEQ ID NO:199)、HTEDGG (SEQ ID NO:200)、TEDGGP (SEQ ID NO:201)、EDGGPS (SEQ ID NO:202)、DGGPSA (SEQ ID NO:203)、GGPSAT (SEQ ID NO:204)、GPSATE (SEQ ID NO:205)、PSATER (SEQ ID NO:206)、SATERA (SEQ ID NO:207)、ATERAA (SEQ ID NO:208)、TERAAE (SEQ ID NO:209)、ERAAED (SEQ ID NO:210)、RAAEDG (SEQ ID NO:211)、AAEDGA (SEQ ID NO:212)、AEDGAS (SEQ ID NO:213)、EDGASS (SEQ ID NO:214)、DGASSQ (SEQ ID NO:215)、GASSQL (SEQ ID NO:216)、ASSQLP (SEQ ID NO:217)、SSQLPA (SEQ ID NO:218)、SQLPAA (SEQ ID NO:219)、QLPAAE (SEQ ID NO:220)、LPAAEG (SEQ ID NO:221)、PAAEGS (SEQ ID NO:222)、AAEGSG (SEQ ID NO:223)、AEGSGE (SEQ ID NO:224)、EGSGEQ (SEQ ID NO:225)、GSGEQD (SEQ ID NO:226)、SGEQDF (SEQ ID NO:227)、GEQDFT (SEQ ID NO:228)、EQDFTF (SEQ ID NO:229)或QDFTFE (SEQ ID NO:230)。

[0233] 在一个实施方式中,抗体分子不结合或以低亲和性结合至远离跨膜结构域的CD138的胞外区域。在一个实施方式中,抗体分子不结合至包含远离跨膜结构域的胞外区域中四个或更多个(例如,5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距该跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域对应于Pep1a, Pep1b, Pep2a, Pep2b, Pep2c, Pep2d, Pep3, Pep4或其组合。在一个实施方式中,抗体分子不结合或以低亲和性结合至CD138的整合素结合结构域 (IBD)。在一个实施方式中,所述抗体分子不结合或以低亲和性结合至CD138的IBD的N末端区域。

[0234] 在一个实施方式中,抗体分子结合或基本上结合至远离跨膜结构域的CD138胞外区域。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距该跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域对应于Pep1a, Pep1b, Pep2a, Pep2b, Pep2c, Pep2d, Pep3, Pep4或其组合。在一个实施方式中,抗体分子结合或基本上结合至CD138的整合素结合结构域 (IBD)。在一个实施方式中,抗体分子结合或基本上结合至CD138的IBD的N末端区域。在一个实施方式中,抗体分子不结合或以低亲和性结合至BB4的表位。

[0235] 在一个实施方式中,抗体分子结合至CD138上的表位,所述表位包含远离跨膜结构域的胞外区域中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基。

[0236] 在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含远离跨膜结构域的胞外区域中五个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含远离跨膜结构域的胞外区域中六个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含远离跨膜结构域的胞外区域中七个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含远离跨膜结构域的胞外区域中八个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含远离跨膜结构域的胞外区域中九个或更

多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含远离跨膜结构域的胞外区域中十个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含远离跨膜结构域的胞外区域中十一个或更多个连续的氨基酸残基。在一个实施方式中,抗体分子与CD138上的表位结合,该表位包含远离跨膜结构域的胞外区域中十二个或更多个连续的氨基酸残基。

[0237] 在一个实施方式中,远离跨膜结构域的胞外区域对应于(例如,包含或由其组成)Pep2a。

[0238] 在一个实施方式中,抗体分子接触Pep2a中的四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33或34个)连续氨基酸残基。

[0239] 在一个实施方式中,抗体分子接触以下肽(例如,来自Pep2a)中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30或31个):ASTS(SEQ ID NO:231)、STST(SEQ ID NO:232)、TSTL(SEQ ID NO:233)、STLP(SEQ ID NO:234)、TLPA(SEQ ID NO:235)、LPAG(SEQ ID NO:236)、PAGE(SEQ ID NO:237)、AGEG(SEQ ID NO:238)、GEGP(SEQ ID NO:239)、EGPK(SEQ ID NO:240)、GPKE(SEQ ID NO:241)、PKEG(SEQ ID NO:242)、KEGE(SEQ ID NO:243)、EGEA(SEQ ID NO:244)、GEAV(SEQ ID NO:245)、EAVV(SEQ ID NO:246)、AVVL(SEQ ID NO:247)、VVLP(SEQ ID NO:248)、VLPE(SEQ ID NO:249)、LPEV(SEQ ID NO:250)、PEVE(SEQ ID NO:251)、EVEP(SEQ ID NO:252)、VEPG(SEQ ID NO:253)、EPGL(SEQ ID NO:254)、PGLT(SEQ ID NO:255)、GLTA(SEQ ID NO:256)、LTAR(SEQ ID NO:257)、TARE(SEQ ID NO:258)、AREQ(SEQ ID NO:259)、REQE(SEQ ID NO:260)或EQEA(SEQ ID NO:261)。在一个实施方式中,抗体分子不接触LPEV(SEQ ID NO:250)。

[0240] 在一个实施方式中,抗体分子接触Pep2a中的五个或更多个(例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个)连续氨基酸残基。

[0241] 在一个实施方式中,抗体分子接触以下肽(例如,来自Pep2a)中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33个):ASTS(SEQ ID NO:231)、STST(SEQ ID NO:232)、TSTL(SEQ ID NO:233)、STLP(SEQ ID NO:234)、TLPA(SEQ ID NO:235)、LPAG(SEQ ID NO:236)、PAGE(SEQ ID NO:237)、AGEG(SEQ ID NO:238)、GEGP(SEQ ID NO:239)、EGPK(SEQ ID NO:240)、GPKE(SEQ ID NO:241)、PKEG(SEQ ID NO:242)、KEGE(SEQ ID NO:243)、EGEA(SEQ ID NO:244)、GEAV(SEQ ID NO:245)、EAVV(SEQ ID NO:246)、AVVL(SEQ ID NO:247)、VVLP(SEQ ID NO:248)、VLPE(SEQ ID NO:249)、LPEV(SEQ ID NO:250)、PEVE(SEQ ID NO:251)、EVEP(SEQ ID NO:252)、VEPG(SEQ ID NO:253)、EPGL(SEQ ID NO:254)、PGLT(SEQ ID NO:255)、GLTA(SEQ ID NO:256)、LTAR(SEQ ID NO:257)、TARE(SEQ ID NO:258)、AREQ(SEQ ID NO:259)、REQE(SEQ ID NO:260)或EQEA(SEQ ID NO:261)。在一个实施方式中,抗体分子不接触包含LPEV(SEQ ID NO:250)的肽。

[0242] 在一个实施方式中,抗体分子接触Pep2a中的六个或更多个(例如7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或29个)连续氨基酸残基。

[0243] 在一个实施方式中,抗体分子接触以下肽(例如,来自Pep2a)中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、

29、30、31或32个):ASTS(SEQ ID NO:231)、STST(SEQ ID NO:232)、TSTL(SEQ ID NO:233)、STLP(SEQ ID NO:234)、TLPA(SEQ ID NO:235)、LPAG(SEQ ID NO:236)、PAGE(SEQ ID NO:237)、AGEG(SEQ ID NO:238)、GEGP(SEQ ID NO:239)、EGPK(SEQ ID NO:240)、GPKE(SEQ ID NO:241)、PKEG(SEQ ID NO:242)、KEGE(SEQ ID NO:243)、EGEA(SEQ ID NO:244)、GEAV(SEQ ID NO:245)、EAVV(SEQ ID NO:246)、AVVL(SEQ ID NO:247)、VVLP(SEQ ID NO:248)、VLPE(SEQ ID NO:249)、LPEV(SEQ ID NO:250)、PEVE(SEQ ID NO:251)、EVEP(SEQ ID NO:252)、VEPG(SEQ ID NO:253)、EPGL(SEQ ID NO:254)、PGLT(SEQ ID NO:255)、GLTA(SEQ ID NO:256)、LTAR(SEQ ID NO:257)、TARE(SEQ ID NO:258)、AREQ(SEQ ID NO:259)、REQE(SEQ ID NO:260)、EQEA(SEQ ID NO:261)。在一个实施方式中,抗体分子不接触包含LPEV(SEQ ID NO:250)的肽。

[0244] 在一个实施方式中,抗体分子结合或基本上结合至跨膜结构域近处的CD138胞外区域(例如,本文所述的胞外区域)和远离跨膜结构域的CD138胞外区域(例如,本文所述的胞外区域)。在一个实施方式中,抗体分子结合至跨膜结构域近处的CD138胞外区域的结合亲和性高于(例如,高至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、100、200、300、400或500倍)对远离跨膜结构域的CD138胞外区域的结合亲和性。在一个实施方式中,抗体分子结合至远离跨膜结构域的CD138胞外区域的结合亲和性高于(例如,高至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、100、200、300、400或500倍)对跨膜结构域近处的CD138胞外区域的结合亲和性。

[0245] 抗体分子

[0246] 本文公开了结合至CD138(例如本文公开的CD138分子)的抗体分子。

[0247] 如本文所用术语“抗体分子”是指包含至少一种免疫球蛋白可变结构域序列的蛋白质,例如免疫球蛋白链或其片段。术语“抗体分子”包括例如全长、成熟抗体以及抗体的抗原结合片段。例如,抗体分子可包含重(H)链可变区序列(本文中缩写为VH)和轻(L)链可变区序列(本文中缩写为VL)。在另一个实例中,抗体分子包两条重(H)链可变结构域序列和两条轻(L)链可变结构域序列,从而形成两个抗原结合位点,如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fc、Fd、Fd'、Fv、单链抗体(如scFv)、单可变结构域抗体、双抗体(Dab)(二价且双特异性)以及嵌合(如人源化)抗体,且可通过修饰完整抗体或采用重组DNA技术从头合成的那些产生。这些功能性抗体片段保留了选择性结合其相应抗原或受体的能力。抗体和抗体片段可来自任何抗体类型(包括但不限于IgG、IgA、IgM、IgD和IgE),并来自任何抗体亚型(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)。抗体分子可以是单克隆或多克隆的。抗体分子还可为人、人源化、CDR移植或体外产生的抗体。抗体分子可具有选自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重链恒定区。抗体分子还可具有选自κ或λ的轻链。术语“免疫球蛋白(Ig)”与本文中的术语“抗体”可互换使用。

[0248] 抗原结合片段的例子包括:(i) Fab片段,由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii) F(ab')₂片段,包含在铰链区通过二硫桥联接的两个Fab片段的二价片段;(iii) Fd片段,其由VH和CH1结构域组成;(iv) Fv片段,其由抗体单臂的VL和VH结构域组成;(v) 双抗体(diabody,dAb)片段,其由VH结构域组成;(vi) 骆驼或骆驼源化可变结构域;(vii) 单链Fv(scFv),参见例如Bird等,(1988) Science 242:423-426;以及Huston等,(1988) Proc.Natl.Acad.Sci.USA85:5879-5883;(viii) 单域抗体。这些抗体片段可通过任何合适的方法(包括本领域普通技术人员所知的多种常规技术)获得,并且筛选与完整抗体具有相同应用的片段。

[0249] 术语“抗体”包括完整分子及其功能性片段。可改变(例如突变)抗体恒定区以修饰该抗体的性能,例如增加或提高或减少或降低如下一项或多项:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基数、效应细胞功能或补体功能。

[0250] 抗体分子可为单链抗体。可对单链抗体(scFv)进行工程改造(参见例如,Colcher等.(1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-280;和Reiter与Pastan(1996) *Clin Cancer Res* 2:245-252)。单链抗体可二聚化或多聚化以产生对相同靶蛋白上不同表位具有特异性的多价抗体。

[0251] 本文所述的抗体分子还可为单域抗体。单域抗体可包括其互补决定区为单域多肽一部分的抗体。实例包括但不限于:重链抗体、天然缺失轻链的抗体、衍生自常规4链抗体的单域抗体、工程改造的抗体和非衍生自抗体的单结构域骨架。单域抗体可为本领域中任何单域抗体或任何未来的单域抗体。单域抗体可衍生自任何物种,包括但不限于:小鼠、人、骆驼、大羊驼、鱼、鲨鱼、羊、兔和牛。根据有些方面,单域抗体是已知为缺失轻链的重链抗体的天然存在单域抗体。此类单域抗体公开于例如W094/04678。清楚起见,衍生自天然缺失轻链的重链抗体的该可变结构域在本文中称为VHH或纳米抗体以区别于四链免疫球蛋白的常规VH。该VHH分子可衍生自骆驼科(Camelidae)物种中生长的抗体,例如衍生自骆驼、大羊驼、单峰驼、羊驼和馱马。除了骆驼科,其他物种也可产生天然缺失轻链的重链抗体;本文也包括了这些VHH。

[0252] VH和VL区可进一步细分为超变区,称为“互补决定区(CDR)”,其间间插更保守的被称为“框架区(FR或FW)”的区。本文所用术语“互补决定区”和“CDR”是指抗体可变区内赋予抗原特异性和结合亲和性的氨基酸序列。本文所用术语“框架”,“FW”和“FR”可以互换使用。

[0253] 已采用多种方法精确来划定框架区和CDR的范围(参见Kabat,E.A.,等,(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (《热门免疫学蛋白质序列》,第5版,美国公共卫生署,国立卫生研究院,公开号91-3242;Chothia,C.等,(1987) *J.Mol.Biol.*196:901-917;以及采用牛津分子AbM抗体建模软件(Oxford Molecular's AbM antibody modeling software)所用的AbM定义。总体上参见例如《抗体工程化改造实验室手册》(“Antibody Engineering Lab Manual”,Duebel,S.和Kontermann,R.编,Springer-Verlag公司,海德堡)中的“抗体可变结构域的蛋白质序列和结构分析”(“Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains”)。在一个实施方式中,使用以下定义:重链可变结构域CDR1的AbM定义以及对其他CDR的Kabat定义。在一个实施方式中,将Kabat定义用于所有CDR。此外,用Kabat或AbM CDR描述的实施方式也可采用Chothia超变环来实施。每一VH和VL通常包括三个CDR和四个FR,其从氨基端到羧基端按照以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

[0254] 如本文所用,“免疫球蛋白可变结构域序列”是指能形成免疫球蛋白可变结构域结构的氨基酸序列。例如,该序列可包括天然存在可变结构域氨基酸序列的全部或部分。例如,该序列可包含或不包含一个、两个或更多给N-或C-末端氨基酸,或可包含与蛋白质结构形成相容的其他改变。

[0255] 术语“抗原结合区”是指包含形成与抗原(例如,CD138)或其表位结合界面的决定簇的抗体分子部分。就蛋白质(或蛋白质模拟物)而言,抗原结合区通常包含形成抗原(例如CD138)结合界面的一个或多个环(例如至少4个氨基酸或氨基酸模拟物的环)。通常,抗体分

子的抗原结合区包含至少一个或两个CDR和/或超变环,或更通常为至少三个、四个、五个或六个CDR和/或超变环。

[0256] 术语“竞争”或“交叉竞争”在本文中可互换使用,指抗体分子干扰抗CD138抗体分子(例如,本文提供的抗CD138抗体分子)与靶标(例如,CD138)的结合的能力。对结合的干扰可以是直接的或间接的(例如通过抗体分子或目标的变构调控)。抗体分子干扰其他抗体分子与目标结合的程度且由此其是否能被称为竞争,可采用竞争性结合测试(例如FACS测试、ELISA或BIACORE测试)确定。在一个实施方式中,竞争性结合测试是定量竞争性测试。在一个实施方式中,在竞争性结合测试(例如本文所述的竞争性测试)中,第一抗CD138抗体分子与目标的结合有如下减少时,认为该第一抗LPS抗体分子与第二抗CD138抗体分子竞争性结合所述目标:减少10%或更多,例如20%或更多,30%或更多,40%或更多,50%或更多,55%或更多,60%或更多,65%或更多,70%或更多,75%或更多,80%或更多,85%或更多,90%或更多,95%或更多,98%或更多,99%或更多。

[0257] 本文所用术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指具有单一分子组成的抗体分子制备物。单克隆抗体组合物针对具体表位显示单一的结合特异性和亲和力。单克隆抗体的制备可采用杂交瘤技术或不采用杂交瘤技术的方法(例如重组法)。

[0258] “有效/效果上的人(effectively human)”蛋白是不引发中和性抗体应答(例如人抗鼠抗体(HAMA)应答)的蛋白质。HAMA在许多情况下(例如若抗体分子在例如治疗慢性或复发性疾病症状时被反复施用的情况下)会造成问题。HAMA应答可造成反复给予抗体因血清抗体清除率提高(参见例如Saleh等,Cancer Immunol.Immunother.32:180-190(1990))以及潜在的过敏反应(参见例如LoBuglio等,Hybridoma,5:5117-5123(1986))而可能失去效果。

[0259] 抗体分子可为多克隆或单克隆抗体。在一些实施方式中,可重组产生抗体,例如通过任何合适的噬菌体展示或重组方法来产生。

[0260] 各种用于生成抗体的噬菌体展示和组合方法是本领域已知的(如下所述,例如,Ladner等,美国专利号5,223,409;Kang等,国际公开号W0 92/18619;Dower等,国际公开号W0 91/17271;Winter等,国际公开号W0 92/20791;Markland等,国际公开号W0 92/15679;Breitling等,国际公开号W0 93/01288;McCafferty等,国际公开号W0 92/01047;Garrard等,国际公开号W0 92/09690;Ladner等,国际公开号W0 90/02809;Fuchs等,(1991)Bio/Technology 9:1370 1372;Hay等,(1992)Hum Antibod Hybridomas 3:81-85;Huse等,(1989)Science246:1275-1281;Griffiths等,(1993)同上;Hawkins等,(1992)J Mol Biol 226:889;Clackson等,(1991)Nature 352:624;Gram等,(1992)PNAS 89:3576-3580;Garrard等,(1991)Bio/Technology 9:1373 1377;Hoogenboom等,(1991)Nuc Acid Res19:4133-4137;和Barbas等,(1991)PNAS 88:7978-7982,其内容在此全部引入以供参考)。

[0261] 在一个实施方式中,抗体分子是完全人抗体(例如由小鼠产生的抗体,该小鼠在已通过基因工程化改造以产生源自人免疫球蛋白序列的抗体)、或非人抗体,例如啮齿类(小鼠或大鼠)、羊、灵长类(例如猴)、骆驼抗体。在一个实施方式中,非人抗体是啮齿类抗体(小鼠或大鼠抗体)。制备啮齿类抗体的方法是本领域已知的。

[0262] 人单克隆抗体可采用携带人免疫球蛋白基因的转基因小鼠而不是小鼠体系产生。来自用感兴趣抗原免疫的这些转基因小鼠的脾细胞被用于产生分泌人mAb的杂交瘤,这些

人mAb对来自人蛋白质的表位具有结合特异性(参见例如,Wood等,国际申请号W0 91/00906,Kucherlapati等,PCT公开号W0 91/10741;Lonberg等,国际申请号W0 92/03918;Kay等,国际申请号92/03917;Lonberg等,1994Nature 368:856-859;Green,L.L.等,1994Nature Genet.7:13-21;Morrison,S.L.等,1994Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855;Bruggeman等,1993Year Immunol 7:33-40;Tuailon等,1993PNAS 90:3720-3724;Bruggeman等,1991Eur J Immunol 21:1323-1326)。

[0263] 抗体可为其中的可变区或其部分(例如CDR)在非人生物(例如大鼠或小鼠)中产生的抗体。嵌合、CDR移植以及人源化抗体均包含在本发明中。本发明包括在非人生物(例如大鼠或小鼠)中产生并随后(例如在可变框架或恒定区中)进行修饰以降低人体内抗原性的抗体。

[0264] 可采用任何合适的重组DNA技术产生嵌合抗体。本领域中已知多种方法(参见Robinson等,国际专利公开号PCT/US86/02269;Akira,等,欧洲专利申请公开号184,187;Taniguchi,M.,欧洲专利申请公开号171,496;Morrison等,欧洲专利申请公开号173,494;Neuberger等,国际专利申请公开号W0 86/01533;Cabilly等,美国专利号4,816,567;Cabilly等,欧洲专利申请公开号125,023;Better等,(1988Science 240:1041-1043);Liu等,(1987)PNAS 84:3439-3443;Liu等,1987,J.Immunol.139:3521-3526;Sun等,(1987)PNAS 84:214-218;Nishimura等,1987,Canc.Res.47:999-1005;Wood等,(1985)Nature 314:446-449;和Shaw等,1988,J.Natl Cancer Inst.80:1553-1559)。

[0265] 人源化或CDR移植抗体中(免疫球蛋白重链或轻链的)至少一个或两个但通常为全部三个受者CDR被供者CDR替代。可在抗体中用至少部分非人CDR进行替换,或用非人CDR替换仅部分CDR。仅需要替换人源化抗体结合脂多糖所需的CDR数。在一个实施方式中,供者可为啮齿类抗体,例如大鼠或小鼠抗体,而受者可为人框架或人共有框架。通常,提供CDR的免疫球蛋白被称“供者”,而提供框架区的免疫球蛋白被称作“受者”。在一些实施方式中,供者免疫球蛋白是非人的(例如,啮齿类)。受者框架通常为天然存在(例如人)的框架或共有框架,或与其约85%或更高例如90%、95%、99%或更高相同性的序列。

[0266] 如本文所用,术语“共有序列”是指由相关序列家族中最高频存在氨基酸(或核苷酸)组成的序列(参见例如,Winnaker,从基因到克隆(From Genes to Clones),Verlagsgesellschaft出版公司,德国威因海姆(Weinheim,Germany),1987)。在某一蛋白家族中,共有序列中的各位置上是该家族中该位置处出现频率最高的氨基酸。如果两种氨基酸出现频率相同,可将其中任一种包含于共有序列中。“共有框架”是指共有免疫球蛋白序列中的框架区。

[0267] 可采用任何合适的方法将抗体人源化,本领域中已知许多此类方法(参见例如,Morrison,S.L.,1985,Science 229:1202-1207,Oi等,1986,BioTechniques4:214,以及Queen等,US 5,585,089-US 5,693,761和US 5,693,762,其全部内容作为参考纳入本文)。

[0268] 可采用CDR移植或CDR取代来产生人源化或CDR移植抗体,可替换免疫球蛋白链中的一个、两个或全部CDR。参见例如美国专利号5,225,539;Jones等,1986Nature 321:552-525;Verhoeyan等,1988Science 239:1534;Beidler等,1988J.Immunol.141:4053-4060;Winter US 5,225,539,其全部内容作为参考纳入本文。Winter描述了可用于制备人源化抗体的CDR移植方法(英国专利申请GB2188638A,提交于1987年3月26日;Winter US 5,225,

539),其全部内容作为参考纳入本文。

[0269] 还提供了其中特定氨基酸被取代、缺失或插入的人源化抗体。从供者中选择氨基酸的标准描述于例如US 5,585,089,例如US 5,585,089的第12-16栏,其内容通过参考纳入本文。使抗体人源化的其他技术描述于Padlan等EP519596A1(公开于1992年12月23日)。

[0270] 在一个实施方式中,抗体分子所具有的重链恒定区选自例如:IgG1、IgG2(例如IgG2a)、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区;具体而言,选自例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的(例如人的)重链恒定区。在另一个实施方式中,抗体分子所具有的轻链恒定区选自例如 κ 或 λ (例如人的)轻链恒定区。可改变(例如突变)恒定区以修饰该抗体分子的性能(例如以增加或减少如下一项或多项:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基数、效应细胞功能和/或补体功能)。在一个实施方式中,抗体分子具有效应功能且能够固定补体。在另一个实施方式中,抗体分子不募集效应细胞或固定补体。在某些实施方式中,抗体分子结合Fc受体的能力降低或不具备该能力。例如,抗体可以是不支持与Fc受体结合的同种型或亚型、片段或其他突变体,例如其具有经诱变的Fc受体结合区或缺失Fc受体结合区。

[0271] 在一个实施方式中,抗体分子的恒定区被改变。改变抗体恒定区的方法是本领域中已知的。具有改变的功能(例如对效应体配体(如细胞上的FcR)或补体的C1成分的亲和力改变)的抗体分子可通过将该抗体恒定部分中的至少一个氨基酸残基替换为不同的残基来产生(参见例如EP388,151A1、美国专利号5,624,821和美国专利号5,648,260,其全部内容通过引用纳入本文)。还包括了使抗体结构稳定的氨基酸突变,例如人IgG4中的S228P(EU命名法,Kabat命名法中的S241P)。可描述相似类型的改变,其若应用于鼠或其他物种免疫球蛋白将减弱或消除这些功能。

[0272] 在一个实施方式中,改变Fc区以延长半衰期。例如,Fc区可包含以下一个或多个:FcMut183(T256D-Q311V-A378V)、FcMut197(H285N-T307Q-N315D)、FcMut213(H285D-T307Q-A378V)、FcMut215(T307Q-Q311V-A378V)或FcMut228(T256D-N286D-T307R-Q311V-A378V)。

[0273] 在一个实施方式中,改变Fc区以增强ADCC。例如,Fc区可包含以下的一个或多个:A330L-I332E-S239D,F243L-R292P-Y300L-V305I-P396L,或S298A-E333A-K334A在一个实施方式中,可通过在敲除岩藻糖基转移酶(FucT8)的细胞系(如CHO)中表达来实现去岩藻糖基化。

[0274] 在一个实施方式中,改变Fc区以增强CDC。例如,Fc区包含S267E-H268F-S324T。

[0275] 在一个实施方式中,改变Fc区以增强抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。例如,Fc区包含S239D-I332E-A330L。

[0276] 在一个实施方式中,抗体分子中的氨基酸仅为标准氨基酸。在一个实施方式中,抗体分子包含天然存在的氨基酸;其类似物、衍生物及同类物;具有变体侧链的氨基酸类似物;和/或前述中任意的所有立体异构体。抗体分子可包含肽模拟物和氨基酸的D-或L-光学异构体。

[0277] 本文所述抗体分子的多肽可为线性或分支型,其可包含经修饰的氨基酸,且可间插有非氨基酸。还可修饰抗体分子;例如,通过二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作,如与标记组分偶联来修饰。多肽可从天然来源分离,可采用重组技术由原核或真核宿主产生,或者可为合成方法的产品。

[0278] 本文所述的抗体分子可以非偶联形式单独使用,或可与某些物质结合,所述物质

为例如毒素或部分(例如治疗药物;发出辐射的化合物;植物、真菌或细菌源性分子;或生物蛋白(例如蛋白毒素)或颗粒(例如重组病毒颗粒(例如通过病毒包被蛋白))。例如,抗CD138抗体可与放射性同位素(如 α -、 β -或 γ -放射物或 β -和 γ -放射物)偶联。

[0279] 抗体分子可衍生化为或联接其他功能性分子(例如另一肽或蛋白质)。如本文所用,“衍生化”抗体分子是已被修饰的抗体分子。衍生化的方法包括但不限于:添加荧光部分、放射性核苷酸、毒素、酶或亲和配体(如生物素)。因此,抗体分子包括本文所述抗体的衍生化和其他修饰形式,包括免疫粘附分子。例如,抗体分子可与一个或多个其他分子实体功能性联接(通过化学偶联、遗传融合、非共价关联或其他),所述其他分子实体为例如另一抗体(例如双特异性抗体或双抗体)、检测剂、毒素、药剂和/或能介导该抗体或抗体部分与其他分子(如链霉亲和素核心区或多聚组氨酸标签)关联的蛋白质或肽。

[0280] 某些类型的衍生化抗体分子可通过交联两个或多个抗体(相同类型或不同类型,例如用以产生双特异性抗体)来产生。合适的交联剂包括具有通过合适间隔子分隔的两个不同反应基团的异双官能性交联剂(例如间-马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯)或同双官能性(例如二琥珀酰亚胺基辛二酸酯)交联剂。此类交联剂可获自皮尔斯化学品公司(Pierce Chemical Company)(伊利诺斯州罗克福德)。

[0281] 可用于衍生化(或标记)抗CD138抗体分子的有用的可检测剂包括荧光化合物、各种酶、辅基、发光材料、生物发光材料、荧光发射金属原子(例如铕(Eu)和其他镧系原子)以及放射性材料(如下文所述)。示例性荧光检测剂包括荧光素、荧光素异硫氰酸酯、罗丹明、5-二甲胺基-1-萘磺酸氯、藻红蛋白等。还可用于可检测酶衍生化抗体,所述酶可为例如碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶、 β -半乳糖苷酶、乙酰胆碱酯酶、葡萄糖氧化酶等。用可检测酶衍生抗体时,可采用加入该酶用来产生可检测反应产物的其他试剂来检测该抗体。例如,当存在检测剂辣根过氧化物酶时,加入过氧化氢和二氨基联苯胺产生可检测的颜色反应产物。也可用辅基(例如链霉亲和素/生物素和亲和素/生物素)来衍生抗体分子。例如,可用生物素衍生抗体,并通过亲和素或链霉亲和素结合的间接测定来检测该抗体。合适荧光材料的例子包括伞形酮、荧光素、荧光素异硫氰酸酯、罗丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白;发光材料的例子包括鲁米诺;生物发光材料的例子包括荧光素酶、荧光素和水母发光蛋白。

[0282] 可例如诊断性和/或试验性地应用标记的抗体分子,包括(i)用于通过标准技术(如亲和层析或免疫沉淀)分离预定抗原;(ii)用于检测(例如细胞裂解物或细胞上清液中的)预定抗原以评估蛋白质的表达模式和丰度;(iii)用于监测组织中蛋白水平作为临床试验的一部分来例如用于测定给定治疗方案的效力。

[0283] 抗体分子可与其他分子实体偶联,所述分子实体通常为标记物或治疗剂(例如抗微生物剂(例如抗细菌剂或杀细菌剂)、免疫调节剂、免疫刺激剂、细胞毒剂或细胞抑制剂)或部分。可将放射性同位素用于检测或治疗应用中。可与抗体分子偶联的放射性同位素包括但不限于 α -、 β -或 γ -放射体,或者 β -和 γ -放射体。此类放射性同位素包括但不限于:碘(^{131}I 或 ^{125}I)、钇(^{90}Y)、镱(^{177}Lu)、锕(^{225}Ac)、镭(^{226}Ra)、钋(^{211}At)、铼(^{186}Re)、铋(^{212}Bi 或 ^{213}Bi)、铟(^{111}In)、锝($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、磷(^{32}P)、铑(^{188}Rh)、硫(^{35}S)、碳(^{14}C)、氚(^3H)、铬(^{51}Cr)、氯(^{36}Cl)、钴(^{57}Co 或 ^{58}Co)、铁(^{59}Fe)、硒(^{75}Se)或镓(^{67}Ga)。可用作治疗剂的放射性同位素包括:钇(^{90}Y)、镱(^{177}Lu)、锕(^{225}Ac)、镭(^{226}Ra)、钋(^{211}At)、铼(^{186}Re)、铋(^{212}Bi 或 ^{213}Bi)和铑(^{188}Rh)。可用作标记物例

如用于诊断的放射性同位素包括:碘(^{131}I 或 ^{125}I)、铟(^{111}In)、锝($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、磷(^{32}P)、碳(^{14}C)和氚(^3H),或以上所列治疗用同位素中的一种或多种。

[0284] 本公开提供了放射性标记的抗体分子及其标记方法。在一个实施方式中,公开了标记抗体分子的方法。该方法包括使抗体分子接触螯合剂从而产生偶联抗体。该偶联抗体被放射性同位素(例如 ^{111}In 、 ^{90}Y 和 ^{177}Lu)放射性标记从而产生标记的抗体分子。

[0285] 在一些方面中,本公开提供了制备本文所公开抗体分子的方法。所述方法包括:提供抗原(例如,CD138)或其片段;获得特异性结合该抗原的抗体分子;评估该抗体分子在调控该抗原活性和/或生物表达该抗原(例如,CD138)中的效力。该方法还可进一步包括给予对象(例如人)该抗体分子,包括其衍生物(例如人源化抗体分子)。

[0286] 本公开提供了编码上述抗体分子的分离的核酸分子、及其载体和宿主细胞。核酸分子包括但不限于RNA、基因组DNA和cDNA。

[0287] 示例性抗体分子的氨基酸和核苷酸序列分别描述于表1和2。

[0288]

表1.示例性抗CD138抗体的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)的氨基酸序列如下提供。指示了根据Kabat

或Chothia系统定义的CDR。

抗体	链	氨基酸序列	SEQ ID NO	Chothia CDR	SEQ ID NO	Kabat CDR	SEQ ID NO
CD001	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCTSGFSFT AHMHMWKQSPKLEWIGEDIPNTGTTT NOKFRKATLTVDKSNNTYMQLSLTFD SAVYYCYSNFFWYWGQGLTVTVA	262	HCDR1 GFSFTH HCDR2 DNTGS HCDR3 NWPY	300 301 302	HCDR1 AHHMH HCDR2 EIDNTGSTTNNQKFA HCDR3 NWPY	362 363 302
		DVMTQTPLTSLTIGQPASISCKSSQSL DSDGKTYLNMLLQRPQSPKRLIYLVSKLD SGVPRFTSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YTCWQGTFFPTFGGGTKLEIK	263	LCDR1 KSSQSLDGDGKTYLN LCDR2 LVSKLDS LCDR3 WQTHFPPT	303 304 305	LCDR1 KSSQSLDGDGKTYLN LCDR2 LVSKLDS LCDR3 WQTHFPPT	303 304 305
		QVQLQQPAELVPGASVKLSCKASGFSFI TYMNMWKQRPGRGLEWIGRIHPSDSATQY NOKFKATLTVDKSSSTAYIQLSLTSED SAVYYCARSTEGAHWGQGLTVTVA	264	HCDR1 GFSFTY HCDR2 HPSDSA HCDR3 STEGAH	306 307 308	HCDR1 TYMNM HCDR2 RIHPSDATQNNQKFT HCDR3 STEGAH	364 365 308
CD002	VL	DVMTQTPLTSLTIGQPASISCKSSQSL HSDGKTYLNMLLQRPQSPKRLIYLVSKLD SGVPRFTSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YTCWQGTFFPTFGGGTKLEIK	265	LCDR1 KSSQSLDGDGKTYLN LCDR2 LVSKLDS LCDR3 WQTHFPPT	309 310 311	LCDR1 KSSQSLDGDGKTYLN LCDR2 LVSKLDS LCDR3 WQTHFPPT	309 304 310
		QVQLQQPAELVPGASVKLSCKASGYTFT SFMMHWKQRPQGLEWIGEIYPSGVTNY NERFKNATLTVDKSSSTAYIQLSLTSED SAVYFCTPNYYDGLYWGQGLTVTVA	266	HCDR1 GYTFTF HCDR2 YPSGV HCDR3 NYYYDGLY	312 313 314	HCDR1 SFMMH HCDR2 EYPSGVTNNERFKN HCDR3 NYYYDGLY	366 367 313
		DVMTQTPLTSLTIGQPASISCKSSHSL YNGETVYLNMLLQRPQSPKRLIYLVNLD SGVPRFTSGSGTDFTLKISRVEAEDLGI YTCWQGTFFPTFGGGTKLEIK	267	LCDR1 KSSHSLLYTNGETVYLN LCDR2 LVSNLDS LCDR3 LQTHFPPT	315 316 317	LCDR1 KSSHSLLYTNGETVYLN LCDR2 LVSNLDS LCDR3 LQTHFPPT	314 315 316
CD004	VH	QVQLQQPAELVPGASVKLSCKASGFSFT RYMNMWKQRPGRGLEWIGRIHPSDSASQY NOKFKATLTVDKSSSTAYIQLSLTSED SAVYYCGRSTEGAYWGQGLTVTVA	268	HCDR1 GFSFTY HCDR2 HPSDSA HCDR3 STEGAY	317 318 319	HCDR1 RYMNM HCDR2 RIHPSDASQNNQKFS HCDR3 STEGAY	368 369 318
		DVMTQTPLTSLTIGQPASISCKSSQSL HSDGKTYLNMLLQRPQSPKRLIYLVSKLD SGVPRFTSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YTCWQGTFFPTFGGGTKLEIK	269	LCDR1 KSSQSLDGDGKTYLN LCDR2 LVSKLDS LCDR3 WQTHFPPT	320 321 322	LCDR1 KSSQSLDGDGKTYLN LCDR2 LVSKLDS LCDR3 WQTHFPPT	319 304 310
		QVQLQQPAELVPGASVKLSCKASGFSFI TYMNMWKQRPGRGLEWIGRIHPSDSATQY DOKFKATLTVDKSSSTAYIQLSLTSED SAVYYCARSTEGAHWGQGLTVTVA	270	HCDR1 GFSFTY HCDR2 HPSDSA HCDR3 STEGAH	323 324 325	HCDR1 TYMNM HCDR2 RIHPSDATQDQKFT HCDR3 STEGAH	364 370 308
CD005	VL	DVMTQTPLTSLTIGQPASISCKSSHSL YNGETVYLNMLLQRPQSPKRLIYLVNLD SGVPRFTSGSGTDFTLKISRVEAEDLGI YTCWQGTFFPTFGGGTKLEIK	271	LCDR1 KSSHSLLYTNGETVYLN LCDR2 LVSNLDS LCDR3 LQTHFPPT	326 327 328	LCDR1 KSSHSLLYTNGETVYLN LCDR2 LVSNLDS LCDR3 LQTHFPPT	314 315 316
		QVQLQQPAELVPGASVKLSCKASGFSFT RYMNMWKQRPGRGLEWIGRIHPSDSASQY NOKFKATLTVDKSSSTAYIQLSLTSED SAVYYCGRSTEGAYWGQGLTVTVA	272	HCDR1 GFSFTY HCDR2 HPSDSA HCDR3 STEGAY	329 330 331	HCDR1 RYMNM HCDR2 RIHPSDASQNNQKFS HCDR3 STEGAY	369 370 308
		DVMTQTPLTSLTIGQPASISCKSSQSL HSDGKTYLNMLLQRPQSPKRLIYLVSKLD SGVPRFTSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YTCWQGTFFPTFGGGTKLEIK	273	LCDR1 KSSQSLDGDGKTYLN LCDR2 LVSKLDS LCDR3 WQTHFPPT	332 333 334	LCDR1 KSSQSLDGDGKTYLN LCDR2 LVSKLDS LCDR3 WQTHFPPT	319 304 310

[0290]

616	VL	SYWMHWVKQRPQGQGLEWIGRIHPSDSDTNY NQNFKGATLTVDKSSNTAYMQLSLTSED SAVYYCATGFSFGQGLTVTVSA	280	HCDR2	HPSDSD	323	HCDR2	RIHPSDSDTNYNQNFKG	374
				HCDR3	GFSF	324	HCDR3	GFSF	324
				LCDR1	KSSQNLLYNEGKTYLK	335	LCDR1	KSSQNLLYNEGKTYLK	335
				LCDR2	LVFKMGF	336	LCDR2	LVFKMGF	336
617	VH	QIHLVQSGPELKKPGETVIRISCKASGYTFT TYGMSWVKQAPGKALKMWGINTYSGVPTY ADDFKGRFAFSLTSTASTAYLIQINNKNED TATYFCTREGSTMVTRYFYFDYWGQGTTLTV SS	281	LCDR3	LPSTPPFPYT	337	LCDR3	LPSTPPFPYT	337
				HCDR1	GYTFTTY	338	HCDR1	TYGMS	378
				HCDR2	NTYSGV	339	HCDR2	WINTYSGVPTYADDFKG	379
				HCDR3	EGSTMVTRYFYFDY	340	HCDR3	EGSTMVTRYFYFDY	340
619	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSL HSNGNTLYWFLQRPQSPQLLIYRMSNLA SGVDPDRFSGSGGTAFTLRI SRVEAEDVG YHQMQLHLESPYTFGGGTLEIK	282	LCDR1	RSSKSLHLSNGNTLY	341	LCDR1	RSSKSLHLSNGNTLY	341
				LCDR2	RMSNLAS	342	LCDR2	RMSNLAS	342
				LCDR3	MQHLESPYT	343	LCDR3	MQHLESPYT	343
				HCDR1	AYTFTSY	344	HCDR1	SYWMH	373
623	VH	QVQLQPGAEIVKPGASVKVCKASAYTFT SYWMHWVKQRPQGQGLEWIGRIHPSDSDTNY NQNFKGATLTVDKSSNTAYMQLSLTSED SAVYYCATGFSFGQGLTVTVSA	283	HCDR2	HPSDSD	323	HCDR2	RIHPSDSDTNYNQNFKG	374
				HCDR3	GFSF	324	HCDR3	GFSF	324
				LCDR1	KASQDVSTTVA	345	LCDR1	KASQDVSTTVA	345
				LCDR2	SASYRYT	346	LCDR2	SASYRYT	346
624	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSL HSNGNTLYWFLQRPQSPQLLIYRMSNLA SGVDPDRFSGSGGTAFTLRI SRVEAEDVG YHQMQLHLESPYTFGGGTLEIK	284	LCDR3	QQHYSTRPT	347	LCDR3	QQHYSTRPT	347
				HCDR1	GYTFTTY	338	HCDR1	TYGMS	378
				HCDR2	NTYSGV	339	HCDR2	WINTYSGVPTYADDFKG	379
				HCDR3	EGSTMVTRYFYFDY	340	HCDR3	EGSTMVTRYFYFDY	340
625	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVIRISCKASGYTFT TYGMSWVKQAPGKALKMWGINTYSGVPTY ADDFKGRFAFSLTSTASTAYLIQINNKNED TATYFCAREGSTMVTRYFYFDYWGQGTTLTV SS	285	LCDR1	RSSKSLHLSNGNTLY	341	LCDR1	RSSKSLHLSNGNTLY	341
				LCDR2	RMSNLAS	342	LCDR2	RMSNLAS	342
				LCDR3	MQHLESPYT	343	LCDR3	MQHLESPYT	343
				HCDR1	GYTFTTY	338	HCDR1	TYGMS	378
626	VL	QVQLVQSGPELKKPGETVIRISCKASGYTFT TYGMSWVKQAPGKALKMWGINTYSGVPTY ADDFKGRFAFSLTSTASTAYLIQINNKNED TATYFCAREGSTMVTRYFYFDYWGQGTTLTV SS	286	HCDR2	NTYSGV	339	HCDR2	WINTYSGVPTYADDFKG	379
				HCDR3	EGSTMVTRYFYFDY	340	HCDR3	EGSTMVTRYFYFDY	340
				LCDR1	RSSKSLHLSNGNTLY	341	LCDR1	RSSKSLHLSNGNTLY	341
				LCDR2	RMSNLAS	342	LCDR2	RMSNLAS	342
627	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVIRISCKASGYTFT TYGMSWVKQAPGKALKMWGINTYSGVPTY ADDFKGRFAFSLTSTASTAYLIQINNKNED TATYFCAREGSTMVTRYFYFDYWGQGTTLTV SS	287	LCDR3	MQHLESPYT	343	LCDR3	MQHLESPYT	343
				HCDR1	GYTFTTY	338	HCDR1	TYGMS	378
				HCDR2	NTYSGV	339	HCDR2	WINTYSGVPTYADDFKG	379
				HCDR3	EGSTMVTRYFYFDY	340	HCDR3	EGSTMVTRYFYFDY	340
628	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSL HSNGNTLYWFLQRPQSPQLLIYRMSNLA SGVDPDRFSGSGGTAFTLRI SRVEAEDVG YHQMQLHLESPYTFGGGTLEIK	288	LCDR1	RSSKSLHLSNGNTLY	341	LCDR1	RSSKSLHLSNGNTLY	341
				LCDR2	RMSNLAS	342	LCDR2	RMSNLAS	342
				LCDR3	MQHLEYPST	348	LCDR3	MQHLEYPST	348
				HCDR1	GYTFTSY	322	HCDR1	SYWMH	373
629	VH	QVQLVQSGPELKKPGASVKVCKASGYTFT SYWMHWVKQRPQGQGLEWIGRIHPSDSDTNY NQNFKGATLTVDKSSNTAYMQLTSLTSED FAVYYCSTGFSFGQGLTVTVSA	289	HCDR2	HPSDSD	323	HCDR2	RIHPSDSDTNYNQNFKG	374
				HCDR3	GFSF	324	HCDR3	GFSF	324
				LCDR1	KSSQSLLYSDGKTYLN	325	LCDR1	KSSQSLLYSDGKTYLN	325
				LCDR2	NTYSGV	339	HCDR2	WINTYSGVPTYADDFKG	379
630	VL	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSL HSNGNTLYWFLQRPQSPQLLIYRMSNLA SGVDPDRFSGSGGTAFTLRI SRVEAEDVG YHQMQLHLESPYTFGGGTLEIK	290	HCDR3	EGSTMVTRYFYFDY	340	HCDR3	EGSTMVTRYFYFDY	340
				LCDR1	RSSKSLHLSNGNTLY	341	LCDR1	RSSKSLHLSNGNTLY	341
				LCDR2	RMSNLAS	342	LCDR2	RMSNLAS	342
				LCDR3	MQHLEYPST	348	LCDR3	MQHLEYPST	348
631	VH	QVQLVQSGPELKKPGASVKVCKASGYTFT SYWMHWVKQRPQGQGLEWIGRIHPSDSDTNY NQNFKGATLTVDKSSNTAYMQLTSLTSED FAVYYCSTGFSFGQGLTVTVSA	291	HCDR1	GYTFTSY	322	HCDR1	SYWMH	373
				HCDR2	HPSDSD	323	HCDR2	RIHPSDSDTNYNQNFKG	374
				HCDR3	GFSF	324	HCDR3	GFSF	324
				LCDR1	KSSQSLLYSDGKTYLN	325	LCDR1	KSSQSLLYSDGKTYLN	325

[0291]

1610		YSDGKTYLNWLLQRPGESPKLLIYLVSKLD SGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG YYCLQTYFPYTFGGGKLEIK		LCDR2	LVSCLDS	304	LCDR2	LVSCLDS	304
	VH	QVQLHQPGETSLVKPGASVKLSCKASGYNFS SYMHVWKQRPQGQLEWIGTTHPSDSTTNC NOKFKGKATLTVDKSSRTAYMQLNSLTFFED SAVYYCANFVYWGQGTSTVTVSS	291	LCDR3	LQTYFPYT	349	LCDR3	LQTYFPYT	349
				HCDR1	GYNFSSY	350	HCDR1	SYMH	380
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNCNQKFKG	381
				HCDR3	FVY		HCDR3	FVY	
2510	VL	DIVITQDELSPVTSIGDSVSIISCRSSKSL YK ₆ GKTYLNWFLQRPQSPQLLIYVWVSTRAS GVSDRFGSGSGTDFTLIISRVKAEDVG YCCQLVEYPYTFGGGKLEIK	292	LCDR1	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN	352	LCDR1	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN	352
				LCDR2	VWSTRAS	353	LCDR2	VWSTRAS	353
				LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
	VH	QVQLHQPGETSLVKPGASVKLSCKASGYNFS SYMHVWKQRPQGQLEWIGTTHPSDSTTNY NOKFKGKATLTVDKSSRTAYMQLNSLTFFED SAVYYCANFVYWGQGTSTVTVSS	293	HCDR1	GYNFSSY	350	HCDR1	SYMH	380
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNCNQKFKG	382
2610	VL	DIVITQDELSPVTSIGDSVSIISCRSSKSL YK ₆ GKTYLNWFLQRPQSPQLLIYVWVSTRAS GVSDRFGSGSGTDFTLIISRVKAEDVG YCCQLVEYPYTFGGGKLEIK	292	LCDR1	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN	352	LCDR1	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN	352
				LCDR2	VWSTRAS	353	LCDR2	VWSTRAS	353
				LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
	VH	QVQLHQPGETSLVKPGASVKLSCKASGYSFS SYMHVWKQRPQGQLEWIGTTHPSDSTTNC NOKFKGKATLTVDKSSRTAYMQLNSLTFFED SAVYYCANFVYWGQGTSTVTVSS	294	HCDR1	GYNFSSY	355	HCDR1	SYMH	380
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNCNQKFKG	381
2710	VL	DIVITQDELSPVTSIGDSVSIISCRSSKSL YK ₆ GKTYLNWFLQRPQSPQLLIYVWVSTRAS GVSDRFGSGSGTDFTLIISRVKAEDVG YCCQLVEYPYTFGGGKLEIK	292	LCDR1	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN	352	LCDR1	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN	352
				LCDR2	VWSTRAS	353	LCDR2	VWSTRAS	353
				LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
	VH	QVQLHQPGETSLVKPGASVKLSCKASGYTFS SYMHVWKQRPQGQLEWIGTTHPSDSTTNC NOKFKGKATLTVDKSSRTAYMQLNSLTFFED SAVYYCANFVYWGQGTSTVTVSS	295	HCDR1	GYTFSSY	356	HCDR1	SYMH	380
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNCNQKFKG	381
2810	VL	DIVITQDELSPVTSIGDSVSIISCRSSKSL YK ₆ GKTYLNWFLQRPQSPQLLIYVWVSTRAS GVSDRFGSGSGTDFTLIISRVKAEDVG YCCQLVEYPYTFGGGKLEIK	292	LCDR1	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN	352	LCDR1	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN	352
				LCDR2	VWSTRAS	353	LCDR2	VWSTRAS	353
				LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
	VH	QVQLHQPGETSLVKPGASVKLSCKASGYTFS SYMHVWKQRPQGQLEWIGTTHPSDSTTNY NOKFKGKATLTVDKSSRTAYMQLNSLTFFED SAVYYCANFVYWGQGTSTVTVSS	296	HCDR1	GYNFSSY	355	HCDR1	SYMH	380
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNCNQKFKG	382
2910	VL	DIVITQDELSPVTSIGDSVSIISCRSSKSL YK ₆ GKTYLNWFLQRPQSPQLLIYVWVSTRAS GVSDRFGSGSGTDFTLIISRVKAEDVG YCCQLVEYPYTFGGGKLEIK	292	LCDR1	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN	352	LCDR1	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN	352
				LCDR2	VWSTRAS	353	LCDR2	VWSTRAS	353
				LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
	VH	QVQLHQPGETSLVKPGASVKLSCKASGYTFS	297	HCDR1	GYTFSSY	356	HCDR1	SYMH	380

[0292]

1409	VL	SYMHVVKORPGQGLEWIGTIHPSDSTTNY NQFKGKATLTVDKSSRTAYMQLNSLTPE SAVYICANFVYWGQTSVTSS		HCDR2 HCDR3	HPSDST FVY	351	HCDR2 HCDR3	TIHPSDSTTNYNQKFKG FVY	382
		DIVITQDELSPVTSIGDSVSISSCRSSKILL YK ₆ GKTYLWFLQRPQSPQLLIYVVSTRAS GVSDRFSGSGGTDFTLTISRKAEDVGVY YCOQLVEYPYTPGGTKLEIK	292	LCDR1 LCDR2 LCDR3	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN VVSTRAS QQLVEYPYT	352 353 354	LCDR1 LCDR2 LCDR3	RSSKSLLYK ₆ GKTYLN VVSTRAS QQLVEYPYT	352 353 354
				HCDR1	GFTENTY	357	HCDR1	TYAMH	383
				HCDR2	RSKSSNYA	358	HCDR2	RIRSKSSNYATYYADSVK _D	384
	VH	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFN TYAMHWVROAPGKGLEWVARIRSKSSNYAT YYADSVK ₆ RFTISRDDSQSMILYLQMNILKTE DTAMYICVRELRLRYAMDYWGQGTSTVSS	298	HCDR3	ELRLRYAMDY	359	HCDR3	ELRLRYAMDY	359
				LCDR1	KSSQSLLYTNGKTYLN	360	LCDR1	KSSQSLLYTNGKTYLN	360
				LCDR2	LVSCLDS	304	LCDR2	LVSCLDS	304
	VL	DILMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSILL YTNGKTYLNWLIQRPQSPKRLIYLVSKILD SGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLGV YYCLQSTHFPLTFGAGTKLELK	299	LCDR3	LQSTHFPLT	361	LCDR3	LQSTHFPLT	361

[0293]

表2.示例性抗CD138抗体的重链可变区（VH）和轻链可变区（VL）的核苷酸序列。

抗体	链	核苷酸序列	SEQ ID NO
CD001	VH	GAAGTACAGTTGCAGCAATCTGGGCTTGAGCTGGTGAAGCCCGGTGCTTTCCTGAAAAATTTTCCTGCGAAAC TTTCAGGATTCTCATTTACTGCACATCATATGCATCTGGTAAAACAAATCTCCAGAGAAAAATCACTCGAATGGA TAGGCGAGATTGATCCAAATACCGGGTCCACCACATACAATCAGAAAAATTCGCGCTAAAGGCCACCCCTGACT GTCGATAAAAAAGTTCTAACACATACATACATGCAGCTTAAATCCCTTACATTCGAAGACAGTGCAGTGTACTTA CTGTACTCTAACTGGTTTCCATATTTGGGACAGGGAACACTGGTAAACCGTTTCCGCT	385
	VL	GACGTAGTTATGACTCAGACACCACCTTACACTCTCTGCTACTATCGGACAAACAGCCCTCAATCTATTTGCAA GTCTTCACAAATCTTTGCTTGATGGCGACGGGAAGACCTATCTCAAATTTGGCTTCTCCAACGACCTGGGCAAA GCCCCAAGAGACTCATATATCTCGTTTCCAAGCTGGACAGTGGGTGCCAGATAGATTTACTTGGGTCAAGT AGTGGTACTGACTTTTACTTTTGAAAAATATCAAGAGTAGAGGCTGAGGACCTCGGAGTCTATTTACTTGTGGCA AGGAACCCATTTCCCCCGCACCTTCGGAGGAGGACAAAAATGGAATAAAA	386
CD002	VH	CAAGTGCAACTTCAGCAACCCGGCGCGAGCTTGTGAAGCTTGGTGCCTCCGTAAAACTTTCTTTGCAAGGC ATCCGGTTTCTCATTTCACTTACCTACTGGATGAATGGATCAACAAGACCTGGACGTGGTCTGGAGTGA TTTGGGCGGATTACCCCTCAGACTCCGCAACCCCAATACAATCAGAAAATCAAAAACAAAGGCCACCTTGACC GTTGATAAAAAGCAGTTCTACCGCTTATATTTCAACTGTCTCTTGACCTCAGAAAGACTCCGCGAGTGTATTA CTGCGCTCGCTCTACTGAGGTTGCCCATTTGGGTGAGGAAACATTTGGTGTACTTGTAGTGTCT	387
	VL	GATGTTGTTATGACCCAAACTCCCCTGACACTTTCTGTAAACAATAGGTCAGCCTGCCTCTATCTCATGCAA GTCTTCACAGAGTCTGTGCATCTGATGGGAAGACTTATTTGAACTGGTGTCTCAGCGCCCCGGACAGT CTCTAAAACGCCGTATTTATTTGGTGAGCAAGTTGGACAGTGGCGTACCAGACCGATTCACCGGATCTGGC TCCGGGACAGACTTTACTTTTGAATAAAGTCGTCTCGAGGCTGAGGATCTTTGGCGTGTACTTACTGTGGCA GGGGACACACTTCCCCCAGACCTTTGGAGGTGGAACCTAAGCTTCGAAATCAAA	388
CD003	VH	AAGTACAGCTTCAGCAGCCAGGAGCAGAACTTGTAAAGCCCGGTGCTTCTGTGAAGCTGTCTCTGTAAGAAGCT AGTGGTTACACTTTCACTAGCTTTTGGATGCATCTGGGTGAAACAGAGGCCAGGACAAAGGCTTGGAGTGGAT TGGAGAGATATACCTTAGCAGCGGTGTGACCAACTACAATGAAAAGAATTAAGAAATAAAGCCACCTTGACAG TTGATAAAATCCTCACGGACAGCATACATGCAACTCTCATCTTGACATCCGAGGACAGCGCCGTCTATTTT TGTACCCCAAACTATTACTACGACGGCTTGTACTGGGGGCGGGGACTTTGGTCACAGTGTCCGCT	389
	VL	GATGTTGGTAAATGACTCAAAACACCCTTACACTCAGTGTAACTATCGGCCAACTGCCAGCATCTCCTTGCAA ATCCAGTCATAGCTTGTGTATACCAATGGCGAGACCTATCTCAACTGGCTTCTCCAGAGGCCAGGACAGT CTCCCAAAAGACTTATATATTTGGTGTCTAACTTGGACTCTGGTGTGCCCCGATAGATTTTTCAGGGTCTGGG TCTGGCACCCGATTTTACATTTGAAAAATATCCAGGGTGGAAAGCCGAAGACCTTTGGAATATATCTACTGTCTCCA ATCAACCCCATTTTCTTCGCACATTCGGCGCGGCCTAAACTCGAAATAAAG	390
CD004	VH	CAGGTACAGCTCCAGCAACCGGGCAGAGTTGGTAAAGCCCCGGAGCCAGTGTCAAGCTCTCATGCAAGGC TTCCGGCTTCAGTTTCACAGATACTGGATGAATTTGGGTAAAAACAGCGCCAGGACGAGGGCTTGAATGGA TAGGTAGGATTCTATCCCTCAGACTCAGCAAGTCAGTACAATCAGAAAGTTTAAAGTCCAAAGCAACACTGACA	391

[0294]

CD005		GTAGACAAAAGCAGCAGCAGCTTACATTCAGTTGAGTAGCTTTGACATCAGAGGATAGCGCAGTTTATTTA TTTGTGGCCGTAGTACAGAAGGGCTTATTTGGGGCAAGGAACACTTTGTACAGTGAGTGCA	388
	VL	GATGTTGTATGACCCAAACTCCCCTGACACTTTCTGTAAACAATAGTCAGCCTGCCCTCATCTCATGCAA GTCCTCACAGAGTCTGCTGCACCTGATGGGAAGACTTATTTGAACGTGTTGCTCCAGCGCCCGGACAGT CTCCTAAACGCCCTGATTTATTTGGTGAGCAAGTTGGACAGTGGCGTACAGACCGGATTCACCGGATCTGGC TCCGGGACAGACTTTACTTTTGAATAAAGTCGTGTCGAGGCTGAGGATCTTTGGCGTGCTACTACTGCTGGCA GGGACACACTTCCCCCAGACCTTTGGAGGTGGAACTAAGCTCGAAATCAAA	
	VH	CAAGTTCAAATTCAGCAGCAGCCTGGTGTGCTGAGCTGGTGAAGCCAGGTGCAAGTGTAAACTTTTCATGCAAGGC AAGCGGATTTCTCTTTCATCAGCTTATTTGGATGAATTTGGATCAACAACACGTCTCTGGCGGGGCCCTGGAGTGGGA TTTGGTCGCATACACCCATCTGACTCCGCTACCCAAATGACCAGAAAATCAAAACCAAGCAACCCCTCAC GTGGATAAAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCTCACTCACTCAGCTCCCTCACCTCCGAGGACTCTGCCGTTTACTA TTTGGCGCACGAAGCACTGAAGGGGCTCATTTGGGGTCCAGGAACAATTTGTTAAACAGTCAGCGCA	
CD006	VL	GATGTGGTAAATGACTCAAAACACCACTTACACTCAGTGTAACTATCGGCCAACCTGCCAGCATCTCCTGCAA ATCCAGTCATAGCTTGTGTATACCAATGGCGAGACCTATCTAACTGGCTTCTCCAGAGGCCAGGACAGT CTCCAAAAGACTTATATTTGGTGTCTAACTTTGGACTCTGGTGTGCCCGATAGATTTTCAGGGTCTGGG TCTGGCACCCGATTTTACATTTGAAAATACTCCAGGGTGAAGCCGAAGACCTTTGGAATATATACTACTGTCTCCA ATCAACCCATTTCTCTCGACATCTCGCGCGCGGCACTAAACTCGAAAATAAAG	390
	VH	GAAATACAGCTTCAGCAGCTCAGGCACCTGAACCTGGTGAACCCCGTGTCTCAGTGAAGATTTCTCTGTAAAGC CAGTGGTTACAGTTTTCATGTATACAACATGAACCTGGTGAACCAATCCACCGGAAAAGTCTCGAATGGA TAGGTAATATAAACCCCTTATACGGAAGCACCGGCTACACTCAGAAATTTTGAAGGTAAGGCTACTTTGACC GTGGATAAATCTTCTAGTACAGCATATATGCAGCTTAACCTACTTCTTGAGGACAGCGCTTGTACTA CTGCGCTCGTGAAGGGCATGACTACTACGCTATGAGCTACTGGGGTCAAGGCACATCTGTACAGTCAGCT CA	
	VL	GATGTTGTATGACCCAAACTCCCCTGACACTTTCTGTAAACAATAGGTACAGCCTGCCCTCATCTCATGCAA GTCCTCACAGAGTCTGCTGCACCTCTGATGGGAAGACTTATTTGAACCTGGTGTCTCCAGCGCCCGGACAGT CTCCTAAACGCCCTGATTTATTTGGTGAGCAAGTTGGACAGTGGCGTACAGACCGGATTCACCGGATCTGGC TCCGGGACAGACTTTACTTTTGAATAAAGTCGTGTCGAGGCTGAGGATCTTTGGCGTGCTACTACTGCTGGCA GGGACACACTTCCCCCAGACCTTTGGAGGTGGAACTAAGCTCGAAAATCAAA	
602	VH	CAGGTCCAACCTTCAGCTGCCCGGAGCTGAACCTGGTAAACCCCGTGTCTCCGTTAAGGTGTCTTGCAAAAGC ATCAGGCTACACATTTACTAGCTACTGGATGCACCTGGTAAAGCAACGTCAGGTCAAGGCTTGAATGGA TCGGTCGTATACATCTTCAGACTCAGATACCAATTAACAATCAAACTTTAAGGGTAAAGCTACTTTGATTT GTCGATAAGTCTTCTTCAACTGCATACATGCAGTTGCTTCTTCTTACATCCGAGGACAGTGCAGTGTATTA CTGGCTACAGGTTTCTTTTGGGACAGGGAAACCCCTCGTTAACCGTGAGTGCC	394
	VL	GATGTTGTATGACCCAAACTCCCCTGACACTTTCTGTAAACAATAGGTACAGCCTGCCCTCATCTCATGCAA GTCCTCACAGAGTCTGCTGCACCTCTGATGGGAAGACTTATTTGAACCTGGTGTCTCCAGCGCCCGGACAGT CTCCTAAACGCCCTGATTTATTTGGTGAGCAAGTTGGACAGTGGCGTACAGACCGGATTCACCGGATCTGGC TCCGGGACAGACTTTACTTTTGAATAAAGTCGTGTCGAGGCTGAGGATCTTTGGCGTGCTACTACTGCTGGCA GGGACACACTTCCCCCAGACCTTTGGAGGTGGAACTAAGCTCGAAAATCAAA	
	VH	CAGGTCCAACCTTCAGCTGCCCGGAGCTGAACCTGGTAAACCCCGTGTCTCCGTTAAGGTGTCTTGCAAAAGC ATCAGGCTACACATTTACTAGCTACTGGATGCACCTGGTAAAGCAACGTCAGGTCAAGGCTTGAATGGA TCGGTCGTATACATCTTCAGACTCAGATACCAATTAACAATCAAACTTTAAGGGTAAAGCTACTTTGATTT GTCGATAAGTCTTCTTCAACTGCATACATGCAGTTGCTTCTTCTTACATCCGAGGACAGTGCAGTGTATTA CTGGCTACAGGTTTCTTTTGGGACAGGGAAACCCCTCGTTAACCGTGAGTGCC	
603	VH	CAGGTACAAGTGCAGGTGCCAGGAGCTGAGTTGGTCAAGCCAGGCGCTAGTGTGAAAGTCTCATGTAAAGC CAGCGGCTATATTTTCACTAGTTACTTGGATGCACCTGGATGAAGAGAGACCCGACAGGGGCTCGAATGGA TAGGGCGAATCCACCCATCTGACAGCGATACAAATTACAACAGAACTTTTAAAGGAAAGGCAACACTTACA GTTGATAAGTCTAGCAGCAGCAGCATACATGCAGCTTAGTTTCACTCAGATCAGAAAGATTCCGCTGTCTATTT	395

[0295]

		TTGTGGTACTGGTTCAGCTTTTGGGGTCAGGGAACCTTCGTAACCTGTCGCGCA	396
	VL	GATGTCGTATAGACCCAGACTCCATTCGACTTCGTCACCAATAGGACAACCCGCCATCTATCTCCTCGCAA ATCATCACAGAGCTTGCCTGTAATCTGACGGGAAGACAATATTTGAACTGGCTTCGTCACACGGCCCTGGGGAGT CCCCTAAACCTCCCTTATCTATCTGCTTCTTAAACCTTGACAGTGGCGTCCCTGATCGTTTACCCGGCTCCGGG TCTGGCAGTGAATTTTACACTCAAGATCAGCCGGTGGAAAGCAGAGGAATTTGGGTGTCCTACTATTTGTCCTCA GACCACCTTCCCTCCCATATATACCTTCGGCGCGGAACTAAATTTGGAAATCAAA	
604	VH	CAAGTCCAGTTGCAGCAGCCCGGTGCTGGAGCTTGTCAAAACCCGGCGCTCAGTTAAAGTCTCATGCAAGGC TTCTGGCTATAAATCTTTATAAATATATCTGGATGCATCTGGGTCAAAACAGCAGCAGGACAGGGCTCGAATGGA TTGGTAGAATATACCCATCAGATAGTTACACTTAATATACAAATCAGAACTTTAAAGGTAAGGCAACACTGACT GTGGACAAAAGCAGCTCAACTGCTTACATGCACTCAGTTCTCTCACCCTCCGAGGATAGTGTGTACTATA TTGTGCCAGTCCCATATCCACTCTTTATTTGGGGCAGGGCAACCACTTTGACCGTATCCCTCA	397
	VL	GATGTCGTGATGACTCAAACTCCATTTGACTCTGAGCGTCACTATTTGGGCAACCTGCTAGTATATCATGCAA GTCTCTCAGTCTCTGTGGACTCCGACGGGAAGACTTATCTCAACTGGTTCGTCGCAACGTCCTGGTGA GCCCAAAGCTCCTTATAATATACCTGGTATCAAAAATGGATTTCTGGGGTTCCAGACCGTTTCTACITGGGAGCGGG AGCGGCACAGACTTTTACCCCTCAAGATTTTCAACGGGTAGAAAGCTGAAAGCTTGGGAGTGTATTTACTGCCCCTTCA AGCCACACAATTTCTTCAAAATTTTGGGGTGGTACTTAAAGCTGGAAATTTAAG	398
607	VH	CAAGTTCAGTTGCAGCTTCTTGGAGCTGAGTTGGTTCGGCCAGGTACATCAGTTAAAGTAAAGCTGCAAAAGC AAGCGACTACACCTTCACCAATATTTGGATGCACTGGGTCAAAACAGCGGCCCTGGACAGGGCTTGGACTGGA TCCGGGAGGATACATCTTAGCGATTTCTGATATCAATATCAATCAGAAATTTCAAAAGTAAAGCCACACTTCACIT GTGGACAAAATCCTCTTCAACCGCTTACATGCACTTGTCTATCTTGGATCCGAGGACTCAGCAGTTTATTTA CTGCGCTACCGGTTTTCAGCTTTTGGGGACAGGGTACTTTTGGTGGACAGTGGCGCC	399
613	VH	CAGGTTCAAGTGCACCTCCCTGGTGGCGAACTTTGTGAAGCCCGGAGCCAGTTGAAAGTTAGCTGTAAAGGC CTCTGGGTACACATTTTACTTCTTACTGGATGCACTGGGTAAAAAAGCGGCCAGGACAGGGACTCGAATGGA TAGGACGTATTTACCCCTTCCGACTCTGACACAAAATACAAACCAAAATTTCAAAAGTAAAGCCACTCTCACC GTAGACAAAATCATCATCAACCGCATACATGCTCTCTCATCTCCCTGACATCAGAAAGACAGTGTGTATTTA TTGCGCTACAGGGTTTATGTTTGGGGCCAAAGGAACCTTTGATTTACCGTGTCCGCA	400
	VL	GACGTGGTGTGATGACTCAGACACCTCTGACCCCTGTCTGTAACCAATTTGGCCAGCCAGCCAGTATTTAGTTGTAA ATCATCTCAAAAAGTCTCTCTACTACAGCGGCAAGACTATTTTGAACCTGGTTGCTCCAGCGGCCAGCGCAAT CACCCGAGCTGCTCTATTTACTTTGGTCTCCAAAGATGGAATTCGGGTGTGCCAGATAGATTTCTATGGTTCACGGA AGTGGGACAGCCTTTCAAAATGAAGAATTTCCCGGATGGCGGGGTGGATTTGGGAAATATTTACTGTCTCTCCC TCGTACCTCTCTTCCCTTACACTTTTCGGTGGTGGGCAAAAATTCGAGATAAAA	401
614	VH	CAAGTGCAGTTGCCAGTCCCGGTGGCGAATCTGTAATAAACCCGGCGCAAGCGTTGAAAAGTTTCTCTGTAAAGGC ATCCGGCTATATACATTCATCATATTTGGATGCAATTTGGGTCAAAACAGCGCTCTTGGCGAGGGTCTTTGAAATGGA TTTGGGCGGATACATCCATCTGACAGTTGATACCAATCTGCAATCAAAAATTTTAAAGGGAAGGCCACCCCTCACA GTTGACAAAGTCTAGTAAATACAGCTTACATGCACTTTCTAGCTTGTAGCTGCGAGGATTTCTGCTGTCTTACTA CTGTGCAACCGGATTCAGTTTGTGGGGACAAAGGAATTTTGGTGGACAGTATCCGCC	402

[0296]

616	VL	GACGTGGTGATGACCCCAACATCACTTTCATTTTGGCTTGTACATATAGGGCAACCCGGCTTTTGTCTGTAA AAGTTACAGAAATCTCTTACAAATGAAGGAAAAACATATTTGAAGTGGCTTTTGGCTGAGCCAGGTGCTT TCTCCAAGGTACTTATATACCTTGTCTCAAGATGGGATTTGGGGTTCCTGATCGCTTCCACGGCCACGGA TCTGGCACCGGACTTCCCCTATGAAAAATAAGCCGAATGGAGGGGGCGCTTGGGGCTACCTTTGGCCTTCC CTCTACCCCTTTCTTTATACCTTCGGCGGGGTACTAAACTTGAATAAAAA	403
	VH	CAGATCCACTTGGTACAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAGGATCTCCTGCAAGGC TCTGGGTATACCTTCAAAACCTATGGAATGAGCTGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAAGGCTTTAAAGTGA TGGCTGGATAAACACCTACTCTGGAGTGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGACGGTTTGGCTTCTCT TTGGAACCTCTGCCAGCACTGCCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTT CTGTACAAAGAGAGGGATCTACTATGGTTACGAGTACTTGTGACTTGGGGCCCAAGGCACCACTCTCA CAGTCTCTCA	404
617	VL	GACATTTGTATGACCCCAAGCCGCCCCAAGCGTACCAGTTACTCCTGGCGAGAGTGTCTCCATTAGTTGTCTG GTCCTCAAAAAAGTTGCTCCACTCCAATGGGAATACTTACCCTTATTTGGTTCTTCCAGCGTCTTGGTCAAT CTCCACAGCTGCTGATTTATCGAATGAGTAACCTGGCTCAGGAGTCCCTGATCGCTTCCAGTGGTTTCAGGG TCCGGTACTGCCCTTACACTTAGGATCTCCAGGGTAGAAGCCGAGGATGTAGGCGTCTACCATTGTATGCA ACATCTCGAATCACCTTACTTTTCGGTGGAGTACAAAACTCGAAAATAAAA	405
	VH	CAAGTACAACTGCAACTCCCAGGCGCGAGTTGGTTAAACCITGGCGCTTCAGTTGAAGGTATCTCTGCAAGC ATCTGCCCTACACTTTTACATCTTACTGGATGCATCTGGTAAAACACGACGACGAGGACGGACTTGAATGGA TTGGACGCATTCATCTCTCCGATAGCACACTAATTAACCAAAATTTTAAGGGGAAGGCCACCTTGACT GTGGATAAAATCTAGCAACACAGCTACATGCAACTCAGTCTCAGTCTGAGGATCTGCGCGTTTATTA TTGTGCCACAGGCTTCTCTCTCTGGGGCAAGGAACCTTGGTGACCGTCTCAGCT	406
619	VL	GACATAGTAATGACTCAAAAGCCACAAATTCATGTCCACCAGTGTGGTGACCGCGTATCAATCACTTGCAA GGCAGTCAGGACGTATCCACAACAGTTGCAATGGTATCAGCAAAAAGCCAGGACAAATCACCCAAACTTCTGA TTTACAGTGCCAGTTATCGATACACTGGGGTTCCTCGACAGATTCACAGGATCAGGCAGCGGAACCTGATTTT ACCTTCAACCATTAGCTCAGTGCAAGCCGAAGATCTGGCCGTGTATTAATGTCAACAGCACTATAGTACCAG GCCCCCTTCGGCGGGGAATAAATTTGGAATAAAG	407
	VH	CAGATCCAGTTGGTACAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGC TTCTGGGTATACCTTCAAACTATGGAATGAGCTGGTGAACAGGCTCCAGGAAAAGGTTTAAAGTGA TGGCTGGATAAAACACCTACTCTGGAGTGCCAAACATATGCTGATGACTTCAAGGACGGTTTGGCTTCTCT TTGGAACCTCTGCCAGCACTGCCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTT CTGTGCAAGAGAGAGGGATCTACTATGGTTACGAGGTACTACTTTGACTTACTGGGGCCCAAGGCACCACTCTCA CAGTCTCTCA	408
619	VL	GATATTTGTGATGACCCCAAGCTGCCCCCTCCGTCCCCGTACACCCGGTGAGTCCGTGTCTATAAGCTGTCTG TAGTTCCAAAGAGCTTGTCTCACTCAATGGCAATACATACCTTTATTTGGTTCTTCCAGCAACGCCCCGGCCAGA GCCCCAGGTGTGATTTATCGTATGTCAACCTTGGCTCCGGCTTCCGACAGGTTTCCCGCAGTGGGA AGCGGGACCGCATTTACACTGCGAATATCTCGTGTGAGGCGAGAAGCTTGGAGTCTATTACTGTATGCA ACACCTCGAAAAGCCCATACACTTTTCGGCGGTGGGACTAAGCTGGAATAAATAA	409

[0297]

623	VH	CAGATCCAGTTGGTTTCAGTCTGGACCTGAGCTGAAAGAACCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCCTGCAAGGC TTCTGGGTATACCTTTCACAACTTATGGAATGAGCTGGGTGAAACAGAGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGGA TGGCTGGATAAACACCTTACTCTGGAGTGCACATATGCTGATGACCTTCAAGGGACGGTTTGGCTTCTCT TTGGAAACCTCTGGCCAGCATGGCTATTTGAGATCAACAACCTCAAAAAATGAGGACACGGCTACGTTTCT CTGTGCAAGAGAGGGATCTACTATGGTTACGAGGTACTACTTTTGACTTACCTGGGGCCCAAGGCCACCACTCTCA CAGTCTCCCTCA	410
	VL	GATATTTGTCATGACCCAGGCAGCCCTCAGTTGTCCTGGAGAAAGTGTAGTATTTAGCTGTCTG ATCAAGTAAATCACTTCTCATATAGTAAACGGAAATATCTTACTTTGTTTGGTTCTCCAAAGGCCAGGCCAGT CTCCACAGTTGCTCATCTATCGCATGAGTAAATCTTGTCTTCAGGTGTGCTGATCGCTTCAGTGGCAGTGGGA TCAGGTACTGCTTTTCACACTCCGTATAAAGTAGGGTGGAGCGAGGATGTGGTGTCTACTATTTGTATGCA GCACCTGGAGTATCCCTCAACATTTGGTGGGGGACAAAACTGGAGATTAAG	411
624	VH	CAAATCCAGGTGCAACTGCTGGCGCGGAATTTGTGAAACCCGGAGCTCCGTAAAGGTCTCTGCAAGGC TAGTGGCTATACCTTTTACATCTTATTTGGATGCACTGGGTGAAACAAACGCCAGGGCAGGGCTTCGAAATGGA TCGGCCGCAATCCACCAATCTGATAGCGACATAACTATAACAGAACTTTAAAGGCAAGGCTACTCTGACC GTTGATAAAGAGTTCACATGCTGCTACATGCAATCCCTTACCACTGAGGATTTTCGCCCGTGTACTTA CTGTCTCCACAGGGTTCTCTTTCTGGGGCCAGGGACCTTTGTACCCTGTCCGCA	412
	VL	GATGTCGTATGACCCAGACTCCAATGACTCTGTCTGTCTGCTACCAATAGGACAAACCGCACTATACTCTCTGCAA ATCATCACAGAGCTTGTCTGTTATCTGACGGAAGACATAATTTGAACTGGCTGCTCCAAAGGGCTTGGGAGT CCCCTAAACTCTCTATCTATCTGTTCTTAACTTGTACAGTGGCGTCCCTGATCGTTTTCACCGGCTCCGGG TCTGGCACTGATTTTACACTCAAGATCAGCCGGTGGAAAGCAGAGGATTTTGGGTGTCTACTATTTGTCTCTCA GACCACTTACTTCCCATATACCTTCCGGCGGGGAATTAATTTGAAAAATCAAA	413
1610	VH	CAAGTTCAGTTGCACCAACCTGGTTACAAAGCTTCGTAAAGCCCGTGGAGTGTCAAACTTTAGCTGCAAAAGC ATCTGGTTACAAATTTTCCAGTTATTTACATGCACTGGGTAAACACAGCGGCCCGGCCAAGGACTGGAGTGGGA TCGGAACCATCCACCCCTCAGACTCAACTACGAACTGCAATCAGAACTTCAAGGGGAAGGCCACGCTTACC GTGGACAAAGTCAAGTAGGACTGCTTACATGCAACTCAATAGCTTTGACATTCGAGGATTCGCGGCTCTATTA TTGTGCGAAATTCGTCTATTTGGGGAAGGTACCAAGCTGACGCTCCAGC	414
	VL	GACATTTGTTATACGCAAGACGAGCTGTCAAAACCTGTTTACGAGTGGTGTCTGTATCCATATCTGTCTG CTCTCAAAAAAGTCTGTGTTACAAAGGATGGAAAAAACTATCTGAACTGGTTTCTGCAACGGCCAGGCCAAT CTCTCAATTTGCTTATATACGTCGTTTCAACGAGAGCTTCAGAGCTGTCTGACAGATTTTCCGGCTCCGGC TCTGGGACCGATTTTACTCTCGAAATCAGCCGGTTAAAGCCGAGAGCTTTGGTGTGTATTTATTTGCCAACA GCTCGTAGAGTACCAATATACATTCGGCGGGGGCAAAAACTCGAAATTAAG	415
2510	VH	CAAAGTTCAGTTGCACCAACCTGGTTACAAAGCTTCGTAAAGCCCGTGGAGTGTCAAACTTTAGCTGCAAAAGC ATCTGGTTACAAATTTTCCAGTTATTTACATGCACTGGGTAAACACAGCGGCCCGGCCAAGGACTGGAGTGGGA TCGGAACCATCCACCCCTCAGACTCAACTACGAACTACAAATCAGAACTTCAAGGGGAAGGCCACGCTTACC GTGGACAAAGTCAAGTAGGACTGCTTACATGCAACTCAATAGCTTTGACATTCGAGGATTTCCGCGGCTCTATTA TTGTGCGAAATTCGTCTATTTGGGGAAGGTACCAAGCTGACGCTCCAGC	416

[0298]

2610	VL	GACATTTGTTATTAACGCAAGACGAGCTGTCAAAACCCCTGTTACGAGTGGTGAATCTGTATCCATATCCTGTCTGCTCCCTCAAAAAGTCTGTGTACAAGGATGGAATAAATCTATCTGAACCTGGTTCTTGCAACGGCCAGGCCAATCTCCCTCAATTCGTATATATACGTCGTCTTCAACGAGAGCCCTCAGGAGTGTCTACAGATTTTCCGGCTCCGGCTCTGGGACCCGATTTTACTCTCGAAATCAGCCGGTTAAGCCGGAAGACGTTGGTGTGTATATTTGCCAACA	415
	VH	GCTCGTAGAGTACCATATATACATTCGGCGGGGCGACAAAACTCGAAATAAAGCAAGTTCAGTTGCACAAACCTGGTACAAAGCCTCGTTAAGCCCGGTGCGAGTGTCAAACTTAGCTGCAAAAGCATCTGGTTACAGCTTTTCCAGTTATACATGCACCTGGTTAAACAGCGCCCGCCAGGACTGGAGTGGA	417
	VL	TCCGAACCATCCACCCCTCAGACTCAACTACGAACCTGCAATCAGAACTCAAGGGGAAGGCCACGCTTACC	
2710	VL	GTGGACAAGTCAAGTAGGACTGCTTACATGCAACTCAATAGCTTGACATTCGAGGATTCGCGGGTCTATTTATTTGTGCGAAATTTCTGCTATTTGGGGACAAGTACCAGCGTGACGGTCTCCAGC	415
	VH	GACATTTGTTATTAACGCAAGACGAGCTGTCAAAACCCCTGTTACGAGTGGTGAATCTGTATCCATATCCTGTCTGCTCCCTCAAAAAGTCTGTGTACAAGGATGGAATAAATCTATCTGAACCTGGTTCTTGCAACGGCCAGGCCAATCTCCCTCAATTCGTATATATACGTCGTCTTCAACGAGAGCCCTCAGGAGTGTCTACAGATTTTCCGGCTCCGGCTCTGGGACCCGATTTTACTCTCGAAATCAGCCGGTTAAGCCGGAAGACGTTGGTGTGTATATTTGCCAACA	418
	VH	GCTCGTAGAGTACCATATATACATTCGGCGGGGCGACAAAACTCGAAATAAAGCAAGTTCAGTTGCACAAACCTGGTACAAGCCTCGTTAAGCCCGGTGCGAGTGTCAAACTTAGCTGCAAAAGCATCTGGTTACAGCTTTTCCAGTTATACATGCACCTGGTTAAACAGCGCCCGCCAGGACTGGAGTGGA	419
2810	VL	TCCGAACCATCCACCCCTCAGACTCAACTACGAACCTGCAATCAGAACTCAAGGGGAAGGCCACGCTTACC	
	VH	GTGGACAAGTCAAGTAGGACTGCTTACATGCAACTCAATAGCTTGACATTCGAGGATTCGCGGGTCTATTTATTTGTGCGAAATTTCTGCTATTTGGGGACAAGTACCAGCGTGACGGTCTCCAGC	415
	VH	CAAGTTCAGTTGCACCAACCTGGTACAAGCCTCGTTAAGCCCGGTGCGAGTGTCAAACTTAGCTGCAAAAGCATCTGGTTACAGCTTTTCCAGTTATACATGCACCTGGTTAAGCCCGCCCGCCAGGACTGGAGTGGA	419
2910	VL	GTGGACAAGTCAAGTAGGACTGCTTACATGCAACTCAATAGCTTGACATTCGAGGATTCGCGGGTCTATTTATTTGTGCGAAATTTCTGCTATTTGGGGACAAGTACCAGCGTGACGGTCTCCAGC	415
	VH	GACATTTGTTATTAACGCAAGACGAGCTGTCAAAACCCCTGTTACGAGTGGTGAATCTGTATCCATATCCTGTCTGCTCCCTCAAAAAGTCTGTGTACAAGGATGGAATAAATCTATCTGAACCTGGTTCTTGCAACGGCCAGGCCAATCTCCCTCAATTCGTATATATACGTCGTCTTCAACGAGAGCCCTCAGGAGTGTCTACAGATTTTCCGGCTCCGGCTCTGGGACCCGATTTTACTCTCGAAATCAGCCGGTTAAGCCGGAAGACGTTGGTGTGTATATTTGCCAACA	420
	VH	GCTCGTAGAGTACCATATATACATTCGGCGGGGCGACAAAACTCGAAATAAAGCAAGTTCAGTTGCACCAACCTGGTACAAGCCTCGTTAAGCCCGGTGCGAGTGTCAAACTTAGCTGCAAAAGCATCTGGTTACAGCTTTTCCAGTTATACATGCACCTGGTTAAGCCCGCCCGCCAGGACTGGAGTGGA	420

[0299]

		TGCGAACCATCCACCCCTCAGACTCAACTACGAACTACAATCAGAAAGTTCAAGGGGAAGGCCACGCTTACC GTGGACAAAGTCAAGTAGGACTGCTTTACATGCAACTCAATAGCTTGACATTCGAGGATTCGCGGGTCTATTA TTGTGCGAATTTTCGTCTATTGGGGACAAGGTACCAAGCTGACGGTCTCCAGC	
	VL	GACATGTATTACGCAAGACGAGCTGTCAAAACCCCTGTTACGAGTGGTGATTCCTGTATCCATATCCTGTGCG CTCCTCAAAAAAGTCTGTTGTACAAGGATGAAAAAACTTATCTGAAC'TGGTTCTGCAACGGCCAGGCCAAT CTCCTCAAT'TGCTTATATACGTCGTTTCAACGAGAGCCCTCAGGAGTGTCTGACAGATTTTCCGGCTCCGGC TCTGGGACCGATTTTAC'TCTCGAAATCAGCCGGGTAAAGCCGAAAGACGTTGGTGTGTATATTGCCAACA GCTCGTAGAGTACCCATATACATTCGGCGGGGGCACAAAACTCGAAATAAAAG	415
1409	VH	GAAGTTCAAT'TGGTTGAGTCAGGGGGCGGTC'TGTTCAACCTAAAGGCTCCCTCAAGTTGTCTGTGCAGC CTCTGGATTTACGTTTAACACTTATGCTATGCAC'TGGGTTCGGCAAGCACCGGGGAAAGGGCTCGAGTGGG TGGCCCGCAT'TAGATCAAAATCATCCAAC'TATGCCACCTACTATGCCGATTCCTGTGAAGGACAGATTCACA ATATCACGCGATGATAGCCAAAGTATGCTCTATTTGCAATGAATAATCTTAAAAACCGAAGACACAGCTAT GTATTATTGTGTCAGAGAGTTGAGACTTAGGTATGCTATGGAT'TACTGGGGCCCAAGGTACTTTCAGTGACCG TTTTCATCC	421
	VL	GATATACTGATGACCCCAAACTCCACTGACTCTGTCTGT'CACCATCGGTCAGCCCGCATCAATCAGTTGTAA ATCTAGTCAGTCCCTGCTGTATACTAACGGAAAGACTTATCTGAAT'TGGCTTTTGCACACGGCCCGGTCAAT CACCCAAAAGGCTTATATACC'TGGTAAGCAAGTTGGACAGTGGAGTTCGGGATCGCTTCAGTGGCTCTGGT AGTGGGACAGATTTTACGCTCAAAAT'TAGTAGGGTGGAGGCCCGAGGATCTTGGCGTCTATTATTGCCCTCCA ATCTAGGCACCTTTCCACTCACGTTTGGGGCCCGGAACCAAACTCGAACTTAA	422

[0300]

表4.抗体B-B4的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)的氨基酸序列如下提供。指示了根据Kabat或Chothia系统定义的CDR。

抗体	链	氨基酸序列	SEQ ID		Chothia CDR		SEQ ID		Kabat CDR		SEQ ID	
			NO		HCDR1	HCDR2	HCDR3	NO	HCDR1	HCDR2	NO	NO
BB4	VH	QVQLQQSGSELMMPGASVKISCKATGYTFSNY WIEWVKQRPGHGLEWIGEILPGTGRTIYNEKF KGKATFTADISSNTVQMLSSLTSEDSAVYYC ARRDYGNFYAMDYWGQGTSTVTVSS	423					425				431
					HCDR2			426	HCDR2			432
					HCDR3			427	HCDR3			427
	VL	DIQMTQSTSSLSASLGDRVITSCSASQGINNY LNWYQQKPDGTVELLIYYTSTLQSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISNLEPEDIGTYCQQYSKLP TFGGGTKLEIK	424		LCDR1			428	LCDR1			428
					LCDR2			429	LCDR2			429
					LCDR3			430	LCDR3			430

表5.抗体B-B4的重链可变区（VH）和轻链可变区（VL）的核苷酸序列。

抗体	链	核苷酸序列		SEQ ID NO
		VH	VL	
BB4	VH	CAGGTTCAAGTTCAGCAGCTCGGTCCGAATTGATGATGCCAGGAGCTTCGGTGAAGATAAGCTGTAAGGCCACA GGTTACACTTTTCAGTAACATATGGATAGAAATGGGTAAAGCAAGACCTGGTCACGGTTGGAATGGATCGGGAG ATACTGCCTGGTACCGGCAGAACTATCTACAACGAGAAATTTAAGGGTAAAGCCACTTTACAGCAGACATATCC AGTAATACAGTTCAAATGCAGCTGTCACTCACTCAGTGAAGATAGCGCCGTGTAATTAAGTGGCCAGCGCGGAT TATTACGGCAACTTTTATATGCTATGGATTACTGGGGCAAGGTACTTCTGTAACTGTAAGCTCC		433
	VL	GATATACAGATGACGCAGCTTACTTCTCCCTCTCTGGCTCCCTTGGCGACCGGGTCACAATAAGCTGTTCTGCT TCCCAGGGTATAAATAACTACCTGAATTGGTATCAGCAAAAACCGGATGGGACGGTCCGAATCCTGATATATAC ACATCTACACTTCAGTCTGGTGTCCCTCTCGCTTTTCAGGTTCCGGTTCGGCACTGATATAGCCTTACAAT AGCAACCTCGAACCGGAGACATCGGAACATATATTGCCAGCAATATAGTAAACTGCCCAGGACGTTTGGCCGT GGCACCAAGTTGGAATCAAA		434

[0301] 在一个实施方式中，抗体分子包含本文(例如，表1中)所述抗体分子VH区的一个、两个或三个CDR(采用Kabat或Chothia的CDR定义)。在一个实施方式中，抗体分子包含本文

(例如,表1中)所述抗体分子VL区的一个、两个或三个CDR(采用Kabat或Chothia的CDR定义)。在一个实施方式中,采用Kabat或Chothia的CDR定义,抗体分子包含本文(例如,表1中)所述抗体分子VH区的一个或多个(例如两个或三个)CDR和VL区的一个或多个(例如两个或三个)CDR。

[0302] 在一个实施方式中,抗体分子包含表1中所述的一个、两个或三个HCDR。在一个实施方式中,抗体分子包含表1中所述的一个、两个或三个LCDR。在一个实施方式中,抗体分子包含表1中所述的一个或多个(例如,两个或三个)HCDR和一个或多个(例如,两个或三个)LCDR。

[0303] 在一个实施方式中,抗体分子包含表1所述抗体分子VH区的一个、两个、三个或四个框架。在一个实施方式中,抗体分子包含表1所述抗体分子VL区的一个、两个、三个或四个框架。在一个实施方式中,该抗体分子包含表1中描述的抗体分子的VH区的一个或多个(例如,两个,三个或四个)框架和VL区的一个或多个(例如,两个,三个或四个)框架。

[0304] 在一个实施方式中,抗体分子包含本文(例如,表1中)所述的抗体分子的VH。在一个实施方式中,抗体分子包含本文(例如,表1中)所述的抗体分子的VL。在一个实施方式中,抗体分子包含本文(例如,表1中)所述的抗体分子的VH和VL。

[0305] 在一个实施方式中,抗体分子包含的VH具有表1中所述的氨基酸序列或与其基本上相同的氨基酸序列(例如,与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95或99%的相同性)。在一个实施方式中,抗体分子包含的VL具有表1中所述的氨基酸序列或与其基本上相同的氨基酸序列(例如,与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95或99%的相同性)。在一个实施方式中,抗体分子包含具有表1中描述的氨基酸序列(或与其基本相同的氨基酸序列)的VH和具有表1中描述的氨基酸序列(或与其基本相同的氨基酸序列)的VL。

[0306] 在一个实施方式中,抗体分子包含由表2中所述的核苷酸序列或与其基本相同的核苷酸序列(例如,与其相差不超过3、6、15、30或45个核苷酸,或至少约85%,90%,95%或99%相同)编码的VH。在一个实施方式中,抗体分子包含由表2中所述的核苷酸序列或与其基本相同的核苷酸序列(例如,与其相差不超过3、6、15、30或45个核苷酸,或至少约85%,90%,95%或99%相同)编码的VL。在一个实施方式中,抗体分子包含由表2中所述的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH和由表2中所述的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[0307] 在一个实施方式中,VH包含以下一个、两个或全部:(i)HCDR1,包含氨基酸序列GYNFSSY(SEQ ID NO:350);(ii)HCDR2,包含氨基酸序列HPSDST(SEQ ID NO:351);或(iii)HCDR3,包含氨基酸序列FVY;而VL包含以下一个、两个或全部:(i)LCDR1,包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN(SEQ ID NO:352);(ii)LCDR2,包含氨基酸序列VVSTRAS(SEQ ID NO:353);或(iii)LCDR3,包含氨基酸序列QQLVEYPYT(SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中,VH包含:(i)HCDR1,包含氨基酸序列GYNFSSY(SEQ ID NO:350);(ii)HCDR2,包含氨基酸序列HPSDST(SEQ ID NO:351);和(iii)HCDR3,包含氨基酸序列FVY;而VL包含:(i)LCDR1,包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN(SEQ ID NO:352);(ii)LCDR2,包含氨基酸序列VVSTRAS(SEQ ID NO:353);和(iii)LCDR3,包含氨基酸序列QQLVEYPYT(SEQ ID NO:354)。

[0308] 在一个实施方式中, VH包含以下一个、两个或全部: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列SYMMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列TIHPSDSTTNCNQKFKG (SEQ ID NO:381); 或 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中, VH包含: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列SYMMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列TIHPSDSTTNCNQKFKG (SEQ ID NO:381); 和 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 和 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。

[0309] 在一个实施方式中, VH包含氨基酸序列SEQ ID NO:291。在一个实施方式中, VL包含氨基酸序列SEQ ID NO:292。在一个实施方式中, VH包含氨基酸序列SEQ ID NO:291, 且VL包含氨基酸序列SEQ ID NO:292。

[0310] 在一个实施方式中, VH包含以下一个、两个或全部: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列GYNFSSY (SEQ ID NO:350); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列HPSDST (SEQ ID NO:351); 或 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中, VH包含: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列GYNFSSY (SEQ ID NO:350); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列HPSDST (SEQ ID NO:351); 和 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 和 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。

[0311] 在一个实施方式中, VH包含以下一个、两个或全部: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列SYMMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列TIHPSDSTTNYNQKFKG (SEQ ID NO:382); 或 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中, VH包含: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列SYMMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列TIHPSDSTTNYNQKFKG (SEQ ID NO:382); 和 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 和 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。

[0312] 在一个实施方式中, VH包含氨基酸序列SEQ ID NO:293。在一个实施方式中, VL包含氨基酸序列SEQ ID NO:292。在一个实施方式中, VH包含氨基酸序列SEQ ID NO:293, 且VL包含氨基酸序列SEQ ID NO:292。

[0313] 在一个实施方式中, VH包含以下一个、两个或全部: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列GYSFSSY (SEQ ID NO:355); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列HPSDST (SEQ ID NO:351); 或 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中, VH包含: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列GYSFSSY (SEQ ID NO:355); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列

HPSDST (SEQ ID NO:351); 和 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列 FVY; 和 VL 包含三个轻链互补决定区 (LCDR1, LCDR2, 和 LCDR3), 其中 VL 包含: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列 RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列 VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 和 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列 QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。

[0314] 在一个实施方式中, VH 包含以下一个、两个或全部: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列 SYMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列 TIHPSDSTNCNPKFKG (SEQ ID NO:381); 或 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列 FVY; 和 VL 包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列 RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列 VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列 QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中, VH 包含: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列 SYMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列 TIHPSDSTNCNPKFKG (SEQ ID NO:381); 和 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列 FVY; 和 VL 包含: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列 RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列 VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 和 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列 QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。

[0315] 在一个实施方式中, VH 包含氨基酸序列 SEQ ID NO:294。在一个实施方式中, VL 包含氨基酸序列 SEQ ID NO:292。在一个实施方式中, VH 包含氨基酸序列 SEQ ID NO:294, 且 VL 包含氨基酸序列 SEQ ID NO:292。

[0316] 在一个实施方式中, VH 包含以下一个、两个或全部: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列 GYTFSSY (SEQ ID NO:356); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列 HPSDST (SEQ ID NO:351); 或 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列 FVY; 和 VL 包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列 RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列 VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列 QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中, VH 包含: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列 GYTFSSY (SEQ ID NO:356); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列 HPSDST (SEQ ID NO:351); 和 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列 FVY; 和 VL 包含: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列 RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列 VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 和 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列 QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。

[0317] 在一个实施方式中, VH 包含以下一个、两个或全部: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列 SYMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列 TIHPSDSTNCNPKFKG (SEQ ID NO:381); 或 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列 FVY; 和 VL 包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列 RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列 VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列 QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中, VH 包含: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列 SYMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列 TIHPSDSTNCNPKFKG (SEQ ID NO:381); 和 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列 FVY; 和 VL 包含: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列 RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列 VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 和 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列 QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。

[0318] 在一个实施方式中, VH 包含氨基酸序列 SEQ ID NO:295。在一个实施方式中, VL 包含氨基酸序列 SEQ ID NO:292。在一个实施方式中, VH 包含氨基酸序列 SEQ ID NO:295, 且 VL 包含氨基酸序列 SEQ ID NO:292。

[0319] 在一个实施方式中, VH 包含以下一个、两个或全部: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列 GYSFSSY (SEQ ID NO:355); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列 HPSDST (SEQ ID NO:351); 或 (iii)

HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中, VH包含: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列GYSFSSY (SEQ ID NO:355); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列HPSDST (SEQ ID NO:351); 和 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 和 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。

[0320] 在一个实施方式中, VH包含以下一个、两个或全部: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列SYMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列TIHPSDSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:382); 或 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中, VH包含: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列SYMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列TIHPSDSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:382); 和 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 和 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。

[0321] 在一个实施方式中, VH包含氨基酸序列SEQ ID NO:296。在一个实施方式中, VL包含氨基酸序列SEQ ID NO:292。在一个实施方式中, VH包含氨基酸序列SEQ ID NO:296, 且VL包含氨基酸序列SEQ ID NO:292。

[0322] 在一个实施方式中, VH包含以下一个、两个或全部: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列GYTFSSY (SEQ ID NO:356); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列HPSDST (SEQ ID NO:351); 或 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中, VH包含: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列GYTFSSY (SEQ ID NO:356); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列HPSDST (SEQ ID NO:351); 和 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 和 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。

[0323] 在一个实施方式中, VH包含以下一个、两个或全部: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列SYMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列TIHPSDSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:382); 或 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含以下一个、两个或全部: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 或 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。在一个实施方式中, VH包含: (i) HCDR1, 包含氨基酸序列SYMH (SEQ ID NO:380); (ii) HCDR2, 包含氨基酸序列TIHPSDSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:382); 和 (iii) HCDR3, 包含氨基酸序列FVY; 和VL包含: (i) LCDR1, 包含氨基酸序列RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO:352); (ii) LCDR2, 包含氨基酸序列VVSTRAS (SEQ ID NO:353); 和 (iii) LCDR3, 包含氨基酸序列QQLVEYPYT (SEQ ID NO:354)。

[0324] 在一个实施方式中, VH包含氨基酸序列SEQ ID NO:297。在一个实施方式中, VL包含氨基酸序列SEQ ID NO:292。在一个实施方式中, VH包含氨基酸序列SEQ ID NO:297, 且VL

包含氨基酸序列SEQ ID NO:292。

[0325] 在一个实施方式中,VH包含以下一个、两个或全部:(i)HCDR1,包含氨基酸序列GFTFTNTY(SEQ ID NO:357);(ii)HCDR2,包含氨基酸序列RSKSSNYA(SEQ ID NO:358);或(iii)HCDR3,包含氨基酸序列ELRLRYAMDY(SEQ ID NO:359);和VL包含以下一个、两个或全部:(i)LCDR1,包含氨基酸序列KSSQSLLYTNGKTYLN(SEQ ID NO:360);(ii)LCDR2,包含氨基酸序列LVSKLDS(SEQ ID NO:304);或(iii)LCDR3,包含氨基酸序列LQSTHFPLT(SEQ ID NO:361)。在一个实施方式中,VH包含:(i)HCDR1,包含氨基酸序列GFTFTNTY(SEQ ID NO:357);(ii)HCDR2,包含氨基酸序列RSKSSNYA(SEQ ID NO:358);和(iii)HCDR3,包含氨基酸序列ELRLRYAMDY(SEQ ID NO:359);和VL包含:(i)LCDR1,包含氨基酸序列KSSQSLLYTNGKTYLN(SEQ ID NO:360);(ii)LCDR2,包含氨基酸序列LVSKLDS(SEQ ID NO:304);和(iii)LCDR3,包含氨基酸序列LQSTHFPLT(SEQ ID NO:361)。

[0326] 在一个实施方式中,VH包含以下一个、两个或全部:(i)HCDR1,包含氨基酸序列TYAMH(SEQ ID NO:383);(ii)HCDR2,包含氨基酸序列RIRSKSSNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:384);或(iii)HCDR3,包含氨基酸序列ELRLRYAMDY(SEQ ID NO:359);和VL包含以下一个、两个或全部:(i)LCDR1,包含氨基酸序列KSSQSLLYTNGKTYLN(SEQ ID NO:360);(ii)LCDR2,包含氨基酸序列LVSKLDS(SEQ ID NO:304);或(iii)LCDR3,包含氨基酸序列LQSTHFPLT(SEQ ID NO:361)。在一个实施方式中,VH包含:(i)HCDR1,包含氨基酸序列TYAMH(SEQ ID NO:383);(ii)HCDR2,包含氨基酸序列RIRSKSSNYATYYADSVKD(SEQ ID NO:384);和(iii)HCDR3,包含氨基酸序列ELRLRYAMDY(SEQ ID NO:359);和VL包含:(i)LCDR1,包含氨基酸序列KSSQSLLYTNGKTYLN(SEQ ID NO:360);(ii)LCDR2,包含氨基酸序列LVSKLDS(SEQ ID NO:304);和(iii)LCDR3,包含氨基酸序列LQSTHFPLT(SEQ ID NO:361)。

[0327] 在一个实施方式中,VH包含氨基酸序列SEQ ID NO:291。在一个实施方式中,VL包含氨基酸序列SEQ ID NO:298。在一个实施方式中,VH包含氨基酸序列SEQ ID NO:298,且VL包含氨基酸序列SEQ ID NO:292。

[0328] 在一个实施方式中,抗CD138抗体分子包括:

[0329] (a)重链可变区(VH),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含以下一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含氨基酸序列G-F/Y-S/T-F-T/I-A/T/S/R/T/D-H/Y/F;(ii)HCDR2,其包含氨基酸序列D/H/Y/N-P-N/S/Y-T/D/S/Y-G/S-S/A/V;或(iii)HCDR3,其包含氨基酸序列N/S/E-W/Y/G-H/X-D/X-Y/X-T/Y/X-D/E/A/X-G/F/M/X-P/A/L/D-Y/H(X=不存在);和

[0330] (b)轻链可变区(VL),其中VL包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中VL包含以下一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含氨基酸序列K-S-S-Q/H-S-L-L-D/H/Y-G/S/T-D/N-G-K/E-T-Y-L-N(SEQ ID NO:435);(ii)LCDR2,其包含氨基酸序列L-V-S-K/N-L-D-S(SEQ ID NO:436);或(iii)LCDR3,其包含氨基酸序列W/L-Q-G/S-T-H-F-P-R/Q-T(SEQ ID NO:437)。

[0331] 在一个实施方式中,抗CD138抗体分子包括:

[0332] (a)重链可变区(VH),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含以下一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含氨基酸序列A/T/S/R/D/N-H/Y/F-H/W/N/G-M-H/N/S;(ii)HCDR2,其包含氨基酸序列E/R/N/W-I-D/H/Y/N-P/T-N/S/Y-T/D/S/Y-G/S-

S/A/V/D/Y-T/S/P-T/Q/N/G-Y-N/D/T/A-Q/E/D-K/R/N/D-F-R/K/E-A/T/N/S/G;或(iii) HCDR3,其包含氨基酸序列N/S/E-W/Y/G-H/X-D/X-Y/X-T/Y/X-D/E/A/X-G/F/M/X-P/A/L/D-Y/H(X=不存在);和

[0333] (b) 轻链可变区(VL),其中VL包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中VL包含以下一个、两个或全部:(i) LCDR1,其包含氨基酸序列K-S-S-Q/H-S-L-L-D/H/Y-G/S/T-D/N-G-K/E-T-Y-L-N(SEQ ID NO:435);(ii) LCDR2,其包含氨基酸序列L-V-S-K/N-L-D-S(SEQ ID NO:436);或(iii) LCDR3,其包含氨基酸序列W/L-Q-G/S-T-H-F-P-R/Q-T(SEQ ID NO:437)。

[0334] 在一个实施方式中,抗体分子包含:(i) HCDR1,其包含本文所述的抗CD138抗体(例如,选自抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619或623)的HCDR1的氨基酸序列;(ii) HCDR2,其包含所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列;和(iii) HCDR3,其包含抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列;和(b) VL,其包含:(i) LCDR1,其包含所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列;(ii) LCDR2,其包含所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列;和(iii) LCDR3,其包含所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列。

[0335] 在一个实施方式中,抗CD138抗体分子包括:

[0336] (a) 重链可变区(VH),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含以下一个、两个或全部:(i) HCDR1,其包含氨基酸序列G-Y-N/S/T-F-S-S-Y(SEQ ID NO:438);(ii) HCDR2,其包含氨基酸序列H-P-S-D-S-T(SEQ ID NO:351);或(iii) HCDR3,其包含氨基酸序列F-V-Y;和

[0337] (b) 轻链可变区(VL),其中VL包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中VL包含以下一个、两个或全部:(i) LCDR1,其包含氨基酸序列R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(SEQ ID NO:352);(ii) LCDR2,其包含氨基酸序列V-V-S-T-R-A-S(SEQ ID NO:353);或(iii) LCDR3,其包含氨基酸序列Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T(SEQ ID NO:354)。

[0338] 在一个实施方式中,HCDR1包含选自以下中任一个的氨基酸序列SEQ ID NO:350、355或356,HCDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:351,且HCDR3包含氨基酸序列F-V-Y。在一个实施方式中,LCDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:352;LCDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:353;且LCDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:354。

[0339] 在一个实施方式中,抗CD138抗体分子包括:

[0340] (a) 重链可变区(VH),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含以下一个、两个或全部:(i) HCDR1,其包含氨基酸序列S-Y-Y-M-H(SEQ ID NO:380);(ii) HCDR2,其包含氨基酸序列T-I-H-P-S-D-S-T-T-N-C/Y-N-Q-K-F-K-G(SEQ ID NO:439);或(iii) HCDR3,其包含氨基酸序列F-V-Y;和

[0341] (b) 轻链可变区(VL),其中VL包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中VL包含以下一个、两个或全部:(i) LCDR1,其包含氨基酸序列R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(SEQ ID NO:352);(ii) LCDR2,其包含氨基酸序列V-V-S-T-R-A-S(SEQ ID NO:353);或(iii) LCDR3,其包含氨基酸序列Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T(SEQ ID NO:354)。

[0342] 在一个实施方式中,HCDR1包含选自SEQ ID NO:380任一个的氨基酸序列,HCDR2包

含氨基酸序列SEQ ID NO:381或382,且HCDR3包含氨基酸序列F-V-Y。在一个实施方式中,LCDR1包含氨基酸序列SEQ ID NO:352;LCDR2包含氨基酸序列SEQ ID NO:353;且LCDR3包含氨基酸序列SEQ ID NO:354。

[0343] 在一个实施方式中,抗体分子包含:(a) VH其包含:(i) HCDR1,其包含选自本文所述的抗CD138抗体(例如,来自抗体1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409)的HCDR1的氨基酸序列;(ii) HCDR2,其包含所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列;和(iii) HCDR3,其包含所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列;和(b) VL,其包含:(i) LCDR1,其包含所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列;(ii) LCDR2,其包含所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列;和(iii) LCDR3,其包含所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列。

[0344] 在一个实施方式中,VH包含抗CD138抗体的VH的氨基酸序列,而VL包含抗CD138抗体的VL的氨基酸序列。

[0345] 在一个实施方式中,抗体分子包含两个VH和两个VL。

[0346] 在一个实施方式中,抗体分子是合成抗体分子。在一个实施方式中,抗体分子是分离的抗体分子。在一个实施方式中,抗体分子是人源化抗体分子。在一个实施方式中,抗体分子包含源自人框架种系序列的一个或多个框架区。

[0347] 在一个实施方式中,抗体分子包含VH区,该VH区包含相对于本文所述的抗CD138抗体的一个或多个突变(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409)。在一个实施方式中,所述突变包括相对于抗体1610的VH序列的一个或多个取代。在一个实施方式中,取代是C60Y。在一个实施方式中,取代是N28S。在一个实施方式中,取代是N28T。在一个实施方式中,取代是N28S和C60Y。在一个实施方式中,取代是N28T和C60Y。在一个实施方式中,突变的抗体分子在瞬时转染的HEK293细胞中以等于或大于抗体1610的水平表达。

[0348] 在一个实施方式中,抗体分子结合至CD138的胞外结构域。在一个实施方式中,抗体分子结合至跨膜结构域近处的CD138胞外区域。在一个实施方式中,抗体分子能够结合至以下肽中的一个或多个(例如,两个,三个或全部):包含氨基酸序列ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLD RKEVLG (SEQ ID NO:440)的肽,包含氨基酸序列TAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQ (SEQ ID NO:441)的肽,包含氨基酸序列ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATG (SEQ ID NO:442)的肽,或包含氨基酸序列ENTAVVAVEPDRRNQ (SEQ ID NO:443)的肽。在一个实施方式中,抗体分子能够结合以下肽中的一个或多个(例如,两个或全部):包含氨基酸序列ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLD RKEVLG (SEQ ID NO:440)的肽,包含氨基酸序列RNQSPVDQGATGASQGLLD RKEVLG (SEQ ID NO:444)的肽,或包含氨基酸序列ENTAVVAVEPDRRNQ (SEQ ID NO:443)的肽。

[0349] 在一个实施方式中,抗体分子还结合至远离跨膜结构域的CD138胞外区域,例如,对应于或处于CD138的整合素结合结构域(IBM)近处的区域。在一个实施方式中,抗体分子能够结合至以下一种或两种肽:包含氨基酸序列ASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEA (SEQ ID NO:10)的肽,或包含氨基酸序列GEAVVLPEVEPGLTA (SEQ ID NO:445)的肽。

[0350] 在一个实施方式中,抗体分子是合成抗体分子。在一个实施方式中,抗体分子是分离的抗体分子。在一个实施方式中,抗体分子是人源化抗体分子。在一个实施方式中,抗体分子包含源自人框架种系序列的一个或多个框架区。

[0351] 在一个实施方式中,抗体分子是IgG抗体。在一个实施方式中,抗体分子包含选自IgG1,IgG2,IgG3或IgG4的IgG的重链恒定区。在一个实施方式中,抗体分子包含κ或λ轻链的轻链恒定区。

[0352] 在一个实施方式中,抗体分子包含Fc区,其包含一个或多个突变以增加与新生受体FcRn的结合亲和性和/或抗体分子的半衰期。在一个实施方式中,抗体分子包含Fc区,该Fc区包含本文所述的一个或多个突变,例如,以增加半衰期,ADCC,CDC或ADCP中的一项或多项。

[0353] 在一个实施方式中,抗体分子是IgG抗体。在一个实施方式中,抗体分子包含选自IgG1,IgG2,IgG3或IgG4的IgG的重链恒定区。在一个实施方式中,抗体分子包含κ或λ轻链的轻链恒定区。

[0354] 在一个实施方式中,抗体分子包含Fc区,其包含一个或多个突变以增加与新生受体FcRn的结合亲和性和/或抗体分子的半衰期。在一个实施方式中,抗体分子包含Fc区,该Fc区包含本文所述的一个或多个突变,例如,以增加半衰期,ADCC,CDC或ADCP中的一项或多项。

[0355] 在一个实施方式中,抗体分子还包含重链恒定区。在一个实施方式中,重链恒定区是IgG1恒定区或其功能部分。在另一个实施方式中,重链恒定区是IgG2恒定区或其功能部分。在一个实施方式中,抗体分子还包含轻链恒定区。在一个实施方式中,抗体分子还包含重链恒定区和轻链恒定区。在一个实施方式中,抗体分子包含本文表1中所述抗体分子的重链恒定区、轻链恒定区,以及重链和轻链可变区。在某些实施方式中,抗体分子包含重链恒定区,轻链恒定区和可变区,其包含表1中所述的抗体分子的一个,两个,三个,四个,五个或六个CDR。

[0356] 示例性的重链恒定区描述如下。

[0357] IgG1 HC恒定区:

[0358] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK_DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK_DTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:446)

[0359] IgG2 HC恒定区:

[0360] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK_DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPK_DTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:447)

[0361] 在一个实施方式中,抗体分子是多价(例如,二价,三价或四价)抗体分子。在一个实施方式中,抗体分子结合至CD138中的两个或更多个(例如三个或四个)不同区域。例如,抗体分子可包含两组或更多组相同或基本相同的VH-VL对,其中每个VH-VL对结合至CD138中的两个或更多个不同区域。作为另一实例,抗体分子可包含两组或更多组不同的VH-VL对,其中每个VH-VL对结合至CD138中的不同区域。

[0362] 在一个实施方式中,抗体分子是多特异性(例如,双特异性,三特异性或四特异性)抗体分子。在一个实施方式中,抗体分子具有对CD138的第一结合特异性和不同于CD138的第二结合特异性。例如,抗体分子可包含两组或更多组相同或基本相同的VH-VL对,其中每个VH-VL对具有第一结合特异性和第二结合特异性。作为另一个实例,抗体分子可包含两组或更多组不同的VH-VL对,其中每个VH-VL对具有不同的结合特异性。

[0363] 抗体分子-药物偶联物

[0364] 如本文所用,术语“抗体分子-药物偶联物”或ADC是指与非抗体部分,例如治疗剂或标记物(例如细胞毒性剂)偶联的抗体分子。抗体分子可以直接或间接地,例如通过接头与非抗体部分偶联。

[0365] 在一个实施方式中,抗体分子通过共价键与非抗体部分偶联。在一个实施方式中,抗体分子通过肽键与非抗体部分偶联。在一个实施方式中,抗体分子通过非肽键与非抗体部分偶联。在一个实施方式中,抗体分子不通过非肽键与非抗体部分偶联。在一个实施方式中,非抗体部分也称为“荷载物”。

[0366] 在一个实施方式中,非抗体部分与抗体分子的主链偶联。在另一个实施方式中,非抗体部分与抗体分子的侧链偶联。在一个实施方式中,两个或更多个(例如,三个,四个,五个,六个,七个,八个或更多个)非抗体部分与抗体分子偶联。

[0367] 在一个实施方式中,ADC包含与CD138结合的抗体分子,例如本文所述的抗CD138抗体分子。

[0368] 在一个实施方式中,ADC包含表1中所述的抗体分子(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中的任一个)的VH区的一个,两个或三个CDR,使用Kabat或Chothia的CDR定义。在一个实施方式中,ADC包含表1中所述的抗体分子(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中的任一个)的VL区的一个,两个或三个CDR,使用Kabat或Chothia的CDR定义。在一个实施方式中,ADC包含表1中所述的抗体分子(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中的任一个)的VH区的一个或多个(例如,两个或三个)CDR和/或VL区的一个或多个(例如,两个或三个)CDR,使用Kabat或Chothia的CDR定义。

[0369] 在一个实施方式中,ADC包括表1中所述的一个,两个或三个VH CDR。在一个实施方式中,ADC包括表1中所述的一个,两个或三个VL CDR。在一个实施方式中,ADC包括表1中所述的一个或多个(例如两个或三个)VH CDR和/或一个或多个(例如两个或三个)VL CDR。

[0370] 在一个实施方式中,ADC包含表1中所述的抗体分子(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中的任一个)的VH区的一个,两个,三个或四个框架。在一个实施方式中,ADC包含表1中所述的抗体分子(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中的任一个)的VL区的一个,两个,三个或四个框架。在一个实施方式中,ADC包含表1中所述的抗体分子(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、

602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中的任一个)的VH区的一个或多个(例如,两个、三个或四个)框架和/或VL区的一个或多个(例如,两个、三个或四个)框架。

[0371] 在一个实施方式中,ADC包含表1中所述的抗体分子(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)的重链可变区。在一个实施方式中,ADC包含表1中所述的抗体分子(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)的轻链可变区。在一个实施方式中,ADC包含表1中所述的抗体分子(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)的重链可变区和轻链可变区。

[0372] 在一个实施方式中,ADC包含具有表1中所述氨基酸序列的重链可变区。在一个实施方式中,ADC包含具有表1中所述氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方式中,ADC包含具有表2中所述氨基酸序列的重链可变区和具有表1中所述氨基酸序列的轻链可变区。

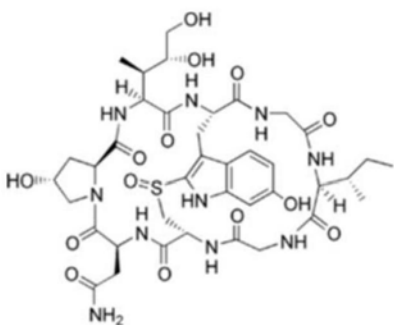
[0373] 在一个实施方式中,抗体分子包含由表2中所述的核苷酸序列编码的重链可变区。在一个实施方式中,抗体分子包含由表2中所述的核苷酸序列编码的轻链可变区。在一个实施方式中,抗体分子包含由表2中所述的核苷酸序列编码的重链可变区和由表2中所述的核苷酸序列编码的轻链可变区。

[0374] 在一个实施方式中,ADC包含重链恒定区。在一个实施方式中,ADC包含轻链恒定区。在一个实施方式中,ADC包含重链恒定区和轻链恒定区。在一个实施方式中,ADC包含本文表1中所述抗体分子的重链恒定区、轻链恒定区、以及重链和轻链可变区。在某些实施方式中,ADC包含重链恒定区,轻链恒定区和可变区,其包含表1中所述的抗体分子的一个,两个,三个,四个,五个或六个CDR。

[0375] 在一个实施方式中,非抗体分子包含细胞毒性剂(例如,对癌症有活性的任何细胞毒性剂)。在一个实施方式中,细胞毒性剂选自微管蛋白聚合酶抑制剂(例如,瑞奥西汀),与微管蛋白解聚相关的试剂(例如,美登素),与DNA裂解相关的试剂(例如,加利车霉素),DNA小沟烷基化剂(例如杜卡霉素),DNA小沟交联剂(例如PBD二聚体)或RNA聚合酶II抑制剂(例如 α -鹅膏蕈碱)。

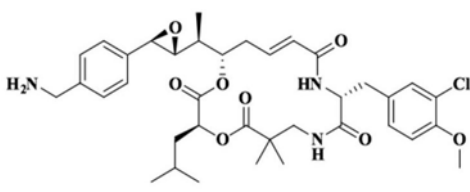
[0376] 在一个实施方式中,细胞毒性剂是 α -鹅膏蕈碱。 α -鹅膏蕈碱是一种双环八肽,属于一大群称为阿托莫辛的原生质蘑菇毒素。 α -鹅膏蕈碱结合至RNA聚合酶II的桥接螺旋上,抑制为了下一轮合成清空位点所需的RNA和DNA的易位,从而降低了转录速率。 α -鹅膏蕈碱及其在ADC中的用途描述于,例如,Moldenhauer等.J Natl Cancer Inst.2012;104(8):622-634。 α -鹅膏蕈碱的结构如下:

[0377]



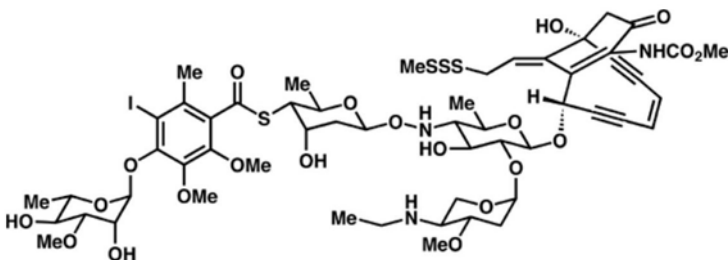
[0378] 在一个实施方式中,细胞毒性剂是念珠藻素类似物。念珠藻素是一组蓝藻缩肽,其对多重耐药性(MDR)癌细胞具有显著的生物学活性。念珠藻素通过与微管蛋白相互作用来消耗微管,由此防止细胞分裂。它们能够诱导凋亡,除了通过微管抑制介导的凋亡外,还可能通过其它机制。念珠藻素、类似物及其在ADC中的用途描述于例如Shih和Teicher. *Curr Pharm Des.* 2001;7 (13):1259-1276;Eggen和Georg. *Med Res Rev.* 2002;22 (2):85-101。念珠藻素类似物的结构如下:

[0379]



[0380] 在一个实施方式中,细胞毒性剂是加利车霉素(也称为LL-E33288)。加利车霉素接触DNA并引起Bergman环化,从而导致DNA裂解,从而破坏细胞。加利车霉素及其在ADC中的用途描述于例如Maiese等. *J Antibiot* (东京). 1989;42 (4):558-563;Watanabe等. *Chem Biol.* 2002;9 (2):245-251;Ricart和Tolcher. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:245-255。加利车霉素的结构如下。

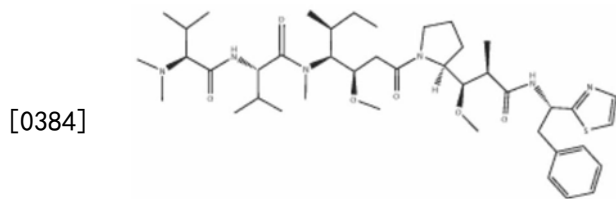
[0381]



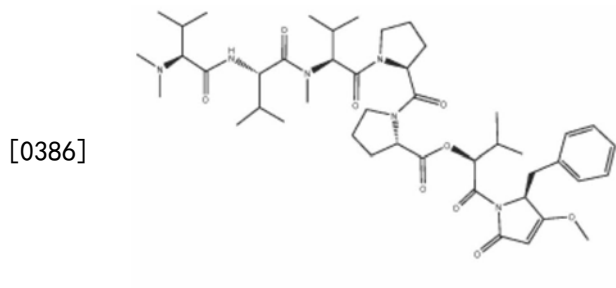
[0382] 在一个实施方式中,细胞毒性剂是森坦霉素(centanamycin)。森坦霉素也被称为ML-970, AS-1-145, NSC 716970或N-[4-氨基-1-(2-氯乙基)-2-萘基]-5,6,7-三甲氧基-1H-吡啶-2-羧酰胺)。森坦霉素结合富含A-T的DNA小沟并使DNA烷基化。森坦霉素及其在ADC中的用途描述于,例如, Rayburn等. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69 (6):1423-31。

[0383] 在一个实施方式中,细胞毒性剂是尾海兔素(dolastatin)。在一个实施方式中,所述尾海兔素是尾海兔素10或尾海兔素15。尾海兔素类非竞争性地抑制长春新碱与长春花/肽区域的微管蛋白结合。尾海兔素的类似物包括例如新罗他汀(symplostatins) 1,新罗他汀3和瑞奥西汀。尾海兔素、类似物及其用途描述于,例如, Amador等. *Annals of Oncology.* 2003;14:1607-1615;Kijjoo和Sawangwong. *Mar Drugs.* 2004;2 (2):73-82;Luesch等. *J Nat Prod.* 2001;64 (7):907-910;Luesch等. *J Nat Prod.* 2002;65 (1):16-20。

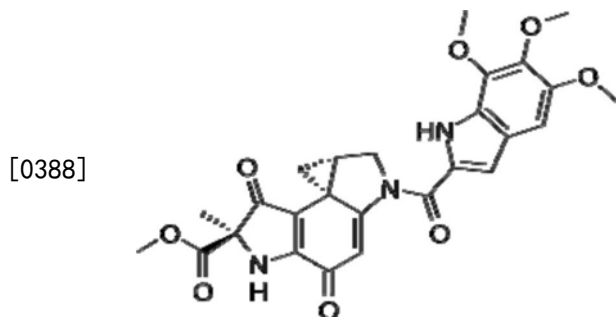
尾海兔素10的结构如下:



[0385] 尾海兔素15的结构如下:

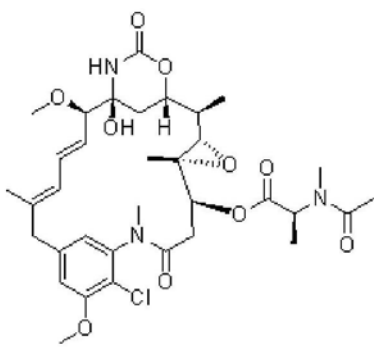


[0387] 在一个实施方式中,细胞毒性剂是杜卡霉素 (duocarmycin) 类似物。杜卡霉素类似物是DNA小沟,AT序列选择性和腺嘌呤N3烷基化剂。杜卡霉素,类似物及其在ADC中的用途描述于,例如,Tietze和Krewer.Chem Biol Drug Des.2009;74(3):205-211;Cacciari等.Expert Opinion on Therapeutic Patents.2000;10(12):1853-1871;Tercel等.Angew Chem Int Ed Engl.2013;52(21):5442-5446。示例性的杜卡霉素和类似物包括,例如,杜卡霉素A,杜卡霉素B1,杜卡霉素B2,杜卡霉素C1,杜卡霉素C2,杜卡霉素D,杜卡霉素SA和CC-1065。杜卡霉素A的结构如下:



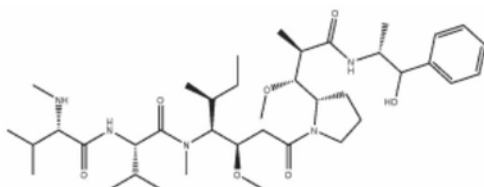
[0389] 在一个实施方式中,细胞毒性剂是美登素。美登素(一种苯并金刚烷内酯)是一种高效的靶向微管的化合物,可诱导有丝分裂阻滞并杀伤亚纳摩尔浓度的肿瘤细胞。美登素及其类似物(美登素类化合物DM1和DM4)是有效的靶向微管的化合物,可抑制有丝分裂时细胞的增殖。美登素描述于,例如,Lopus等.Mol Cancer Ther.2010;9(10):2689-2699;Widdison等.J Med Chem.2006;49(14):4392-4408;Liu等.J Mass Spectrom.2005;40(3):389-399;Tassone等.Cancer Res.2004;64(13):4629-4636;Sawada等.Bioconjug Chem.1993;4(4):284-289。美登素的结构如下:

[0390]



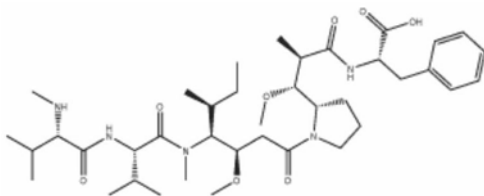
[0391] 在一个实施方式中,细胞毒性剂是单甲基瑞奥西汀E (MMAE, 维多汀)。MMAE是一种高效的抗有丝分裂剂,可通过阻止微管蛋白的聚合来抑制细胞分裂。MMAE及其在ADC中的用途描述于,例如,Francisco等.Blood.2003;102(4):1458-1465;Junutula等.Nat Biotechnol.2008;26(8):925-932;Asundi等.Clin Cancer Res.2011;17(5):965-975;Younes等.J Clin Oncol.2012;30(18):2183-2189;Pettit等.Anticancer Drug Des.1995;10(7):529-544;Doronina等.Nat Biotechnol.2003;21(7):778-784。MMAE的结构如下:

[0392]



[0393] 在一个实施方式中,细胞毒性剂是单甲基瑞奥西汀F (MMAF)。MMAF是一种抗微管蛋白剂,可通过阻止微管蛋白的聚合来抑制细胞分裂。它是一种带电荷的C末端苯丙氨酸的瑞奥西汀衍生物,与不带电荷的对应物,单甲基瑞奥西汀E (MMAE) 相比,其细胞毒性活性减弱。当通过蛋白酶裂解型接头与靶向内化的、肿瘤特异性细胞表面抗原的单克隆抗体偶联时,MMAF可诱导有效的抗肿瘤作用。例如,连接至单克隆抗体的接头在胞外液中是稳定的,但是一旦偶联物进入肿瘤细胞,组织蛋白酶就可将其裂解,从而活化抗有丝分裂机制。MMAF及其在ADC中的用途描述于,例如,Smith等.Mol Cancer Ther.2006 5;1474-1482;Doronina等.,Bioconjug Chem.2006;17(1):114-24;Oflazoglu等.Clin Cancer Res.2008;14(19):6171-6180;Nilsson等.Cancer.2010;116(4增刊):1033-1042。MMAF的结构如下:

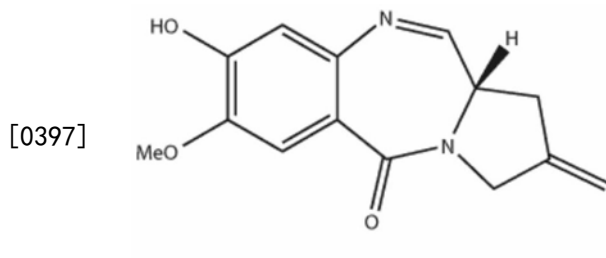
[0394]



[0395] 在一个实施方式中,细胞毒性剂是吡咯并苯并二氮杂 (PBD)。PBD是一类序列选择性DNA小沟结合交联剂。PBD的作用机制与其在小沟中形成加合物的能力有关,从而干扰了DNA加工。属于吡咯并苯并二氮杂卓类抗生素的示例性试剂包括但不限于蒽霉素、赤霉素、芝加霉素、DC-81、甲基氨基霉素、新霉素A、新霉素B、罗红霉素、普拉卡素 (prothracarcin)、西班牙米星 (sibanomicin) (DC-102)、西伯利亚霉素 (sibiromycin) 和茅层

霉素 (tomamycin)。PBD及其在ADC中的用途描述于,例如,Antonow和Thurston DE.Chem Rev.2011;111:2815-2864;Cipolla等.Anticancer Agents Med Chem.2009;9:1-31; Gerratana.Med Res Rev.2012;32:254-293;Li等.Appl Environ Microbiol.2009;75(9): 2869-2878;Rahman等.Org.Biomol.Chem.2011;9:1632-1641;Saunders等.Sci Transl Med.2015;7(302):302ra136;Hu等.Chem Biol.2007;14(6):691-701。

[0396] PBD的结构如下:



[0398] 在一个实施方式中,ADC还包含接头,例如,将抗体分子偶联至非抗体部分的接头。在一个实施方式中,接头包含脰,二硫键,肽或硫醚键。

[0399] 在一个实施方式中,接头是不可裂解的接头。示例性的不可裂解的接头包括,例如,不可裂解的硫醚接头(例如,N-琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸酯(SMCC))或不可裂解的马来酰亚胺基己酰基接头。

[0400] 在一个实施方式中,接头是可裂解的接头。在一个实施方式中,可裂解的接头是化学不稳定的接头,例如,酸可裂解的接头(例如,酸可裂解的脰)或可还原的接头(例如,二硫键)。在一个实施方式中,可裂解的接头是酶可裂解的接头,例如基于肽的接头(例如,二肽接头(例如,缬氨酸-瓜氨酸(Val-Cit)接头或苯丙氨酸-赖氨酸(Phe-Lys)二肽接头))或β-葡萄糖醛酸接头。其它接头及其在ADC中的用途描述于,例如,Lu等.Int J Mol Sci.2016; 17(4):561,其内容通过引用其全文的方式纳入本文。

[0401] 在一个实施方式中,接头是聚(乙二醇)(PEG)接头。

[0402] 动物模型

[0403] 可以例如使用各种动物模型体内评估本文所述的抗体分子。例如,动物模型可用于测试本文所述的抗体分子在抑制CD138和/或治疗或预防本文所述的病症例如骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)中的功效。动物模型也可用于例如研究副作用,原位测量抗体分子的浓度,证明CD138功能与本文所述的疾病例如骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)之间的相关性。可用于评估本文描述的抗体分子的动物的示例性类型包括但不限于小鼠,大鼠,兔子,豚鼠和猴子。

[0404] 可用于评估本文描述的抗体分子的骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)的示例性动物模型包括但不限于:具有免疫能力的鼠模型,例如5TMM(5T Rad1),5T2,T33和5TGMA模型(Rad1等.Am J Pathol.1988;132:593-597);免疫受损的鼠模型,例如RAG-2模型(Fowler等.Dis Model Mech.2009;2:604-611),异种移植的鼠骨髓瘤模型,例如SCID和NOD/SCID模型(Huang等.Cancer Res.1993;53:1392-1396;Tsunenari等.Blood.1997;90:2437-2444;Torcia等.Exp Hematol.1996;24:868-874;Hjorth-Hansen等.J Bone Miner Res.1999; 14:256-263);SCID-Hu和SCID-Rab模型(Urashima等.Blood.1997;90:754-765;Yaccoby等.Blood.1998;92:2908-2913;Yata和Yaccoby.Leukemia.2004;18:1891-1897);经遗传工程

改造的模型,例如,IL-6-和MYC-驱动型模型(Kovalchuk等.Proc Natl Acad Sci USA.2002;99:1509-1514;Adams等.Nature.1985;318:533-538;Chesi等.Blood.2012;120:376-385);Eμ-xbp-1s模型(Carrasco等.Cancer Cell.2007;11(4):349-360);L-GP130模型(Dechow等.J Clin Invest.2014;124(12):5263-5274)。

[0405] 各种鼠和人骨髓瘤细胞系以及原代人骨髓瘤细胞可用于临床前体内模型。可用于移植的示例性鼠和人骨髓瘤细胞系包括但不限于5T骨髓瘤细胞(Radl等.Am J Pathol.1988;132:593-597),人淋巴母细胞ARH-77细胞(Huang等.Cancer Res.1993;53(6):1392-1396),人JJN3骨髓瘤细胞系(Hjorth-Hansen等.J Bone Miner Res.1999;14(2):256-263),和IL-6依赖性骨髓瘤细胞系(Tsunenari等.Blood.1997;90(6):2437-2444)。可基于例如肿瘤植入的速度、特定肿瘤类型的特征(例如发生溶解性骨损伤的倾向)或所产生的单克隆蛋白的类型来选择所需的细胞系。

[0406] 骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)的其它动物模型描述于,例如,Lwin等.Bonekey Rep.2016;5:772;Libouban等.Morphologie.2015;99(325):63-72;Campbell等.Curr Protoc Pharmacol.2008;第14章单元14.9。

[0407] 药物组合物和试剂盒/药盒

[0408] 在一些方面,本公开内容提供组合物,例如药学上可接受的组合物,其包括本文所述的抗CD138抗体分子(例如本文所述的人源化抗体分子),其与药学上可接受的运载体一起配制。

[0409] 如本文所用,“药学上可接受的运载体”包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、等渗剂和吸收延迟剂等等。运载体可适于静脉内、肌肉内、皮下、肠胃外、直肠、脊柱或表皮给予(例如,通过注射或输注)。在某些实施方式中,药物组合物中少于约5%(例如少于约4%、3%、2%或1%)的抗体分子以聚集物形式存在。在另一些实施方式中,药物组合物中至少约95%(例如至少约96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%、99.8%或更多)的抗体分子以单体形式存在。在一些实施方式中,聚集物或单体水平通过色谱法(例如高效尺寸排阻色谱(HP-SEC))测定。

[0410] 本文所述组合物可为各种形式。这些包括例如,液体、半固体和固体剂型,如液体溶液(例如可注射和可输注溶液)、分散体或悬浮体、脂质体以及栓剂。合适的形式取决于目标给药模式以及治疗应用。通常合适的组合物为可注射或可输注溶液形式。合适的给药模式之一是胃肠道外(例如静脉内、皮下、腹膜内、肌肉内)。在一些实施方式中,抗体分子通过静脉内输注或注射来给予。在某些实施方式中,抗体通过肌内或皮下注射给予。

[0411] 本文所用术语“胃肠道外给药”和“经胃肠道外给予”表示除肠道和局部给药外的给药形式,通常通过注射,例如但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下(subcapsular)、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注给药。

[0412] 在制备和储存条件下,治疗性组合物通常应无菌和稳定。可将组合物配制成溶液、微乳剂、分散体、脂质体或适合高抗体浓度的其他有序结构。可根据需要将合适溶剂中的所需量活性化合物(即抗体或抗体部分)与上述组分中的一种或组合掺混,然后进行过滤灭菌,从而制备无菌注射液。通常,将活性化合物掺入含有碱性分散介质和上述其它所需成分的无菌载剂中制备分散剂。在制备无菌注射液的无菌粉剂时,优选的制备方法是真空干燥

和冷冻干燥,由之前无菌过滤的溶液得到活性组分和任何其它所需组分的粉末。可维持溶液的合适流动性,例如通过使用诸如卵磷脂的涂层、在分散剂情况下通过保持所需粒度以及通过使用表面活性剂。组合物中包含延迟吸收的试剂如单硬脂酸盐和明胶可延长可注射组合物的吸收。

[0413] 本文描述的抗体分子可通过多种方法给予。本领域中已知数种,并且对于许多治疗性、预防性或诊断性应用,适当的给药途径/模式是静脉内注射或输注。例如,抗体分子通过静脉内输注给药的速度可小于10毫克/分钟;优选小于或等于5毫克/分钟来达到约1~100毫克/平方米的剂量,优选约5~50毫克/平方米,约7~25毫克/平方米,更优选约10毫克/平方米。本领域熟练技术人员应当理解,给药的途径和/或方式根据所需结果而有所不同。在某些实施方式中,活性化合物可与运载体一起制备,该运载体将保护该化合物不被迅速释放,如控释制剂,包括植入体、透皮贴片和微包封递送系统。可利用生物可降解的、生物相容的聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。制备此类制剂的许多方法已获得专利或为本领域技术人员熟知。参见例如, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems (《缓控释药物递送系统》), J.R. Robinson 编, Marcel Dekker 公司, 纽约, 1978。

[0414] 在某些实施方式中,可口服给予(例如与惰性稀释剂或可吸收食用运载体一起)抗体分子。抗体分子(以及按需的其他组分)也可容纳在硬或软壳明胶胶囊里、压缩成片剂、或直接掺混入对象的膳食中。对于口服治疗性给药,可将抗体分子与赋形剂混合,并以可摄取的片剂、口颊含片、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮剂、糖浆、薄片等形式使用。为了通过非胃肠道外给药途径的其他形式来给予抗体分子,可能需要用材料包覆化合物或将某种材料与该化合物共同给药,以防止该化合物失活。还可采用医疗装置来给予治疗性、预防性或诊断性组合物,本领域中已知数种此类装置。

[0415] 给药方案经调整能提供所需反应(例如治疗、预防或诊断反应)。例如,可以是一次推注,按时间分次给药或根据治疗情况的紧急性成比例地降低或增加剂量。尤其有利的是配制成单位剂型的胃肠道外组合物以便于给药和剂量均一性。本文中单位剂型指作为单个剂量用于待治疗对象的物理上离散的单位,每个单位包含预定量的活性化合物与所需药物运载体,该预定量经测算能够产生所需治疗效果。本发明中剂量单位形式的规格取决于或直接依赖于(a)抗体的独特特性和待实现的具体治疗、预防或诊断效果,以及(b)此抗体分子配制相关领域关于应对个体敏感性的固有限制。

[0416] 抗体分子的治疗、预防或诊断有效量的示例性非限制性范围为约0.1~50mg/kg对象体重,例如,约0.1~30mg/kg,例如,约1~30、1~15、1~10、1~5、5~10或1~3mg/kg,例如约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或50mg/kg。例如,抗体分子通过静脉内输注给药,速度可小于10毫克/分钟,例如小于或等于5毫克/分钟来达到约1~100毫克/平方米的剂量,例如约5~50毫克/平方米,约7~25毫克/平方米,约10毫克/平方米。需要注意的是,剂量值可能会根据待缓解病症的种类和严重程度而不同。需要理解,对于每个具体对象,应当随着时间根据个体需求以及给予组合物或监管组合物给予的人的专业判断来调节具体剂量方案,本文所列的剂量范围仅仅是示例性的,并不意在对所要求权利的组合物范围或实施方式构成限制。

[0417] 本文的药物组合物可包含“治疗有效量”、“预防有效量”或“诊断有效量”的本文所

述的抗体分子。

[0418] “治疗有效量”指按照一定剂量和必要时程能够实现所需治疗效果的量。抗体分子的治疗有效量可根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重等因素以及抗体或抗体部分在个体中引起所需反应的能力而不同。治疗有效量,抗体分子的治疗有益效果胜过任何毒性或有害效果。相对于未治疗对象,“治疗有效剂量”通常使可测参数被抑制至少约20%,例如至少约40%,至少约60%或至少约80%。可测参数可以是例如血尿,尿色,尿液泡沫,疼痛,手脚肿胀(浮肿)或高血压。可以在用于预测治疗或预防骨髓瘤功效的动物模型系统中评估抗体分子抑制可测参数的能力。或者,可以(例如通过体外测定)来检查抗体分子抑制CD138的能力来评估组合物的这种性质。

[0419] “预防有效量”是指按照一定剂量和必要时程能够有效实现所需预防效果的量。一般而言,由于预防剂量在疾病的早期或患病之前用于对象,预防有效量将小于治疗有效量。

[0420] “诊断有效量”指按照一定剂量和必要时程能够实现所需诊断效果的量。通常,诊断有效量是其中可以体外、离体或体内诊断出病症,例如本文所述的病症(例如骨髓瘤)的量。

[0421] 本公开内容还包括包含本文所述抗体分子的试剂盒/药盒。试剂盒/药盒可包括一种或多种其他要件,包括:使用说明;其他试剂,例如标记物、治疗剂、可用于将抗体分子螯合或偶联于标记物或治疗剂的试剂、辐射防护组合物/组分;用于制备用于给药的抗体分子的装置或其他材料;药学上可接受的运载体;以及用于向对象给药的装置或其他材料。

[0422] 核酸

[0423] 如本文所述,本发明的特征还在于包含编码抗CD138抗体分子(例如,抗体分子的重链和轻链可变区和CDR)的核苷酸序列的核酸。

[0424] 例如,本公开内容的特征在于分别编码选自本文公开的一种或多种抗体分子的抗体分子(例如表2的抗体分子)或抗体分子的一部分(例如表2的可变区)的重链和轻链可变区的第一和第二核酸。核酸可包含编码本文表中任何一个氨基酸序列的核苷酸序列,或与其基本相同的序列(例如,序列与本文表中所示序列至少约85%,90%,95%,99%或更多相同,或与其相差不超过3,6,15,30或45个核苷酸)。

[0425] 在某些实施方式中,核酸可包含编码来自重链可变区的至少一个,两个或三个CDR的核苷酸序列,所述重链可变区具有本文表中列出的氨基酸序列,或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更多相同的序列,和/或具有一个或多个取代,例如保守取代)。在一些实施方式中,核酸可包含编码来自轻链可变区的至少一个,两个或三个CDR的核苷酸序列,所述重链可变区具有本文表中列出的氨基酸序列,或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更多相同的序列,和/或具有一个或多个取代,例如保守取代)。在一些实施方式中,核酸可包含编码来自重链和轻链可变区的至少一个,两个,三个,四个,五个或六个CDR的核苷酸序列,所述重链可变区具有本文表中列出的氨基酸序列,或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更多相同的序列,和/或具有一个或多个取代,例如保守取代)。

[0426] 在某些实施方式中,核酸可包含编码来自重链可变区的至少一个,两个或三个CDR的核苷酸序列,所述核酸具有表2中所示的核苷酸序列,与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更多相同的序列,和/或能够在本文所述的严谨条件下杂交)。

在一些实施方式中,核酸可包含编码来自轻链可变区的至少一个,两个或三个CDR的核苷酸序列,所述核酸具有表2中所示的核苷酸序列,或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更多相同的序列,和/或能够在本文所述的严谨条件下杂交)。在某些实施方式中,核酸可包含编码来自重链和轻链可变区的至少一个,两个,三个,四个,五个或六个CDR的核苷酸序列,所述核酸具有表2中所示的核苷酸序列,或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更多相同的序列,和/或能够在本文所述的严谨条件下杂交)。

[0427] 在某些实施方式中,核酸包含表2中所示的核苷酸序列或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更多相同的序列,和/或能够在本文所述的严谨条件下杂交)。在一些实施方式中,核酸包含表2中所示的核苷酸序列的一部分或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更多相同的序列,和/或能够在本文所述的严谨条件下杂交)。该部分可编码例如可变区(例如VH或VL);一个、两个或三个或更多个CDR;或一个、两个、三个、四个或更多个框架区。

[0428] 本文所述的核酸包括脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸或其类似物。多核苷酸可以是单链或双链,并且如果是单链,可以是编码链或非编码(反义)链。多核苷酸可包括修饰的核苷酸,如甲基化的核苷酸和核苷酸类似物。核苷酸序列可间插有非核苷酸组分。多核苷酸聚合后可以被进一步修饰,如通过与标记组分偶联。核酸可为重组多核苷酸、或基因组、cDNA、半合成或合成来源的多核苷酸,即非天然存在或以非天然排列方式与另一多核苷酸相联。

[0429] 在某些方面中,本申请的特征包括包含本文所述核酸的宿主细胞和载体。核酸可存在于同一宿主细胞或非同一宿主细胞中的单个载体中或独立的多个载体中,详见下文。

[0430] 载体

[0431] 本文进一步提供了包含编码本文描述的抗CD138抗体分子的核苷酸序列的载体。

[0432] 在一个实施方式中,载体包含编码本文所述(例如,如表1中所述)的抗体分子的核苷酸。在另一个实施方式中,载体包含本文(例如,表2中)所述的核苷酸序列。载体包括但不限于病毒、质粒、粘粒、 λ 噬菌体或酵母人工染色体(YAC)。

[0433] 可采用许多种载体系统。例如,一类载体利用DNA元件,这些元件衍生自动物病毒例如牛乳头瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、痘苗病毒、杆状病毒、逆转录病毒(劳斯氏肉瘤病毒、MMTV或MOMLV)或SV40病毒。另一类载体利用衍生自RNA病毒的RNA元件,所述RNA病毒为例如塞姆利基森林病毒、东部马脑炎病毒和黄病毒。

[0434] 此外,通过引入能够选择已转染宿主细胞的一种或多种标志物,可选择已将DNA稳定整合入其染色体中的细胞。该标志物可向营养缺陷型宿主提供例如营养缺陷型、杀生物剂(如抗生素)抗性或对重金属如铜等的抗性。选择性标志物基因可直接连接于待表达的DNA序列,或者通过共同转化引入同一细胞内。mRNA的优化合成也可能需要其它元件。这些元件可以包括剪接信号,以及转录启动子、增强子和终止信号。

[0435] 一旦制得用于表达的含构建体的表达载体或DNA序列,可将表达载体转染或导入合适的宿主细胞。可用各种技术实现之,例如原生质体融合、磷酸钙沉淀、电穿孔、逆转录病毒转导、病毒转染、基因枪、基于脂质的转染或其他常规技术。在原生质体融合的情形下,可在培养基中使细胞生长,并筛选适当的活性。

[0436] 培养所得转染细胞以及回收所产生的抗体分子的方法和条件是本领域技术人员

已知的,且可基于本文的描述,根据所用的特定表达载体和哺乳动物宿主细胞进行改变或优化。

[0437] 细胞

[0438] 本公开内容还提供了包含编码如本文所述的抗CD138抗体分子的核酸的细胞(例如宿主细胞)。例如,宿主细胞可包含具有表2中所述的核苷酸序列,与之基本同源的序列(例如,与其具有至少约85%,90%,95%,99%或更同一性的序列,和/或能够在本文所述的严谨条件下杂交的序列)或所述核酸之一的部分。另外,宿主细胞可包含编码表1中的氨基酸序列的核酸分子,与其基本上同源的序列(例如,与其至少约80%,85%,90%,95%,99%或更多相同的序列),或所述序列之一的一部分。

[0439] 在一些实施方式中,宿主细胞经遗传工程改造以包含编码本文所述的抗体分子的核酸。

[0440] 在某些实施方式中,采用表达盒对宿主细胞进行遗传工程化改造。术语“表达盒”是指能够影响与此类序列相容的宿主中基因表达的核苷酸序列。此类表达盒可包括启动子、含或不含内含子的开放阅读框、以及终止信号。还可以采用实现表达所必需或有帮助的其他因子,例如诱导型启动子。

[0441] 本公开还提供了包含本文所述载体的宿主细胞。

[0442] 细胞可为但不限于:真核细胞、细菌细胞、昆虫细胞或人细胞。合适的真核细胞包括但不限于:Vero细胞、HeLa细胞、COS细胞、CHO细胞、HEK293细胞、BHK细胞和MDCKII细胞。合适的昆虫细胞包括但不限于:Sf9细胞。在一个实施方式中,细胞(例如宿主细胞)是分离的细胞。

[0443] 抗体分子的用途

[0444] 本文所述的抗体分子以及本文所述的药物组合物具有体外、离体和体内治疗、预防和/或诊断用途。

[0445] 在一个实施方式中,抗体分子在表达CD138的细胞上引起(例如,诱导或增加)效应物功能。例如,可以将抗体分子给予对象(例如人对象)以对与其结合的患病细胞(例如癌细胞或癌前细胞)产生抗体依赖性细胞毒性作用。在一个实施方式中,抗体分子在表达CD138的细胞上引起补体依赖性细胞毒性活性。在一个实施方式中,抗体分子减少(例如,抑制,阻断或中和)表达CD138的细胞的一种或多种生物活性。在一个实施方式中,抗体分子抑制蛋白酶对膜结合的CD138的作用,例如,以减少CD138的脱落。例如,可将这些抗体分子体外或离体给予培养中的细胞,或例如体内给予对象例如人类对象,以减少(例如抑制,阻断或中和)细胞的一种或多种生物活性。

[0446] 因此,一方面,本公开内容提供了在对象中治疗、预防或诊断病症,例如本文所述病症(例如,多发性骨髓瘤)的方法,所述方法包括向所述对象给予所述抗CD138抗体分子,从而可以治疗、预防或诊断该疾病。例如,本公开内容提供了一种方法,该方法包括使本文所述的抗体分子与培养物中的细胞例如体外或离体接触,或例如向对象体内给予本文所述的抗体分子,以治疗、预防或诊断疾病,例如与CD138相关的疾病(例如,多发性骨髓瘤)。

[0447] 本文所用术语“对象”旨在包括人和非人动物。在一些实施方式中,对象是人类对象,例如患有本文所述病症(例如,多发性骨髓瘤)或处于患有本文所述病症(例如,多发性骨髓瘤)的风险的人类患者。术语“非人动物”包括哺乳动物和非哺乳动物,例如非人灵长类

动物。在一些实施方式中,所述对象是人。本文所述的方法和组合物适合于治疗人类患者本文所述的病症(例如,多发性骨髓瘤)。具有本文所述病症的患者包括,例如,患有本文所述病症但(至少暂时)无症状的那些患者,已经表现出本文所述病症的症状的患者,以及患有与本文所述的病症相关或相关联的病症的患者。

[0448] 治疗或预防疾病的方法

[0449] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防与CD138或其症状相关联的疾病。

[0450] 可与CD138相关联的示例性疾病或病症包括但不限于癌症(例如血液癌(例如,骨髓瘤,例如多发性骨髓瘤)或实体瘤,和癌前病症(例如,冒烟型骨髓瘤或意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS))。在一个实施方式中,所述疾病与CD138的异常表达相关联。在一个实施方式中,所述抗体分子用于治疗患有本文所述疾病或有发展成本文所述疾病的风险的对象。在一个实施方式中,抗体分子用于减少疾病的进展,例如,减少癌前病症向癌症的进展。

[0451] 本文所述抗体分子的给药频率通常应保持患者系统中抗体分子的治疗有效水平,直到患者康复为止。例如,可以以达到足以使至少约1、2、5、10、20、30或40个抗体分子结合每个CD138分子的血清浓度的频率给予抗体分子。在一个实施方式中,每1、2、3、4、5、6或7天,每1、2、3、4、5或6周,或者每1、2、3、4、5或6个月给予抗体分子。

[0452] 给予各种抗体分子的方法是本领域已知的,并描述于下文。所使用的抗体分子的合适剂量将取决于对象的年龄和体重以及所使用的特定药物。

[0453] 在一个实施方式中,将抗体分子静脉内给予对象(例如人对象)。在一个实施方式中,抗体分子以以下剂量给予对象:0.1mg/kg-50mg/kg,例如,0.2mg/kg-25mg/kg、0.5mg/kg-10mg/kg、0.5mg/kg-5mg/kg、0.5mg/kg-3mg/kg、0.5mg/kg-2.5mg/kg、0.5mg/kg-2mg/kg、0.5mg/kg-1.5mg/kg、0.5mg/kg-1mg/kg、1mg/kg-1.5mg/kg、1mg/kg-2mg/kg、1mg/kg-2.5mg/kg、1mg/kg-3mg/kg、1mg/kg-2.5mg/kg,或1mg/kg-5mg/kg。在一个实施方式中,抗体分子以以下固定剂量给予对象:10mg-1000mg,例如,10mg-500mg、10mg-250mg、10mg-150mg、10mg-100mg、10mg-50mg、250mg-500mg、150mg-500mg、100mg-500mg、50mg-500mg、25mg-250mg、50mg-150mg、50mg-100mg、100mg-150mg、100mg-200mg,或150mg-250mg。在一个实施方式中,抗体分子每周一次,每周两次,每两周一次,每三周一次,每四周一次,每八周一次,每月一次,每两个月一次或每三个月一次给予。在一个实施方式中,每周一次,每周两次,每两周一次或每四周一次以0.5mg/kg-3mg/kg或50mg-150mg给予抗体分子。

[0454] 可单独使用抗体分子或将其与第二药剂偶联,所述第二药剂为例如菌类药剂(bacterial agent)、毒素或蛋白质(例如第二抗CD138抗体分子)。该方法包括:给予需要该治疗的对象单独的抗体分子,或者与第二试剂偶联的抗体分子。可用多种治疗剂(例如毒素或其混合物)递送抗体分子。

[0455] 癌症

[0456] 本文所述的抗CD138抗体分子可用于治疗或预防癌症或癌前病症。

[0457] CD138表达在许多癌症中失调,例如前列腺癌,乳腺癌,胰腺癌,卵巢癌,结肠癌,肺癌和骨髓瘤(Kiviniemi等.APMIS.2004;112(2):89-97;Lendorf等.J Histochem Cytochem.2011;59(6):615-629;Juuti等.Oncology.2005;68(2-3):97-106;Kusumoto等.Oncol Rep.2010;23(4):917-25;Hashimoto等.BMC Cancer.2008;8:185;Joensuu等

.Cancer Res.2002;62(18):5210-5217;Seidel等.Blood.2000;95(2):388-392)。CD138可调节肿瘤发生的几个关键过程,例如癌细胞增殖,凋亡和血管生成(Teng等.Matrix Biol.2012;31(1):3-16)。实体癌和血液癌中CD138的分子和临床特征描述于例如Ak1等.Oncotarget.2015;6(30):28693-28715。

[0458] CD138可通过调节肿瘤细胞存活和增殖的介导物(例如癌基因或生长因子)来影响肿瘤发生。例如,Sdc1^{-/-}小鼠被保护免于Wnt-1诱导的乳腺肿瘤发生(Alexander等.Nat Genet.2000;25(3):329-32)。肝细胞生长因子(HGF)与骨髓瘤细胞上的CD138结合(Derksen等.Blood.2002;99(4):1405-1410)。HGF与CD138增强的Met信号转导的相互作用,涉及许多癌症的生长、存活和扩散(Birchmeier等.Nat Rev Mol Cell Biol.2003;4(12):915-925;Derksen等.Blood.2002;99(4):1405-1410)。CD138表达在乳腺癌组织的反应性基质中升高(Stanley等.Am J Clin Pathol.1999;112(3):377-383)。表达CD138的MEF在共培养中增强了乳腺癌细胞系的生长并促进了体内乳腺癌的发展(Maeda等.Cancer Res.2004;64(2):612-621)。

[0459] CD138可调节肿瘤细胞凋亡。CD138在骨髓瘤细胞中的敲减诱导生长停滞和凋亡(Khotskaya等.J Biol Chem.2009;284(38):26085-26095)。重组CD138胞外域在MCF-7乳腺癌细胞和培养的人前列腺癌细胞中诱导凋亡(Sun等.Cancer Res.2008;68(8):2912-2919;Hu等.Neoplasia.2010;12(10):826-836)。

[0460] CD138可结合促血管生成因子(例如FGF-2和VEGF),并将这些因子呈递给内皮细胞上的它们各自的受体以启动内皮侵袭和萌发(Teng等.Matrix Biol.2012;31(1):3-16)。在几种癌中,例如乳腺癌,胃癌和甲状腺癌中,观察到基质成纤维细胞中CD138表达的增加(Stanley等.Am J Clin Pathol.1999;112(3):377-383;Wiksten等.Int J Cancer.2001;95(1):1-6;Barbareschi等.Cancer.2003;98(3):474-483)。在人类乳腺癌细胞和CD138转染的成纤维细胞植入小鼠的异种移植模型中,基质CD138表达与微血管密度显著升高和较大的血管面积相关联(Maeda等.Oncogene.2006;25(9):1408-1412)。

[0461] 可以通过本文所述的抗体分子治疗或预防的示例性癌症包括但不限于:急性淋巴细胞白血病(ALL),急性髓细胞性白血病(AML),肾上腺皮质癌,卡波济肉瘤,AIDS相关淋巴瘤,原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤,肛门癌,阑尾癌,星形细胞瘤,非典型类畸形/类人瘤,基底细胞癌,胆管癌,膀胱癌,骨癌(例如尤因肉瘤或骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤),脑瘤(例如星形细胞瘤,脑干神经胶质瘤,中枢神经系统非典型类畸形/横纹肌样瘤,中枢神经系统胚胎肿瘤,中枢神经系统生殖细胞肿瘤,颅咽管瘤或室管膜瘤),乳腺癌,支气管肿瘤,伯基特淋巴瘤,类癌(例如,胃肠道类癌),心(心脏)肿瘤,胚胎肿瘤,生殖细胞肿瘤,淋巴瘤,宫颈癌,胆管癌,脊索瘤,慢性淋巴细胞性白血病(CLL),慢性粒细胞性白血病(CML),慢性骨髓增生性肿瘤,结肠癌,结肠直肠癌,颅咽管瘤,皮肤T细胞淋巴瘤,原位导管癌(DCIS),子宫内膜癌,室管膜瘤,食管癌,鼻腔神经胶质瘤,尤因肉瘤,颅外生殖细胞肿瘤,性腺外生殖细胞肿瘤,眼癌(例如眼内黑色素瘤或视网膜母细胞瘤),输卵管癌,骨纤维组织细胞瘤,骨肉瘤,胆囊癌,胃(胃部)癌,胃肠道类癌,胃肠道间质瘤(GIST),生殖细胞肿瘤(例如中枢神经系统肿瘤,颅外肿瘤,性腺外肿瘤,卵巢癌或睾丸癌),妊娠滋养细胞疾病,神经胶质瘤,毛细细胞白血病,头颈癌,肝细胞(肝)癌,霍奇金淋巴瘤,下咽癌,眼内黑色素瘤,胰岛细胞瘤,胰腺神经内分泌肿瘤,卡波济肉瘤,肾癌(例如肾细胞癌或Wilms肿瘤),朗格汉斯细胞组织细胞增生

症(LCH),喉癌,白血病(例如,急性淋巴细胞白血病(ALL),急性髓细胞性白血病(AML),慢性淋巴细胞性白血病(CLL),慢性骨髓性白血病(CML)或毛细胞白血病),唇和口腔癌,肝癌,肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)或小细胞肺癌),淋巴瘤(例如与艾滋病有关的伯基特淋巴瘤),皮肤T细胞淋巴瘤,霍奇金淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤或原发中枢神经系统(CNS)淋巴瘤),沃尔登斯特龙(Waldenström)巨球蛋白血症,男性乳腺癌,骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤,黑色素瘤(例如眼内(眼)黑色素瘤),默克尔细胞癌,间皮瘤,转移性鳞状上皮癌,中线癌,口腔癌,多发性内分泌肿瘤,多发性骨髓瘤/浆细胞瘤,真菌病,蕈样肉芽肿,骨髓增生异常综合征,骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤,慢性髓磷脂增生性肿瘤,鼻腔和鼻旁窦癌,鼻咽癌,神经母细胞瘤,口腔癌,唇和口腔癌,口咽癌,骨肉瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤,卵巢癌(例如上皮性卵巢癌或生殖细胞卵巢肿瘤),胰腺癌,胰腺神经内分泌肿瘤(胰岛细胞瘤),乳头状瘤病,副神经节瘤,鼻旁窦和鼻腔癌,甲状旁腺癌,阴茎癌,咽喉癌,嗜铬细胞瘤,垂体瘤,胸膜肺母细胞瘤,腹膜癌,前列腺癌,直肠癌,视网膜膜,横纹肌肉瘤,唾液腺癌,肉瘤(例如,尤因肉瘤,卡波西肉瘤,骨肉瘤,横纹肌肉瘤,软组织肉瘤或子宫肉瘤),塞氏(Sézary)综合征,皮肤癌(例如黑素瘤,默克尔细胞癌或非黑素瘤皮肤癌),小肠癌,鳞状细胞癌,睾丸癌,喉癌,胸腺瘤和胸腺癌,甲状腺类癌,肾盂和输尿管的移行细胞癌,尿道癌,子宫内膜子宫癌,阴道癌,外阴癌或其转移性病变。

[0462] 在一个实施方式中,癌症是血液学癌症,例如骨髓瘤,淋巴瘤或白血病。在一个实施方式中,癌症是骨髓瘤。在一个实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤。

[0463] 在另一个实施方式中,癌症是实体瘤。在一个实施方式中,所述癌症是宫颈癌(例如宫颈鳞状细胞癌或宫颈内腺癌),子宫癌(例如子宫内膜样癌),脑癌(例如胶质母细胞瘤),肺癌(例如,肺鳞状细胞癌)或乳腺癌(例如,乳腺浸润癌)。

[0464] 在一个实施方式中,所述癌症选自膀胱癌,乳腺癌,宫颈癌,结肠直肠癌,子宫内膜癌,胆囊癌,胃癌,神经胶质瘤,头颈癌,喉癌,肝癌,肺癌,间皮瘤,鼻咽癌,口腔癌,卵巢癌,胰腺癌,前列腺癌或甲状腺癌。

[0465] 在一个实施方式中,所述癌症是膀胱癌。CD138在膀胱癌中表达(Kim和Park.Hum Pathol.2014;45:1830-1838)。在一个实施方式中,膀胱癌是尿路上皮癌,鳞状细胞癌或腺癌。在一个实施方式中,膀胱癌是非侵袭性,非肌肉侵袭性或肌肉侵袭性。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用以治疗膀胱癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术(例如,膀胱肿瘤的经尿道切除术(TURBT)或膀胱切除术),膀胱内治疗(例如,膀胱内免疫治疗(例如,卡介苗(BCG)治疗)或膀胱内化疗(例如丝裂霉素,缬沙星,多西紫杉醇,噻替帕或吉西他滨)),化疗(例如膀胱内化疗或全身性化疗(例如顺铂,氟尿嘧啶(5-FU),丝裂霉素,吉西他滨,甲氨蝶呤,长春碱,阿霉素,卡铂,紫杉醇,多西他赛,异环磷酰胺或培美曲塞),放疗或免疫疗法(例如膀胱内BCG,免疫检查点抑制剂(例如PD-L1抑制剂(例如阿特朱单抗,度伐利尤单抗,或阿维鲁单抗)或PD-1抑制剂(例如纳武单抗或派姆单抗)联合使用。

[0466] 在一个实施方式中,癌症是乳腺癌。CD138在乳腺癌中表达(Akl等.Oncotarget.2015;6(30):28693-28715;Barbareschi等.Cancer.2003;98:474-483;Lim等.Singapore Med J.2014;55:468-472;Nguyen等.Am J Clin Pathol.2013;140:468-474;Lendorf等.J Histochem Cytochem.2011;59:615-629;Gotte等.Breast Cancer

Res.2007;9(1):R8;Tsanou等.J Exp Clin Cancer Res.2004;23(4):641-650)。在一个实施方式中,乳腺癌是导管癌(例如,原位导管癌(DCIS)或侵袭性导管癌(IDC)(例如,肾小管癌,髓样癌,粘液癌,乳头状癌或筛状癌),小叶癌(例如,小叶原位癌(LCIS)或浸润性小叶癌(ILC))或炎性乳腺癌。在一个实施方式中,乳腺癌是ER阳性,PR阳性,HER2阳性或三阴性(ER-,PR-和HER2-)。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用以治疗膀胱癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术(例如,保乳手术或乳房切除术),放疗,化疗(例如,蒽环类(例如,阿霉素,脂质体阿霉素,表柔比星),紫杉烷(例如,紫杉醇,结合白蛋白的紫杉醇(例如白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel))或多西他赛),5-氟尿嘧啶(5-FU),环磷酰胺,铂试剂(例如顺铂或卡铂),长春瑞滨,卡培他滨,吉西他滨,米托蒽醌,伊沙匹隆或艾日布林),激素疗法(例如他莫昔芬,托瑞米芬,氟维司群,芳香酶抑制剂(例如来曲唑,阿那曲唑或依西美坦),卵巢消融术(例如卵巢切除术,促黄体生成激素的释放激素(LHRH)类似物或化疗药物),靶向治疗(例如曲妥珠单抗,帕妥珠单抗,阿多-曲妥珠单抗氨丹宁,拉帕替尼,那拉替尼,CDK4/6抑制剂(例如帕博西利布或利比昔布),mTOR抑制剂(例如依维莫司)或其组合联合使用。

[0467] 在一个实施方式中,所述癌症是宫颈癌。CD138在宫颈癌中表达(Akl等.Oncotarget.2015;6(30):28693-28715)。在一个实施方式中,宫颈癌是微侵袭性宫颈癌或侵袭性宫颈癌。在一个实施方式中,宫颈癌是鳞状细胞癌或腺癌。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用以治疗宫颈癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术(例如,冷冻手术,激光手术,锥切术,单纯子宫切除术,根治性子官切除术,气管切除术或骨盆切除术),化疗(例如顺铂,卡铂,紫杉醇,拓扑替康,吉西他滨,多西他赛,异环磷酰胺,5-氟尿嘧啶(5-FU),伊立替康或丝裂霉素),靶向疗法(例如血管生成抑制剂(例如贝伐单抗))或其组合联合使用。

[0468] 在一个实施方式中,所述癌症是子宫内膜癌。CD138在子宫内膜癌中表达(Hasengaowa等.Ann Oncol.2005;16:1109-1115)。在一个实施方式中,子宫内膜癌是子宫内膜样癌,浆液性癌,透明细胞癌,粘液性癌,混合或未分化癌,鳞状细胞癌,过渡性细胞癌或子宫内膜间质肉瘤。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用,以治疗子宫内膜癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,放疗,激素疗法(例如孕激素(例如,醋酸甲羟孕酮)或醋酸孕甾酮),他莫昔芬,促黄体激素释放激素(LHRH)激动剂(例如,戈舍瑞林或亮丙瑞林),芳香酶抑制剂(例如,来曲唑,阿那曲唑或依西美坦),化疗(例如,紫杉醇,卡铂,阿霉素,脂质体阿霉素或顺铂)或其组合联合使用。

[0469] 在一个实施方式中,所述癌症是胆囊癌。CD138在胆囊癌中过表达(Roh等.Eur Surg Res.2008;41(2):245-250)。在一个实施方式中,胆囊癌是腺癌或乳头状腺癌。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用以治疗胆囊癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,放疗,化疗(例如,吉西他滨,顺铂,5-氟尿嘧啶(5-FU),卡培他滨或奥沙利铂),或姑息疗法(例如,胆道支架,胆道导管,胆道旁路,醇类注射,止痛药)或其组合联合使用。

[0470] 在一个实施方式中,所述癌症是胃癌。强基质CD138表达与胃癌有关(Wiksten等.Int J Cancer.2001;95(1):1-6)。在一个实施方式中,胃癌是腺癌(ACA)。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用以治疗胃癌。在一个实施

方式中,抗CD138抗体分子与手术,化疗(例如5-FU(氟尿嘧啶),卡培他滨,卡铂,顺铂,多西他赛,表柔比星,伊立替康,奥沙利铂或紫杉醇)或其组合联合使用。

[0471] 在一个实施方式中,癌症是脑瘤(例如,神经胶质瘤)。CD138在神经胶质瘤中表达(Xu等.Mol Biol Rep.2012;39(9):8979-8985)。在一个实施方式中,神经胶质瘤是星形细胞瘤,脑膜突细胞瘤或少突胶质细胞瘤。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用,以治疗神经胶质瘤。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,放疗,化疗(例如,卡铂,卡莫司汀(BCNU),顺铂,环磷酰胺,依托泊苷,伊立替康,洛莫司汀(CCNU),甲氨蝶呤,丙卡巴肼,替莫唑胺或长春新碱),靶向疗法(例如贝伐单抗或依维莫司),皮质类固醇(例如地塞米松),抗癫痫药或激素,或其组合联合使用。

[0472] 在一个实施方式中,所述癌症是喉癌。CD138表达在喉癌中(Klatka等.Otolaryngol Pol.2004;58:933-940)。在一个实施方式中,喉癌是鳞状细胞癌或腺癌。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法结合使用以治疗喉癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,放疗,化疗(例如,顺铂,卡铂,5-氟尿嘧啶(5-FU),多西他赛,紫杉醇,博来霉素,甲氨蝶呤或异环磷酰胺),靶向疗法(例如EGFR抑制剂(例如西妥昔单抗))或其组合联合使用。在一个实施方式中,癌症是肝癌。在一个实施方式中,肝癌是肝细胞癌(HCC),胆管癌,血管肉瘤或继发性肝癌。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法结合使用以治疗肝癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,肿瘤消融,肿瘤栓塞,放疗,靶向疗法(例如索拉非尼或雷戈非尼),化疗(例如阿霉素,5-氟尿嘧啶(5-FU)或顺铂)或其组合联合使用。

[0473] 在一个实施方式中,所述癌症是肺癌。CD138在肺癌中表达(Anttonen等.Lung Cancer.2001;32:297-305)。在一个实施方式中,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)(例如,腺癌,鳞状细胞癌,大细胞癌或大细胞神经内分泌肿瘤)或小细胞肺癌(SCLC)。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法结合使用以治疗肺癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,射频消融(RFA),放疗,化疗(顺铂,卡铂,紫杉醇,结合白蛋白的紫杉醇(白蛋白结合型紫杉醇),多西他赛,吉西他滨,长春瑞滨,伊立替康,依托泊苷,长春碱或培美曲塞),靶向治疗(血管生成抑制剂(例如贝伐单抗或雷莫西单抗),EGFR抑制剂(例如埃洛替尼,阿法替尼,吉非替尼,奥西替尼或奈妥珠单抗),ALK抑制剂(例如克唑替尼,色瑞替尼,艾乐替尼或布格替尼),BRAF抑制剂(例如达拉非尼或曲美替尼),免疫疗法(例如PD-1抑制剂(例如纳武单抗或帕博利珠单抗)或PD-L1抑制剂(例如阿特珠单抗)或其组合联合使用,例如,以治疗非小细胞肺癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,放疗,化疗(顺铂,依托泊苷,卡铂,或伊立替康)或组合联合使用,例如,以治疗小细胞肺癌。

[0474] 在一个实施方式中,所述癌症是间皮瘤。CD138在间皮瘤中表达(Kumar-singh等.J Pathol.1998;186:300-305)。在一个实施方式中,间皮瘤是上皮样间皮瘤,肉瘤样间皮瘤或双相性间皮瘤。在一个实施方式中,间皮瘤是胸膜间皮瘤,腹膜间皮瘤或心包间皮瘤。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用,以治疗间皮瘤。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,放疗,化疗(例如,培美曲塞,顺铂,卡铂,吉西他滨,甲氨蝶呤,长春瑞滨,丝裂霉素或阿霉素),或其组合联合使用。

[0475] 在一个实施方式中,所述癌症是鼻咽癌。CD138在鼻咽癌中表达(Anttonen等.Lung Cancer.2001;32:297-305)。在一个实施方式中,鼻咽癌是角化鳞状细胞癌,非角化分化癌

或未分化癌。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法结合使用以治疗鼻咽癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,放疗,化疗(例如卡铂,阿霉素,表柔比星,紫杉醇,多西他赛,吉西他滨,博来霉素或甲氨蝶呤),靶向疗法(例如,西妥昔单抗)或其组合联合使用。

[0476] 在一个实施方式中,所述癌症是鼻咽癌。CD138在口腔癌中表达(Al-Otaibi等.J Oral Pathol Med.2013;42:186-193)。在一个实施方式中,口腔癌是鳞状细胞癌,疣状癌或轻度唾液腺癌。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用,以治疗口腔癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,放疗,化疗(例如,顺铂,卡铂,5-氟尿嘧啶(5-FU),紫杉醇,多西他赛,甲氨蝶呤,异环磷酰胺或博来霉素),靶向疗法(例如西妥昔单抗)或其组合联合使用。

[0477] 在一个实施方式中,该癌症是卵巢癌。CD138在卵巢癌中表达(Kusumoto等.Oncol Rep.2010;23:917-925;Davies等.Clin Cancer Res.2004;10:5178-5186)。在一个实施方式中,卵巢癌是上皮癌,生殖细胞癌,间质癌或小细胞癌。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用,以治疗卵巢癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,化疗(例如,顺铂,卡铂,紫杉醇,白蛋白结合的紫杉醇(白蛋白结合型紫杉醇),多西紫杉醇,阿替雷明,卡培他滨,环磷酰胺,依托泊苷,吉西他滨,异环磷酰胺,伊立替康,脂质体阿霉素,美法仑,培美曲塞,托泊替康或长春瑞滨),激素治疗(例如促黄体生成激素释放激素(LHRH)激动剂(例如戈舍瑞林或亮丙瑞林),他莫昔芬,或芳香化酶抑制剂(例如,来曲唑,阿那曲唑或依西美坦),靶向疗法(例如,血管生成抑制剂(例如,贝伐单抗),PARP抑制剂(例如,奥拉帕尼,卢卡帕尼或尼拉帕利布),放疗或其组合联合使用。

[0478] 在一个实施方式中,所述癌症是胰腺癌。CD138在胰腺癌中表达(Juuti等.Oncology.2005;68:97-106)。在一个实施方式中,胰腺癌是外分泌肿瘤或内分泌肿瘤。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法结合使用以治疗胰腺癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,消融,栓塞,放疗或化疗(西西他滨,5-氟尿嘧啶(5-FU),伊立替康,奥沙利铂,白蛋白结合的紫杉醇,卡培他滨,顺铂,紫杉醇,多西紫杉醇或伊立替康脂质体联合使用。

[0479] 在一个实施方式中,所述癌症是前列腺癌。CD138在前列腺癌中表达(Ledezma等.Asian J Androl.2011;13:476-480;Shariat等.BJU Int.2008;101:232-237;Kiviniemi等.Apmis.2004;112:89-97;Zellweger等.Prostate.2003;55:20-29)。在一个实施方式中,前列腺癌是腺癌,移行细胞(或尿路上皮)癌,鳞状细胞癌或小细胞前列腺癌。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法结合使用以治疗前列腺癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,放疗,冷冻疗法,激素疗法(例如,睾丸切除术,LHRH激动剂(例如,亮丙瑞林,戈舍瑞林,曲普瑞林或组蛋白),LHRH拮抗剂(例如地加瑞克),CYP17抑制剂(例如阿比特龙),抗雄激素(例如氟他米特,比卡鲁胺,尼鲁米特或恩杂鲁胺),雌激素或酮康唑),化疗(例如多西他赛,卡巴他赛,米托蒽醌或雌莫司汀),疫苗治疗(例如Sipuleucel-T)或骨定向治疗(例如双膦酸盐(例如唑来膦酸),地诺单抗,皮质类固醇(例如泼尼松或地塞米松),外部放射线疗法,放射性药物(例如,锶-89,钇-153或镭-223)或其组合联合使用。

[0480] 在一个实施方式中,所述癌症是头颈癌。CD138在头颈癌中表达(Anttonen等.Br J

Cancer.1999;79:558-564;Inki等.Br J Cancer.1994;70:319-323)。在一个实施方式中,头颈癌是鳞状细胞癌。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法结合使用以治疗头颈癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,放疗,化疗(例如甲氨蝶呤,博来霉素或多西他赛),靶向疗法(例如西妥昔单抗),免疫疗法(例如PD-1抑制剂(例如,纳武单抗或派姆单抗)或其组合联合使用。

[0481] 在一个实施方式中,所述癌症是甲状腺癌。CD138在甲状腺癌中表达(Oh和Park.J Korean Med Sci.2006;21:397-405)。在一个实施方式中,甲状腺癌是乳头状癌,滤泡状癌,Hürthle细胞癌,甲状腺髓样癌或间变性癌。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法结合使用以治疗甲状腺癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与手术,放射性碘治疗,甲状腺激素疗法,放疗,化疗,靶向疗法(例如激酶抑制剂(例如索拉非尼或乐伐替尼))或其组合联合使用。

[0482] 在一个实施方式中,癌症是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。CD138在慢性淋巴细胞性白血病癌症中表达(Jilani等.Int J Lab Hematol.2009;31:97-105)。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法结合使用以治疗甲状腺癌。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与化疗(例如嘌呤类似物(例如氟达拉滨,喷司他丁或克拉屈滨),烷基化剂(例如苯丁酸氮芥,环磷酰胺或苯达莫司汀),皮质类固醇(例如强的松,甲基强的松龙或地塞米松),阿霉素,甲氨蝶呤,奥沙利铂,长春新碱,依托泊苷和阿糖胞苷),抗CD20抗体(利妥昔单抗,奥贝妥珠单抗或奥法木单抗),抗CD52抗体(如阿仑单抗),靶向治疗(例如依鲁替尼,依达拉西布或威尼托克斯),干细胞移植(SCT)或其组合联合使用。

[0483] 在一个实施方式中,癌症是淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))。CD138在DLBCL中表达(Oh和Park.J Korean Med Sci.2006;21:397-405;Bodoor等.Asian Pac J Cancer Prev.2012;13:3037-3046)。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用,以治疗DLBCL。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与化疗(例如,烷化剂(例如,环磷酰胺,苯丁酸氮芥,苯达莫司汀或异环磷酰胺),皮质类固醇(例如,泼尼松或地塞米松),铂类药物(顺铂,卡铂或奥沙利铂),嘌呤类似物(例如氟达拉滨,喷司他丁或克拉屈滨),抗代谢物(例如阿糖胞苷,吉西他滨,甲氨蝶呤或普拉拉司特),长春新碱,阿霉素,米托蒽醌,依托泊苷,依托泊苷,依托泊苷,免疫疗法(例如抗CD20抗体(利妥昔单抗,奥贝妥珠单抗或奥法木单抗),抗CD52抗体(例如阿仑单抗),抗CD30抗体(例如贝伦妥单抗-维多汀),干扰素,免疫调节药物(例如,沙利度胺或来那度胺),靶向疗法(例如蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米),组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂(例如罗米地辛或贝利司他)或激酶抑制剂(例如依鲁替尼或依达拉西布)),放射治疗,干细胞移植(SCT)或其组合联合使用。

[0484] 在一个实施方式中,癌症是霍奇金淋巴瘤。CD138在霍奇金淋巴瘤中表达(Gharbaran等.J Hematol Oncol.2013;6:62;Vassilakopoulos等.Anticancer Res.2005;25:4743-4746)。本文所述的抗CD138抗体分子可单独使用或与第二治疗剂,操作或疗法联合使用,以治疗霍奇金淋巴瘤。在一个实施方式中,抗CD138抗体分子与化疗(例如,阿霉素,博来霉素,长春碱,达卡巴嗪,依托泊苷,环磷酰胺,长春新碱,普卡巴嗪,泼尼松,甲氧乙胺,长春新碱或长春碱),免疫疗法(例如抗CD30抗体(例如贝伦妥单抗-维多汀)),干细胞移植或其组合联合使用。

[0485] 在一个实施方式中,抗体分子用于治疗或预防癌前病症。癌前病症,也称为恶前病

症,潜在癌前病症或潜在恶性症前病症,是指与癌症风险增加相关的细胞形态紊乱的状态。如果不及时治疗,癌前状况可能导致癌症。在一个实施方式中,恶前病变是形态学上不典型的组织,其在显微镜检查下表现为异常,并且比其明显正常的癌中更可能发生癌症。在一个实施方式中,癌前状况是冒烟型骨髓瘤或无症状的骨髓瘤。在一个实施方式中,癌前病症是意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS)。癌前病症的其它示例包括但不限于,光化性角化病,巴雷特食管,萎缩性胃炎,原位导管癌,先天性角化不全,吞咽障碍,吞咽困难,扁平苔藓,口腔粘膜下纤维化,日光性弹力组织变性,宫颈非典型增生,黏膜白斑病和黏膜红斑病。

[0486] 多发性骨髓瘤

[0487] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防多发性骨髓瘤。

[0488] 多发性骨髓瘤,也称为浆细胞骨髓瘤,是浆细胞的癌症,其通常负责产生抗体(Raab等.Lancet.2009;374(9686):324-39)。

[0489] 多发性骨髓瘤的体征或症状包括,例如骨痛,贫血(例如正常血红细胞和/或正常变色性贫血),肾衰竭(例如急性或慢性肾衰竭),感染(例如肺炎或肾盂肾炎),神经系统症状(例如,无力,混乱,疲劳,头痛,视力改变,视网膜病变,神经根疼痛,肠或膀胱失去控制,腕管综合症或截瘫)。

[0490] 多发性骨髓瘤的风险因素包括,例如冒烟型骨髓瘤(也称为无症状性骨髓瘤),意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS),肥胖症或家族易感性。在一个实施方式中,本文所述的抗CD138抗体分子可用于减少(例如,预防)冒烟型骨髓瘤或MGUS发展为多发性骨髓瘤。

[0491] 有症状的骨髓瘤,无症状的骨髓瘤和MGUS的诊断标准描述于,例如Kyle和Rajkumar Leukemia.2009;23(1):3-9。

[0492] 有症状的骨髓瘤的诊断标准(必须满足所有三个标准)包括,例如,骨髓活检物或(任何数量)其它组织(浆细胞瘤)的活检物中>10%的克隆浆细胞,血清或尿液中的单克隆蛋白(骨髓瘤蛋白)(真正的非分泌性骨髓瘤除外),以及,感觉到与浆细胞疾病(相关器官或组织损伤,通常简称为“CRAB”)相关联的终末器官破坏的证据:高钙血症(校正后的钙>2.75mmol/L,>11mg/dL),肾功能不全(可归因于骨髓瘤),贫血(血红蛋白<10g/dL),骨病变(溶解性病变或伴有压缩性骨折的骨质疏松症)。无症状/冒烟型骨髓瘤的诊断标准包括,例如,骨髓活检时血清M蛋白>30g/L(3g/dL)和/或克隆浆细胞>10%,且无骨髓瘤相关器官或组织损伤。意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS)的诊断标准包括,例如,骨髓活检物中血清副蛋白<30g/L(3g/dL)和克隆浆细胞<10%,且无骨髓瘤相关器官或组织损伤或相关的B细胞淋巴组织增生性疾病。

[0493] 相关状况包括,例如孤立性浆细胞瘤,浆细胞发育不良(例如AL淀粉样变性)和周围神经病,器官肿大,内分泌病,单克隆浆细胞疾病和皮肤变化。

[0494] 用于骨髓瘤的国际分期系统(ISS)描述于,例如,Greipp等.J Clin Oncol.2005;23(15):3412-20。例如,ISS包括以下内容:第一阶段: $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2M$)<3.5mg/L,白蛋白 ≥ 3.5 g/dL;第二阶段: $\beta 2M$ <3.5mg/L且白蛋白<3.5g/dL;或 $\beta 2M$ 3.5-5.5mg/L,无关血清白蛋白;第三阶段: $\beta 2M \geq 5.5$ mg/L。

[0495] ISS可以与Durie-Salmon分期系统一起使用。Durie-Salmon分期系统描述于,例如,Durie和Salmon Cancer.1975;36(3):842-54。例如,Durie-Salmon分期系统包括以下内容:第一阶段(所有Hb>10g/dL,钙正常,骨骼检查:正常或单个浆细胞瘤或骨质疏松症,如果

IgG, 则血清副蛋白水平 $<5\text{g/dL}$, 如果IgA, 则 $<3\text{g/dL}$, 尿轻链排泄 $<4\text{g/24h}$; 第二阶段(不满足第一阶段或第三阶段的标准); 第三阶段($\text{Hb}<8.5\text{g/dL}$, 高钙 $>12\text{mg/dL}$, 骨骼检查: 三个或更多个溶骨性病变, 如果IgG, 则血清副蛋白 $>7\text{g/dL}$, 如果IgA, 则 $>5\text{g/dL}$, 尿液轻链排泄 $>12\text{g/24h}$ 中的一项或多项)。根据血清肌酐, Durie-Salmon分期系统的第一、第二和第三阶段可分为A或B: A: 血清肌酐 $<2\text{mg/dL}$ ($<177\mu\text{mol/L}$); B: 血清肌酐 $>2\text{mg/dL}$ ($>177\mu\text{mol/L}$)。

[0496] 可与本文所述的抗CD138抗体分子联合使用的多发性骨髓瘤的其它治疗方法包括, 例如, 蛋白酶抑制剂(例如硼替佐米(VELCADE®), 卡非佐米(KYPROLIS®)或伊沙佐米(NINLARO®)), 免疫调节剂(例如沙利度胺(THALOMID®), 来那度胺(REVLIMID®)或波马利度胺(POMALYST®)), 化疗(例如美法仑, 长春新碱(ONCOVIN®), 环磷酰胺, 依托泊苷, 阿霉素(ADRIAMYCIN®), 脂质体阿霉素(DOXIL®)或苯达莫司汀(TREANDA®)), 皮质类固醇(例如泼尼松或地塞米松), 组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂(例如帕比司他(FARYDAK®)), 抗CD38抗体(例如达雷木单抗(DARZALEX®)), 抗SLAMF7抗体(例如艾洛珠单抗(EMPLICITI®)), 干扰素或骨髓移植(例如自体干细胞移植(ASCT)或同种异体干细胞移植), 双膦酸盐(例如帕米膦酸(AREDIA®)和唑来膦酸(ZOMETA®)), 放疗, 手术, 静脉注射免疫球蛋白(IVIG), 用于低血细胞计数的治疗(例如促红细胞生成素(PROCRIT®)或达贝泊汀(ARANESP®)), 血浆置换术或其组合。

[0497] 可以与本文所述的抗CD138抗体分子联合使用的示例性联合疗法包括但不限于: 美法仑和泼尼松(MP), 有或没有沙利度胺或硼替佐米; 和长春新碱, 阿霉素(ADRIAMYCIN®)和地塞米松(VAD); 沙利度胺(或来那度胺)和地塞米松; 硼替佐米, 阿霉素和地塞米松; 硼替佐米, 地塞米松和沙利度胺(或来那度胺); 脂质体阿霉素, 长春新碱和地塞米松; 卡非佐米, 来那度胺和地塞米松; 地塞米松, 环磷酰胺, 依托泊苷和顺铂(DCEP); 地塞米松, 沙利度胺, 顺铂, 阿霉素, 环磷酰胺和依托泊苷(DT-PACE), 有或没有硼替佐米; 帕比司他, 硼替佐米和地塞米松; 来那度胺和地塞米松, 依洛珠单抗, 来那度胺和地塞米松。

[0498] 联合治疗

[0499] 本文所述的抗体分子可以与其它疗法联合使用。例如, 联合治疗可包括将抗体分子与一种或多种其他治疗剂(例如一种或多种本文所述的其他治疗剂)共同配制和/或共同给药。在其他实施方式中, 联合给予抗体分子和其他治疗性处理模式(例如本文所述的其他治疗性处理模式)。此类联合治疗可有利地利用较低剂量的所给治疗剂, 由此避免了与各种单独治疗相关的可能毒性或并发症。

[0500] 如本文所用, “联合”给予是指在对象罹患病症之前或期间, 将两种(或更多种)不同处理/治疗递送给该对象。在一个实施方式中, 两种或更多种处理是预防性递送的, 例如在对象罹患病症前或被诊断患有该病症前递送。在另一个实施方式中, 在对象已发展或诊断出患有所述疾病之后进行两种或更多种处理。在一些实施方式中, 在第二处理开始递送时, 第一处理的递送仍在持续, 由此存在重叠。有时称此为“同时”或“共同递送”。在其他实

施方式中,在第一处理的递送终止后,再开始递送其他处理。在这两种情况之任一的实施方式中,处理因联合给予而更有效。例如,与若只给予第二处理而不给予第一处理所能观察到的相比,第二处理更有效(例如采用更少的第二处理观察到同样的效果,或者第二处理更大程度地减轻或减少症状),或者第一处理亦然。在一些实施方式中,与递送一种处理而不递送另一种所能观察到的相比,递送更大程度地减轻或减少或降低症状或病症相关的其他参数。两种处理的效果可部分加合、完全加合或大于加合。递送可使递送第一处理的效果在递送第二处理时仍可被检测到。

[0501] 在某些实施方式中,另外的试剂是第二抗体分子,例如,与第一抗体分子不同的第二抗体分子。可以组合使用的示例性抗体分子包括但不限于表1中列出的抗体分子的任何组合。

[0502] 在一个实施方式中,抗体分子与第二疗法联合给予以治疗或预防骨髓瘤,例如多发性骨髓瘤。

[0503] 在一个实施方式中,抗体分子与蛋白酶抑制剂组合给予。示例性的蛋白酶抑制剂包括例如硼替佐米(VELCADE®),卡非佐米(KYPROLIS®)和依克佐米(Ixazomib)(NINLARO®)。

[0504] 在一个实施方式中,抗体分子与免疫调节剂组合给予。示例性的免疫调节剂包括,例如,沙利度胺(THALOMID®),来那度胺(REVLIMID®)和泊马利度胺(POMALYST®)。

[0505] 在一个实施方式中,抗体分子与化疗剂组合给予。示例性的化疗剂包括例如美法仑,长春新碱(ONCOVIN®),环磷酰胺,依托泊苷,阿霉素(ADRIAMYCIN®),脂质体阿霉素(DOXIL®)和苯达莫司汀(TREANDA®)。

[0506] 在一个实施方式中,抗体分子与皮质类固醇(例如泼尼松和地塞米松)组合给予。

[0507] 在一个实施方式中,抗体分子与组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂,例如帕比司他(FARYDAK®)组合给予。

[0508] 在一个实施方式中,抗体分子与抗CD38抗体例如达雷木单抗(DARZALEX®)组合给予。

[0509] 在一个实施方式中,抗体分子与抗SLAMF7抗体,例如依洛珠单抗(EMPLICITI®)联合给予。

[0510] 在一个实施方式中,抗体分子与干扰素联合给予。

[0511] 在一个实施方式中,抗体分子与骨髓移植(例如,自体干细胞移植(ASCT)或同种异体干细胞移植)联合给予。

[0512] 在一个实施方式中,抗体分子与双膦酸盐,例如帕米膦酸盐(AREDIA®)或唑来膦酸(ZOMETA®)组合给予。

[0513] 在一个实施方式中,抗体分子与放疗组合给予。

[0514] 在一个实施方式中,抗体分子与手术组合给予。

[0515] 在一个实施方式中,抗体分子与静脉内免疫球蛋白(IVIG)组合给予。

[0516] 在一个实施方式中,抗体分子与用于低血细胞计数的治疗例如促红细胞生成素(ROCRIT®)或达贝泊汀(ARANESP®)组合给予。

[0517] 在一个实施方式中,抗体分子与血浆置换术组合给予。

[0518] 在一个实施方式中,抗体分子与美法仑和泼尼松(MP)联合给予,有或没有沙利度胺或硼替佐米。

[0519] 在一个实施方式中,抗体分子与长春新碱,阿霉素(ADRIAMYCIN®)和地塞米松(VAD)联合给予。

[0520] 在一个实施方式中,抗体分子与沙利度胺(或来那度胺)和地塞米松组合给予。

[0521] 在一个实施方式中,抗体分子与硼替佐米,阿霉素和地塞米松联合给予。

[0522] 在一个实施方式中,抗体分子与硼替佐米,地塞米松和沙利度胺(或来那度胺)组合给予。

[0523] 在一个实施方式中,抗体分子与脂质体阿霉素,长春新碱和地塞米松组合给予;

[0524] 在一个实施方式中,抗体分子与卡非佐米,来那度胺和地塞米松联合给予。

[0525] 在一个实施方式中,抗体分子与地塞米松,环磷酰胺,依托泊苷和顺铂(DCEP)组合给予。

[0526] 在一个实施方式中,抗体分子与地塞米松,沙利度胺,顺铂,阿霉素,环磷酰胺和依托泊苷(DT-PACE)联合给予,有或没有硼替佐米。

[0527] 在一个实施方式中,抗体分子与帕比司他,硼替佐米和地塞米松联合给予。

[0528] 在一个实施方式中,抗体分子与依沙米布,来那度胺和地塞米松联合给予。

[0529] 在一个实施方式中,抗体分子与依洛珠单抗,来那度胺和地塞米松联合给予。

[0530] 在一个实施方式中,抗体分子与靶向CD138途径的第二试剂联合给予。靶向CD138途径的示例性试剂包括,例如,例如靶向CD138胞外域的试剂(例如,辛思他汀(synstatin),BT-062-DM4(英达妥昔单抗拉夫坦辛(indatuximab ravtansine)),B-B4,其偶联至¹³¹I,OC-46F2,或GLVGLIFAV(SEQ ID NO:448)),靶向脱落的CD138的试剂(例如,NSC 405020,BB-94,PI-88,PG545,M402,SST00001或正五聚蛋白-3),以及靶向CD138遗传表达的试剂(例如(全反式维甲酸,尼美舒利,唑来膦酸或伊马替尼)。靶向CD138途径的其它试剂描述于,例如,Akl等.Oncotarget.2015;6(30):28693-28715,其内容通过引用其全文的方式纳入本文。

[0531] 在一个实施方式中,将抗体分子与来那度胺和/或地塞米松联合给予,例如以治疗多发性骨髓瘤(例如复发的多发性骨髓瘤)。

[0532] 在一个实施方式中,抗体分子与FGFR2拮抗剂(例如,抗FGFR2抗体,例如,FPA144)组合给予以治疗实体瘤(例如,晚期实体瘤)。

[0533] 在一个实施方式中,抗体分子与 $\alpha_v\beta_3$ 抑制剂(例如,针对整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的ADC,例如,贝伦妥单抗-维多汀)联合给予,以治疗霍奇金淋巴瘤(例如,复发性或难治性霍奇金淋巴瘤)。

[0534] 在一个实施方式中,抗体分子与肝素或乙酰肝素酶抑制剂(例如,容帕斯塔(roneparstat)(SST0001))联合给予,例如以治疗多发性骨髓瘤(例如,晚期多发性骨髓瘤)。

[0535] 在一个实施方式中,抗体分子与VEGFR抑制剂(例如贝伐单抗或西地尼布)联合给药,例如以治疗癌症(例如晚期癌症)。

[0536] 在一个实施方式中,抗体分子与Wnt信号转导途径抑制剂(例如伊帕福利赛

(ipafricept) (OMP-54F28)) 组合给予,例如以治疗实体瘤。

[0537] 在一个实施方式中,抗体分子与FAK抑制剂(例如蒂法替尼(defactinib) (VS-6063) 或GSK2256098) 组合给予,例如以治疗实体瘤,例如肺癌(例如非小细胞肺癌,例如具有KRAS突变的癌症)。

[0538] 在一个实施方式中,抗体分子与糖胺聚糖或乙酰肝素酶抑制剂(例如,耐帕兰尼(necuparanib) (M402)) 联合给予,任选地,进一步与化学治疗剂(例如,白蛋白结合型紫杉醇或吉西他滨) 联合给予,例如以治疗胰腺癌(例如转移性胰腺癌)。

[0539] 在一个实施方式中,将抗体分子与甘露糖寡糖或FGF,乙酰肝素酶和/或VEGF抑制剂(例如,木帕佛司他(muparfostat) (PI-88)) 联合给予,例如以治疗癌症(例如,黑素瘤)。

[0540] 在一个实施方式中,抗体分子与化学修饰的硫酸肝素/乙酰肝素酶抑制剂(例如PG545) 组合给予,例如以治疗实体瘤(例如晚期实体瘤)。

[0541] 在一个实施方式中,抗体分子与氨基酸或基质金属蛋白酶抑制剂(例如,胸膜内巴马司他(BB-94)) 组合给予,例如以治疗恶性胸腔积液。

[0542] 在一个实施方式中,抗体分子与嵌合抗CD138抗原受体修饰的T细胞组合给予,例如以治疗多发性骨髓瘤(例如复发和/或难治性多发性骨髓瘤)。可与本文所述抗体分子或组合物联合使用以治疗或预防其他病症的示例性治疗/疗法也描述于本文“治疗或预防病症的方法”部分中。

[0543] 诊断方法

[0544] 在一些方面,本公开提供了用于在体外(例如,在生物样品,例如活检物或血液样品中)或体内(例如,在对象体内成像)检测CD138存在的诊断方法。该方法包括:(i) 使样品与本文所述的抗CD138抗体分子接触,或向对象给予所述抗体分子;(任选地)(ii) 使参照样品,例如对照样品(例如对照生物样品,例如活检物或血样)或对照对象与本文所述的抗体分子接触;和(iii) 检测抗体分子与样品或对象或对照样品或对象中CD138之间复合物的形成,其中相对于对照样品或对象,样品或对象中复合物形成的变化(例如统计学上显著的变化)指示样品中CD138的存在。抗体分子可以用可检测物质直接或间接标记,以便于检测结合或未结合的抗体分子。合适的可检测物质包括如上所述并在下面更详细地描述的各种酶、辅基、荧光材料、发光材料、和放射性材料。

[0545] 术语“样品”是指用于检测多肽(例如CD138)或编码该多肽的核酸的样品,包括但不限于细胞,细胞裂解液,蛋白质或细胞膜提取物,体液例如血液,或组织样品(例如活检物)。

[0546] 可以通过测量或观察与CD138结合的抗体分子或未结合的抗体分子来检测抗体分子与CD138之间的复合物形成。任何合适的检测方法均可使用,常规检测方法包括酶联免疫测试(ELISA)、放射免疫测试(RIA)或组织免疫组化法。除了标记抗体分子外,CD138的存在可以通过竞争性免疫测定法,利用标记有可检测物质和未标记抗体分子的标准品,通过竞争免疫分析法测定。在该测试中,合并生物样品、有标记标准物质和抗体分子,并测定与无标记结合分子结合的有标记标准物质的量。样品中CD138的量与结合至抗体分子的标记的标准品的量成反比。

[0547] 本文所述的抗CD138抗体分子可用于诊断可由本文所述的抗CD138抗体分子治疗或预防的疾病。本文所述的检测或诊断方法可与本文所述的其他方法联合以治疗或预防本

文所述的病症。

[0548] 本公开还包括如下编号段落中的任意内容：

[0549] 1. 一种抗CD138抗体分子，其：

[0550] (i) 在CD138的跨膜结构域近处的胞外区域中结合或基本上结合至CD138；和

[0551] (ii) 在表达CD138的细胞上引起抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 活性。

[0552] 2. 如段落1所述的抗体分子，其中，跨膜结构域近处的胞外区域的C末端处于自跨膜结构域N末端起70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

[0553] 3. 如段落1或2所述的抗体分子，其中，跨膜结构域近处的胞外区域的N末端处于自跨膜结构域N末端起75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

[0554] 4. 如段落1-3中任一段所述的抗体分子，其中，所述抗体分子结合至包含胞外区域中五个或更多个(例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。

[0555] 5. 如段落1-4中任一段所述的抗体分子，其中，所述跨膜结构域近处的胞外区域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸210-250或220-245组成。

[0556] 6. 如段落1-5中任一段所述的抗体分子，其结合至免疫细胞(例如，自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、单核细胞或嗜酸性粒细胞)表面上的Fc受体(FcR)(例如，Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIc、Fc γ RIIIa或Fc γ RIIIb之一或多者)。

[0557] 7. 如段落1-5中任一段所述的抗体分子，其中，表达CD138的细胞是癌细胞或癌前细胞。

[0558] 8. 如段落7所述的抗体分子，其中，所述癌细胞或癌前细胞是骨髓瘤细胞。

[0559] 9. 如段落1-8中任一段所述的抗体分子，其不结合或以低亲和性结合至远离跨膜结构域的CD138胞外区域。

[0560] 10. 如段落1-9中任一段所述的抗体分子，其不结合至包含远离跨膜结构域的胞外区域中五个或更多个(例如，6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。

[0561] 11. 如段落1-8中任一段所述的抗体分子，其结合或基本上结合至包含远离跨膜结构域的胞外区域中五个或更多个(例如，6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。

[0562] 12. 如段落9-11中任一段所述的抗体分子，其中，远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距该跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。

[0563] 13. 如段落9-12中任一段所述的抗体分子，其中，远离跨膜结构域的胞外区域包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121或111-150。

[0564] 14. 如段落1-13中任一段所述的抗体分子，其不结合或以低亲和性结合至CD138的整合素结合结构域(IBM)，CD138的IBM的N末端区域，或两者。

[0565] 15. 如段落1-13中任一段所述的抗体分子，其结合至CD138的IBM，CD138的IBM的N末端的区域，或两者。

[0566] 16. 如段落1-15中任一段所述的抗体分子，其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM，或约10-0.001、10-

0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的解离常数(KD)结合至CD138。

[0567] 17.如段落1-16中任一段所述的抗体分子,其中,所述抗体分子对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200或500倍。

[0568] 18.如段落1-17中任一段所述的抗体分子,其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的K_D结合至膜结合的CD138。

[0569] 19.如段落1-18中任一段所述的抗体分子,其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的K_D,或以大于约100、200、300、400,或500nM的K_D结合至可溶性CD138。

[0570] 20.如段落1-19中任一段所述的抗体分子,其对膜结合的CD138的结合优于可溶性CD138,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9或10倍;或以相似的亲和性结合至膜结合的CD138和可溶性CD138,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高不到约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%或100%。

[0571] 21.如段落1-20中任一段所述的抗体分子,其结合至C1q并在表达CD138的细胞上引起补体依赖性细胞毒性(CDC)活性。

[0572] 22.如段落1-21中任一段所述的抗体分子,其体外、离体或体内降低(例如抑制,阻断或中和)表达CD138的细胞的一种或多种生物活性。

[0573] 23.如段落1-22中任一段所述的抗体分子,其介导一个或多个表达CD138的细胞同型粘附。

[0574] 24.如段落1-23中任一段所述的抗体分子,其抑制蛋白酶对膜结合的CD138的作用,例如减少CD138的脱落。

[0575] 25.如段落1-24中任一段所述的抗体分子,其减少(例如抑制)表达CD138的癌细胞或癌前细胞的增殖。

[0576] 26.如段落1-25中任一段所述的抗体分子,其包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的一个或多个(例如,两个或三个)重链CDR和/或一个或多个(例如,两个或三个)轻链CDR。

[0577] 27.如段落1-26中任一段所述的抗体分子,其包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的重链可变区(VH)和/或轻链可变区(VL)。

[0578] 28.如段落1-27中任一段所述的抗体分子,其包含Fc区。

[0579] 29.一种抗CD138抗体分子,其结合或基本上结合至包含CD138的跨膜结构域近处的胞外区域中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位。

[0580] 30.如段落29所述的抗体分子,其中,跨膜结构域近处的胞外区域的C末端处于自跨膜结构域N末端起70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

[0581] 31.如段落29或30所述的抗体分子,其中,跨膜结构域近处的胞外区域的N末端处于自跨膜结构域N末端起75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

[0582] 32.如段落29-31中任一段所述的抗体分子,其中,所述跨膜结构域近处的胞外区

域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸176-250组成。

[0583] 33.如段落29-32中任一段所述的抗体分子,其不结合或以低亲和性结合至远离跨膜结构域的CD138胞外区域。

[0584] 34.如段落29-33中任一段所述的抗体分子,其中,所述表位不包含远离跨膜结构域的胞外区域中的五个或更多个(例如,6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35或更多个)连续氨基酸残基。

[0585] 35.如段落33或34所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距该跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。

[0586] 36.如段落33-35中任一段所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121或111-150。

[0587] 37.如段落33-36中任一段所述的抗体分子,其不结合或以低亲和性结合至CD138的整合素结合结构域(IBM),CD138的IBM的N末端区域,或两者。

[0588] 38.如段落33-36中任一段所述的抗体分子,其结合至CD138的IBM,CD138的IBM的N末端的区域,或两者。

[0589] 39.一种抗CD138抗体分子,其结合或基本上结合至包含远离CD138跨膜结构域的胞外区域中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基的CD138表位,其中,所述表位不由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸残基107-111组成。

[0590] 40.如段落39所述的抗体分子,其中,所述表位不包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸107-111。

[0591] 41.如段落39或40所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距该跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。

[0592] 42.如段落39-41中任一段所述的抗体分子,其中,远离所述跨膜结构域的胞外区域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸88-121组成。

[0593] 43.一种抗CD138抗体分子,其结合或基本上结合至CD138表位,所述表位包含CD138的跨膜结构域近处的胞外区域中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基;和远离CD138的跨膜结构域的胞外区域中四个或更多个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或更多个)连续氨基酸残基。

[0594] 44.如段落43所述的抗体分子,其中,跨膜结构域近处的胞外区域的C末端处于自跨膜结构域N末端起70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

[0595] 45.如段落43或44所述的抗体分子,其中,跨膜结构域近处的胞外区域的N末端处于自跨膜结构域N末端起75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个氨基酸内。

[0596] 46.如段落43-45中任一段所述的抗体分子,其中,所述跨膜结构域近处的胞外区域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸176-250或氨基酸210-250组成。

[0597] 47.如段落43-46中任一段所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域的C末端距该跨膜结构域的N末端至少100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个氨基酸。

[0598] 48.如段落43-47中任一段所述的抗体分子,其中,远离跨膜结构域的胞外区域包

含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸23-50、51-95、88-121或111-150组成。

[0599] 49.如段落43-48中任一项所述的抗体分子,其中,远离所述跨膜结构域的胞外区域包含或由SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸88-121组成。

[0600] 50.如段落43-49中任一段所述的抗体分子,其不结合或以低亲和性结合至CD138的整合素结合结构域(IBM)。

[0601] 51.如段落43-50中任一段所述的抗体分子,其不结合或以低亲和性结合至CD138的IBM的N末端区域。

[0602] 52.如段落51所述的抗体分子,其中,所述表位不包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸107-111。

[0603] 53.如段落43-49中任一段所述的抗体分子,其结合至CD138的IBM。

[0604] 54.如段落43-50中任一段所述的抗体分子,其结合至CD138的IBM的N末端区域。

[0605] 55.如段落54所述的抗体分子,其中,所述表位包含SEQ ID NO:1-3或450中任一个的氨基酸107-111。

[0606] 56.如段落29-55中任一段所述的抗体分子,其结合至免疫细胞(例如,自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、单核细胞或嗜酸性粒细胞)表面上的Fc受体(FcR)(例如,Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIc、Fc γ RIIIa或Fc γ RIIIb之一或多者)。

[0607] 57.如段落29-56中任一段所述的抗体分子,其能够在表达CD138的细胞上引起ADCC活性。

[0608] 58.如段落57所述的抗体分子,其中,表达CD138的细胞是癌细胞或癌前细胞。

[0609] 59.如段落58所述的抗体分子,其中,所述癌细胞或癌前细胞是骨髓瘤细胞。

[0610] 60.如段落29-59中任一段所述的抗体分子,其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的解离常数(K_D)结合至CD138。

[0611] 61.如段落29-60中任一段所述的抗体分子,其中,所述抗体分子对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200或500倍;或以相似的结合亲和性结合至膜结合的CD138和可溶性CD138,例如,对膜结合CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高不到约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%或100%。

[0612] 62.如段落29-61中任一段所述的抗体分子,其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的 K_D 结合至膜结合的CD138。

[0613] 63.如段落29-62中任一段所述的抗体分子,其以小于约100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM,或约10-0.001、10-0.01、5-0.01、3-0.05或1-0.1nM的 K_D ,或以大于约100、200、300、400,或500nM的 K_D 结合至可溶性CD138。

[0614] 64.如段落29-63中任一段所述的抗体分子,其与膜结合的CD138的结合优于可溶性CD138,例如,对膜结合的CD138的结合亲和性比对可溶性CD138的结合亲和性高至少2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。

[0615] 65.如段落29-63中任一段所述的抗体分子,其结合至C1q并在表达CD138的细胞上

引起补体依赖性细胞毒性 (CDC) 活性。

[0616] 66. 如段落29-65中任一段所述的抗体分子,其体外、离体或体内降低(例如抑制,阻断或中和)表达CD138的细胞的一种或多种生物活性。

[0617] 67. 如段落29-66中任一段所述的抗体分子,其介导一个或多个表达CD138的细胞的同型粘附。

[0618] 68. 如段落29-67中任一段所述的抗体分子,其抑制蛋白酶对膜结合的CD138的作用,例如减少CD138的脱落。

[0619] 69. 如段落29-68中任一段所述的抗体分子,其减少(例如抑制)表达CD138的癌细胞或癌前细胞的增殖。

[0620] 70. 如段落29-69中任一段所述的抗体分子,其包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的一个或多个(例如,两个或三个)重链CDR和/或一个或多个(例如,两个或三个)轻链CDR。

[0621] 71. 如段落29-70中任一段所述的抗体分子,其包含本文所述的抗CD138单克隆抗体的重链可变区 (VH) 和/或轻链可变区 (VL)。

[0622] 72. 如段落29-71中任一段所述的抗体分子,其包含Fc区。

[0623] 73. 一种抗CD138抗体分子,其包含以下一种或两种:

[0624] (a) 重链可变区 (VH), 其中VH包含三个重链互补决定区 (HCDR1、HCDR2和HCDR3), 其中VH包含以下一个、两个或全部:

[0625] (i) HCDR1, 其所含氨基酸序列与本文公开的抗CD138单克隆抗体(例如, 抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)的HCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

[0626] (ii) HCDR2, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;或

[0627] (iii) HCDR3, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;或

[0628] (b) 轻链可变区 (VL), 其中VL包含三个轻链互补决定区 (LCDR1、LCDR2和LCDR3), 其中VL包含以下一个、两个或全部:

[0629] (i) LCDR1, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

[0630] (ii) LCDR2, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;或

[0631] (iii) LCDR3, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0632] 74. 如段落73所述的抗体分子,其中VH包含:

[0633] (i) HCDR1, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

[0634] (ii) HCDR2, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;和

[0635] (iii) HCDR3, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0636] 75. 如段落73或74所述的抗体分子, 其中VH包含: (i) HCDR1, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列; (ii) HCDR2, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列; 和 (iii) HCDR3, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列。

[0637] 76. 如段落73-75中任一段所述的抗体分子, 其中VL包括:

[0638] (i) LCDR1, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

[0639] (ii) LCDR2, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性; 和

[0640] (iii) LCDR3, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0641] 77. 如段落73-76中任一段所述的抗体分子, 其中VL包括: (i) LCDR1, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列; (ii) LCDR2, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列; 和 (iii) LCDR3, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列。

[0642] 78. 如段落73-77中任一段所述的抗体分子, 其包含:

[0643] (a) VH, 其包含:

[0644] (i) HCDR1, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

[0645] (ii) HCDR2, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性; 和

[0646] (iii) HCDR3, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性, 和

[0647] (a) VL, 其包含:

[0648] (i) LCDR1, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性;

[0649] (ii) LCDR2, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性; 和

[0650] (iii) LCDR3, 其所含氨基酸序列与所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列相比具有不多于1、2或3个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0651] 79. 如段落73-78中任一段所述的抗体分子, 其包含:

[0652] (a) VH, 其包含: (i) HCDR1, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR1的氨基酸序列; (ii) HCDR2, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR2的氨基酸序列; 和 (iii) HCDR3, 其包含所述抗CD138抗体的HCDR3的氨基酸序列, 和

[0653] (a) VL, 其包含: (i) LCDR1, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR1的氨基酸序列; (ii) LCDR2, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR2的氨基酸序列; 和 (iii) LCDR3, 其包含所述抗CD138抗体的LCDR3的氨基酸序列。

[0654] 80. 如段落73-79中任一段所述的抗体分子, 其中, VH所含的氨基酸序列与抗CD138抗体的VH的氨基酸序列相比具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基

酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0655] 81.如段落73-80中任一段所述的抗体分子,其中,VH包含抗CD138抗体的VH的氨基酸序列。

[0656] 82.如段落73-81中任一段所述的抗体分子,其中,VL所含的氨基酸序列与抗CD138抗体的VL的氨基酸序列相比具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的差异或至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0657] 83.如段落73-82中任一段所述的抗体分子,其中,VL包含抗CD138抗体的VL的氨基酸序列。

[0658] 84.如段落73-83中任一段所述的抗体分子,其中:

[0659] (a) VH所含的氨基酸序列与所述抗CD138抗体的VH的氨基酸序列具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的差异或具有至少85、90、95、99或100%的同源性;和

[0660] (b) VL所含的氨基酸序列与所述抗CD138抗体的VH的氨基酸序列具有不多于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基的差异或具有至少85、90、95、99或100%的同源性。

[0661] 85.如段落73-84中任一段所述的抗体分子,其中,VH包含抗CD138抗体的VH的氨基酸序列,并且VL包含抗CD138抗体的VL的氨基酸序列。

[0662] 86.如段落73-85中任一段所述的抗体分子,其包含Fc区。

[0663] 87.一种抗CD138抗体分子,其包含:

[0664] (I) (a) 重链可变区(VH),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含:(i) HCDR1,其包含氨基酸序列G-Y-N/S/T-F-S-S-Y(SEQ ID NO:438);(ii) HCDR2,其包含氨基酸序列H-P-S-D-S-T(SEQ ID NO:351);或(iii) HCDR3,其包含氨基酸序列F-V-Y;和(b) 轻链可变区(VL),其中VL包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中VL包含以下一个、两个或全部:(b) 轻链可变区(VL),其中VL包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中VL包含以下一个、两个或全部:(i) LCDR1,其包含氨基酸序列R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(SEQ ID NO:352);(ii) LCDR2,其包含氨基酸序列V-V-S-T-R-A-S(SEQ ID NO:353);或(iii) LCDR3,其包含氨基酸序列Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T(SEQ ID NO:354);或

[0665] (II) (a) 重链可变区(VH),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含:(i) HCDR1,其包含氨基酸序列S-Y-Y-M-H(SEQ ID NO:380);(ii) HCDR2,其包含氨基酸序列T-I-H-P-S-D-S-T-T-N-C/Y-N-Q-K-F-K-G(SEQ ID NO:439);或(iii) HCDR3,其包含氨基酸序列F-V-Y;和(b) 轻链可变区(VL),其中VL包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中VL包含以下一个、两个或全部:(i) LCDR1,其包含氨基酸序列R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(SEQ ID NO:352);(ii) LCDR2,其包含氨基酸序列V-V-S-T-R-A-S(SEQ ID NO:353);或(iii) LCDR3,其包含氨基酸序列Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T(SEQ ID NO:354)。

[0666] 88.如段落1-87中任一段所述的抗体分子,其包含两个VH和两个VL。

[0667] 89.如段落1-88中任一段所述的抗体分子,其是合成抗体分子或分离的抗体分子。

[0668] 90.如段落1-89中任一段所述的抗体分子,其是单价抗体分子,多价(例如,二价,

三价或四价)抗体分子,单特异性分子或多特异性(例如,双特异性,三特异性或四特异性)抗体分子。

[0669] 91.如段落1-90中任一段所述的抗体分子,其是人源化抗体分子。

[0670] 92.如段落1-91中任一段所述的抗体分子,其包含衍生自人框架种系序列的一个或多个框架区。

[0671] 93.如段落1-92中任一段所述的抗体分子,其为IgG抗体。

[0672] 94.如段落1-93中任一段所述的抗体分子,其包含选自IgG1,IgG2,IgG3或IgG4的IgG的重链恒定区。

[0673] 95.如段落1-94中任一段所述的抗体分子,其包含κ或λ轻链的轻链恒定区。

[0674] 96.如段落1-95中任一段所述的抗体分子,其包含Fc区,该Fc区包含一个或多个突变以增加对新生受体FcRn的结合亲和性和/或该抗体分子的半衰期。

[0675] 97.如段落1-96中任一段所述的抗体分子,其包含Fc区,其包含本文所述的一个或多个突变,例如,以增加半衰期,ADCC,CDC或ADCP中的一项或多项。

[0676] 98.一种抗体分子,其与本文所述的抗CD138抗体分子,例如,本文所述的抗CD138单克隆抗体(例如,抗体CD001,CD002,CD003,CD004,CD005,CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)竞争结合至CD138。

[0677] 99.一种抗体分子,其结合或基本上结合至与本文所述的抗CD138抗体分子,例如,本文所述的抗CD138单克隆抗体(例如,抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910或1409中任一个)的表位完全或部分重叠的表位。

[0678] 100.一种抗体-分子药物偶联物(ADC),其包含如段落1-99中任一段所述的抗体分子,任选地包含细胞毒性剂,还任选地包含接头。

[0679] 101.一种组合物,其包含如段落1-99中任一段所述的抗体分子或如段落100所述的ADC,任选地,其中所述组合物是药物组合物。

[0680] 102.如段落101所述的组合物,其还包含药学上可接受的运载体。

[0681] 103.一种核酸分子,其编码如段落1-99中任一段所述的抗体分子的重链可变区(VH),轻链可变区(VL)或两者。

[0682] 104.一种载体,其包含如段落103所述的核酸分子。

[0683] 105.一种细胞,其包含如段落103所述的核酸分子或如段落104所述的载体,任选地,其中所述细胞是分离的细胞。

[0684] 106.一种试剂盒,其包含如段落1-99中任一段所述的抗体分子,如段落100所述的ADC或如段落101或102所述的组合物,以及所述抗体分子或组合物的使用说明。

[0685] 107.一种容器,其包含如段落1-99中任一段所述的抗体分子,如段落100所述的ADC或如段落101或102所述的组合物。

[0686] 108.一种产生抗CD138抗体分子的方法,该方法包括在允许产生抗体分子的条件培养如段落105所述的细胞,从而产生抗体分子。

[0687] 109.如段落108所述的方法,其还包括分离或纯化抗体分子。

[0688] 110.如段落1-99中任一段所述的抗体分子,如段落100所述的ADC或如段落101或

102所述的组合物,其用于治疗对象的癌症的方法。

[0689] 111.如段落110所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其中所述癌症是血液学癌症。

[0690] 112.如段落110或111所述应用的抗体分子,ADC或组合物,其中所述癌症是多发性骨髓瘤。

[0691] 113.如段落110所述应用的抗体分子,ADC或组合物,其中所述癌症是实体瘤,例如本文所述的实体瘤。

[0692] 114.如段落110-113中任一段所述的抗体分子,ADC或组合物,其中所述抗体分子,ADC或组合物经静脉内给予对象。

[0693] 115.如段落110-114中任一段所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其中,所述抗体分子、ADC或组合物以以下剂量给予对象:0.1mg/kg-50mg/kg、0.2mg/kg-25mg/kg、0.5mg/kg-10mg/kg、0.5mg/kg-5mg/kg、0.5mg/kg-3mg/kg、0.5mg/kg-2.5mg/kg、0.5mg/kg-2mg/kg、0.5mg/kg-1.5mg/kg、0.5mg/kg-1mg/kg、1mg/kg-1.5mg/kg、1mg/kg-2mg/kg、1mg/kg-2.5mg/kg、1mg/kg-3mg/kg、1mg/kg-2.5mg/kg,或1mg/kg-5mg/kg。

[0694] 116.如段落110-115中任一段应用的抗体分子、ADC或组合物,其中,所述抗体分子、ADC或组合物以以下固定剂量给予对象:10mg-1000mg、10mg-500mg、10mg-250mg、10mg-150mg、10mg-100mg、10mg-50mg、250mg-500mg、150mg-500mg、100mg-500mg、50mg-500mg、25mg-250mg、50mg-150mg、50mg-100mg、100mg-150mg、100mg-200mg,或150mg-250mg。

[0695] 117.如段落110-116中任一段所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其中所述抗体分子、ADC或组合物每周一次,每周两次,每两周一次,每三周一次或每四周一次给予。

[0696] 118.如段落110-117中任一段所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其还包括确定来自对象的样品中CD138的水平。

[0697] 119.如段落110-118中任一段所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其还包括向所述对象给予针对癌症的第二种疗法。

[0698] 120.如段落1-99中任一段所述的抗体分子,如段落100所述的ADC或如段落101或102所述的组合物,其用于治疗癌前病症或预防癌症的方法。

[0699] 121.如段落120所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其中,所述癌前病症是冒烟型骨髓瘤或意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)。

[0700] 122.如段落120所述应用的抗体分子、ADC或组合物,其中所述癌症是多发性骨髓瘤。

[0701] 123.一种引起ADCC活性的方法,该方法包括使细胞或对象接触如段落1-99中任一段所述的抗体分子,如段落100的ADC或如段落101或102的组合物,从而引起ADCC活性。

[0702] 124.一种治疗癌症的方法,该方法包括向有此需要的对象给予有效量的如段落1-99中任一段所述的抗体分子,如段落100所述的ADC或如段落101或102所述的组合物,由此治疗癌症。

[0703] 125.一种治疗癌前病症或预防癌症的方法,该方法包括向有此需要的对象给予有效量的如段落1-99中任一段所述的抗体分子,如段落100所述的ADC或如段落101或102所述的组合物,由此治疗癌前病症或预防癌症。

[0704] 126.一种检测抗CD138分子的方法,该方法包括使细胞或对象接触如段落1-99中任一段所述的抗体分子,从而检测CD138分子。

[0705] 127.如段落126所述的方法,其中,所述抗体分子与可检测标记物偶联。

[0706] 128.如段落126或127所述的方法,其中,所述CD138分子是体外、离体或体内检测的。

[0707] 实施例

[0708] 实施例1:小鼠免疫接种

[0709] 第0、14和28天,用50 μ g编码人CD138的质粒(pCDNA3.1-hCD138)载体静脉内(i.v.)免疫5-6周龄的雌性(重20-25g)CD-1IGS(远交种)小鼠(查尔斯河实验室(Charles River Laboratories))。第二组小鼠在第0天用rCD138(义翘神州公司(Sino Biological, Inc.))+Sigma佐剂(1:1)或肽6+Sigma佐剂(1:1)进行腹膜内免疫接种,并在第14天和第30天用同样的试剂加强。在进行三轮DNA或蛋白质/肽免疫接种后,使用重组CD138(R&D系统公司(R&D Systems))通过间接ELISA检测抗CD138抗体的血清效价。还通过ELISA使用肽-6评估了肽-6结合性抗体的效价。简而言之,将PBS中的200ng rCD138或肽-6涂在Maxisorp 96孔平板(NUNC#439454)上,4 $^{\circ}$ C过夜。被覆的板在室温下于1x含5%BLOTTOTM和0.05%吐温-20的PBS(PBST)的封闭缓冲液中封闭1小时。所有后续孵育步骤均进行,间插PBST中的3X洗涤步骤。抗CD138(或抗肽-6)抗体效价是由小鼠血清(PBS中)的倍数稀释确定的,其起始时从1:50开始,后跟1:5000-1:10000HRP偶联的山羊抗-小鼠IgG二抗(杰克逊免疫研究实验室公司(Jackson ImmunoResearch Laboratories))室温孵育1小时。抗-CD138(或抗肽-6)免疫球蛋白反应性采用100 μ l/孔的新鲜制备TMB底物(KPL)观察。在室温下进行比色显影至多10分钟,然后通过添加100 μ l1N硫酸淬灭酶反应并通过在450nm处的吸光度进行定量。在处死,去除脾脏和分离脾细胞融合物之前三天,针对主要免疫原(人CD138)具有强血清反应阳性效价的小鼠通过尾静脉注射用5-10 μ g的rCD138或肽-6加强。选择的小鼠在肽-6尾静脉加强免疫之前另接受两次具有肽-6混合Sigma佐剂的腹膜内(i.p.)免疫接种。注意到血清概况中具有更好物种交叉反应性的小鼠。

[0710] 实施例2:杂交瘤发育

[0711] P3X63Ag8.653浆细胞瘤(ATCC#CRL-1580),在本文中称为P3X细胞,被用作融合伴侣骨髓瘤的来源。脾源性B细胞克隆使用经修改的已公开方法进行永生。简言之,P3X细胞在使用前培养至少1周,并维持在对数期,以在后续进行脾融合的前一天达到 6×10^5 - 1.2×10^6 个细胞/mL的靶细胞密度和95%的活力。安乐死和心脏穿刺后,脾细胞分离自2-3只小鼠/免疫接种臂,并收集进入DMEM+1%抗生素(青霉素/链霉素)中,然后轻柔洗涤离心(2X)以使组织碎片沉淀并澄清悬浮的脾细胞。然后通过4 $^{\circ}$ C以400xg离心10分钟来沉淀脾细胞,在将细胞沉淀轻柔重悬于1X红细胞裂解缓冲液中后,室温裂解红细胞5分钟。脾细胞用冰冷的DMEM稀释后,通过离心(2X)收集。P3X细胞还在DMEM中洗涤3次,然后融合。

[0712] 根据已建立的方法,小鼠脾细胞与P3X细胞在融合培养基(50%PEG 1450,西格玛奥德里奇(Sigma Aldrich))中以3:1的比例融合。简言之,将预热的PEG逐渐添加至脾细胞和P3X细胞的沉淀混合物中(37 $^{\circ}$ C,轻柔重悬),然后逐步添加预热的DMEM。融合的细胞通过低速离心收集,并重悬于杂交瘤选择性培养基(次黄嘌呤-氨基蝶呤-胸苷,西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich))中,然后在37 $^{\circ}$ C孵育30分钟。融合的细胞以每板约 2.0×10^6 个脾细胞的密度(每孔20,000个细胞)在96孔板中铺板。融合后第10-14天通过ELISA筛选杂交瘤上清液的CD138结合,如所述进行。简言之,使用AMC抗小鼠IgG定量试剂盒(珀尔生物科学公司

(Pall Biosciences))通过生物干涉法(bioinferometry)对来自条件培养基的上清液的总IgG进行定量。如果可能,将来自杂交瘤条件培养基的上清液标准化至10 μ g/mL,并通过ELISA分析与CD138或肽-6的结合。选择阳性杂交瘤用于培养规模扩大,抗体纯化和进一步表征,如其所述。

[0713] 通过ELISA筛选CD138和肽-6阳性杂交瘤的受体阻断活性。简言之,重组CD138(10 μ g/ml)或肽-6(20 μ g/ml)的1x PBS(pH 7.4)溶液被覆于在Maxisorp 96孔平板上于4 $^{\circ}$ C过夜。板用PBS+0.05%吐温20(PBST)洗涤,并用5%BLOTTOTM封闭。小鼠血清或抗CD138抗体在PBST中稀释,并在室温下孵育2小时。孵育后通过用PBST洗涤3次来洗去未结合的抗体/血清。CD138或肽-6抗体的检测使用山羊抗小鼠HRP二抗定量,该二抗偶联有HRP(西格玛奥德里奇公司),以1:5000稀释比例使用,然后使用100 μ l/孔的新鲜制备的TMB底物(KPL)进行比色显影(在室温下放置30分钟,然后加入1N硫酸终止酶促反应)。ELISA信号通过在450nm处的吸光度进行定量。ELISA数据通过非线性回归分析。IC₅₀值基于抗体滴定曲线的4参数拟合计算。

[0714] 实施例3:抗CD138免疫球蛋白序列的测定和分子克隆

[0715] 起始时,通过预确定的一组具有变化简并性的小鼠Ig序列特异性引物的库的B细胞RNA的逆转录酶PCR来确定源自杂交瘤筛选的小鼠抗体的VH和VL基因序列。用于VH测序的5'引物设计基于对小鼠免疫球蛋白数据库的全面分析,并与可变前导序列进行了相应比对。通过该分析,对VH前导序列进行了聚类(或基于序列相关性和种系“家族”的表示进行了分类);设计了一组独特的引物,其各自预计将更具体地与这些鉴定的(binned)VH序列家族退火,并用作RT-PCR反应的混合物。3'引物经设计以在重链恒定区退火,并对应于CH1中的独特序列,该序列确定了四个已知的小鼠IgG恒定区(IgG1, IgG2a, IgG2b和IgG3)。IgM相关的VH序列如上所述扩增,但具有IgM同种型3'引物替代。类似地,使用所谓的“汇集引物”RT-PCR方法从小鼠杂交瘤RNA扩增相应的VL序列。同样对所有已知的小鼠VL前导序列进行系统的查询。由于 κ 和 λ 轻链既不共享恒定区序列也不共享可变区序列,因此设计了分开的引物组(κ 对比 λ 特异性)。基于同种型特异性轻链恒定区序列(κ 对比 λ),以类似于上述针对重链序列所述的方式设计3'引物。

[0716] 使用其它已建立的方法完成了来自B细胞RNA的杂交瘤基因序列的RT-PCR扩增。简言之,按照制造商的说明,使用RNeasy试剂盒(生命技术公司(Life Technologies))从0.5-2 $\times 10^6$ 个细胞中提取RNA。使用QIAshredder或相关方法促进细胞裂解,以进行初始核酸提取。通过UV吸光度定量纯化的RNA。使用Superscript III一步式RT-PCR试剂盒(生命技术公司)串联完成cDNA合成和随后的PCR扩增(使用上述的Platinum Taq聚合酶和引物混合物)。PCR扩增子使用QIAquick PCR纯化试剂盒(生命技术公司)纯化,并使用Nanodrop分光光度计通过260和280nm处的UV吸光度进行定量。还通过琼脂糖凝胶电泳对PCR产物进行分析,以确认预测的大小并根据需要进行凝胶纯化。通过使用巢式引物对PCR产物进行直接测序来确定VH和VL基因序列。含糊的序列数据之后是通过RT-PCR重新扩增细胞RNA,所述RT-PCR如上所述进行,但对方案进行了修改,并使用了较小的合并引物集的子集;必要时,可通过TA克隆将PCR产物克隆到中间载体中,并按照制造商的方案将其转化进入化学感受态TOP10(生命技术公司(Life Technologies))或DH5 α (新英格兰生物实验室公司(New England Biolabs))。

[0717] 使用公共数据库(例如,国际免疫遗传学信息系统(IMG),VBase或NCBI Ig-Blast)对DNA序列数据进行分析,以评估种系使用情况,鉴定CDR序列并在可能的情况下分配推定的同种型。对基于鉴定的VH和VL序列的gBlock进行排序(IDT DNA),并将其亚克隆到包含骨连接蛋白前导序列和人IgG1K重链或轻链恒定区的pcDNA3.1载体中。

[0718] 实施例4:抗CD138抗体的纯化

[0719] CD138阳性杂交瘤细胞克隆从96孔板到24孔板依次培养,然后再培养至T150培养瓶(20mL培养体积)。在纯化之前,将细胞从HAT选择性培养基中转移到预确定的低Ig培养基中。培养基转移后3-5天收获上清液,并通过离心进行澄清化,然后通过0.22 μ m PES膜(康宁公司(Corning))进行无菌过滤。IgG效价通过如前所述的生物干涉法确定。上清液用2x蛋白质G结合缓冲液(1M甘氨酸,2M NaCl,pH 9.0)1:1稀释。抗体通过蛋白质G亲和色谱法纯化,使用1mL蛋白质G HiTrap柱(GE医疗公司(GE Health Care)),流速为1mL/分钟,并按照制造商的建议进行。通过使用0.1M甘氨酸缓冲液(pH 2.8)降低pH值,然后使用2M TRIS(pH 8.5)立即中和,从蛋白质G柱洗脱IgG。通过在1xPBS,pH 7.4中进行渗析,然后通过使用Ultra-30 AMICON 30kD MWC0过滤装置进行超滤浓缩,来重新配制纯化的抗体。最终抗体浓度通过NanoDrop分光光度法使用鼠类抗体(IgG1)的通用化消光系数确定。在还原和非还原条件下,通过SDS-PAGE证实了抗体的纯度和完整性。

[0720] 实施例5:抗体的重组表达和纯化

[0721] 重链和轻链载体的共表达通过使用Expi293转染试剂盒(赛默飞世尔公司(Thermo Fisher)目录号A14524),按照制造商的方案,在Expi293细胞中进行瞬时转染来进行。以1:2的比例共转染重链和轻链载体。转染后5-7天收获上清液以用于蛋白A纯化。抗体效价通过使用蛋白质A固定的生物传感器(珀尔生物传感器公司(Pall Biosensors))的生物干涉法来定量。澄清后,通过低速离心和通过0.22 μ m PES膜的无菌过滤来从培养上清液中纯化重组抗体。采用填充有mAb Select Sure蛋白质A树脂(GE目录号#17543801)的1mL柱,用AKTA purifier10FPLC系统从细胞培养上清液中纯化抗体。简言之,将无菌过滤的细胞培养物上清液以2mL/分钟的流速加载到柱上。用10倍柱体积的PBSN(含0.05%叠氮钠的1 \times PBS)洗柱。用10倍柱体积的洗脱缓冲液(100mM甘氨酸,pH 2.5)洗脱抗体,并加入17.5%v/v中和缓冲液(1M Tris,1M NaCl,pH 8.0)进行中和,收集每份1mL部分的级份。用280nm的吸光度色谱图鉴定含有抗体的洗脱级份。然后用10,000道尔顿分子量截留盒(赛默飞世尔目录号#66380)将所有抗体透析入1 \times PBS。

[0722] 实施例6:抗CD138抗体的表征

[0723] 通过流式细胞术结合测定法测试抗CD138抗体与CD138的结合。多发性骨髓瘤细胞系RPMI 8226(ATCC)和U266(ATCC)在含有10%FBS的RPMI1640中生长。在实验当天,用FACS缓冲液(PBS+0.5%BSA)洗涤 0.25×10^6 个细胞,并与一系列稀释的抗CD138抗体(起始10 μ g/ml)或杂交瘤上清液(起始于未稀释的上清液)在4 $^{\circ}$ C孵育30分钟,然后与山羊抗人/小鼠偶联的APC抗体(白乐津公司(BioLegend))在4 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。使用流式细胞仪检测荧光。

[0724] 根据制造商的方案,使用普洛麦格(Promega)(目录号G7014)的ADCC报告生物测定产品进行抗体依赖性细胞毒性(ADCC)试验。评估纯化的抗CD138抗体或杂交瘤上清液对于低IgG生长培养基中的U266骨髓瘤细胞的ADCC活性。简言之,在96孔白色底板中,将抗CD138抗体与不同浓度的U266细胞混合,然后以效应物与靶标比率为10:1的比例添加Jurkat T细

胞,并在37℃下孵育16小时。该测定中所用的JurKat T细胞表达人/小鼠CD16(普洛麦格效应细胞)。将Bio Glo(来自普洛麦格的荧光素)添加到所有孔中,并通过分光光度计分析发光。将抗体浓度(x轴)和发光报告基因的倍数诱导值(y轴)的值拟合至4参数对数回归(4PL)曲线。然后用曲线拟合来确定各Fc变体的EC50(4PL的中点)和最大诱导。

[0725] 使用WST分析测试了抗CD138抗体的生长抑制特性。将U266和RPMI8226细胞以5000个细胞/孔的密度接种在96孔组织培养板中。将纯化的抗CD138抗体在低血清培养基中以不同浓度稀释,并在37℃下孵育。3-5天后,细胞增殖试剂WST-1以1:10的终体积加入,并在37℃下孵育4小时。使用分光光度计在440nm处读取吸光度。

[0726] 实施例7:与所需表位结合的抗CD138抗体的鉴定

[0727] 鉴定了与所需表位结合的多种抗体。用于鉴定抗体的肽描述于图2。代表性示例如下表6所示。

[0728] 表6. 示例性抗CD138抗体及其与CD138的结合

mAb ID	rCD138 (ELISA O.D.)	RPMI 8226 (%细胞阳性)	U266 (%细胞阳性)	Pep1/ Pep2 (ELISA O.D.)	Pep3 (ELISA O.D.)	Pep4 (ELISA O.D.)	Pep5 (ELISA O.D.)	Pep6 (ELISA O.D.)
#101	3.032	11.8	7.6	0.162	0.138	0.176	2.817	0.108
#102	2.878	12.9	6.8	0.109	0.087	0.129	2.581	0.078
#106	2.861	89.3	91.3	0.121	0.095	0.120	2.834	0.292
#110	2.780	33.1	58.7	0.123	0.094	0.125	0.359	0.083
#128	2.815	65.0	19.2	0.128	0.138	2.926	0.084	0.073
#135	2.861	96.8	98.6	0.120	0.090	0.115	2.810	0.111
#149	2.879	95.7	98.4	0.097	0.089	0.106	2.792	0.075
#150	2.884	9.8	12.0	0.104	0.080	0.154	2.806	0.086
602	0.574	87.9	96.8	0.150	0.058	0.056	0.059	1.002
603	0.585	81.4	95.8	0.075	0.047	0.051	0.053	0.863
604	0.610	82.5	96.0	0.062	0.058	0.058	0.067	0.939
607	0.453	7.6	69.1	0.062	0.062	0.074	0.076	0.746
613	0.486	77.4	94.8	0.062	0.056	0.058	0.053	0.642
614	0.682	85.3	96.3	0.147	0.066	0.069	0.082	0.925
617	0.581	43.3	89.4	0.102	0.084	0.091	0.066	0.809
624	1.525	89.3	96.7	0.680	0.069	0.069	0.066	1.682
632	1.503	43.1	80.9	0.477	0.062	0.063	0.068	1.642
616	1.178	18.3	6.1	0.069	0.063	0.065	0.061	1.618
619	0.882	85.0	3.7	0.064	0.067	0.066	0.066	1.367
623	0.803	63.8	7.0	0.098	0.086	0.082	0.080	1.674

[0731] 实施例8:表位参与对效应功能的作用

[0732] B-B4是与CD138的整合素结合结构域(IBD)结合的抗CD138抗体。研究了B-B4诱导补体依赖性细胞毒性(CDC)的能力。如图3所示,在人骨髓瘤RPMI8226细胞中,B-B4-IgG1和去岩藻糖基化的B-B4-IgG1均不诱导CDC。利妥昔单抗(一种针对B淋巴细胞抗原CD20的抗体)在RPMI 8226细胞中不诱导CDC。利妥昔单抗在Raji细胞中诱导CDC,Raji细胞是来自伯基特淋巴瘤的具有B细胞特征的淋巴母细胞。

[0733] 研究了B-B4诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的能力。如图4所示,在RPMI8226细胞中,B-B4-IgG1和去岩藻糖基化的B-B4-IgG1均未诱导ADCC。利妥昔单抗未在RPMI 8226细胞中诱导ADCC。利妥昔单抗在人B淋巴细胞WIL2细胞中诱导CDC。

[0734] 检查了兔抗CD138多克隆抗体诱导ADCC的能力。如图5所示,兔抗CD138多克隆抗体诱导人多发性骨髓瘤U266细胞中的ADCC。与B-B4 IgG1相比,ADCC的诱导增加多至5倍。

[0735] 实施例9:表位距离对ADCC活性的作用

[0736] B-B4的表位已经被映射到朝向CD138的N末端的线性肽(图1)。如图6A-6C中所示,设计了CD138构建体,其中天然B-B4表位被突变,且B-B4表位在通过胞外域的中途或在膜近处被引入。

[0737] 在克隆1、2和3中,将推断出的B-B4表位(残基107-110)周围的20个氨基酸的肽(残基101-120)插入CD138胞外域的预定位置,同时通过将B-B4的热点残基Leu107,Pro108和Glu109突变为Ala来去除原始B-B4结合位点。在克隆1、2和3中,将20个氨基酸的B-B4结合性肽分别插入残基172和173之间,残基236和237之间,和残基203和204之间。

[0738] 与在克隆1、2和3中插入20个氨基酸的B-B4结合肽不同,在克隆4和5中,仅5个氨基酸的B-B4结合性表位通过突变原始CD138残基而产生,此外,除了这些突变,原始B-B4热点残基Leu107,Pro108和Glu109被突变为Ala。在克隆4中,突变是E226L,D228E,R229V和R230E,而在克隆5中,突变是S233L,V235E,D236V和Q237E。

[0739] 在Expi293细胞表面重组表达野生型CD138和在不同CD138位点引入B-B4表位的变体。通过用B-B4和多克隆抗CD138抗体染色来证实表达。如上所述,使用ADCC报告基因分析评估ADCC活性。如图7A-7B所示,靶向次最佳表位(包括免疫显性IBD)的B-B4样抗体不会引发ADCC,并且当表位向细胞膜近处移动时,B-B4能够诱导ADCC活性。如图7C所示,Fc工程改造进一步增强了ADCC。

[0740] 实施例10:其它抗CD138单克隆抗体与可溶性人CD138胞外域的结合

[0741] 从免疫小鼠的筛选中鉴定出其它单克隆抗CD138抗体1610和1409。简言之,提取来自CD138/肽6免疫小鼠脾细胞的总RNA,并使用SuperScriptTMIV第一链合成系统合成cDNA。使用小鼠VH和VL特异性引物扩增可变区,即VH和VL。经过一系列PCR反应后,带有合适突出端序列的VH和VL DNA被扩增,并且VH和VL序列通过同源重组克隆到酵母表达载体pYDv6中并以单链可变片段(scFv)的形式用于酵母表面展示。通过电穿孔将VH和VL DNA以及线性化的pYDv6载体转化到EBY100酵母细胞中以便表面scFv表达。转化的酵母在30℃的SDCAA培养基中生长,在20℃的SGCAA培养基中诱导,并使用美天旎生物技术有限公司(Miltenyi Biotec)的生物素化CD138和抗生物素磁珠富集rCD138结合剂磁珠捕获物。然后,通过荧光活化的细胞分选(FACS)针对与重组CD138(胞外域)结合富集酵母至少2-3轮,以实现>95%的CD138阳性结合物。同时使用抗MYC抗体并结合rCD138来分析酵母的表面scFv表达。还进

一步分析了CD138阳性结合物的衍生酵母展示文库与CD138衍生肽的结合,同样对它们进行了生物素化以通过流式细胞术进行检测。通过FACS富集3轮后,将CD138结合物铺在SDCAA板上,并通过桑格(Sanger)法通过直接DNA测序对单个克隆的VH和VL遗传序列进行遗传分析。使用IMGT/V-quest进一步分析抗体序列。基于这种组合的表型和基因型分析,随后克隆了选定的VH和VL序列,并在HEK 293细胞中瞬时表达为具有鼠类可变区(Fab)和人IgG1同种型IgG1的嵌合单克隆抗体。通过使用蛋白A的亲亲和捕获色谱法纯化重组抗体,并通过本文所述的方法表征与CD138、CD138肽和骨髓瘤细胞系的结合。这些抗体的Fc去岩藻糖基化变体也在经工程改造的CHO M细胞系中产生,其中使用文献中通常描述的基于Crisper-Cas的基因编辑技术消除岩藻糖基转移酶8(FUT8)基因。

[0742] 在ELISA测定中,与上述抗体CD002和624一起评估了这些抗体结合可溶性CD138胞外域的能力。包括抗体B-B4作为参考。简言之,测试单克隆抗体与重组CD138胞外域的结合,重组CD138胞外域由人CD138的氨基酸23-254组成,以始于1 μ g/mL的四倍系列稀释度进行稀释。使用HRP偶联的抗人IgG-Fc抗体(1:5000稀释度)进行检测。如图8所示,抗体1610和1409都能够结合至CD138胞外结构域。抗体1610表现出与抗体CD002和参考抗体B-B4的相当的结合。

[0743] 然后使用肽结合ELISA测试单克隆抗CD138抗体1610,1409,CD002和624的结合至CD138不同区域的能力。如上所述,测试了单克隆抗体在始于1 μ g/mL的四倍系列稀释液中与一系列CD138肽的结合。测试了一组三种CD138肽:肽2a(人CD138的氨基酸88-121),肽5(人CD138的氨基酸176-214)和肽6(人CD138的氨基酸210-250)(图9D)。使用HRP偶联的抗人IgG-Fc抗体(1:5000稀释度)进行检测。还测试了抗体B-B4作为参考。在图9A-9C中,抗体1610和1409与肽2a和肽6结合,而抗体1409也以较低程度与肽5结合。抗体CD002选择性地与肽5结合,抗体624选择性地与肽6结合。参考抗体B-B4仅与肽2a结合。

[0744] 使用上述肽结合ELISA方法,进一步评估单克隆抗体1610和624与肽2a或肽6的优先结合。如图10所示,抗体1610与肽2a和肽6均结合,并且显示出对肽2a的亲合性大于对肽6的亲合性。抗体624优先与膜近处肽6结合。参考抗体B-B4优先与肽2a结合。

[0745] 另外,使用上述ELISA方法和实施例6中所述的细胞结合测定法测试了单克隆抗体1610与CD138的可溶性和细胞表面形式的结合。如图11A-11C所示,抗体1610能够以剂量依赖性方式结合U266细胞表面上的CD138,结合EC₅₀为1.9ng/mL。抗体1610还能够以剂量依赖性方式结合可溶性CD138,结合EC₅₀为394ng/mL。

[0746] 实施例11:抗体1610与参考抗体B-B4之间CD138结合的比较

[0747] 测试了抗体1610与CD138的结合动力学,并将其与参考抗体B-B4的结合动力学进行了比较。简言之,通过生物层干涉术(Octet)评估与重组CD138胞外结构域的结合。将生物素化的CD138(150nM)固定在链霉亲和素生物传感器上,然后分别测试单克隆抗体1610和B-B4在0-300nM下的结合。如图12所示,发现与参考抗体B-B4相比,抗体1610以显著更高的结合联合性(binding association)结合至CD138。观察到抗体1610的更快的解离速率,这可能归因于第二个、较低亲和性的结合位点。这些数据表明抗体1610与CD138的潜在2:1结合化学计量。

[0748] 还根据上述方法通过生物层干涉法测试了抗体1610对代表CD138的两个不同区域的几种CD138肽的结合动力学,但是使用了在其各自氨基末端用生物素修饰的肽。如图13所

示,所测试的肽具有以下氨基酸序列:

[0749] 肽2A:ASTSTLPAGEGPKGEAVVLPEVEPGLTAREQEA (SEQ ID NO:10)

[0750] 肽2C:GEAVVLPEVEPGLTAREQEA (SEQ ID NO:449)

[0751] 肽6B:ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDNRKEVLG (SEQ ID NO:440)

[0752] 肽6E:RNQSPVDQGATGASQGLLDNRKEVLG (SEQ ID NO:444)

[0753] 图13显示抗体1610以相似的结合联合性结合至肽2A和2C,但对于肽6变体,仅结合至肽6B,而不结合至肽6E。还通过生物层干涉术测量了抗体1610和B-B4对CD138肽片段的比较结合动力学。如图14A所示,抗体1610能够结合肽2A和6B两者。相反,抗体B-B4仅结合至肽2A,而不结合至肽6B(图14B)。

[0754] 实施例12:对于细胞表面CD138的结合的竞争

[0755] 以通常称为“表位鉴定(epitope binning)”的方法评估了与人骨髓瘤细胞系U266上表达的膜CD138结合的竞争性抗体。在该实施例中,在固定浓度的生物素化测试抗体与变化浓度的未标记竞争性抗体之间设定了与细胞表面抗原(此处为CD138)结合的抗体竞争。根据制造商的说明,使用EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-生物素化试剂盒(赛默飞世尔科学公司(Thermal Fisher Scientific),目录号21435)对抗体1610,B-B4和624进行化学生物素化。简言之,将重组单克隆抗体(100微克)在5倍摩尔过量的生物素试剂存在下于4℃孵育过夜。使用Amicon Ultra离心过滤器(30kDa MWC0),通过缓冲液交换到pH 7.4的PBS缓冲液中来去除过量的未结合的生物素。为了进行竞争分析,将连续稀释的未标记竞争性抗体与固定水平的生物素化测试抗体预混合。各混合物包含0.5μg/mL的生物素化抗体和变化量(0-40μg/mL)的竞争性抗体。将U266细胞以2-5E+4细胞/孔置于96孔微量滴定板中,用1X PBS洗涤一次,然后重悬于100μl抗体预混物中。同一抗体的未标记形式和生物素化形式之间的竞争被用作阳性测定对照(“自我竞争”)。细胞在抗体存在下于4℃孵育30分钟,洗涤,然后在4℃暴露于Alexa fluor 488标记的链霉亲和素30分钟。再次洗涤细胞,然后按照实施例6所述通过流式细胞术评估与生物素-抗体的结合。MAb 1610显示出部分(约50%)被B-B4抑制,没有被624抑制,并被1610自身完全阻断(图15A)。MAb 624显示没有被B-B4抑制,并且被1610完全阻断(图15B)。MAb B-B4显示没有被624抑制,但是被1610或B-B4本身完全阻断(图15C)。

[0756] 实施例13:抗体1610在基于报告物的细胞测定中显示有力的ADCC活性

[0757] 测试了抗体1610以去岩藻糖基化形式诱导ADCC的能力,并将其与抗体624和参考抗体B-B4的能力进行比较。简言之,各抗CD138抗体都是在基于CHO的Fut8-/-细胞系中产生的,以减少Fc岩藻糖基化。使用ADCC报告物生物测定试剂盒(Promega)测量每种抗体诱导的ADCC活性,该试剂盒利用JurKat T细胞作为效应细胞,其经工程改造以稳定表达高亲和性的人Fc γ RIIIIa (V/V 158)变体和驱动萤火虫萤光素酶表达的NFAT反应元件。CD138阳性的多发性骨髓瘤细胞系(U266)作为靶细胞。在图16中,抗体1610的去岩藻糖基化导致有力的ADCC活性,对于抗体624(其优先结合至膜近处区域),或参考抗体B-B4(其结合至远离膜近处区域的区域),未观察到有效的ADCC活性。这些数据表明,当去岩藻糖基化时,抗体1610以赋予有效ADCC活性的方式差异结合至CD138。

[0758] 实施例14:抗体1610的变体的产生和表征

[0759] 单克隆抗体1610经修饰以产生一系列变体(图17)。在一种情况下,通过将N28突变

为S或T而除去抗体1610的重链可变区的HCDR1中的N-连接的糖基化位点,以分别产生抗体2610和2710。抗体2610和2710保留了亲本抗体1610的CD138结合和ADCC诱导活性,如下所示,尽管该突变导致瞬时转染的HEK293细胞中的表达水平降低。抗体2610和2710的进一步突变(其中C60突变为Y(分别为抗体2810和2910))将表达恢复到与抗体1610相当的水平。不在意受理理论限制,设想C60Y突变也可改善重链和轻链配对。

[0760] 使用如上所述的测定法测试了抗体1610变体对CD138的结合性质。具体而言,抗体2510、2610和2810各自显示出与CD138(图18A),CD138肽2a(图18B)和CD138肽6(图18C)的胞外域的相似的剂量依赖性结合,如表3所示,当在ELISA分析中测试时。针对CD138胞外域,肽2a和肽6的每个抗体变体计算的EC50值示于图18D。

[0761] 如上所述产生抗体1610变体2510、2610、2710、2810和2910的去岩藻糖基化形式,然后测试其与其在细胞表面上表达CD138的U266细胞的结合。如图19A所示,与参考抗体B-B4相比,抗体1610及其变体均表现出对细胞表面CD138的更强结合。图19B中显示了在不同抗体浓度下各去岩藻糖基化抗体的代表性流式细胞图。然后如上所述测试去岩藻糖基化抗体变体诱导ADCC的能力。如图20所示,抗体1610及其所有变体能够以剂量依赖性方式在CD138+U266细胞中诱导ADCC,而抗体B-B4在这些细胞中基本上不诱导ADCC。

[0762] 还使用ELISA确定了抗体1610变体抗体2810结合至CD138肽片段的能力。简言之,抗体2810或B-B4捕获在ELISA板上,并测量不同浓度下的CD138肽结合。如图21所示,与抗体B-B4相比,抗体2810显示对肽6B的更强结合,而与抗体2810相比,抗体B-B4与肽2A的结合更强(不过抗体2810确实显示对肽2A的结合)。将抗体1610变体2810的结合动力学与参考抗体B-B4的结合动力学进行了比较。简言之,以50nM使用生物素化的肽(肽2A,2D,6B和6F;序列示于图22C中),并在链霉亲和素捕获生物传感器上捕获。然后将抗体在捕获的肽上以25nM至6.25nM的浓度运行。图22A-22B分别显示了在12.5nM下的抗体2810和B-B4的结合。这些数据证实抗体2810,像亲本抗体1610那样,结合至CD138的两个不同区域,如分别由肽2A和2D(中间区域)和肽6B和6F(膜近端区域)所代表。如前所述,抗体B-B4不结合至膜近处区域。

[0763] 通过引用纳入

[0764] 本文提到的所有出版物、专利和登记号在此通过引用全文纳入本文,如同每个单独的出版物或专利被明确单独指明通过引用纳入。

[0765] 等同形式

[0766] 尽管讨论了本发明的具体实施方式,但以上说明书仅为说明性而非限制性的。本领域的技术人员阅读了本说明书和下面权利要求后将清楚了解本发明的许多变化。本发明的全部范围应该通过参考所附权利要求书连同其等同物的全部范围,以及说明书连同此类变化来确定。

序列表

<110> 威特拉公司 (VISTERRA, INC.)

<120> CD138抗体分子及其用途

<130> P2029-7017W0

<140>

<141>

<150> 62/725,880

<151> 2018-08-31

<150> 62/566,936

<151> 2017-10-02

<160> 457

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 310

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 1

```

Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser
1           5           10           15
Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu
          20           25           30
Asp Gln Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly
          35           40           45
Ala Gly Ala Leu Gln Asp Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr Pro Ser Thr
          50           55           60
Trp Lys Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro
65           70           75           80
Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly
          85           90           95
Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro
          100          105          110
Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr
          115          120          125
Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Gln Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr
          130          135          140
Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly
145          150          155          160
His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His

```

	165		170		175
Thr Pro His	Thr Glu Asp Gly Gly	Pro Ser Ala	Thr Glu Arg	Ala Ala	
	180		185		190
Glu Asp Gly	Ala Ser Ser Gln Leu	Pro Ala Ala	Glu Gly Ser	Gly Glu	
	195		200		205
Gln Asp Phe	Thr Phe Glu Thr Ser	Gly Glu Asn Thr	Ala Val Val	Ala	
	210		215		220
Val Glu Pro	Asp Arg Arg Asn Gln Ser	Pro Val Asp	Gln Gly Ala	Thr	
225		230		235	240
Gly Ala Ser	Gln Gly Leu Leu Asp	Arg Lys Glu	Val Leu Gly	Gly Val	
	245		250		255
Ile Ala Gly	Gly Leu Val Gly Leu Ile	Phe Ala Val	Cys Leu Val	Gly	
	260		265		270
Phe Met Leu	Tyr Arg Met Lys Lys Lys	Asp Glu Gly	Ser Tyr Ser	Leu	
	275		280		285
Glu Glu Pro	Lys Gln Ala Asn Gly Gly	Ala Tyr Gln	Lys Pro Thr	Lys	
	290		295		300
Gln Glu Glu	Phe Tyr Ala				
305		310			
<210>	2				
<211>	310				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<221>	来源				
<223>	/注="人工序列描述：合成多肽"				
<400>	2				
Met Arg Arg	Ala Ala Leu Trp Leu Trp	Leu Cys Ala	Leu Ala Leu	Ser	
1		5		10	15
Leu Gln Pro	Ala Leu Pro Gln Ile Val	Ala Thr Asn	Leu Pro Pro	Glu	
	20		25		30
Asp Gln Asp	Gly Ser Gly Asp Asp	Ser Asp Asn Phe	Ser Gly Ser	Gly	
	35		40		45
Ala Gly Ala	Leu Gln Asp Ile Thr	Leu Ser Gln Gln	Thr Pro Ser	Thr	
	50		55		60
Trp Lys Asp	Thr Gln Leu Leu Thr	Ala Ile Pro	Thr Ser Pro	Glu Pro	
65		70		75	80
Thr Gly Leu	Glu Ala Thr Ala Ala	Ser Thr Ser	Thr Leu Pro	Ala Gly	

	85		90		95
Glu Gly Pro Lys	Glu Gly Glu Ala Val	Val Leu Pro Glu Val	Glu Pro		
100	105	110			
Gly Leu Thr Ala Arg	Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg	Pro Arg Glu Thr			
115	120	125			
Thr Gln Leu Pro Thr Thr	His Leu Ala Ser Thr Thr Thr	Ala Thr Thr			
130	135	140			
Ala Gln Glu Pro Ala Thr	Ser His Pro His Arg Asp Met	Gln Pro Gly			
145	150	155	160		
His His Glu Thr Ser Thr	Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp	Leu His			
165	170	175			
Thr Pro His Thr Glu Asp	Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg	Ala Ala			
180	185	190			
Glu Asp Gly Ala Ser Ser	Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser	Gly Glu			
195	200	205			
Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr	Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val	Ala			
210	215	220			
Val Glu Pro Asp Arg Arg	Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly	Ala Thr			
225	230	235	240		
Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu	Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly Gly	Val			
245	250	255			
Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu	Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly				
260	265	270			
Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys	Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu				
275	280	285			
Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly	Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys				
290	295	300			
Gln Glu Glu Phe Tyr Ala					
305	310				
<210> 3					
<211> 310					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<221> 来源					
<223> /注="人工序列描述：合成					
多肽"					
<400> 3					
Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser					

1	5	10	15
Leu Gln Pro Ala	Leu Pro Gln Ile	Val Ala Thr Asn	Leu Pro Pro Glu
20	25	30	
Asp Gln Asp Gly	Ser Gly Asp Asp	Ser Asp Asn Phe	Ser Gly Ser Gly
35	40	45	
Ala Gly Ala Leu	Gln Asp Ile Thr	Leu Ser Gln Gln	Thr Pro Ser Thr
50	55	60	
Trp Lys Asp Thr	Gln Leu Leu Thr	Ala Ile Pro Met	Ser Pro Glu Pro
65	70	75	80
Thr Gly Leu Glu	Ala Thr Ala Ala	Ser Thr Ser Thr	Leu Pro Ala Gly
85	90	95	
Glu Gly Pro Lys	Glu Gly Glu Ala	Val Val Leu Pro	Glu Val Glu Pro
100	105	110	
Gly Leu Thr Ala	Arg Glu Gln Glu	Ala Thr Pro Arg	Pro Arg Glu Thr
115	120	125	
Thr Gln Leu Pro	Thr Thr His Gln	Ala Ser Thr Thr	Thr Ala Thr Thr
130	135	140	
Ala Gln Glu Pro	Ala Thr Ser His	Pro His Arg Asp	Met Gln Pro Gly
145	150	155	160
His His Glu Thr	Ser Thr Pro Ala	Gly Pro Ser Gln	Ala Asp Leu His
165	170	175	
Thr Pro His Thr	Glu Asp Gly Gly	Pro Ser Ala Thr	Glu Arg Ala Ala
180	185	190	
Glu Asp Gly Ala	Ser Ser Gln Leu	Pro Ala Ala Glu	Gly Ser Gly Glu
195	200	205	
Gln Asp Phe Thr	Phe Glu Thr Ser	Gly Glu Asn Thr	Ala Val Val Ala
210	215	220	
Val Glu Pro Asp	Arg Arg Asn Gln	Ser Pro Val Asp	Gln Gly Ala Thr
225	230	235	240
Gly Ala Ser Gln	Gly Leu Leu Asp	Arg Lys Glu Val	Leu Gly Gly Val
245	250	255	
Ile Ala Gly Gly	Leu Val Gly Leu	Ile Phe Ala Val	Cys Leu Val Gly
260	265	270	
Phe Met Leu Tyr	Arg Met Lys Lys	Lys Asp Glu Gly	Ser Tyr Ser Leu
275	280	285	
Glu Glu Pro Lys	Gln Ala Asn Gly	Gly Ala Tyr Gln	Lys Pro Thr Lys
290	295	300	
Gln Glu Glu Phe	Tyr Ala		
305	310		

<210> 4

<211> 933

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 4

```

atgaggcgcg cggcgctctg gctctggctg tgcgcgctgg cgctgagcct gcagccggcc 60
ctgccgcaaa ttgtggctac taatttgccc cctgaagatc aagatggctc tggggatgac 120
tctgacaact tctccggtc aggtgcaggt gctttgcaag atatcacctt gtcacagcag 180
acccccctcca cttggaagga cacgcagctc ctgacggcta ttcccacgtc tccagaacct 240
accggcctgg aggctacagc tgcctccacc tccacctgc cggctggaga ggggcccagg 300
gaggagagg ctgtagtcct gccagaagtg gagcctggcc tcaccgccc ggagcaggag 360
gccaccccc gaccagggga gaccacacag ctcccgacca ctcatcaggc ctcaacgacc 420
acagccacca cggcccagga gcccgccacc tcccacccc acaggacat gcagcctggc 480
caccatgaga cctcaacccc tgcaggacc agccaagctg accttcacac tccccacaca 540
gaggatggag gtcttctgc caccgagagg gctgctgagg atggagcctc cagtcagctc 600
ccagcagcag agggctctgg ggagcaggac ttcaccttg aaacctcggg ggagaatacg 660
gctgtagtgg ccgtggagcc tgaccgccgg aaccagtccc cagtggatca gggggccacg 720
ggggcctcac agggcctcct ggacaggaaa gagtgctgg gaggggtcat tgccggaggc 780
ctcgtggggc tcatcttgc tgtgtgcctg gtgggtttca tgctgtaccg catgaagaag 840
aaggacgaag gcagctactc cttggaggag ccgaaacaag ccaacggcgg ggcctaccag 900
aagccacca aacaggagga attctatgcc tga 933

```

<210> 5

<211> 933

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 5

```

atgaggcgcg cggcgctctg gctctggctg tgcgcgctgg cgctgagcct gcagccggcc 60
ctgccgcaaa ttgtggctac taatttgccc cctgaagatc aagatggctc tggggatgac 120
tctgacaact tctccggtc aggtgcaggt gctttgcaag atatcacctt gtcacagcag 180
acccccctcca cttggaagga cacgcagctc ctgacggcta ttcccacgtc tccagaacct 240
accggcctgg aggctacagc tgcctccacc tccacctgc cggctggaga ggggcccagg 300
gaggagagg ctgtagtcct gccagaagtg gagcctggcc tcaccgccc ggagcaggag 360
gccaccccc gaccagggga gaccacacag ctcccgacca ctcatcaggc ctcaacgacc 420
acagccacca cggcccagga gcccgccacc tcccacccc acaggacat gcagcctggc 480
caccatgaga cctcaacccc tgcaggacc agccaagctg accttcacac tccccacaca 540
gaggatggag gtcttctgc caccgagagg gctgctgagg atggagcctc cagtcagctc 600
ccagcagcag agggctctgg ggagcaggac ttcaccttg aaacctcggg ggagaatacg 660
gctgtagtgg ccgtggagcc tgaccgccgg aaccagtccc cagtggatca gggggccacg 720
ggggcctcac agggcctcct ggacaggaaa gagtgctgg gaggggtcat tgccggaggc 780

```

ctcgtggggc tcatctttgc tgtgtgcctg gtgggtttca tgctgtaccg catgaagaag 840
 aaggacgaag gcagctactc cttggaggag ccgaaacaag ccaacggcgg ggcctaccag 900
 aagccccacca aacaggagga attctatgcc tga 933

<210> 6

<211> 311

<212> PRT

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<400> 6

Met	Arg	Arg	Ala	Ala	Leu	Trp	Leu	Trp	Leu	Cys	Ala	Leu	Ala	Leu	Arg
1				5					10					15	
Leu	Gln	Pro	Ala	Leu	Pro	Gln	Ile	Val	Ala	Val	Asn	Val	Pro	Pro	Glu
			20					25					30		
Asp	Gln	Asp	Gly	Ser	Gly	Asp	Asp	Ser	Asp	Asn	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly
		35					40				45				
Thr	Gly	Ala	Leu	Pro	Asp	Thr	Leu	Ser	Arg	Gln	Thr	Pro	Ser	Thr	Trp
	50					55				60					
Lys	Asp	Val	Trp	Leu	Leu	Thr	Ala	Thr	Pro	Thr	Ala	Pro	Glu	Pro	Thr
65				70					75					80	
Ser	Ser	Asn	Thr	Glu	Thr	Ala	Phe	Thr	Ser	Val	Leu	Pro	Ala	Gly	Glu
			85						90					95	
Lys	Pro	Glu	Glu	Gly	Glu	Pro	Val	Leu	His	Val	Glu	Ala	Glu	Pro	Gly
		100					105					110			
Phe	Thr	Ala	Arg	Asp	Lys	Glu	Lys	Glu	Val	Thr	Thr	Arg	Pro	Arg	Glu
	115					120						125			
Thr	Val	Gln	Leu	Pro	Ile	Thr	Gln	Arg	Ala	Ser	Thr	Val	Arg	Val	Thr
	130					135					140				
Thr	Ala	Gln	Ala	Ala	Val	Thr	Ser	His	Pro	His	Gly	Gly	Met	Gln	Pro
145				150					155					160	
Gly	Leu	His	Glu	Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Ala	Pro	Gly	Gln	Pro	Asp	His
			165						170				175		
Gln	Pro	Pro	Arg	Val	Glu	Gly	Gly	Gly	Thr	Ser	Val	Ile	Lys	Glu	Val
		180					185					190			
Val	Glu	Asp	Gly	Thr	Ala	Asn	Gln	Leu	Pro	Ala	Gly	Glu	Gly	Ser	Gly
	195						200					205			
Glu	Gln	Asp	Phe	Thr	Phe	Glu	Thr	Ser	Gly	Glu	Asn	Thr	Ala	Val	Ala
	210					215					220				
Ala	Val	Glu	Pro	Gly	Leu	Arg	Asn	Gln	Pro	Pro	Val	Asp	Glu	Gly	Ala
225				230					235					240	
Thr	Gly	Ala	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Arg	Lys	Glu	Val	Leu	Gly	Gly

	245		250		255										
Val	Ile	Ala	Gly	Gly	Leu	Val	Gly	Leu	Ile	Phe	Ala	Val	Cys	Leu	Val
	260		265		270										
Ala	Phe	Met	Leu	Tyr	Arg	Met	Lys	Lys	Lys	Asp	Glu	Gly	Ser	Tyr	Ser
	275		280		285										
Leu	Glu	Glu	Pro	Lys	Gln	Ala	Asn	Gly	Gly	Ala	Tyr	Gln	Lys	Pro	Thr
	290		295		300										
Lys	Gln	Glu	Glu	Phe	Tyr	Ala									
305					310										

<210> 7

<211> 936

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 7

```

atgagacgcg cggcgctctg gctctggctc tgcgcgctgg cgctgcgcct gcagcctgcc 60
ctcccgcaaa ttgtggctgt aaatgttcct cctgaagatc aggatggctc tggggatgac 120
tctgacaact tctctggctc tggcacaggt gctttgccag atactttgtc acggcagaca 180
ccttccactt ggaaggacgt gtggctgttg acagccacgc ccacagctcc agagcccacc 240
agcagcaaca ccgagactgc ttttacctct gtcttgccag ccggagagaa gcccaggagg 300
ggagagcctg tgctccatgt agaagcagag cctggcttca ctgctcggga caaggaaaag 360
gaggtcacca ccaggcccag ggagaccgtg cagctcccca tcaccaacg ggcctcaaca 420
gtcagagtca ccacagccca ggcagctgtc acatctcatc cgcacggggg catgcaacct 480
ggcctccatg agacctcggc tcccacagca cctgggtcaac ctgaccatca gcctccacgt 540
gtggagggtg gcggcacttc tgtcatcaaa gaggttgctg aggatggaac tgccaatcag 600
cttcccgtag gagagggtc tggagaacaa gacttcacct ttgaaacatc tggggagaac 660
acagctgtgg ctgccgtaga gcccggcctg cggaatcagc ccccggtgga cgaaggagcc 720
acaggtgctt ctcagagcct tttggacagg aaggaagtgc tgggaggtgt cattgccgga 780
ggcctagtgg gcctcatctt tgctgtgtgc ctggtggctt tcatgctgta ccgatgaag 840
aagaaggacg aaggcagcta ctccttgtag gagcccaaac aagccaatgg cggcgcctac 900
cagaaaccca ccaagcagga ggagttctac gcctga 936

```

<210> 8

<211> 39

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 8

Gln	Ile	Val	Ala	Thr	Asn	Leu	Pro	Pro	Glu	Asp	Gln	Asp	Gly	Ser	Gly
1			5				10						15		
Asp	Asp	Ser	Asp	Asn	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	Gly	Ala	Leu	Gln	Asp
			20				25						30		

Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr

35

<210> 9

<211> 45

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 9

Ala Leu Gln Asp Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr Pro Ser Thr Trp Lys

1 5 10 15

Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro Thr Gly

20 25 30

Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala

35 40 45

<210> 10

<211> 34

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 10

Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu

1 5 10 15

Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln

20 25 30

Glu Ala

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 11

Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly Glu Gly Pro Lys Glu Gly

1 5 10 15

<210> 12

<211> 40

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 12

Glu Pro Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg

1 5 10 15

Glu Thr Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Gln Ala Ser Thr Thr Thr Ala

20 25 30

Thr Thr Ala Gln Glu Pro Ala Thr
35 40

<210> 13

<211> 35

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 13

Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly His
1 5 10 15

His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His Thr
20 25 30

Pro His Thr
35

<210> 14

<211> 75

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 14

His Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala
1 5 10 15

Ala Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly
20 25 30

Glu Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val
35 40 45

Ala Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala
50 55 60

Thr Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys
65 70 75

<210> 15

<211> 39

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 15

His Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala
1 5 10 15

Ala Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly
20 25 30

Glu Gln Asp Phe Thr Phe Glu
35

<210> 16

<211> 41

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 16

Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala Val
1 5 10 15
Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr Gly
 20 25 30
Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys
 35 40

<210> 17

<211> 26

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 17

Thr Ala Val Val Ala Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val
1 5 10 15
Asp Gln Gly Ala Thr Gly Ala Ser Gln Gly
 20 25

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 18

Asp Phe Thr Phe
1

<210> 19

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 19

Phe Thr Phe Glu
1

<210> 20

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 20

Thr Phe Glu Thr

1

<210> 21

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 21

Phe Glu Thr Ser

1

<210> 22

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 22

Glu Thr Ser Gly

1

<210> 23

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 23

Thr Ser Gly Glu

1

<210> 24

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 24

Ser Gly Glu Asn

1

<210> 25

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 25

Gly Glu Asn Thr

1

<210> 26

<211> 4

<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 26
Glu Asn Thr Ala
1
<210> 27
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 27
Asn Thr Ala Val
1
<210> 28
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 28
Thr Ala Val Val
1
<210> 29
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 29
Ala Val Val Ala
1
<210> 30
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 30
Val Val Ala Val
1
<210> 31
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 31
Val Ala Val Glu

1
<210> 32
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 32
Ala Val Glu Pro

1
<210> 33
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 33
Val Glu Pro Asp

1
<210> 34
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 34
Glu Pro Asp Arg

1
<210> 35
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 35
Pro Asp Arg Arg

1
<210> 36
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 36
Asp Arg Arg Asn

1
<210> 37
<211> 4
<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 37

Arg Arg Asn Gln

1

<210> 38

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 38

Arg Asn Gln Ser

1

<210> 39

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 39

Asn Gln Ser Pro

1

<210> 40

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 40

Gln Ser Pro Val

1

<210> 41

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 41

Ser Pro Val Asp

1

<210> 42

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 42

Pro Val Asp Gln

1

<210> 43
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 43
Val Asp Gln Gly
1
<210> 44
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 44
Asp Gln Gly Ala
1
<210> 45
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 45
Gln Gly Ala Thr
1
<210> 46
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 46
Gly Ala Thr Gly
1
<210> 47
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 47
Ala Thr Gly Ala
1
<210> 48
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 48
Thr Gly Ala Ser
1
<210> 49
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 49
Gly Ala Ser Gln
1
<210> 50
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 50
Ala Ser Gln Gly
1
<210> 51
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 51
Ser Gln Gly Leu
1
<210> 52
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 52
Gln Gly Leu Leu
1
<210> 53
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 53
Gly Leu Leu Asp
1
<210> 54

<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 54
Leu Leu Asp Arg
1
<210> 55
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 55
Leu Asp Arg Lys
1
<210> 56
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 56
Asp Phe Thr Phe Glu
1 5
<210> 57
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 57
Phe Thr Phe Glu Thr
1 5
<210> 58
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 58
Thr Phe Glu Thr Ser
1 5
<210> 59
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 59

Phe Glu Thr Ser Gly

1 5

<210> 60

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 60

Glu Thr Ser Gly Glu

1 5

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 61

Thr Ser Gly Glu Asn

1 5

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 62

Ser Gly Glu Asn Thr

1 5

<210> 63

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 63

Gly Glu Asn Thr Ala

1 5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 64

Glu Asn Thr Ala Val

1 5

<210> 65

<211> 5

<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 65
Asn Thr Ala Val Val
1 5
<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 66
Thr Ala Val Val Ala
1 5
<210> 67
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 67
Ala Val Val Ala Val
1 5
<210> 68
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 68
Val Val Ala Val Glu
1 5
<210> 69
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 69
Val Ala Val Glu Pro
1 5
<210> 70
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 70
Ala Val Glu Pro Asp

1 5
<210> 71
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 71
Val Glu Pro Asp Arg
1 5
<210> 72
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 72
Glu Pro Asp Arg Arg
1 5
<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 73
Pro Asp Arg Arg Asn
1 5
<210> 74
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 74
Asp Arg Arg Asn Gln
1 5
<210> 75
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 75
Arg Arg Asn Gln Ser
1 5
<210> 76
<211> 5
<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 76

Arg Asn Gln Ser Pro

1 5

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 77

Asn Gln Ser Pro Val

1 5

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 78

Gln Ser Pro Val Asp

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 79

Ser Pro Val Asp Gln

1 5

<210> 80

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 80

Pro Val Asp Gln Gly

1 5

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 81

Val Asp Gln Gly Ala

1 5

<210> 82
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 82
Asp Gln Gly Ala Thr
1 5
<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 83
Gln Gly Ala Thr Gly
1 5
<210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 84
Gly Ala Thr Gly Ala
1 5
<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 85
Ala Thr Gly Ala Ser
1 5
<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 86
Thr Gly Ala Ser Gln
1 5
<210> 87
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 87
Gly Ala Ser Gln Gly
1 5
<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 88
Ala Ser Gln Gly Leu
1 5
<210> 89
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 89
Ser Gln Gly Leu Leu
1 5
<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 90
Gln Gly Leu Leu Asp
1 5
<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 91
Gly Leu Leu Asp Arg
1 5
<210> 92
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 92
Leu Leu Asp Arg Lys
1 5
<210> 93

<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 93
Asp Phe Thr Phe Glu Thr
1 5
<210> 94
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 94
Phe Thr Phe Glu Thr Ser
1 5
<210> 95
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 95
Thr Phe Glu Thr Ser Gly
1 5
<210> 96
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 96
Phe Glu Thr Ser Gly Glu
1 5
<210> 97
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 97
Glu Thr Ser Gly Glu Asn
1 5
<210> 98
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 98

Thr Ser Gly Glu Asn Thr

1 5

<210> 99

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 99

Ser Gly Glu Asn Thr Ala

1 5

<210> 100

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 100

Gly Glu Asn Thr Ala Val

1 5

<210> 101

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 101

Glu Asn Thr Ala Val Val

1 5

<210> 102

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 102

Asn Thr Ala Val Val Ala

1 5

<210> 103

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 103

Thr Ala Val Val Ala Val

1 5

<210> 104

<211> 6

<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 104
Ala Val Val Ala Val Glu
1 5
<210> 105
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 105
Val Val Ala Val Glu Pro
1 5
<210> 106
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 106
Val Ala Val Glu Pro Asp
1 5
<210> 107
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 107
Ala Val Glu Pro Asp Arg
1 5
<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 108
Val Glu Pro Asp Arg Arg
1 5
<210> 109
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 109
Glu Pro Asp Arg Arg Asn

1 5
<210> 110
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 110
Pro Asp Arg Arg Asn Gln
1 5
<210> 111
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 111
Asp Arg Arg Asn Gln Ser
1 5
<210> 112
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 112
Arg Arg Asn Gln Ser Pro
1 5
<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 113
Arg Asn Gln Ser Pro Val
1 5
<210> 114
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 114
Asn Gln Ser Pro Val Asp
1 5
<210> 115
<211> 6
<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 115

Gln Ser Pro Val Asp Gln

1 5

<210> 116

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 116

Ser Pro Val Asp Gln Gly

1 5

<210> 117

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 117

Pro Val Asp Gln Gly Ala

1 5

<210> 118

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 118

Val Asp Gln Gly Ala Thr

1 5

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 119

Asp Gln Gly Ala Thr Gly

1 5

<210> 120

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 120

Gln Gly Ala Thr Gly Ala

1 5

<210> 121
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 121
Gly Ala Thr Gly Ala Ser
1 5
<210> 122
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 122
Ala Thr Gly Ala Ser Gln
1 5
<210> 123
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 123
Thr Gly Ala Ser Gln Gly
1 5
<210> 124
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 124
Gly Ala Ser Gln Gly Leu
1 5
<210> 125
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 125
Ala Ser Gln Gly Leu Leu
1 5
<210> 126
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 126
Ser Gln Gly Leu Leu Asp
1 5
<210> 127
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 127
Gln Gly Leu Leu Asp Arg
1 5
<210> 128
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 128
Gly Leu Leu Asp Arg Lys
1 5
<210> 129
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 129
His Thr Pro His
1
<210> 130
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 130
Thr Pro His Thr
1
<210> 131
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 131
Pro His Thr Glu
1
<210> 132

<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 132
His Thr Glu Asp
1
<210> 133
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 133
Thr Glu Asp Gly
1
<210> 134
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 134
Glu Asp Gly Gly
1
<210> 135
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 135
Asp Gly Gly Pro
1
<210> 136
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 136
Gly Gly Pro Ser
1
<210> 137
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 137

Gly Pro Ser Ala

1

<210> 138

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 138

Pro Ser Ala Thr

1

<210> 139

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 139

Ser Ala Thr Glu

1

<210> 140

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 140

Ala Thr Glu Arg

1

<210> 141

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 141

Thr Glu Arg Ala

1

<210> 142

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 142

Glu Arg Ala Ala

1

<210> 143

<211> 4

<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 143
Arg Ala Ala Glu
1
<210> 144
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 144
Ala Ala Glu Asp
1
<210> 145
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 145
Ala Glu Asp Gly
1
<210> 146
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 146
Glu Asp Gly Ala
1
<210> 147
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 147
Asp Gly Ala Ser
1
<210> 148
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 148
Gly Ala Ser Ser

1
<210> 149
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 149
Ala Ser Ser Gln
1
<210> 150
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 150
Ser Ser Gln Leu
1
<210> 151
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 151
Ser Gln Leu Pro
1
<210> 152
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 152
Gln Leu Pro Ala
1
<210> 153
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 153
Leu Pro Ala Ala
1
<210> 154
<211> 4
<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 154

Pro Ala Ala Glu

1

<210> 155

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 155

Ala Ala Glu Gly

1

<210> 156

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 156

Ala Glu Gly Ser

1

<210> 157

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 157

Glu Gly Ser Gly

1

<210> 158

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 158

Gly Ser Gly Glu

1

<210> 159

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 159

Ser Gly Glu Gln

1

<210> 160
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 160
Gly Glu Gln Asp
1
<210> 161
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 161
Glu Gln Asp Phe
1
<210> 162
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 162
Gln Asp Phe Thr
1
<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 163
His Thr Pro His Thr
1 5
<210> 164
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 164
Thr Pro His Thr Glu
1 5
<210> 165
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 165
Pro His Thr Glu Asp
1 5
<210> 166
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 166
His Thr Glu Asp Gly
1 5
<210> 167
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 167
Thr Glu Asp Gly Gly
1 5
<210> 168
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 168
Glu Asp Gly Gly Pro
1 5
<210> 169
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 169
Asp Gly Gly Pro Ser
1 5
<210> 170
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 170
Gly Gly Pro Ser Ala
1 5
<210> 171

<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 171
Gly Pro Ser Ala Thr
1 5
<210> 172
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 172
Pro Ser Ala Thr Glu
1 5
<210> 173
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 173
Ser Ala Thr Glu Arg
1 5
<210> 174
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 174
Ala Thr Glu Arg Ala
1 5
<210> 175
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 175
Thr Glu Arg Ala Ala
1 5
<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 176

Glu Arg Ala Ala Glu

1 5

<210> 177

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 177

Arg Ala Ala Glu Asp

1 5

<210> 178

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 178

Ala Ala Glu Asp Gly

1 5

<210> 179

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 179

Ala Glu Asp Gly Ala

1 5

<210> 180

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 180

Glu Asp Gly Ala Ser

1 5

<210> 181

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 181

Asp Gly Ala Ser Ser

1 5

<210> 182

<211> 5

<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 182
Gly Ala Ser Ser Gln
1 5
<210> 183
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 183
Ala Ser Ser Gln Leu
1 5
<210> 184
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 184
Ser Ser Gln Leu Pro
1 5
<210> 185
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 185
Ser Gln Leu Pro Ala
1 5
<210> 186
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 186
Gln Leu Pro Ala Ala
1 5
<210> 187
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 187
Leu Pro Ala Ala Glu

1 5
<210> 188
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 188
Pro Ala Ala Glu Gly
1 5
<210> 189
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 189
Ala Ala Glu Gly Ser
1 5
<210> 190
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 190
Ala Glu Gly Ser Gly
1 5
<210> 191
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 191
Glu Gly Ser Gly Glu
1 5
<210> 192
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 192
Gly Ser Gly Glu Gln
1 5
<210> 193
<211> 5
<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 193

Ser Gly Glu Gln Asp

1 5

<210> 194

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 194

Gly Glu Gln Asp Phe

1 5

<210> 195

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 195

Glu Gln Asp Phe Thr

1 5

<210> 196

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 196

Gln Asp Phe Thr Phe

1 5

<210> 197

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 197

His Thr Pro His Thr Glu

1 5

<210> 198

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 198

Thr Pro His Thr Glu Asp

1 5

<210> 199
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 199
Pro His Thr Glu Asp Gly
1 5
<210> 200
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 200
His Thr Glu Asp Gly Gly
1 5
<210> 201
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 201
Thr Glu Asp Gly Gly Pro
1 5
<210> 202
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 202
Glu Asp Gly Gly Pro Ser
1 5
<210> 203
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 203
Asp Gly Gly Pro Ser Ala
1 5
<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 204
Gly Gly Pro Ser Ala Thr
1 5
<210> 205
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 205
Gly Pro Ser Ala Thr Glu
1 5
<210> 206
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 206
Pro Ser Ala Thr Glu Arg
1 5
<210> 207
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 207
Ser Ala Thr Glu Arg Ala
1 5
<210> 208
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 208
Ala Thr Glu Arg Ala Ala
1 5
<210> 209
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 209
Thr Glu Arg Ala Ala Glu
1 5
<210> 210

<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 210
Glu Arg Ala Ala Glu Asp
1 5
<210> 211
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 211
Arg Ala Ala Glu Asp Gly
1 5
<210> 212
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 212
Ala Ala Glu Asp Gly Ala
1 5
<210> 213
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 213
Ala Glu Asp Gly Ala Ser
1 5
<210> 214
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 214
Glu Asp Gly Ala Ser Ser
1 5
<210> 215
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 215

Asp Gly Ala Ser Ser Gln

1 5

<210> 216

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 216

Gly Ala Ser Ser Gln Leu

1 5

<210> 217

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 217

Ala Ser Ser Gln Leu Pro

1 5

<210> 218

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 218

Ser Ser Gln Leu Pro Ala

1 5

<210> 219

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 219

Ser Gln Leu Pro Ala Ala

1 5

<210> 220

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 220

Gln Leu Pro Ala Ala Glu

1 5

<210> 221

<211> 6

<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 221
Leu Pro Ala Ala Glu Gly
1 5
<210> 222
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 222
Pro Ala Ala Glu Gly Ser
1 5
<210> 223
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 223
Ala Ala Glu Gly Ser Gly
1 5
<210> 224
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 224
Ala Glu Gly Ser Gly Glu
1 5
<210> 225
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 225
Glu Gly Ser Gly Glu Gln
1 5
<210> 226
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 226
Gly Ser Gly Glu Gln Asp

1 5
<210> 227
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 227
Ser Gly Glu Gln Asp Phe
1 5
<210> 228
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 228
Gly Glu Gln Asp Phe Thr
1 5
<210> 229
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 229
Glu Gln Asp Phe Thr Phe
1 5
<210> 230
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 230
Gln Asp Phe Thr Phe Glu
1 5
<210> 231
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 231
Ala Ser Thr Ser
1
<210> 232
<211> 4
<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 232

Ser Thr Ser Thr

1

<210> 233

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 233

Thr Ser Thr Leu

1

<210> 234

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 234

Ser Thr Leu Pro

1

<210> 235

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 235

Thr Leu Pro Ala

1

<210> 236

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 236

Leu Pro Ala Gly

1

<210> 237

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 237

Pro Ala Gly Glu

1

<210> 238
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 238
Ala Gly Glu Gly
1
<210> 239
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 239
Gly Glu Gly Pro
1
<210> 240
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 240
Glu Gly Pro Lys
1
<210> 241
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 241
Gly Pro Lys Glu
1
<210> 242
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 242
Pro Lys Glu Gly
1
<210> 243
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 243
Lys Glu Gly Glu
1
<210> 244
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 244
Glu Gly Glu Ala
1
<210> 245
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 245
Gly Glu Ala Val
1
<210> 246
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 246
Glu Ala Val Val
1
<210> 247
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 247
Ala Val Val Leu
1
<210> 248
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 248
Val Val Leu Pro
1
<210> 249

<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 249
Val Leu Pro Glu
1
<210> 250
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 250
Leu Pro Glu Val
1
<210> 251
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 251
Pro Glu Val Glu
1
<210> 252
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 252
Glu Val Glu Pro
1
<210> 253
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 253
Val Glu Pro Gly
1
<210> 254
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 254

Glu Pro Gly Leu

1

<210> 255

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 255

Pro Gly Leu Thr

1

<210> 256

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 256

Gly Leu Thr Ala

1

<210> 257

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 257

Leu Thr Ala Arg

1

<210> 258

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 258

Thr Ala Arg Glu

1

<210> 259

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 259

Ala Arg Glu Gln

1

<210> 260

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 260

Arg Glu Gln Glu

1

<210> 261

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 261

Glu Gln Glu Ala

1

<210> 262

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 262

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Glu Thr Ser Gly Phe Ser Phe Thr Ala His

20 25 30

His Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Asn Thr Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Thr Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Tyr Ser Asn Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ala

<210> 263

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 263

Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Gly
1				5				10						15	
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Tyr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Gly
			20					25						30	
Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Leu	Leu	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
			35					40						45	
Pro	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro
			50					55						60	
Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65					70					75					80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Trp	Gln	Gly
					85					90					95
Thr	His	Phe	Pro	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
					100					105					110

<210> 264

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 264

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1					5					10				15	
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ile	Thr	Tyr
			20						25					30	
Trp	Met	Asn	Trp	Ile	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35						40					45	
Gly	Arg	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Thr	Gln	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
			50						55					60	
Lys	Thr	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80

Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Thr Glu Gly Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ala
 115

<210> 265

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
 多肽"

<400> 265

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 266

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
 多肽"

<400> 266

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe			
20	25	30	
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Glu Ile Tyr Pro Ser Ser Gly Val Thr Asn Tyr Asn Glu Arg Phe			
50	55	60	
Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys			
85	90	95	
Thr Pro Asn Tyr Tyr Tyr Asp Gly Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
100	105	110	
Val Thr Val Ser Ala			
115			

<210> 267

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 267

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly			
1	5	10	15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser His Ser Leu Leu Tyr Thr			
20	25	30	
Asn Gly Glu Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser			
85	90	95	
Thr His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 268

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 268

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Thr	Arg	Tyr
			20				25						30		
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40						45			
Gly	Arg	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Ser	Gln	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55				60					
Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70					75					80	
Ile	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Gly	Arg	Ser	Thr	Glu	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
		100						105					110		
Val	Ser	Ala													
		115													

<210> 269

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 269

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ile	Thr	Tyr
			20				25						30		
Trp	Met	Asn	Trp	Ile	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40						45			

Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Ala Thr Gln Tyr Asp Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Thr Glu Gly Ala His Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ala
 115

<210> 270

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 270

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Gly Tyr Thr Gln Asn Phe
 50 55 60
 Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly His Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 271

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 271

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Leu	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25						30	
Trp	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35				40							45	
Gly	Arg	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Asn	Phe
			50				55							60	
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Ile	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95
Ala	Thr	Gly	Phe	Ser	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
			100						105						110

Ala

<210> 272

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 272

Gln	Val	Gln	Val	Gln	Val	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25						30	
Trp	Met	His	Trp	Met	Lys	Lys	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35				40							45	
Gly	Arg	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Asn	Phe
			50				55							60	
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Thr Gly Phe Ser Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110

Ala

<210> 273

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
 多肽"

<400> 273

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Glu Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Thr
 85 90 95
 Thr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
 100 105 110

<210> 274

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
 多肽"

<400> 274

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Ile Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Pro Ile Ser Thr Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 275

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
 多肽"

<400> 275

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Glu Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ala
 85 90 95
 Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 276

<211> 113

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Gly Phe Ser Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile Thr Val Ser
 100 105 110

Ala

<210> 278

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
 多肽"

<400> 278

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Glu Ser
 35 40 45
 Pro Glu Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Met Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe His Gly His Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Met Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Met Gly Gly Gly Gly Leu Gly Asn Tyr Tyr Cys Leu Pro Arg
 85 90 95
 Thr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 279

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
 多肽"

<400> 279

Gln Val Gln Leu Gln Leu Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Gly Phe Ser Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110

Ala

<210> 280

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 280

Asp Val Val Met Thr Pro Thr Ser Leu His Leu Leu Val Thr Ile Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Gly Phe Leu Phe Cys Lys Ser Ser Gln Asn Leu Leu Tyr Asn
 20 25 30
 Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Lys Trp Leu Leu Pro Glu Pro Gly Ala Phe
 35 40 45
 Ser Lys Val Leu Ile Tyr Leu Val Phe Lys Met Gly Phe Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe His Gly His Gly Ser Gly Thr Asp Phe Pro Met Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Met Gly Gly Gly Gly Leu Gly Gly Tyr Leu Cys Leu Pro Ser
 85 90 95
 Thr Pro Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 281

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 281

Gln	Ile	His	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5				10					15		
Thr	Val	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20				25					30			
Gly	Met	Ser	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Lys	Trp	Met
		35				40					45				
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe
	50				55				60						
Lys	Gly	Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70				75						80	
Leu	Gln	Ile	Asn	Asn	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys
			85				90					95			
Thr	Arg	Glu	Gly	Ser	Thr	Met	Val	Thr	Arg	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp
		100					105					110			
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser						
		115				120									

<210> 282

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 282

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Ser	Val	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser
		20				25					30				
Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Phe	Leu	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
		35				40					45				

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr His Cys Met Gln His
 85 90 95
 Leu Glu Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 283

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
 多肽"

<400> 283

Gln Val Gln Leu Gln Leu Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ala Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Gly Phe Ser Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110

Ala

<210> 284

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成

多肽”

<400> 284

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	His	Lys	Phe	Met	Ser	Thr	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Thr	Thr
			20					25					30		
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
			35				40					45			
Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly
			50			55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala
65					70					75				80	
Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Tyr	Ser	Thr	Arg	Pro
				85				90						95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 285

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=“人工序列描述：合成

多肽”

<400> 285

Gln	Ile	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	Ser	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Lys	Trp	Met
			35				40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe
			50			55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Ile	Asn	Asn	Leu	Lys	Asn	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys
			85					90						95	
Ala	Arg	Glu	Gly	Ser	Thr	Met	Val	Thr	Arg	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp
			100					105						110	

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 286

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 286

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Ser	Val	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser
			20					25					30		
Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Phe	Leu	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
			35				40					45			
Pro	Gln	Val	Leu	Ile	Tyr	Arg	Met	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
			50			55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ala	Phe	Thr	Leu	Arg	Ile
65				70					75					80	
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	His
			85						90				95		
Leu	Glu	Ser	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

<210> 287

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 287

Gln	Ile	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	Ser	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Lys	Trp	Met

35	40	45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser	Gly Val Pro Thr Tyr	Ala Asp Asp Phe
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser	Leu Glu Thr Ser	Ala Ser Thr Ala Tyr
65	70	75
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys	Asn Glu Asp Thr	Ala Thr Phe Phe Cys
85	90	95
Ala Arg Glu Gly Ser Thr Met	Val Thr Arg Tyr Tyr	Phe Asp Tyr Trp
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr	Val Ser Ser	
115	120	

<210> 288

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 288

Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala	Pro Ser Val Pro Val Thr Pro Gly
1	5 10 15
Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg	Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20	25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp	Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35	40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met	Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50	55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser	Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile
65	70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val	Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85	90 95
Leu Glu Tyr Pro Ser Thr Phe Gly	Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100	105 110

<210> 289

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 289

Gln	Val	Gln	Val	Gln	Leu	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	His	Trp	Val	Lys	Lys	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Arg	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Asn	Phe
	50					55				60					
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90				95		
Ser	Thr	Gly	Phe	Ser	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
		100						105					110		

Ala

<210> 290

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 290

Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Leu	Ser	Val	Thr	Ile	Gly
1				5					10					15	
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
			20					25					30		
Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Leu	Leu	Gln	Arg	Pro	Gly	Glu	Ser
		35					40				45				
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65					70					75				80	
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Thr

				85					90					95			
Thr	Tyr	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys		
				100					105					110			

<210> 291

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 291

Gln	Val	Gln	Leu	His	Gln	Pro	Gly	Thr	Ser	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala		
1				5					10					15			
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Asn	Phe	Ser	Ser	Tyr		
			20						25					30			
Tyr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile		
			35						40					45			
Gly	Thr	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Thr	Thr	Asn	Cys	Asn	Gln	Lys	Phe		
			50						55				60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Arg	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Phe	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Asn	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
			100						105					110			

<210> 292

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 292

Asp	Ile	Val	Ile	Thr	Gln	Asp	Glu	Leu	Ser	Asn	Pro	Val	Thr	Ser	Gly		
1				5					10					15			
Asp	Ser	Val	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	Tyr	Lys		
			20						25					30			

Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Phe	Leu	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
35				40				45							
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Val	Val	Ser	Thr	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Ser
50				55				60							
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Ile
65				70				75				80			
Ser	Arg	Val	Lys	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Leu
				85				90				95			
Val	Glu	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
100				105				110							

<210> 293

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 293

Gln	Val	Gln	Leu	His	Gln	Pro	Gly	Thr	Ser	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1		5		10		15									
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Asn	Phe	Ser	Ser	Tyr
20				25				30							
Tyr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
35				40				45							
Gly	Thr	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Thr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
50				55				60							
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Arg	Thr	Ala	Tyr
65				70				75				80			
Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Phe	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90				95			
Ala	Asn	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser
100				105				110							

<210> 294

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 294

Gln	Val	Gln	Leu	His	Gln	Pro	Gly	Thr	Ser	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Thr	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Thr	Thr	Asn	Cys	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Arg	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Phe	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Asn	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser
			100					105					110		

<210> 295

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 295

Gln	Val	Gln	Leu	His	Gln	Pro	Gly	Thr	Ser	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Thr	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Thr	Thr	Asn	Cys	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Arg	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Phe	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Asn	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser

100	105	110
<210> 296		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注="人工序列描述：合成多肽"		
<400> 296		
Gln Val Gln Leu His Gln Pro Gly Thr Ser Leu Val Lys Pro Gly Ala		
1 5 10 15		
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser Tyr		
20 25 30		
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
35 40 45		
Gly Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe		
50 55 60		
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr		
65 70 75 80		
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
100 105 110		

<210> 297

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 297

Gln Val Gln Leu His Gln Pro Gly Thr Ser Leu Val Lys Pro Gly Ala		
1 5 10 15		
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr		
20 25 30		
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
35 40 45		

Gly	Thr	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Thr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
50						55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Arg	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Phe	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Asn	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser
			100					105					110		

<210> 298

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 298

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Lys	Gly
1			5					10					15		
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Thr	Tyr
		20					25					30			
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35					40					45				
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Ser	Ser	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
	50				55				60						
Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Gln	Ser	Met
65				70					75					80	
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr
			85					90					95		
Tyr	Cys	Val	Arg	Glu	Leu	Arg	Leu	Arg	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
		100					105					110			
Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								

<210> 299

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 299

Asp	Ile	Leu	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Leu	Ser	Val	Thr	Ile	Gly
1				5					10					15	
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Thr
			20					25					30		
Asn	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Leu	Leu	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			
Pro	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65				70					75					80	
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Ser
			85					90					95		
Thr	His	Phe	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys
			100					105					110		

<210> 300

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 300

Gly	Phe	Ser	Phe	Thr	Ala	His
1				5		

<210> 301

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 301

Asp	Pro	Asn	Thr	Gly	Ser
1				5	

<210> 302

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 302

Asn Trp Phe Pro Tyr

1 5

<210> 303

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 303

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Gly Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 304

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 304

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 305

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 305

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 306

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 306

Gly Phe Ser Phe Ile Thr Tyr

1 5

<210> 307

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 307

His Pro Ser Asp Ser Ala

1 5

<210> 308

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 308

Ser Thr Glu Gly Ala His

1 5

<210> 309

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 309

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 310

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 310

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 311

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 311

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe
1 5

<210> 312

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

肽”

<400> 312

Tyr Pro Ser Ser Gly Val

1 5

<210> 313

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=”人工序列描述：合成

肽”

<400> 313

Asn Tyr Tyr Tyr Asp Gly Leu Tyr

1 5

<210> 314

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=”人工序列描述：合成

肽”

<400> 314

Lys Ser Ser His Ser Leu Leu Tyr Thr Asn Gly Glu Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 315

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=”人工序列描述：合成

肽”

<400> 315

Leu Val Ser Asn Leu Asp Ser

1 5

<210> 316

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 316

Leu Gln Ser Thr His Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 317

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 317

Gly Phe Ser Phe Thr Arg Tyr

1 5

<210> 318

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 318

Ser Thr Glu Gly Ala Tyr

1 5

<210> 319

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 319

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 320

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 320

Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser

1 5

<210> 321

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 321

Glu Gly His Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 322

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 322

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 323

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 323

His Pro Ser Asp Ser Asp

1 5

<210> 324

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 324

Gly Phe Ser Phe

1

<210> 325

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 325

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 326

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 326

Leu Gln Thr Thr Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 327

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 327

Gly Tyr Asn Phe Ile Asn Tyr

1 5

<210> 328

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 328

His Pro Ser Asp Ser Tyr

1 5

<210> 329

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 329

Pro Ile Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 330

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 330

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 331

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 331

Leu Gln Ala Thr His Phe Pro Gln Thr

1 5

<210> 332

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 332

Asp Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

1 5

<210> 333

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 333

Leu Val Ser Lys Met Asp Ser

1 5

<210> 334

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 334

Leu Pro Arg Thr Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 335

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 335

Lys Ser Ser Gln Asn Leu Leu Tyr Asn Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 336

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 336

Leu Val Phe Lys Met Gly Phe

1 5

<210> 337

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 337

Leu Pro Ser Thr Pro Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 338

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 338

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

1 5

<210> 339

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 339

Asn Thr Tyr Ser Gly Val

1 5

<210> 340

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 340

Glu Gly Ser Thr Met Val Thr Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 341

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 341

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 342

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 342

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 343

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 343

Met Gln His Leu Glu Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 344

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 344

Ala Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 345

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Thr Val Ala

1 5 10

<210> 346

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 346

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 347

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 347

Gln Gln His Tyr Ser Thr Arg Pro Thr

1 5

<210> 348

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成肽"
<400> 348
Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Ser Thr
1 5
<210> 349
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成肽"
<400> 349
Leu Gln Thr Thr Tyr Phe Pro Tyr Thr
1 5
<210> 350
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成肽"
<400> 350
Gly Tyr Asn Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 351
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成

肽”

<400> 351

His Pro Ser Asp Ser Thr

1 5

<210> 352

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=”人工序列描述：合成

肽”

<400> 352

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 353

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=”人工序列描述：合成

肽”

<400> 353

Val Val Ser Thr Arg Ala Ser

1 5

<210> 354

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=”人工序列描述：合成

肽”

<400> 354

Gln Gln Leu Val Glu Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 355

<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成肽"
<400> 355
Gly Tyr Ser Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 356
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成肽"
<400> 356
Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 357
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成肽"
<400> 357
Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
1 5
<210> 358
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 358

Arg Ser Lys Ser Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 359

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 359

Glu Leu Arg Leu Arg Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 360

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 360

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 361

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 361

Leu Gln Ser Thr His Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 362

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 362

Ala His His Met His

1 5

<210> 363

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 363

Glu Ile Asp Pro Asn Thr Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Ala

<210> 364

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 364

Thr Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 365

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 365

Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Ala Thr Gln Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Thr

<210> 366

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 366

Ser Phe Trp Met His

1 5

<210> 367

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 367

Glu Ile Tyr Pro Ser Ser Gly Val Thr Asn Tyr Asn Glu Arg Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 368

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 368

Arg Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 369

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 369

Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Ala Ser Gln Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 370

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 370

Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Ala Thr Gln Tyr Asp Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Thr

<210> 371

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 371

Asp Tyr Asn Met Asn

1 5

<210> 372

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 372

Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Gly Tyr Thr Gln Asn Phe Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 373

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 373

Ser Tyr Trp Met His

1 5

<210> 374

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 374

Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 375

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
肽"

<400> 375

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 376

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 376

Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 377

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 377

Thr Tyr Trp Met His

1 5

<210> 378

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 378

Thr Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 379

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 379

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 380

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 380

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 381

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 381

Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Cys Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 382

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

肽”

<400> 382

Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 383

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=”人工序列描述：合成

肽”

<400> 383

Thr Tyr Ala Met His

1 5

<210> 384

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=”人工序列描述：合成

肽”

<400> 384

Arg Ile Arg Ser Lys Ser Ser Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 385

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=”人工序列描述：合成

多核苷酸”

<400> 385

gaagtacagt tgcagcaatc tgggcctgag ctggtgaagc ccggtgcttc cgtgaaaatt 60

tcctgcgaaa cttcaggatt ctcatcttact gcacatcata tgcactgggt aaaacaatct 120

ccagagaaat cactcgaatg gataggcgag attgatccaa ataccgggtc caccacatac 180
aatcagaaat ttcgcgctaa ggccaccctg actgtcgata aaagttctaa cactacatac 240
atgcagctta aatcccttac attcgaagac agtgcagtgt actactgtta ctctaactgg 300
tttccatatt ggggacaggg aacactggta accgtttccg ct 342

<210> 386

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 386

gacgtagtta tgactcagac accacttaca ctctctgcta ctatcggaca accagcctca 60
atctattgca agtcctcaca atctttgctt gatggcgacg ggaagaccta tctcaattgg 120
cttctccaac gacctgggca aagccccaag agactcatat atctcgtttc caagctggac 180
agtgggggtgc cagatagatt tactgggtca ggtagtggta ctgactttac tttgaaaata 240
tcaagagtag aggctgagga cctcggagtc tattactgct ggcaaggaac ccatttcccc 300
cgcaccttcg gaggaggac aaaattggaa ataaaa 336

<210> 387

<211> 345

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 387

caagtgaac ttcagcaacc cggcgccgag cttgtgaage ctggtgcctc cgttaaactt 60
tcttgcaagg catccggttt ctcatcatt acctactgga tgaactggat caaacaaga 120
cctggacgtg gtctggagtg gattgggcgg attcaccct cagactccgc aaccaatac 180
aatcagaaat tcaaaacaaa ggccaccttg accgttgata aaagcagttc taccgcttat 240
attcaactgt cctctctgac ctcagaagac tccgcagtgt attactgcgc tcgctctact 300
gagggtgccc attgggggtca gggaacattg gtgactgtta gtgct 345

<210> 388

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 388

```
gatgttggtta tgacccaaac tcccctgaca ctttctgtaa caatagggtca gcctgcctct 60
atctcatgca agtcctcaca gagtctgctg cactctgatg ggaagactta tttgaactgg 120
ttgctccagc gccccggaca gtctcctaaa cgcttgattt atttggtgag caagttggac 180
agtggcgtac cagaccgatt caccggatct ggctccggga cagactttac tttgaaaata 240
agtcgtgtcg aggctgagga tcttggcgtg tactactgct ggcaggggac acacttcccc 300
cagacctttg gaggtggaac taagctcgaa atcaaa 336
```

<210> 389

<211> 350

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 389

```
aagtacagct tcagcagcca ggagcagaac ttgttaagcc cgggtgcttct gtgaagctgt 60
cctgtaaagc tagtggttac actttcacta gcttttggat gcactgggtg aaacagaggc 120
caggacaagg cttggagtgg attggagaga tataccctag cagcgggtgtg accaactaca 180
atgaaagatt taagaataaa gccaccctga cagttgataa atcctcacgg acagcataca 240
tgcaactctc atctctgaca tccgaggaca gcgccgtcta tttttgtacc ccaaactatt 300
actacgacgg cttgtactgg gggcagggga ctttggtcac agtgtccgct 350
```

<210> 390

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 390

```
gatgtggtta tgactcaaac accacttaca ctcaagttaa ctatcgcca acctgccagc 60
atctcctgca aatccagtca tagcttgttg tataccaatg gcgagaccta tctcaactgg 120
cttctccaga ggccaggaca gtctcccaaa agacttatat atttggtgtc taacttggac 180
tctggtgtgc ccgatagatt ttcagggtct gggctctggca ccgattttac attgaaaata 240
tccaggggtg aagccgaaga ccttgaata tactactgtc tccaatcaac ccattttcct 300
```

cgcacattcg gcggcggcac taaactcgaa ataaag 336

<210> 391

<211> 345

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 391

caggtagcgc tccagcaacc aggggcagag ttggtaaagc ccggagccag tgtcaagctc 60
tcatgcaagg cttccggett cagtttcacc agatactgga tgaattgggt taaacagcgc 120
ccaggacgag ggcttgaatg gataggtagg attcatccct cagactcagc aagtcagtac 180
aatcagaagt ttaagtccaa agcaaacactg acagtagaca aaagcagcag cacagcttac 240
attcagttga gtagcttgac atcagaggat agcgcagttt attattgtgg ccgtagtaca 300
gaaggggctt attgggggca aggaacactt gtcacagtga gtgca 345

<210> 392

<211> 345

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 392

caagttcaat tgcagcagcc tgggtctgag ctgggtgaagc caggtgcaag tgttaaactt 60
tcatgcaagg caagcggatt ctccttcac acttattgga tgaattggat caaacaacgt 120
cctgggcggg gcctggagtg gattggtcgc atacacccat ctgactccgc tacccaatat 180
gaccagaaat tcaaaaccaa agcaaccctc actgtggata aaagcagcag caccgcatac 240
atacaactca gtcacctcac ttccgaggac tctgccgttt actattgcgc acgaagcact 300
gaaggggctc attgggggtcc aggaacattg gtaacagtca gcgca 345

<210> 393

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 393

gaaatacagc ttcagcagtc aggcactgaa ctggtgaaac ccggtgcttc agtgaagatt 60
tcctgtaaga ccagtgggta cagtttact gattacaaca tgaactgggt gaaacaatcc 120
cacggaaaaa gtctcgaatg gataggtaat ataaaccctt attacggaag caccggctac 180
actcagaatt ttgaaggtaa ggctactttg accgtggata aatcttctag tacagcatat 240
atgcagctta actcacttac ttctgaggac agcgcttgt actactgcgc tcgtgaagg 300
catgactact acgctatgga ctactgggg caaggcacat ctgtcacagt cagctca 357

<210> 394

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 394

cagggtccaac ttcagctgcc cggagctgaa ctggtaaaac ccggtgcttc cgtaaggtg 60
tcttgcaaag catcaggcta cacatttact agctactgga tgcactgggt aaagcaacgt 120
ccaggtcagg gccttgaatg gatcggtcgt atacatcctt cagactcaga taccaattac 180
aatcaaaact ttaagggtaa agctactttg attgtcgata agtcttcttc aactgcatac 240
atgcagttgt cttctcttac atccgaggac agtgcagtgt attactgcgc tacaggtttc 300
tctttttggg gacagggaac cctcgtaacc gtgagtgcc 339

<210> 395

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 395

cagggtacaag tgcaggtgcc aggagctgag ttggtcaagc caggcgctag tgtgaaagtc 60
tcatgtaagg ccagcggcta tacttttact agttactgga tgcactggat gaagaagaga 120
cccggacagg ggctcgaatg gatagggcga atccacccat ctgacagcga taaaattac 180
aaccagaact ttaaaggaaa ggcaaacctt acagttgata agtctagcag cacagcatac 240
atgcagctta gttcactcac atcagaagat tccgctgtct atttttgtgc tactggtttc 300
agctttttggg gtcagggaac tctcgtaact gtgtccgca 339

<210> 396

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 396

```
gatgtcgtta tgacccagac tccattgact ctgtctgtca ccataggaca acccgcatct 60
atctcctgca aatcatcaca gagcttgctg tattctgacg gaaagacata tttgaactgg 120
ctgctccaac ggcctgggga gtcccctaaa ctcttatct atctcgtttc taaacttgac 180
agtggcgctc ctgacgtttt taccggtcc gggctctggca ctgattttac actcaagatc 240
agccgggtgg aagcagagga tttgggtgtc tactattgtc ttcagaccac ttccttccca 300
tataccttcg gcggcggaac taaattggaa atcaaa 336
```

<210> 397

<211> 345

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 397

```
caagtccagt tgcagcagcc cggtgctgag cttgtcaaac ccggcgctc agttaagtc 60
tcatgcaagg cttctggcta taactttata aattactgga tgcactgggt caaacagcga 120
ccaggacagg gcctcgaatg gattggtaga atacacccat cagatagtta cactaattac 180
aatcagaagt ttaaaggtaa ggcaacactg actgtggaca aaagcagctc aactgcctac 240
atgcagctca gttctctcac ctccgaggat agtgctgtgt actattgtgc cagtcccata 300
tccactcttt attgggggca gggcaccacc ttgaccgtat cctca 345
```

<210> 398

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 398

```
gatgtcgtga tgactcaaac tccattgact ctgagcgtca ctattgggca acctgctagt 60
atatcatgca agtcctctca gtctctgttg gactccgacg ggaagactta tctcaactgg 120
```

ttgctgcaac gtcctgggtga gagccccaag ctccttatat acctggtatc aaaactggat 180
tctgggggttc cagaccgttt cactgggagc gggagcggca cagactttac cctcaagatt 240
tcacgggtag aagctgaaga cctgggagtg tattactgcc ttcaagccac acattttcct 300
caaacatttg ggggtggtac taagctggaa attaag 336

<210> 399

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 399

caagttcagt tgcagcttcc tggagctgag ttggttcggc caggtacatc agttaaagta 60
agctgcaaag caagcgacta caccttcacc acatattgga tgcactgggt caaacagcgg 120
cctggacagg ggctggactg gatcgggagg atacatccta gcgattctga tactaactac 180
aatcagaatt tcaaaggtaa agccacactc actgtggaca aatcctcttc aaccgcttac 240
atgcacttgt catccttgac atccgaggac tcagcagttt attactgcgc taccggtttc 300
agctttttggg gacagggtac tttggtgaca gtgagcgcc 339

<210> 400

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 400

caggttcaag tgcaactccc tgggtccgaa cttgtgaagc ccggagccag tgtgaaggtt 60
agctgtaagg cctctgggta cacatttact tctactgga tgcactgggt aaaaaagcgg 120
ccaggacagg gactcgaatg gataggacgt attcaccctt ccgactctga cacaaactac 180
aaccaaaaact tcaaaggtaa agccactctc accgtagaca aatcatcatc aaccgcatac 240
atgctcctct catccctgac atcagaagac agtgcgtgtt attattgcgc tacagggttt 300
agttttttggg gccaaaggaa cttgattacc gtgtccgca 339

<210> 401

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 401

```
gacgtggtga tgactcagac acctctgacc ctgtctgtaa ccattggcca gccagccagt 60
attagttgta aatcatctca aagtctctc tactcagacg gcaagaccta tttgaactgg 120
ttgctccagc ggccaggcga atcacccgag ctgctcattt acttggtctc caagatggat 180
tccggtgtgc cagatagatt tcatggtcac ggaagtggga cagccttcac aatgaagatt 240
tcccggatgg gcggcggtgg attgggaaac tattactgtc tccctcgta ctccttcct 300
tacactttcg gtggtgggac aaaactcgag ataaaa 336
```

<210> 402

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 402

```
caagtgcagt tgcagctccc cggtgccgaa ctcgtaaaac ccggcgcaag cgtgaaagtt 60
tcctgtaagg catccggcta tacattcaca tcatattgga tgcattgggt caaacagcgt 120
cctgggcagg gtcttgaatg gattgggcgg atacatccat ctgacagtga taccaactac 180
aatcaaaatt ttaaaggga ggccaccctc acagttgaca agtctagtaa tacagcctac 240
atgcagcttt ctagcctgac tagcgaggat tctgctgttt actactgtgc aaccggattc 300
agtttttggg gacaaggaac tttggtgaca gtatccgcc 339
```

<210> 403

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 403

```
gacgtggtga tgacccaac atcacttcat ttgcttgta ctataggga acccggttt 60
ttgttctgta aaagttcaca gaatctctc tacaatgaag gaaaaacata cttgaagtgg 120
cttttgctg agccagggtgc tttctccaag gtacttatat acctgtctt caagatggga 180
tttgggggtc ctgatcgctt ccacggccac ggatctggca ccgacttccc tatgaaaata 240
agccgaatgg gagggggcgg ccttgggggc tacctttgcc ttccctctac cccctttcct 300
```

tataccttcg gcgggggtac taaacttgaa ataaaa 336

<210> 404

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 404

cagatccact tggtagagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaggatc 60
tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca acctatggaa tgagctgggt gaagcaggct 120
ccaggaaagg ctttaaagt gatgggctgg ataaacacct actctggagt gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg gtttgccctt tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240
ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtac aagagaggga 300
tctactatgg ttacgaggta ctactttgac tactggggcc aaggcaccac tctcacagtc 360
tcctca 366

<210> 405

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 405

gacattgtta tgacccaagc cgccccaagc gtaccagtta ctcttggcga gagtgtctcc 60
attagttgtc ggtcttcaaa aagtttctc cactccaatg ggaatactta cttttattgg 120
ttccttcagc gtcctgggtc atctccacag ctgctgattt atcgaatgag taacctggcc 180
tcaggagtcc ctgacgcgtt cagtgggtca ggggtccgga ctgcctttac acttaggatc 240
tccagggtag aagccgagga tgtaggcgtc taccattgta tgcaacatct cgaatcacc 300
tatactttcg gtggaggtag aaaactcgaa ataaaa 336

<210> 406

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成

多核苷酸”

<400> 406

caagtacaac tgcaactccc aggcgccgag ttggttaaac ctggcgcttc agtgaaggta 60
tcctgcaaag catctgccta cactttcaca tcttactgga tgcactgggt aaaacagcga 120
ccagggcagg gacttgaatg gattggacgc attcatcctt ccgatagcga cactaactat 180
aaccaaaatt ttaaggggaa ggccaccttg actgtggata aatctagcaa cacagcctac 240
atgcaactca gttcactgac ttctgaggat tctgccgttt attattgtgc cacaggcttc 300
tccttctggg ggcaaggaac cttggtgacc gtgtcagct 339

<210> 407

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=“人工序列描述：合成

多核苷酸”

<400> 407

gacatagtaa tgactcaaag ccacaaattc atgtccacca gtgttgggtga ccgcgtatca 60
atcacttgca aggccagtca ggacgtatcc acaacagttg catggtatca gcaaaagcca 120
ggacaatcac ccaaacttct gatttacagt gccagttatc gataactgg ggttcccgac 180
agattcacag gatcaggcag cggaactgat ttacettca ccattagctc agtgcaagcc 240
gaagatctgg ccgtgtatta ttgtcaacag cactatagta ccaggccac cttcggcggg 300
ggaactaaat tggaaataaa g 321

<210> 408

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=“人工序列描述：合成

多核苷酸”

<400> 408

cagatccagt tggtagctc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca acctatggaa tgagctgggt gaaacaggct 120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct actctggagt gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg gtttgcttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240
ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagaggga 300
tctactatgg ttacgaggta ctactttgac tactggggcc aaggcaccac tctcacagtc 360
tcctca 366

<210> 409

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 409

```
gatattgtga tgacccaagc tgccccctcc gtccccgtca cacccggtga gtccgtgtct 60
ataagctgtc gtagttccaa gagcttgctt cactcaaagc gcaatacata cttttattgg 120
ttcctgcaac gccccggcca gagccccacag gtgttgattt atcgtatgtc aaacctggcc 180
tccggcgctt ccgacagggt ttccggcagt ggaagcggga ccgcatttac actgcgaata 240
tctcgtgttg aggcagaaga cgttggagtc tattactgta tgcaaacact cgaaagccca 300
tacactttcg gcggtgggac taagctggaa attaaa 336
```

<210> 410

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 410

```
cagatccagt tggttcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca acctatggaa tgagctgggt gaaacaggct 120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct actctggagt gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240
ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggtacgt ttttctgtgc aagagaggga 300
tctactatgg ttacgaggta ctactttgac tactggggcc aaggcaccac tctcacagtc 360
tcctca 366
```

<210> 411

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 411

gatattgtca tgaccaggc agccccagc gtccccgtga ctcctggaga aagtgttagt 60
attagctgtc gatcaagtaa atcacttctt catagtaacg gaaatactta cttgtattgg 120
ttcctccaaa ggccaggcca gtctccacag ttgtcatct atcgcatgag taatcttgct 180
tcagggtgtc ctgatcgctt cagtggcagt ggatcaggta ctgctttcac actccgtata 240
agtaggggtg aagccgagga tgtcgggtgc tactattgta tgcagcacct ggagtatccc 300
tcaacatttg gtggggggac aaaactggag attaag 336

<210> 412

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 412

caagtccagg tgcaactgcc tggcgccgaa cttgtgaaac ccgagcctc cgtaaggtc 60
tcctgcaagg ctagtggtta tacctttaca tcttattgga tgcactgggt gaaaaaacgc 120
ccagggcagg gcctcgaatg gatcgccgc atccacccat ctgatagcga cactaactat 180
aaccagaact ttaaaggcaa ggctactctg accgttgata aaagcagttc cactgcctac 240
atgcaactga catcccttac cagtgaggat ttcccggtgt actactgctc cacagggttc 300
tccttctggg gccaggggac ccttggtacc gtgtccgca 339

<210> 413

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 413

gatgtcgta tgaccagac tccattgact ctgtctgtca ccataggaca accgcatct 60
atctcctgca aatcatcaca gagcttgctg tattctgacg gaaagacata tttgaactgg 120
ctgtccaac ggctgggga gtccctaaa ctcttatct atctcgttt taaacttgac 180
agtggcgctc ctgatcggtt taccggtcc gggctctggca ctgattttac actcaagatc 240
agccgggtgg aagcagagga tttgggtgtc tactattgtc ttcagaccac ttacttccca 300
tataccttcg gcggcggaac taaattggaa atcaaa 336

<210> 414

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 414

```
caagttcagt tgcaccaacc tggtaacaag ctcgttaagc ccggtgagag tgtcaaactt 60
agctgcaaag catctgggta caatttttcc agttattaca tgcactgggt taaacagcgg 120
cccggccaag gactggagtg gatcggaacc atccaccctt cagactcaac tacgaactgc 180
aatcagaagt tcaaggggaa ggccacgctt accgtggaca agtcaagtag gactgcttac 240
atgcaactca atagcttgac attcgaggat tccgcggtct attattgtgc gaatttcgtc 300
tattggggac aaggtaccag cgtgacggtc tccagc 336
```

<210> 415

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 415

```
gacattgtta ttacgcaaga cgagctgtca aaccctgtta cgagtgggtga ttctgtatcc 60
atatcctgtc gctcctcaaa aagtctgttg tacaaggatg gaaaaactta tctgaactgg 120
tttctgcaac ggccaggcca atctcctcaa ttgcttatat acgtcgtttc aacgagagcc 180
tcaggagtggt ctgacagatt ttccggctcc ggctctggga ccgattttac tctcgaaatc 240
agccgggtta aggccgaaga cgttggtgtg tattattgcc aacagctcgt agagtaccca 300
tatacatctg gcgggggcac aaaactcgaa ataaag 336
```

<210> 416

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 416

```
caagttcagt tgcaccaacc tggtaacaag ctcgttaagc ccggtgagag tgtcaaactt 60
agctgcaaag catctgggta caatttttcc agttattaca tgcactgggt taaacagcgg 120
```

cccgccaag gactggagt gatcggaacc atccaccct cagactcaac tacgaactac 180
aatcagaagt tcaaggggaa ggccacgctt accgtggaca agtcaagtag gactgcttac 240
atgcaactca atagcttgac attcgaggat tccgcggtct attattgtgc gaatttcgtc 300
tattggggac aaggtaccag cgtgacggtc tccagc 336

<210> 417

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 417

caagttcagt tgcaccaacc tggtaacaag ctcgttaagc ccggtgcgag tgtcaaactt 60
agctgcaaag catctgggta cagcttttcc agttattaca tgcactgggt taaacagcgg 120
cccgccaag gactggagt gatcggaacc atccaccct cagactcaac tacgaactgc 180
aatcagaagt tcaaggggaa ggccacgctt accgtggaca agtcaagtag gactgcttac 240
atgcaactca atagcttgac attcgaggat tccgcggtct attattgtgc gaatttcgtc 300
tattggggac aaggtaccag cgtgacggtc tccagc 336

<210> 418

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 418

caagttcagt tgcaccaacc tggtaacaag ctcgttaagc ccggtgcgag tgtcaaactt 60
agctgcaaag catctgggta caccttttcc agttattaca tgcactgggt taaacagcgg 120
cccgccaag gactggagt gatcggaacc atccaccct cagactcaac tacgaactgc 180
aatcagaagt tcaaggggaa ggccacgctt accgtggaca agtcaagtag gactgcttac 240
atgcaactca atagcttgac attcgaggat tccgcggtct attattgtgc gaatttcgtc 300
tattggggac aaggtaccag cgtgacggtc tccagc 336

<210> 419

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 419

```
caagttcagt tgcaccaacc tggtagaagc ctcgttaagc ccggtgagag tgtcaaactt 60
agctgcaaag catctgggta cagcttttcc agttattaca tgcactgggt taaacagcgg 120
cccgcccaag gactggagtg gatcggaacc atccaccctt cagactcaac tacgaactac 180
aatcagaagt tcaaggggaa ggccacgctt accgtggaca agtcaagtag gactgcttac 240
atgcaactca atagcttgac attcgaggat tccgcggtct attattgtgc gaatttcgtc 300
tattggggac aaggtaccag cgtgacggtc tccagc 336
```

<210> 420

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 420

```
caagttcagt tgcaccaacc tggtagaagc ctcgttaagc ccggtgagag tgtcaaactt 60
agctgcaaag catctgggta caccttttcc agttattaca tgcactgggt taaacagcgg 120
cccgcccaag gactggagtg gatcggaacc atccaccctt cagactcaac tacgaactac 180
aatcagaagt tcaaggggaa ggccacgctt accgtggaca agtcaagtag gactgcttac 240
atgcaactca atagcttgac attcgaggat tccgcggtct attattgtgc gaatttcgtc 300
tattggggac aaggtaccag cgtgacggtc tccagc 336
```

<210> 421

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多核苷酸"

<400> 421

```
gaagttcaat tgggtgagtc agggggcggt cttgttcaac ctaaaggctc cctcaagttg 60
tctgtgcag cctctggatt tacgtttaac acttatgcta tgcactgggt tcggcaagca 120
ccggggaaag ggctcgagtg ggtggcccg c attagatcaa aatcatccaa ctatgccacc 180
tactatgccg attccgtgaa ggacagattc acaatatcac gcgatgatag ccaaagtatg 240
ctctattttgc aaatgaataa tcttaaaacc gaagacacag ctatgtatta ttgtgtcaga 300
```

gagttgagac ttaggtatgc tatggattac tggggccaag gtacttcagt gaccgtttca 360
tcc 363

<210> 422

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 422

gatatactga tgacccaaac tccactgact ctgtctgtca ccatcgggtca gcccgcattca 60
atcagttgta aatctagtca gtccctgctg tatactaacg gaaagactta tctgaattgg 120
cttttgcaac ggcccgggtca atcacccaaa aggtttatat acctggtaag caagttggac 180
agtggagttc cggatcgctt cagtggctct ggtagtggga cagattttac gctcaaaatt 240
agtaggggtgg aggccgagga tcttggcgtc tattattgcc tccaatctac gcactttcca 300
ctcacgtttg gggccggaac caaactcgaa cttaaa 336

<210> 423

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 423

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Met	Met	Pro	Gly	Ala
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Thr	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr
			20						25					30	
Trp	Ile	Glu	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	His	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35						40					45	
Gly	Glu	Ile	Leu	Pro	Gly	Thr	Gly	Arg	Thr	Ile	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
			50						55					60	
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Phe	Thr	Ala	Asp	Ile	Ser	Ser	Asn	Thr	Val	Gln
65									70					75	
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Phe	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 426

Leu Pro Gly Thr Gly Arg

1 5

<210> 427

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 427

Arg Asp Tyr Tyr Gly Asn Phe Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 428

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 428

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Asn Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 429

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 429

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 430

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 430

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Arg Thr

1 5

<210> 431

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 431

Asn Tyr Trp Ile Glu

1 5

<210> 432

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<400> 432

Glu Ile Leu Pro Gly Thr Gly Arg Thr Ile Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 433

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 433

caggttcagt tgcagcagtc tggttccgaa ttgatgatgc caggagcttc cgtgaagata 60
agctgtaagg ccacaggtta cactttcagt aactattgga tagaatgggt aaagcaaaga 120
cctggtcacg gtttggaatg gatcggggag atactgctg gtaccggcag aactatctac 180
aacgagaaat ttaagggtaa agccactttt acagcagaca tatccagtaa tacagttcaa 240
atgcagctgt catcactcac cagtgaagat agcgccgtgt attactgcgc caggcgcgat 300
tattacggca acttttatta tgctatggat tactggggcc aaggtacttc tgtaactgta 360
agctcc 366

<210> 434

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 434

gatatacaga tgacgcagtc tacttcttcc ctctctgcgt cccttggcga ccgggtcaca 60
ataagctgtt ctgcttccca gggataaaat aactacctga attggtatca gcaaaaaccg 120
gatgggacgg tcgaactcct gatataattac acatctacac ttcagtctgg tgtcccctct 180
cgctttttcag gttccggttc cggcactgat tatagcetta caattagcaa cctcgaaccg 240
gaggacatcg gaacatatta ttgccagcaa tatagtaaac tgcccaggac gtttggcggt 300
ggcaccaagt tggaaatcaa a 321

<210> 435

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成肽"

<220>

<221> 变体

<222> (4) .. (4)
<223> /代替="His"
<220>
<221> 变体
<222> (8) .. (8)
<223> /代替="His"或"Tyr"
<220>
<221> 变体
<222> (9) .. (9)
<223> /代替="Ser"或"Thr"
<220>
<221> 变体
<222> (10) .. (10)
<223> /代替="Asn"
<220>
<221> 变体
<222> (12) .. (12)
<223> /代替="Glu"
<220>
<221> 位点
<222> (1) .. (16)
<223> /注="序列中所给定的变体残基关于变体位置注释中的那些没有优先性"
<400> 435
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Gly Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15
<210> 436
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成
肽"
<220>
<221> 变体
<222> (4) .. (4)
<223> /代替="Asn"
<220>
<221> 位点

<222> (1) .. (7)
<223> /注="序列中所给定的变体残基关于变体位置注释中的那些没有优先性"
<400> 436
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5
<210> 437
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成肽"
<220>
<221> 变体
<222> (1) .. (1)
<223> /代替="Leu"
<220>
<221> 变体
<222> (3) .. (3)
<223> /代替="Ser"
<220>
<221> 变体
<222> (8) .. (8)
<223> /代替="Gln"
<220>
<221> 位点
<222> (1) .. (9)
<223> /注="序列中所给定的变体残基关于变体位置注释中的那些没有优先性"
<400> 437
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr
1 5
<210> 438
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成

肽”

<220>

<221> 变体

<222> (3) .. (3)

<223> /代替=“Ser”或“Thr”

<220>

<221> 位点

<222> (1) .. (7)

<223> /注=“序列中所给定的变体残基关于变体位置注释中的那些没有优先性”

<400> 438

Gly Tyr Asn Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 439

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=“人工序列描述：合成

肽”

<220>

<221> 变体

<222> (11) .. (11)

<223> /代替=“Tyr”

<220>

<221> 位点

<222> (1) .. (17)

<223> /注=“序列中所给定的变体残基关于变体位置注释中的那些没有优先性”

<400> 439

Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Cys Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 440

<211> 37

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 440

Glu Asn Thr Ala Val Val Ala Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser

1 5 10 15

Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg
20 25 30

Lys Glu Val Leu Gly
35

<210> 441

<211> 25

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 441

Thr Ala Val Val Ala Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val
1 5 10 15

Asp Gln Gly Ala Thr Gly Ala Ser Gln
20 25

<210> 442

<211> 24

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 442

Glu Asn Thr Ala Val Val Ala Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser
1 5 10 15

Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr Gly
20

<210> 443

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 443

Glu Asn Thr Ala Val Val Ala Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln
1 5 10 15

<210> 444

<211> 25

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 444

Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr Gly Ala Ser Gln Gly
1 5 10 15

Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly
20 25

<210> 445

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 445

Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro Gly Leu Thr Ala

1 5 10 15

<210> 446

<211> 330

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 446

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225					230					235					240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245						250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			260					265					270		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295				300					
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
			325						330						

<210> 447

<211> 326

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 447

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1			5					10					15		
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
		20					25					30			
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
	35					40					45				
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55				60					
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr
65				70					75					80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90					95		
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
		100						105				110			
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
	115						120					125			
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
	130					135				140					
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
145					150					155					160

Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn
				165					170					175	
Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp
			180					185					190		
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro
		195					200					205			
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
		210					215				220				
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn
225					230				235					240	
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
			245						250					255	
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
			260						265				270		
Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys
			275					280				285			
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys
		290					295				300				
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu
305					310					315				320	
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
				325											

<210> 448

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 448

Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val

1

5

<210> 449

<211> 20

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 449

Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro Gly Leu Thr Ala Arg

1

5

10

15

Glu Gln Glu Ala

20

<210> 450

<211> 310

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 450

```

Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser
1           5           10           15
Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu
          20           25           30
Asp Gln Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly
          35           40           45
Ala Gly Ala Leu Gln Asp Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr Pro Ser Thr
          50           55           60
Trp Lys Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro
65           70           75           80
Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly
          85           90           95
Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro
          100          105          110
Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr
          115          120          125
Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Leu Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr
          130          135          140
Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly
145          150          155          160
His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His
          165          170          175
Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala
          180          185          190
Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu
          195          200          205
Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala
          210          215          220
Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr
225          230          235          240
Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly Gly Val
          245          250          255
Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly
          260          265          270
Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu

```

275	280	285
Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys		
290	295	300
Gln Glu Glu Phe Tyr Ala		
305	310	
<210> 451		
<211> 330		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注="人工序列描述：合成多肽"		
<400> 451		
Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser		
1 5 10 15		
Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu		
20 25 30		
Asp Gln Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly		
35 40 45		
Ala Gly Ala Leu Gln Asp Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr Pro Ser Thr		
50 55 60		
Trp Lys Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro		
65 70 75 80		
Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly		
85 90 95		
Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Ala Ala Ala Val Glu Pro		
100 105 110		
Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr		
115 120 125		
Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Leu Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr		
130 135 140		
Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly		
145 150 155 160		
His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Glu Gly Glu Ala		
165 170 175		
Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu		
180 185 190		
Ala Asp Leu His Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr		

195	200	205
Glu Arg Ala Ala Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu		
210	215	220
Gly Ser Gly Glu Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr		
225	230	235
Ala Val Val Ala Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp		
245	250	255
Gln Gly Ala Thr Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val		
260	265	270
Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val		
275	280	285
Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly		
290	295	300
Ser Tyr Ser Leu Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln		
305	310	315
Lys Pro Thr Lys Gln Glu Glu Phe Tyr Ala		
325	330	

<210> 452

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 452

Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser		
1	5	10
Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu		
20	25	30
Asp Gln Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly		
35	40	45
Ala Gly Ala Leu Gln Asp Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr Pro Ser Thr		
50	55	60
Trp Lys Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro		
65	70	75
Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly		
85	90	95
Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Ala Ala Ala Val Glu Pro		

100	105	110
Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr		
115	120	125
Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Leu Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr		
130	135	140
Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly		
145	150	155
His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His		
165	170	175
Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala		
180	185	190
Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu		
195	200	205
Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala		
210	215	220
Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Glu Gly Glu Ala		
225	230	235
Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu		
245	250	255
Gln Gly Ala Thr Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val		
260	265	270
Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val		
275	280	285
Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly		
290	295	300
Ser Tyr Ser Leu Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln		
305	310	315
Lys Pro Thr Lys Gln Glu Glu Phe Tyr Ala		
325	330	

<210> 453

<211> 329

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 453

Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser

1	5	10	15
Leu Gln Pro Ala	Leu Pro Gln Ile	Val Ala Thr Asn	Leu Pro Pro Glu
20	25	30	
Asp Gln Asp Gly	Ser Gly Asp Asp	Ser Asp Asn Phe	Ser Gly Ser Gly
35	40	45	
Ala Gly Ala Leu	Gln Asp Ile Thr	Leu Ser Gln Gln	Thr Pro Ser Thr
50	55	60	
Trp Lys Asp Thr	Gln Leu Leu Thr	Ala Ile Pro Thr	Ser Pro Glu Pro
65	70	75	80
Thr Gly Leu Glu	Ala Thr Ala Ala	Ser Thr Ser Thr	Leu Pro Ala Gly
85	90	95	
Glu Gly Pro Lys	Glu Gly Glu Ala	Val Val Ala Ala	Ala Val Glu Pro
100	105	110	
Gly Leu Thr Ala	Arg Glu Gln Glu	Ala Thr Pro Arg	Pro Arg Glu Thr
115	120	125	
Thr Gln Leu Pro	Thr Thr His Leu	Ala Ser Thr Thr	Thr Ala Thr Thr
130	135	140	
Ala Gln Glu Pro	Ala Thr Ser His	Pro His Arg Asp	Met Gln Pro Gly
145	150	155	160
His His Glu Thr	Ser Thr Pro Ala	Gly Pro Ser Gln	Ala Asp Leu His
165	170	175	
Thr Pro His Thr	Glu Asp Gly Gly	Pro Ser Ala Thr	Glu Arg Ala Ala
180	185	190	
Glu Asp Gly Ala	Ser Ser Gln Leu	Pro Ala Ala Glu	Gly Glu Ala Val
195	200	205	
Val Leu Pro Glu	Val Glu Pro Gly	Leu Thr Ala Arg	Glu Gln Glu Gly
210	215	220	
Ser Gly Glu Gln	Asp Phe Thr Phe	Glu Thr Ser Gly	Glu Asn Thr Ala
225	230	235	240
Val Val Ala Val	Glu Pro Asp Arg	Arg Asn Gln Ser	Pro Val Asp Gln
245	250	255	
Gly Ala Thr Gly	Ala Ser Gln Gly	Leu Leu Asp Arg	Lys Glu Val Leu
260	265	270	
Gly Gly Val Ile	Ala Gly Gly Leu	Val Gly Leu Ile	Phe Ala Val Cys
275	280	285	
Leu Val Gly Phe	Met Leu Tyr Arg	Met Lys Lys Lys	Asp Glu Gly Ser
290	295	300	
Tyr Ser Leu Glu	Glu Pro Lys Gln	Ala Asn Gly Gly	Ala Tyr Gln Lys
305	310	315	320

Pro Thr Lys Gln Glu Glu Phe Tyr Ala

325

<210> 454

<211> 310

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成
多肽"

<400> 454

Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser
1 5 10 15

Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu
20 25 30

Asp Gln Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ala Gly Ala Leu Gln Asp Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr Pro Ser Thr
50 55 60

Trp Lys Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro
65 70 75 80

Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly
85 90 95

Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Ala Ala Ala Val Glu Pro
100 105 110

Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr
115 120 125

Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Leu Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr
130 135 140

Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly
145 150 155 160

His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His
165 170 175

Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala
180 185 190

Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu
195 200 205

Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala
210 215 220

Val	Leu	Pro	Glu	Val	Glu	Asn	Gln	Ser	Pro	Val	Asp	Gln	Gly	Ala	Thr
225					230					235					240
Gly	Ala	Ser	Gln	Gly	Leu	Leu	Asp	Arg	Lys	Glu	Val	Leu	Gly	Gly	Val
				245					250					255	
Ile	Ala	Gly	Gly	Leu	Val	Gly	Leu	Ile	Phe	Ala	Val	Cys	Leu	Val	Gly
				260				265					270		
Phe	Met	Leu	Tyr	Arg	Met	Lys	Lys	Lys	Asp	Glu	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu
		275					280					285			
Glu	Glu	Pro	Lys	Gln	Ala	Asn	Gly	Gly	Ala	Tyr	Gln	Lys	Pro	Thr	Lys
	290					295					300				
Gln	Glu	Glu	Phe	Tyr	Ala										
305					310										
<210> 455															
<211> 310															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<221> 来源															
<223> /注="人工序列描述：合成多肽"															
<400> 455															
Met	Arg	Arg	Ala	Ala	Leu	Trp	Leu	Trp	Leu	Cys	Ala	Leu	Ala	Leu	Ser
1			5					10					15		
Leu	Gln	Pro	Ala	Leu	Pro	Gln	Ile	Val	Ala	Thr	Asn	Leu	Pro	Pro	Glu
			20					25					30		
Asp	Gln	Asp	Gly	Ser	Gly	Asp	Asp	Ser	Asp	Asn	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly
		35					40					45			
Ala	Gly	Ala	Leu	Gln	Asp	Ile	Thr	Leu	Ser	Gln	Gln	Thr	Pro	Ser	Thr
	50					55					60				
Trp	Lys	Asp	Thr	Gln	Leu	Leu	Thr	Ala	Ile	Pro	Thr	Ser	Pro	Glu	Pro
65				70					75					80	
Thr	Gly	Leu	Glu	Ala	Thr	Ala	Ala	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Pro	Ala	Gly
				85					90					95	
Glu	Gly	Pro	Lys	Glu	Gly	Glu	Ala	Val	Val	Ala	Ala	Ala	Val	Glu	Pro
			100					105					110		
Gly	Leu	Thr	Ala	Arg	Glu	Gln	Glu	Ala	Thr	Pro	Arg	Pro	Arg	Glu	Thr
			115					120					125		
Thr	Gln	Leu	Pro	Thr	Thr	His	Leu	Ala	Ser	Thr	Thr	Thr	Ala	Thr	Thr
			130				135						140		

Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly			
145	150	155	160
His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His			
	165	170	175
Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala			
	180	185	190
Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu			
	195	200	205
Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala			
	210	215	220
Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Leu Pro Glu Val Glu Gly Ala Thr			
225	230	235	240
Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly Gly Val			
	245	250	255
Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly			
	260	265	270
Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu			
	275	280	285
Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys			
	290	295	300
Gln Glu Glu Phe Tyr Ala			
305	310		
<210> 456			
<211> 54			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注="人工序列描述：合成			
多肽"			
<400> 456			
Ser Pro Glu Pro Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr			
1	5	10	15
Leu Pro Ala Gly Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro			
	20	25	30
Glu Val Glu Pro Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg			
	35	40	45
Pro Arg Glu Thr Thr Gln			
50			

<210> 457

⟨211⟩ 50

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 来源

<223> /注="人工序列描述：合成多肽"

<400> 457

Gly Ser Gly Glu Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr

1 5 10 15

Ala Val Val Ala Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp

20 25 30

Gln Gly Ala Thr Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val

35 40 45

Leu Gly

50

天然 hCD138: (Uniprot 编号:P18827)

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
MRRRAALWNL	CALALSŁPA	LPQIVATNLP	PEDODGSGDD	SDNFGSGAG	ALODITLSQ̇	TPSTWKDTQL	LTAIPTSPPEP	TGLEATAAST	STLPAGEGPK
110	120	130	140	150	160	170	180	190	200
EGEAVVLPEV	EPGLTAREQE	ATPRPRETTQ̇	LPPTHLASTT	TATTAQĖPAT	SHPHRDMQPG	HHETSTPAGP	SQADLHTPHT	EDGGSATER	AAEDGASSQL
210	220	230	240	250	260	270	280	290	300
PAAEGSGEQD	FTFETS [̇] GENT	AVVAVEPDRR	NQSPVDQ̇GAT	<u>GASQ̇LLDRK</u>	<u>EVLG[̇]VIAGG</u>	<u>LVGLIFAVCL</u>	<u>VGFM[̇]LYRMKK</u>	KDEGSYSLEE	PKQANGGAYQ̇
310									
KPTKQEEFFYA									

图1

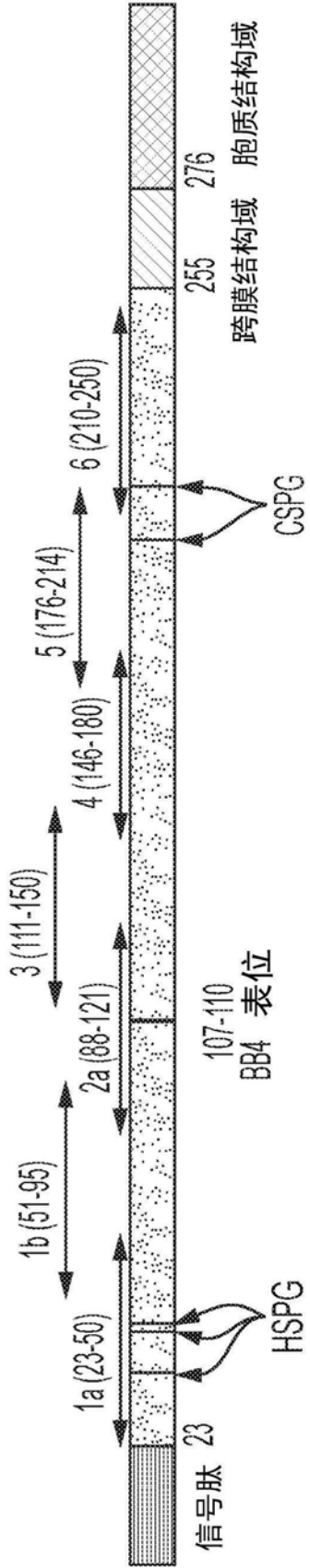


图2

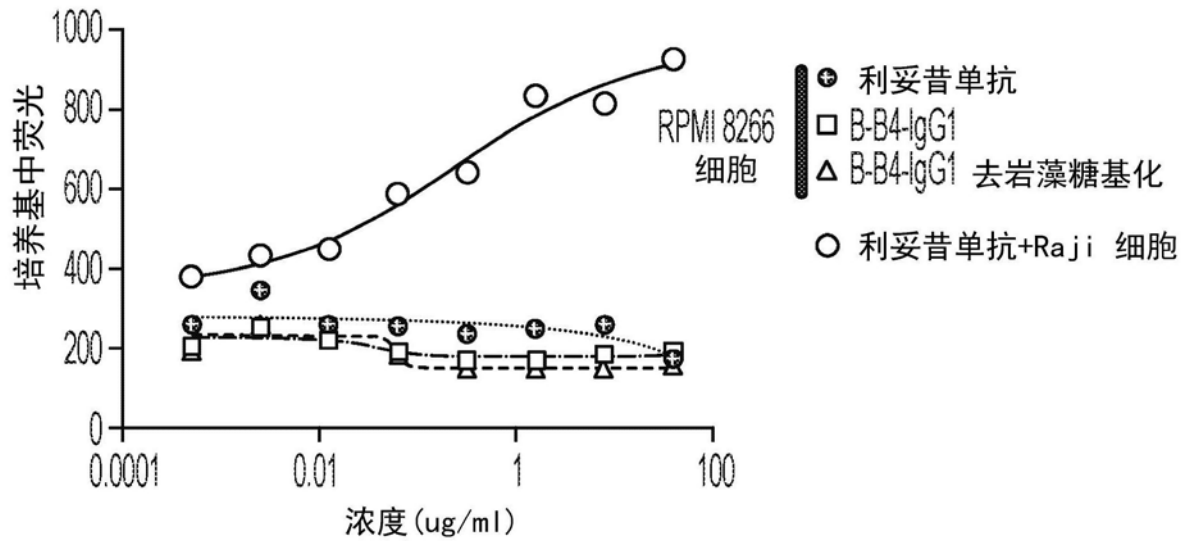


图3

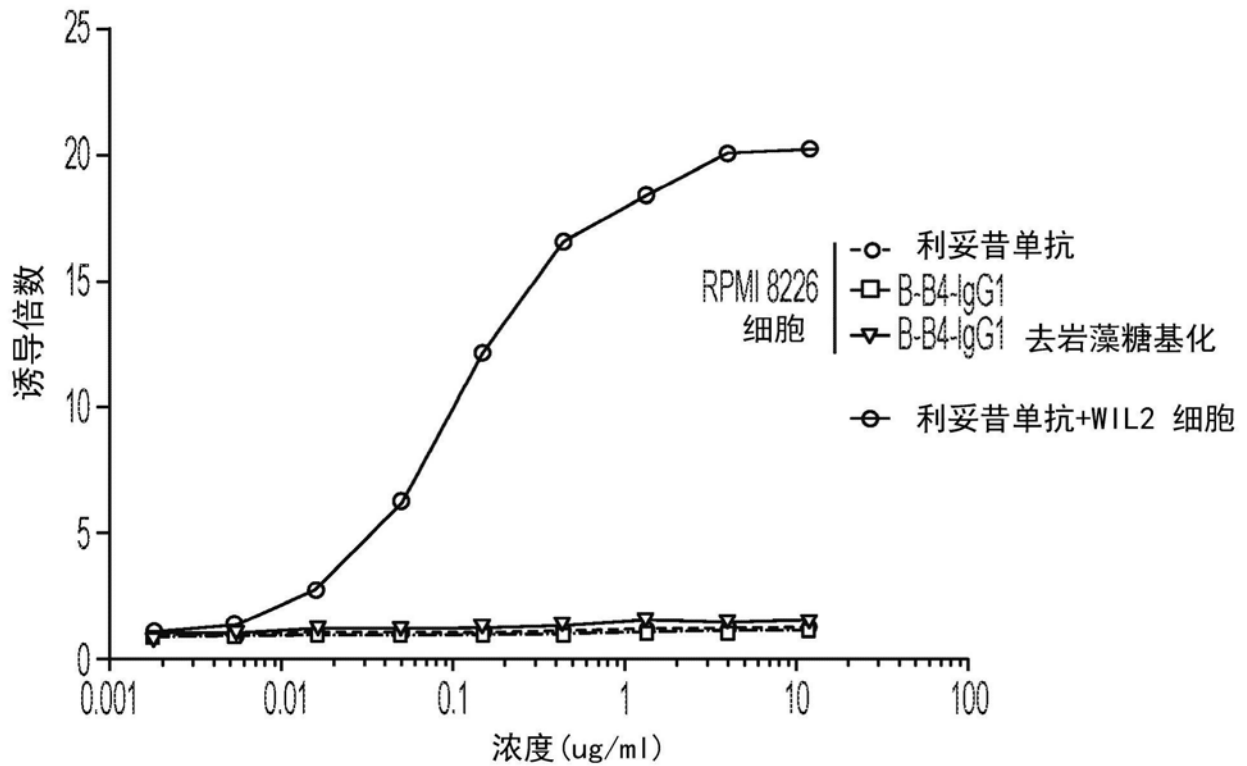


图4

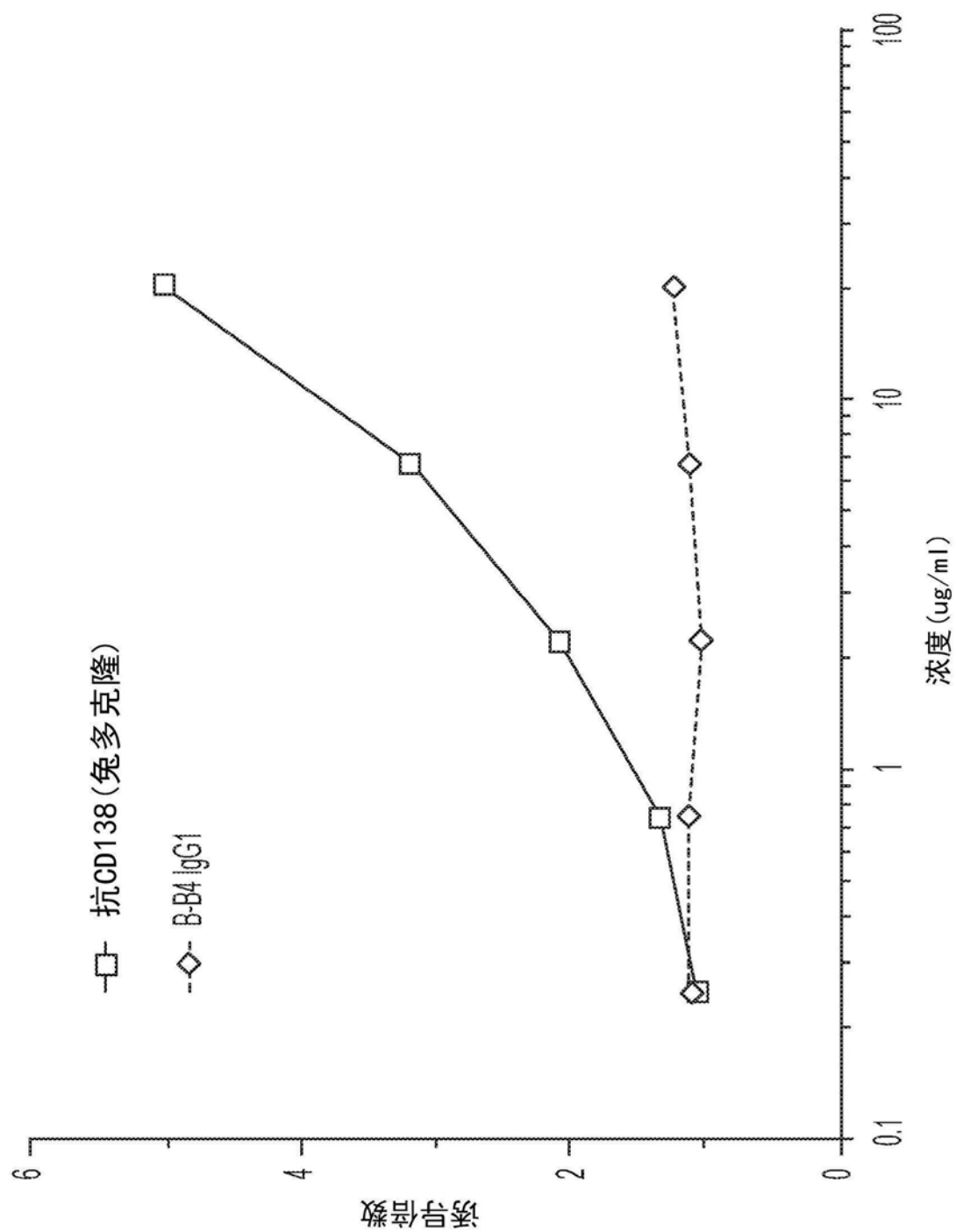


图5

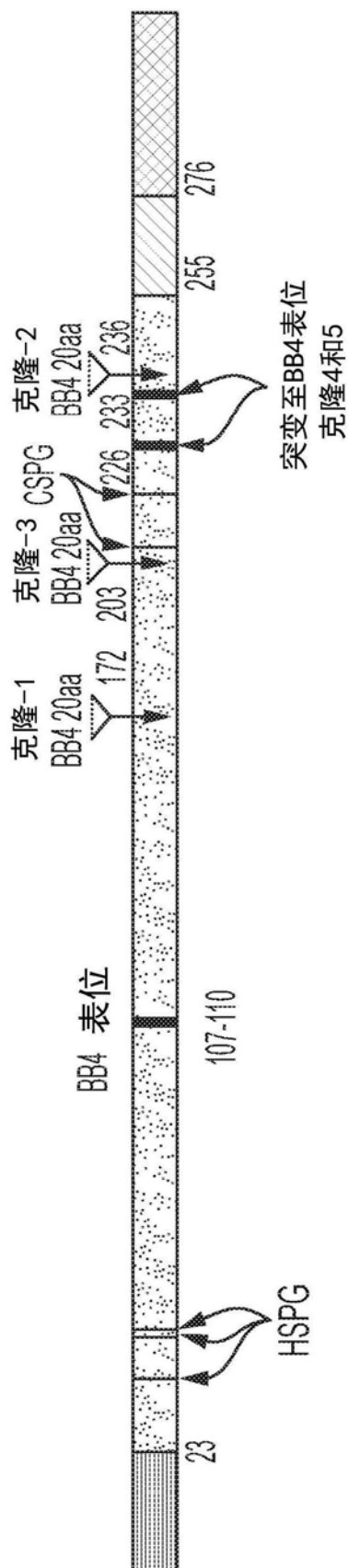


图6A

克隆1：天然CD138：BB4表位，GAG之间

MRRAALWLWL CALALSQPA LPQIVATNLP PEDQDGSDD SDNFSGSGAG ALQDITLSQQ TPSTWKDTQL LTAIPTSPEP TGLEATAAST STIPAGEGPK
EGEAVVAAV EPGLTAREQE ATPRPRETQ LPTTHLASTT TATTAQEPAT SHPRDMQPG HHETSTPAGP SQEGEAVLPEV EPGLTAREQE ADLHTPHT
EDGGPSATER AAEDGASSQL PAEGSGEQD FTFETSGENT AVVAVEPDRR NQSPVDQCAT GASQGLLDRK
EVLGGVIAGG LVGLIFAVCL VGFMLYRMKK KDEGSYSLEE PKQANGGAYQ KPTKQEEFYA

克隆2：天然CD138：BB4表位，JMD处

MRRAALWLWL CALALSQPA LPQIVATNLP PEDQDGSDD SDNFSGSGAG ALQDITLSQQ TPSTWKDTQL LTAIPTSPEP TGLEATAAST STIPAGEGPK
EGEAVVAAV EPGLTAREQE ATPRPRETQ LPTTHLASTT TATTAQEPAT SHPRDMQPG HHETSTPAGP SQADLHTPHT EDGGPSATER AAEDGASSQL
PAEGSGEQD FTFETSGENT AVVAVEPDRR NQSPVDEGEAVLPEV EPGLTAREQEQCAT GASQGLLDRK EVLGGVIAGG LVGLIFAVCL VGFMLYRMKK
KDEGSYSLEE PKQANGGAYQ KPTKQEEFYA

克隆3：天然CD138：BB4表位，CS修饰之上和近处

MRRAALWLWL CALALSQPA LPQIVATNLP PEDQDGSDD SDNFSGSGAG ALQDITLSQQ TPSTWKDTQL LTAIPTSPEP TGLEATAAST STIPAGEGPK
EGEAVVAAV EPGLTAREQE ATPRPRETQ LPTTHLASTT TATTAQEPAT SHPRDMQPG HHETSTPAGP SQADLHTPHT EDGGPSATER AAEDGASSQL
PAAEGEAVLPEV EPGLTAREQ EGSGEQD FTFETSGENT AVVAVEPDRR NQSPVDQCAT GASQGLLDRK EVLGGVIAGG LVGLIFAVCL VGFMLYRMKK
KDEGSYSLEE PKQANGGAYQ KPTKQEEFYA

图6B

克隆4: 天然CD138: BB4表位, CS之下

MRRALNL CALALSQPA LPQIVATNLP PEDQDGSDD SDNFGSGAG ALQDITLSQQ TPSTWKDTQL LTAPTSPEP TGLEATAAST STLPAGEGPK
EGEAVVAAV EPGLTAREQE ATPRPRETQ LPTHLASTT TATTAQEPAT SHPRDMQPG HHETSTPAGP SQADLHTPHT EDGGSATER AAEDGASSQL
PAAEGSGEQD FTFETSGENT AVVAVLPEVE NQSPVDQCAT GASQGLLDRK EVLGGVIAGG LVGLIFAVCL VGFMLYRMKK KDEGSYSLEE PKQANGGAYQ
KPTKQEEFYA

克隆5: 天然CD138: BB4表位, CS之下

MRRALNL CALALSQPA LPQIVATNLP PEDQDGSDD SDNFGSGAG ALQDITLSQQ TPSTWKDTQL LTAPTSPEP TGLEATAAST STLPAGEGPK
EGEAVVAAV EPGLTAREQE ATPRPRETQ LPTHLASTT TATTAQEPAT SHPRDMQPG HHETSTPAGP SQADLHTPHT EDGGSATER AAEDGASSQL
PAAEGSGEQD FTFETSGENT AVVAVEPDRR NQLPEVEGAT GASQGLLDRK EVLGGVIAGG LVGLIFAVCL VGFMLYRMKK KDEGSYSLEE PKQANGGAYQ
KPTKQEEFYA

图6C

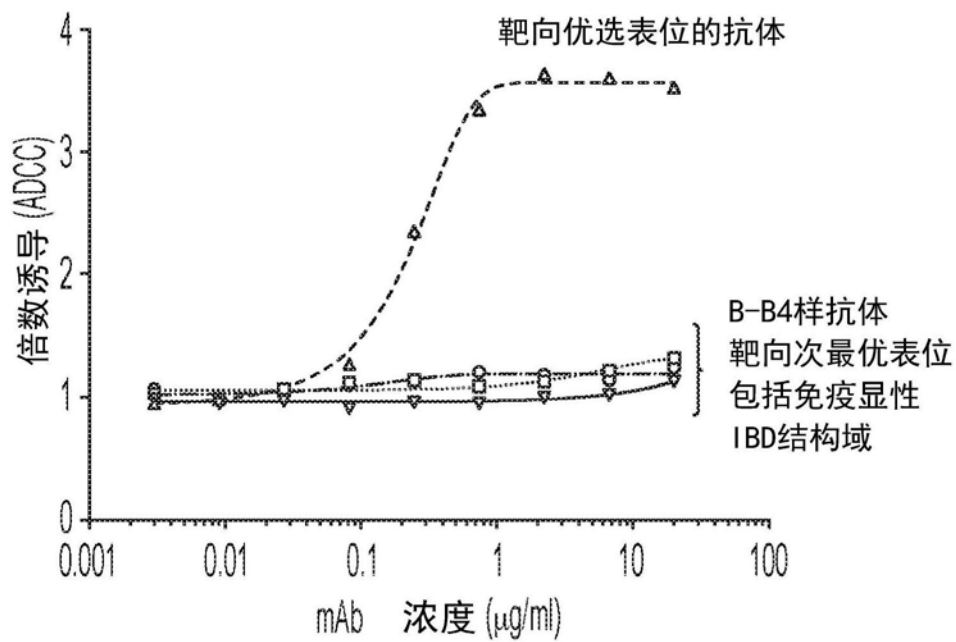


图7A

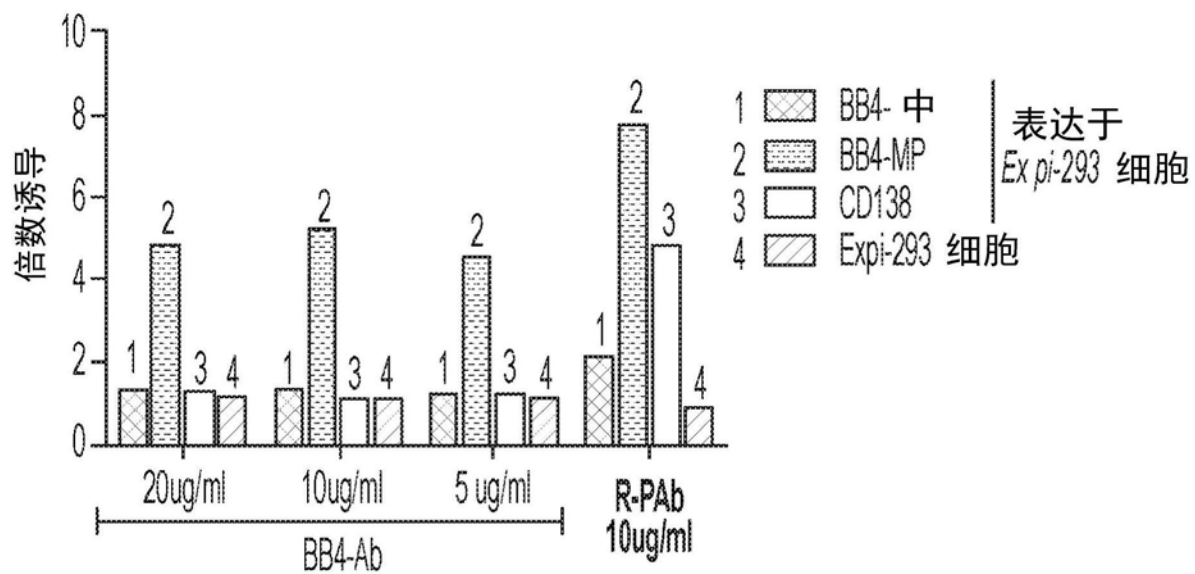


图7B

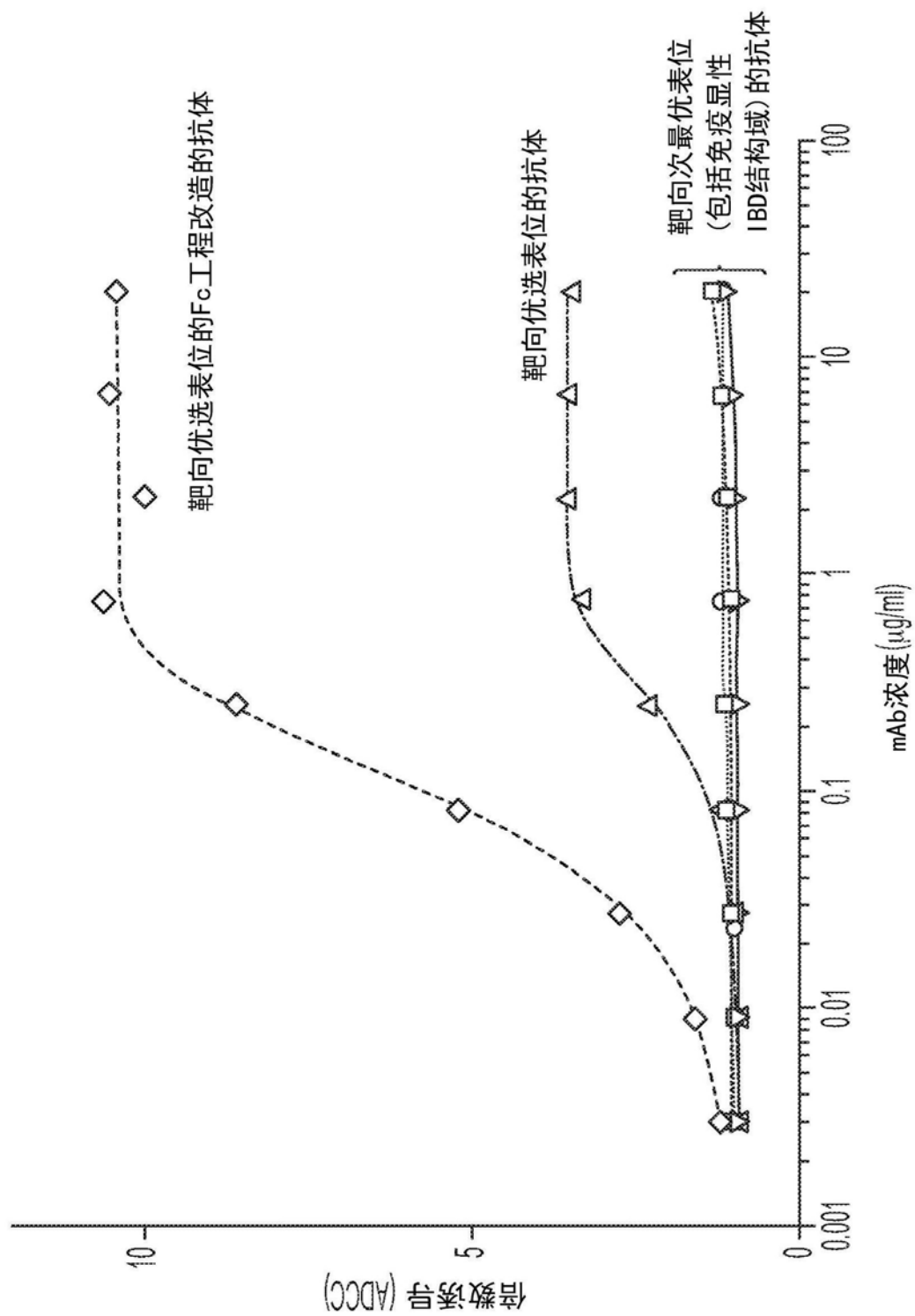


图7C

结合至可溶性CD138
(胞外结构域)

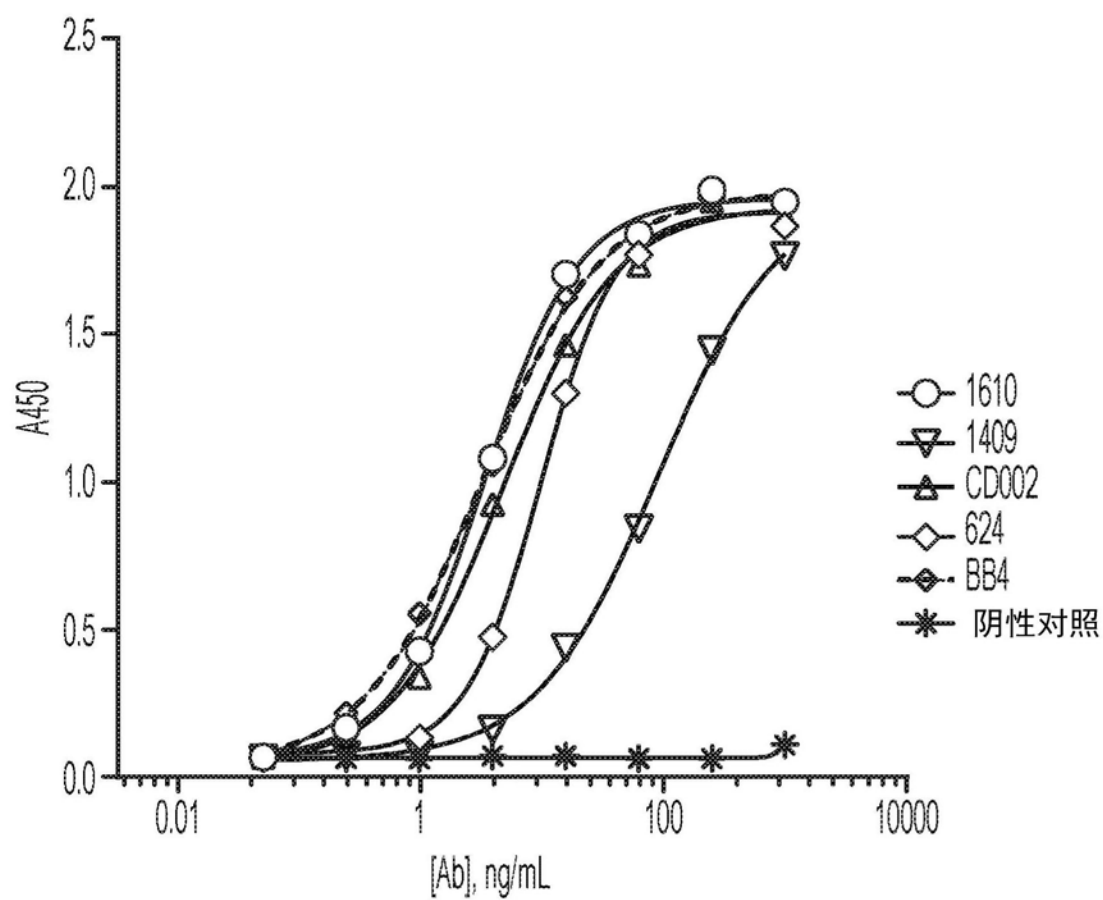


图8

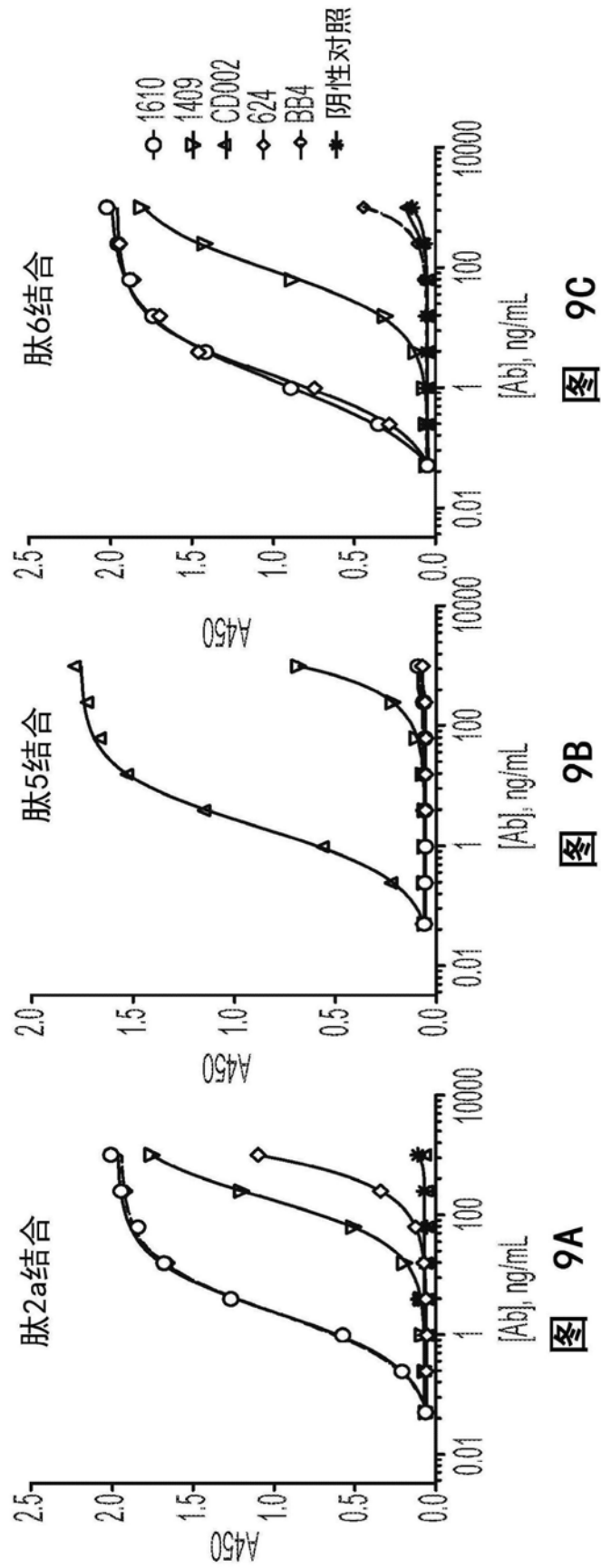


图 9C

图 9B

图 9A

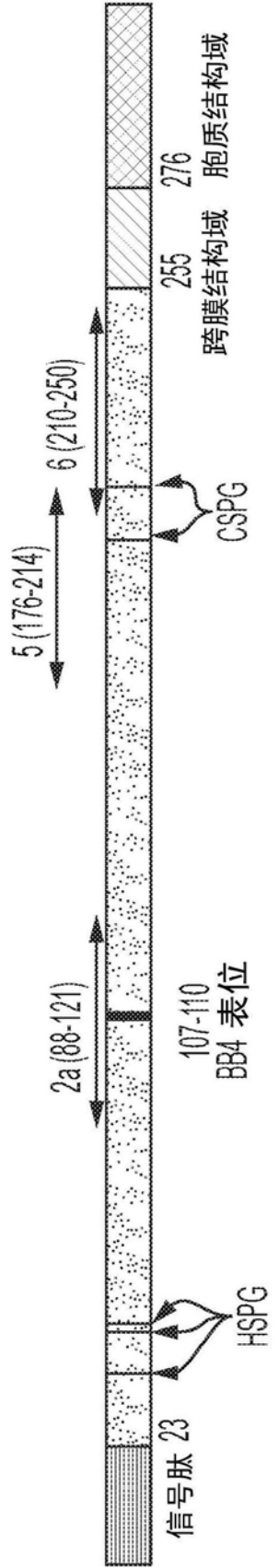


图9D

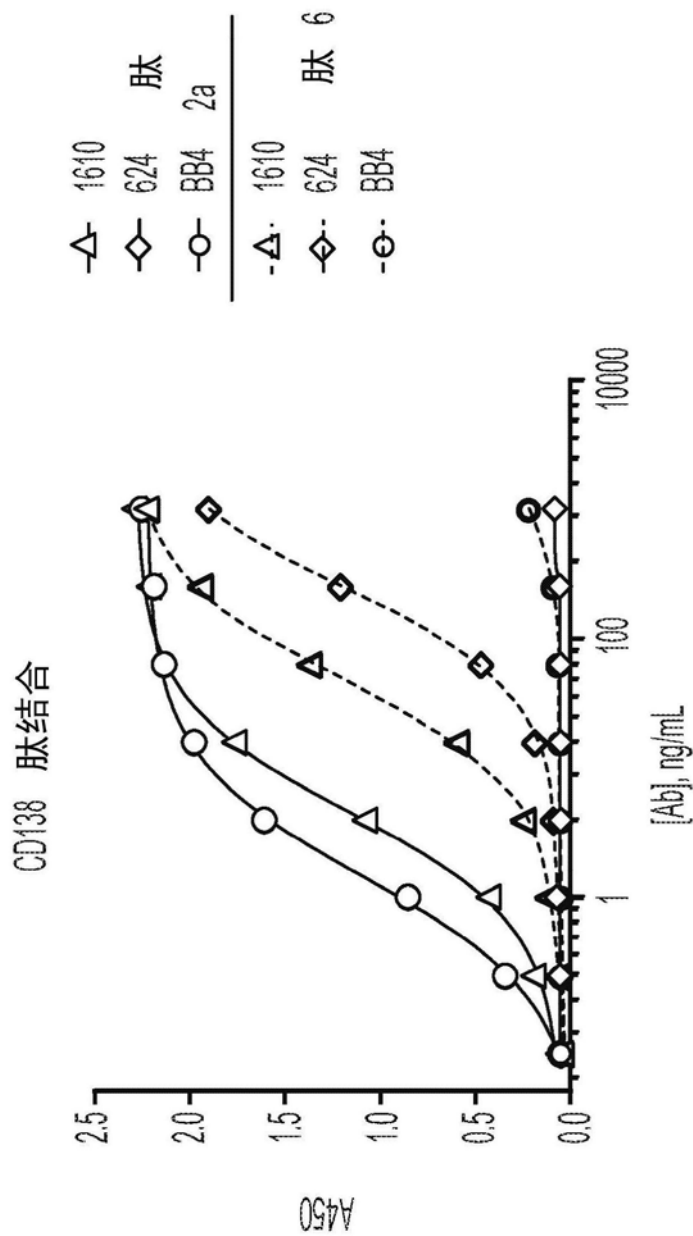


图10

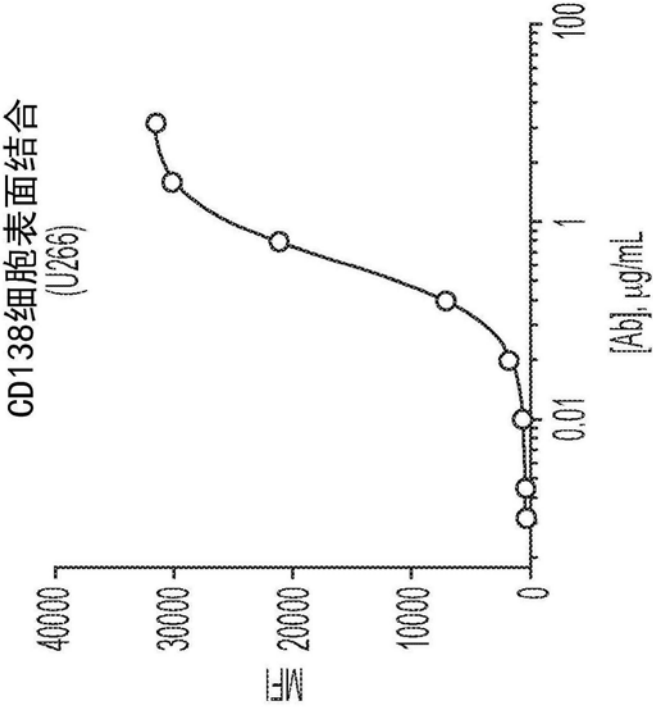


图11A

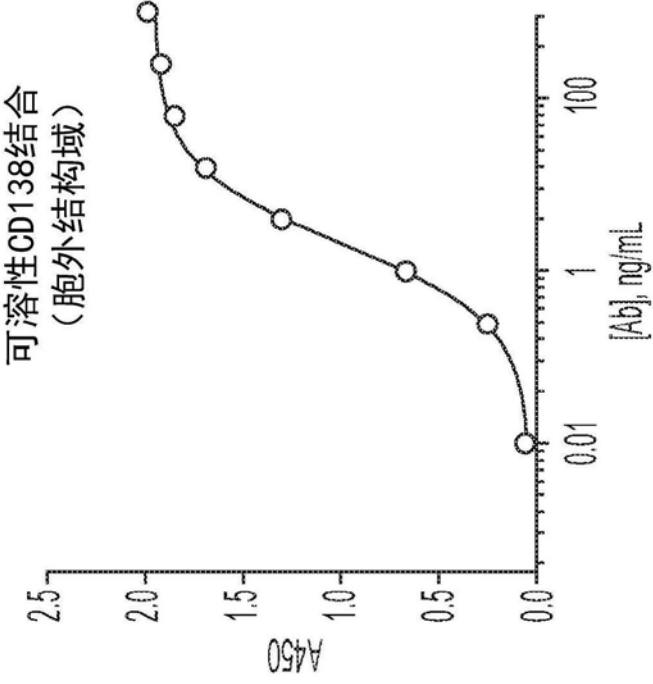


图11B

可溶性CD138结合EC ₅₀ (ng/mL)	膜CD138结合EC ₅₀ (ng/mL)
1.9	394

图11C

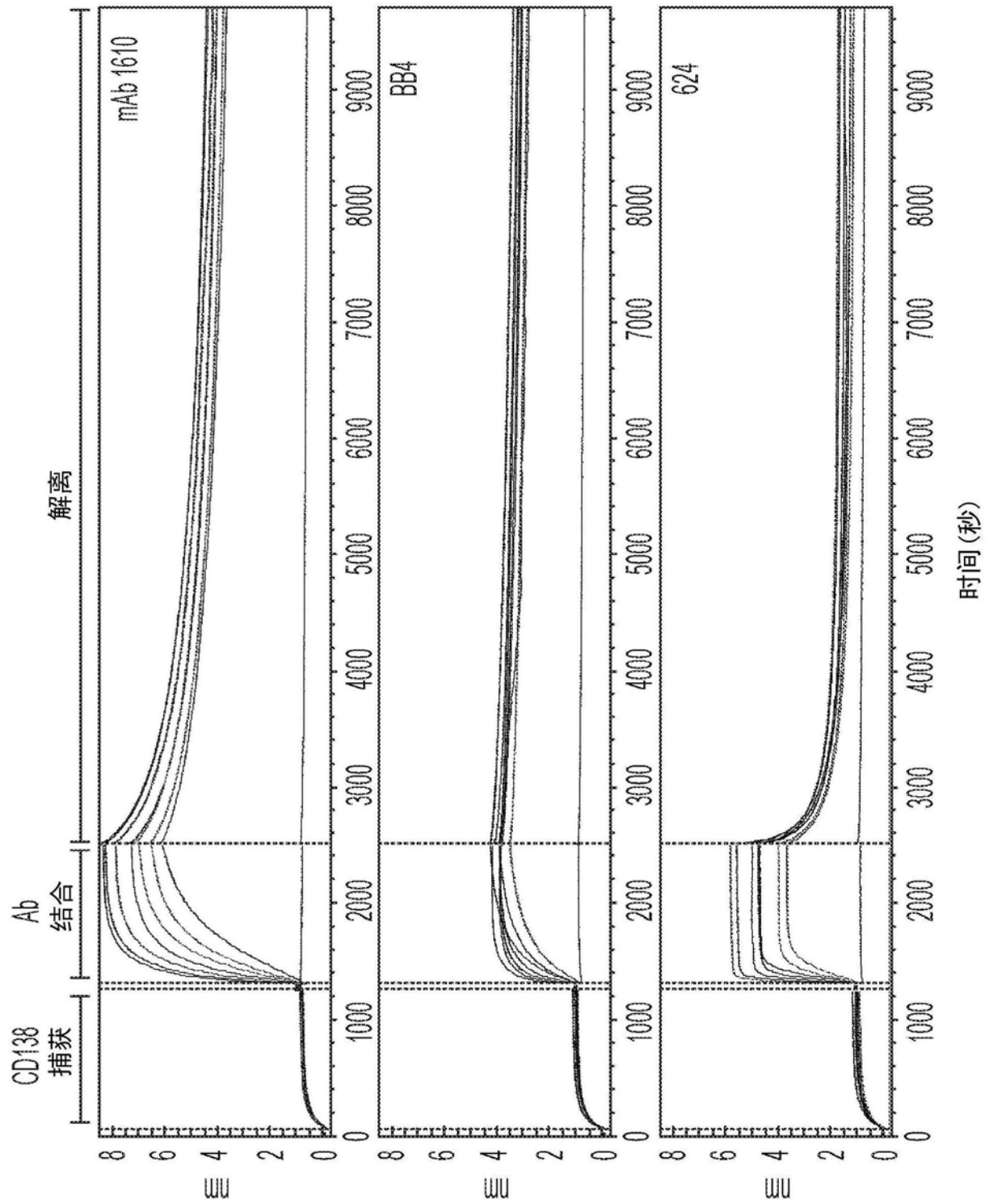


图12

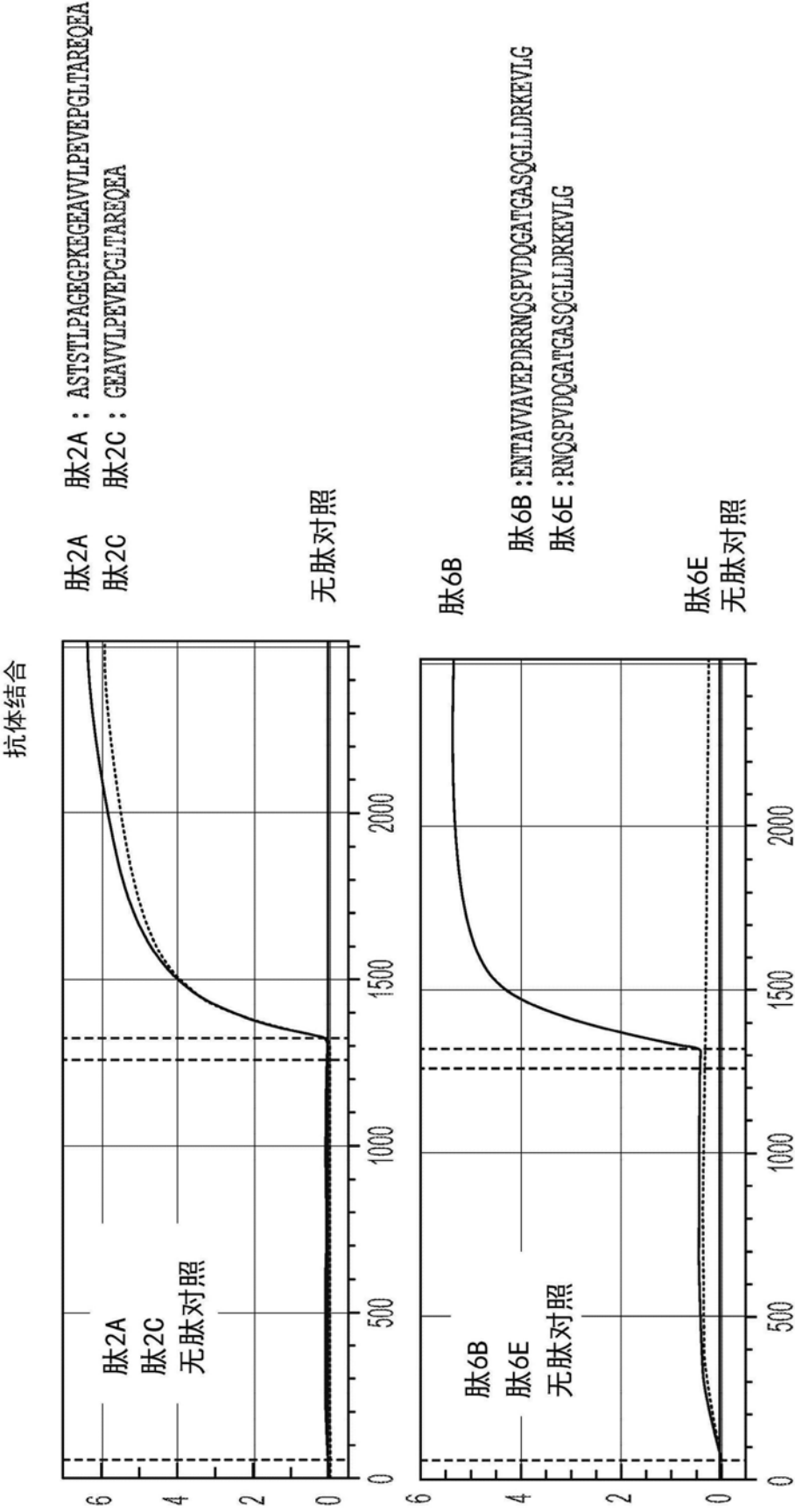


图13

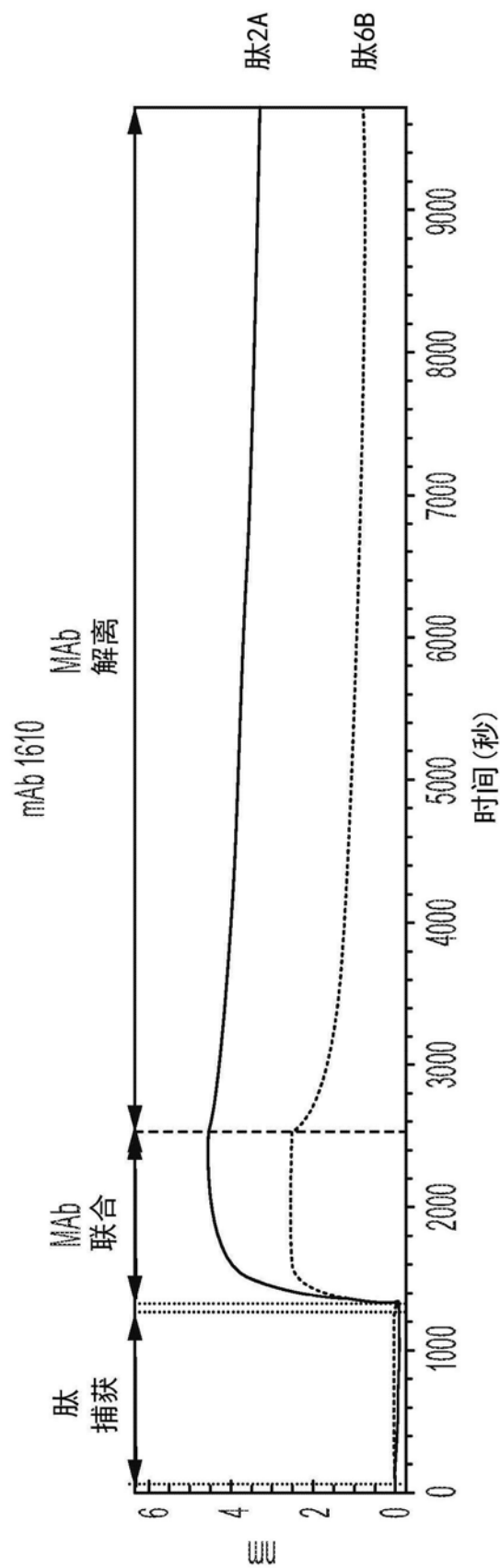


图14A

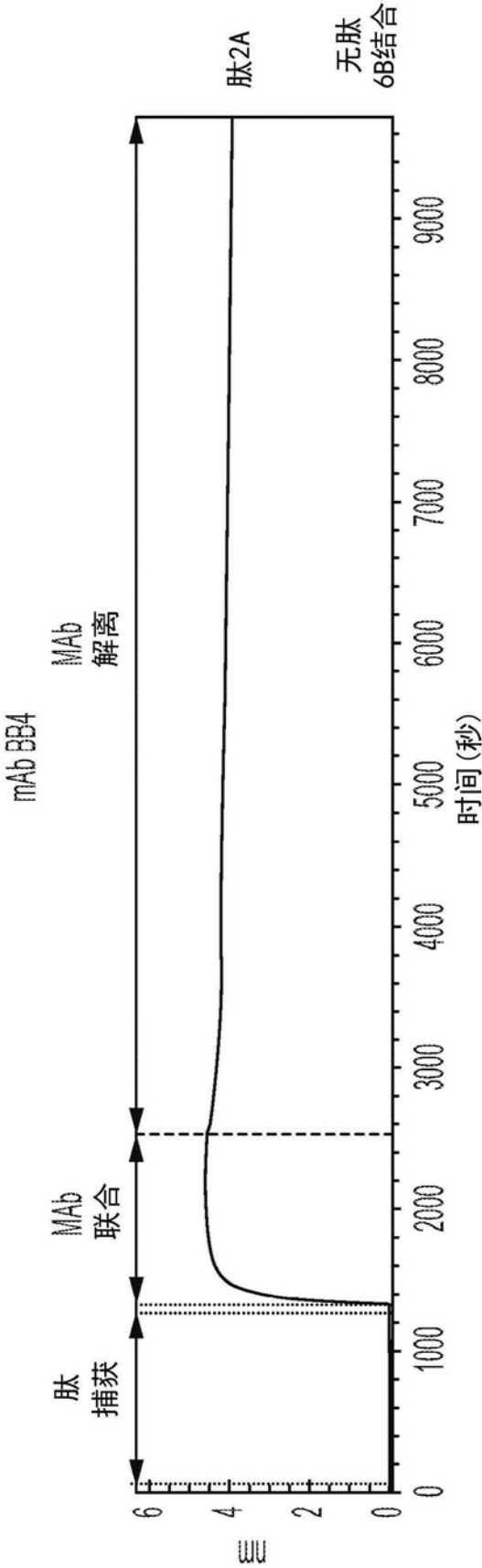
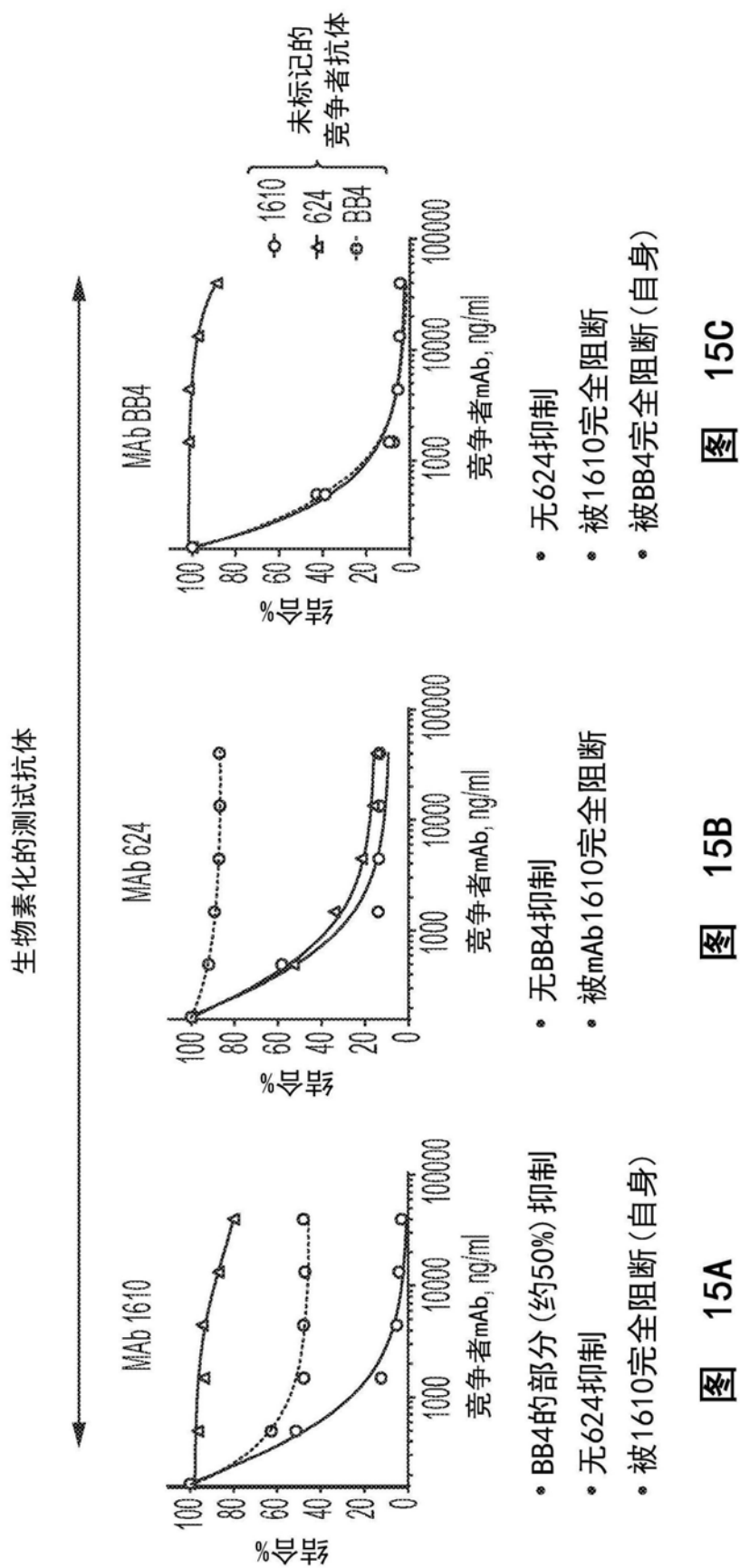


图14B



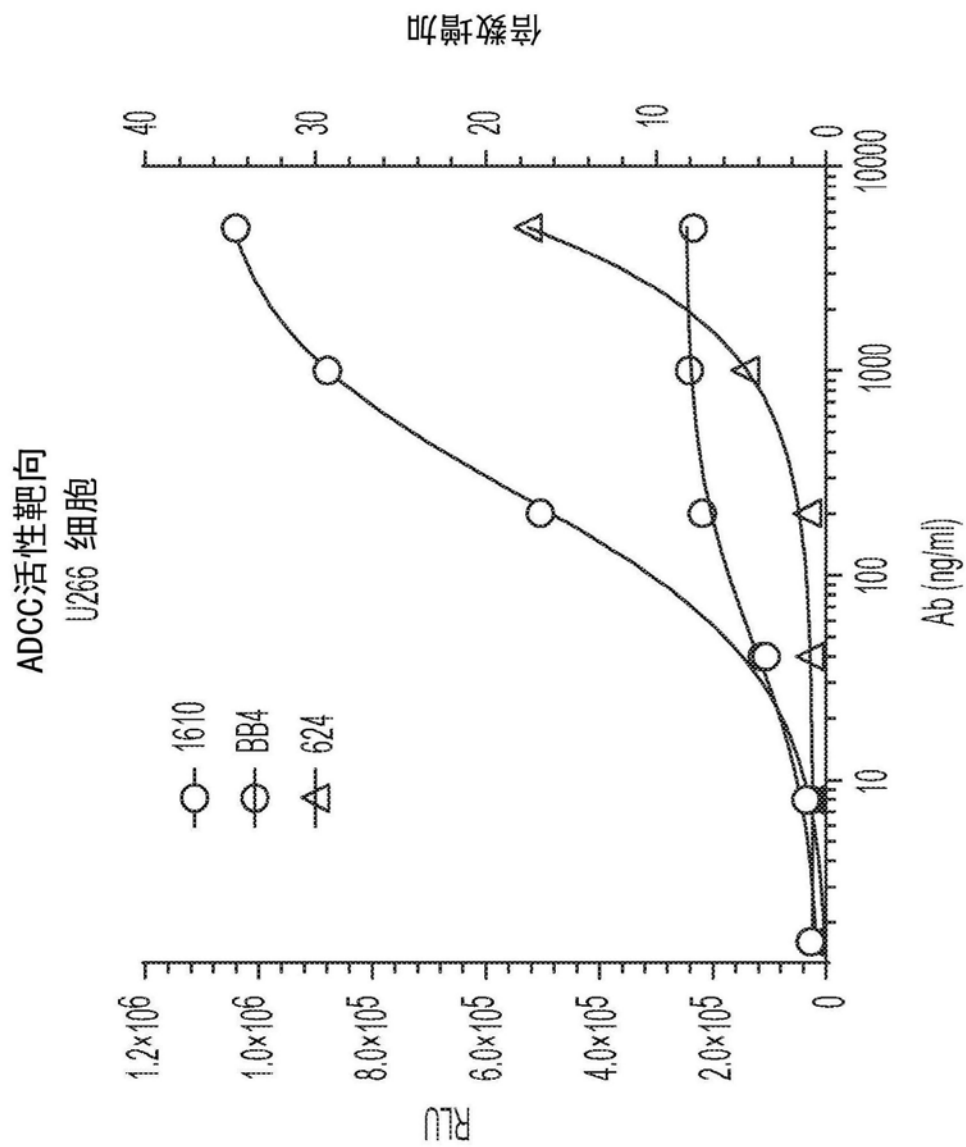


图16

抗体编号 ID	VH变体	蛋白质效价
1610	野生型	63.1
2510	C60Y	103.4
2610	N28S	13.7
2710	N28T	9.6
2810	N28S_C60Y	70.0
2910	N28T_C60Y	58.7

图17

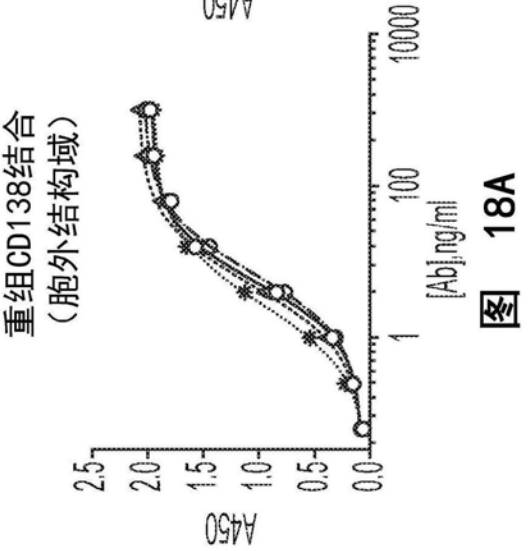


图 18A

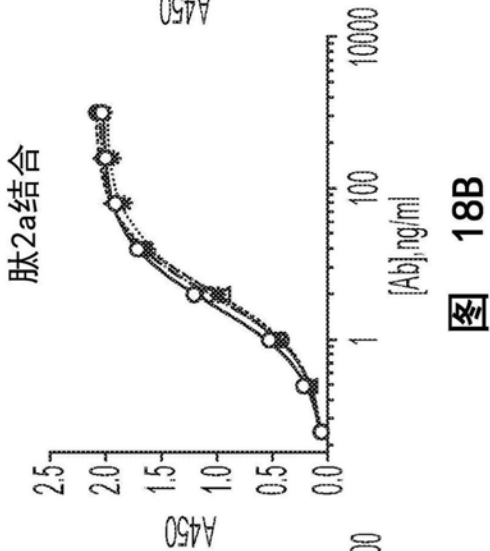


图 18B

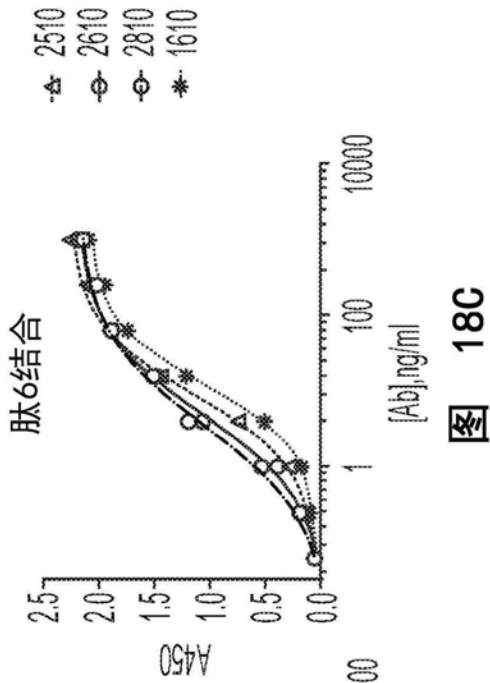


图 18C

方法：由ELISA测量的结合

Ab ID	突变	EC50 (ng/mL)		
		CD138	肽2a	肽6
2510	C60Y	4.9	4.6	8.9
2610	N28S	7.0	3.8	4.9
2810	N28S/C60Y	5.3	2.8	3.2
1610	WT	2.7	3.9	12.3

图18D

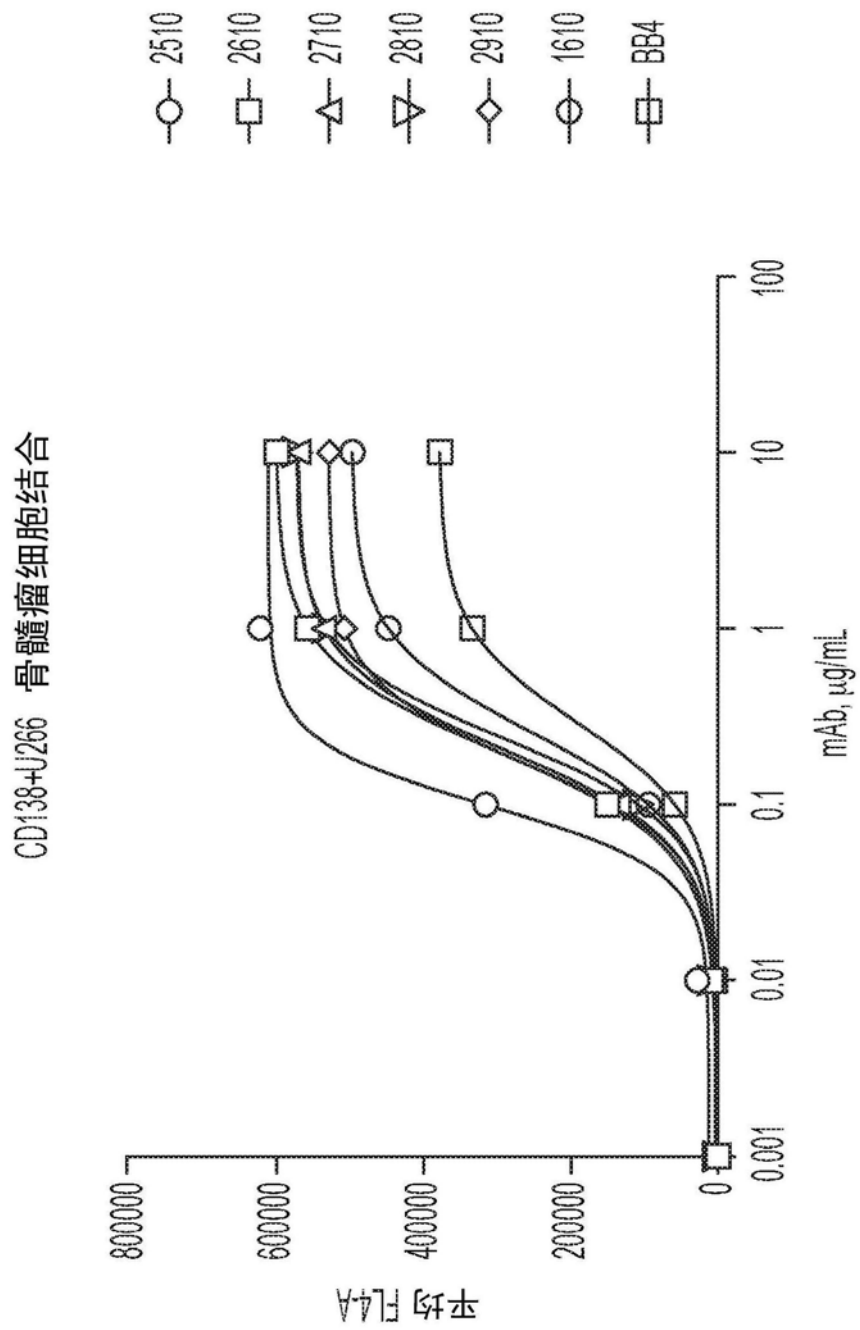


图19A

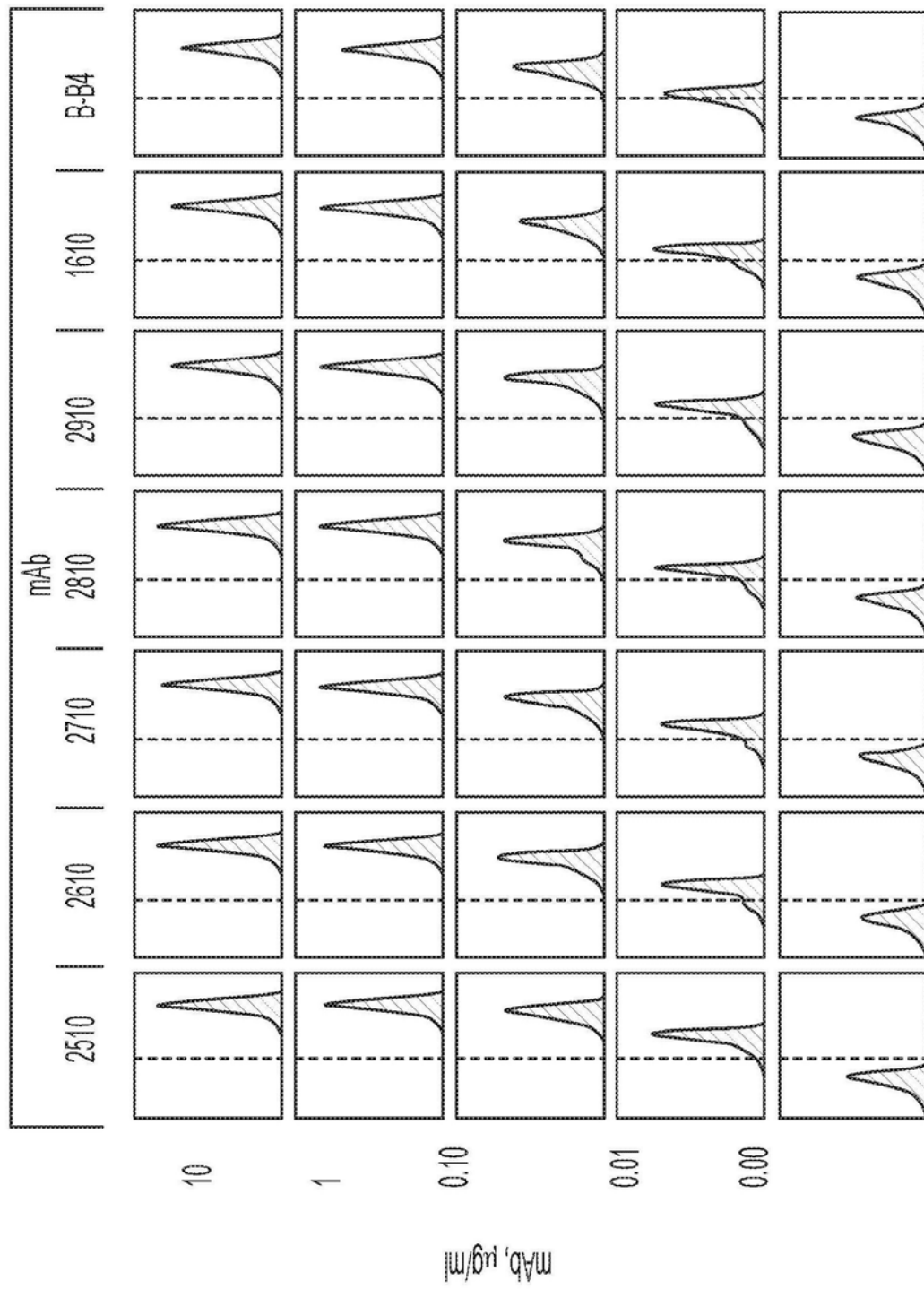


图19B

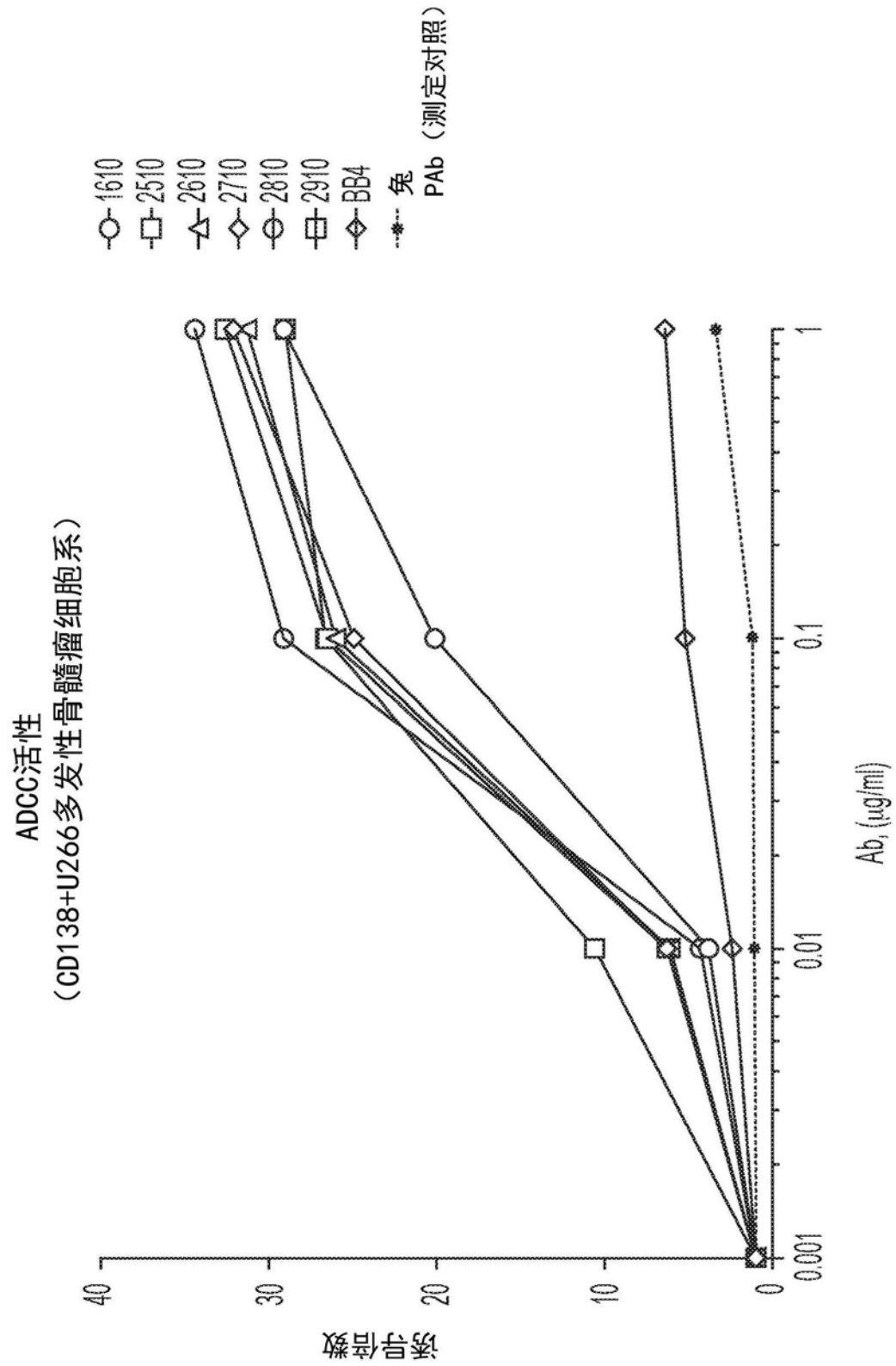


图20

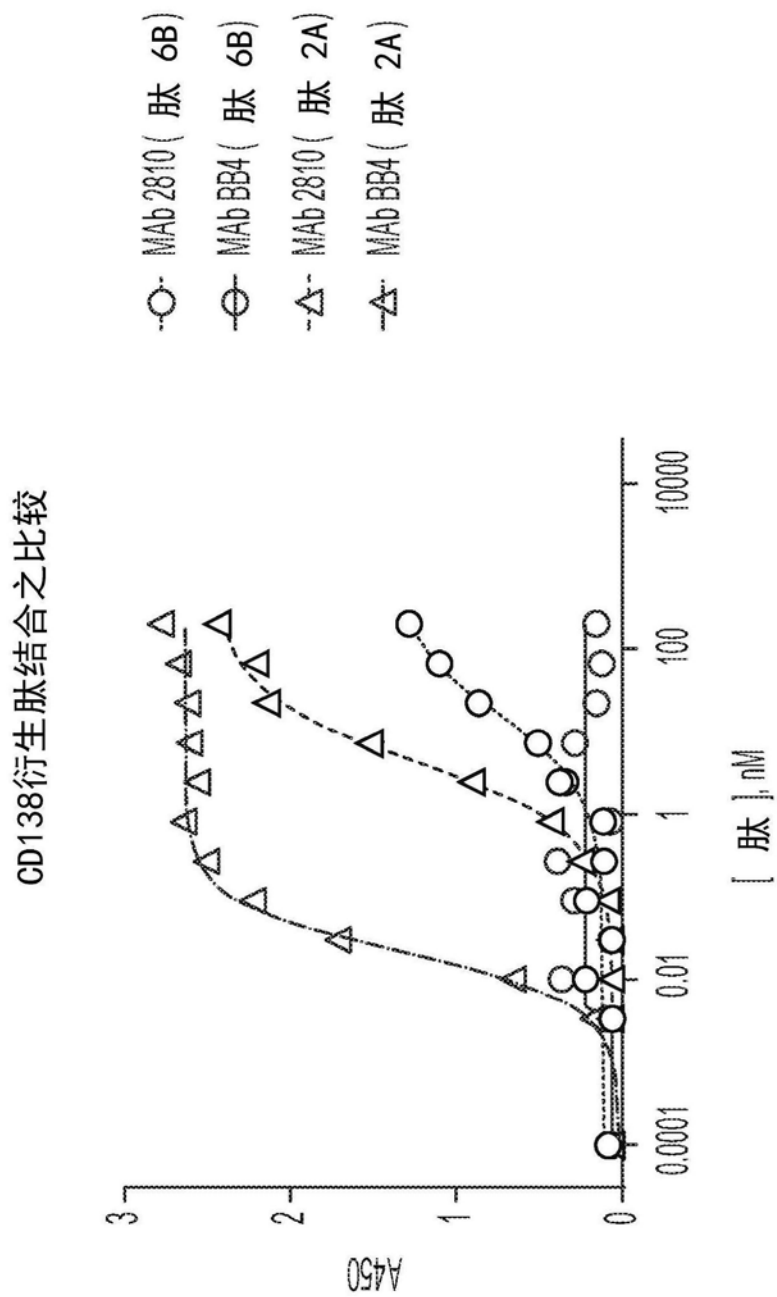


图21

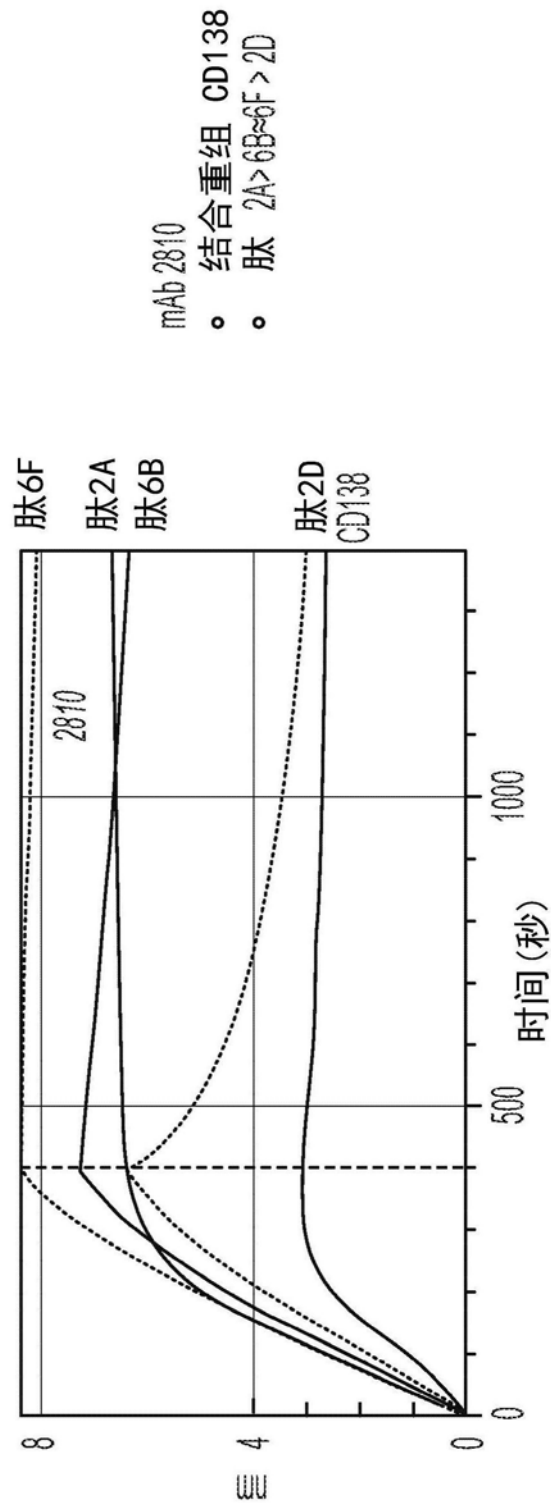


图22A

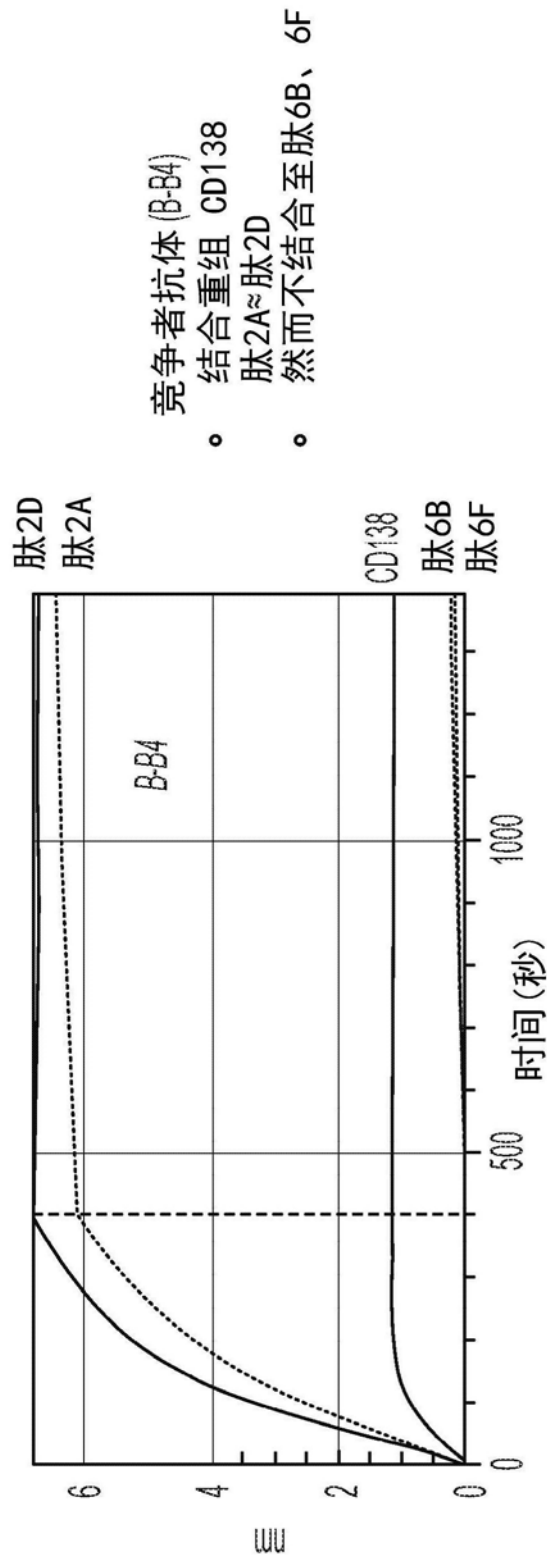


图22B

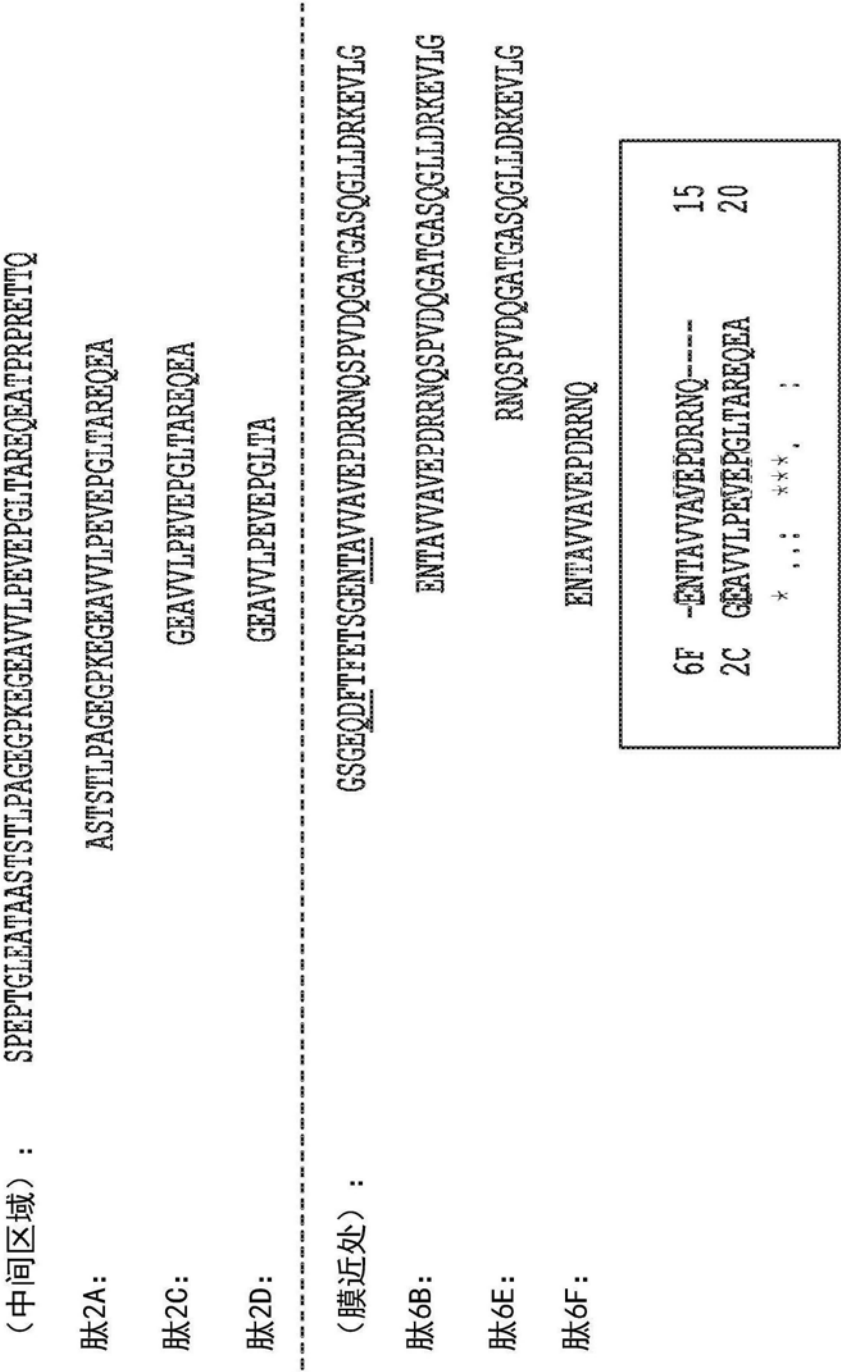


图22C