(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116903741 A
(43)申请公布日 2023.10.20

(21)申请号 202310686837.5

(22)申请日 2017.06.20

(30)优先权数据
1613683.0 2016.08.09 GB
1615224.1 2016.09.07 GB
1615335.5 2016.09.09 GB
1620414.1 2016.12.01 GB
1621782.0 2016.12.20 GB
1702338.3 2017.02.13 GB
1702339.1 2017.02.13 GB
1703071.9 2017.02.24 GB
62/352,291 2016.06.20 US
15/211,504 2016.07.15 US
15/354,971 2016.11.17 US
15/480,525 2017.04.06 US

(62)分案原申请数据
201780045604.X 2017.06.20

(71)申请人 科马布有限公司
地址 英国剑桥

(72)发明人 J·坎贝尔 N·桑迪 C·范·克里科思 S·J·阿金斯托 V·加尔玛斯凯沃斯其 I·科比 M·考斯麦克 T·加拉格尔 C·丹东尼奥 S·D·吉利斯

(74)专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283
专利代理师 刘依云

(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 27/04(2006.01)

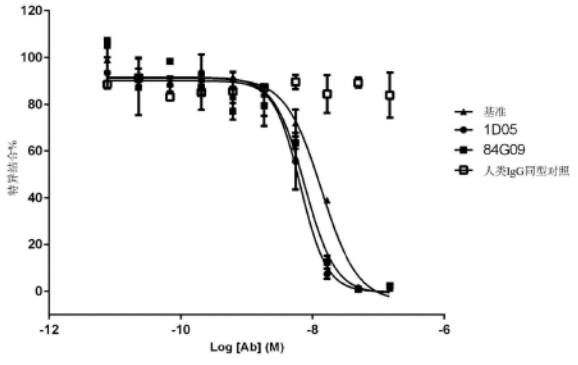
权利要求书3页 说明书270页
序列表（电子公布） 附图68页

(54)发明名称

特异性结合于PD-L1的抗体或其抗原结合片段及其用途

(57)摘要

本发明涉及抗体领域，具体涉及特异性结合于PD-L1的抗体或其抗原结合片段及其用途。本发明的抗体或其抗原结合片段可以应用于多种疾病的预防或治疗中。



CN 116903741 A

1.一种抗体或其抗原结合片段,其特异性结合于人程序性死亡配体-1(PD-L1),其中,该抗体或其抗原结合片段包含:

重链可变(V_H)区,所述重链可变区包含根据IMGT命名系统为SEQ ID NO:7所示或根据Kabat命名系统为SEQ ID NO:10所示的CDRH1氨基酸序列,根据IMGT命名系统为SEQ ID NO:8所示或根据Kabat命名系统为SEQ ID NO:11所示的CDRH2氨基酸序列,根据IMGT命名系统为SEQ ID NO:9所示或根据Kabat命名系统为SEQ ID NO:12所示的CDRH3氨基酸序列,以及

轻链可变(V_L)区,所述重链可变区包含根据IMGT命名系统为SEQ ID NO:17所示或根据Kabat命名系统为SEQ ID NO:20所示的CDRL1氨基酸序列,根据IMGT命名系统为SEQ ID NO:18所示或根据Kabat命名系统为SEQ ID NO:21所示的CDRL2氨基酸序列,根据IMGT命名系统为SEQ ID NO:19所示或根据Kabat命名系统为SEQ ID NO:22所示的CDRL3氨基酸序列。

2.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中:

a)V_H区包含与SEQ ID NO:13具有至少90%一致性的氨基酸序列;

b)V_L区包含与SEQ ID NO:23具有至少90%一致性的氨基酸序列;或者

c)V_H区包含与SEQ ID NO:13具有至少90%一致性的氨基酸序列且V_L区包含与SEQ ID NO:23具有至少90%一致性的氨基酸序列;或者

d)V_H区包含SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列且V_L区包含SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列。

3.一种抗体或其抗原结合片段,其特异性结合于人程序性死亡配体-1(PD-L1),该抗体或其抗原结合片段包含重链可变(V_H)区和轻链可变(V_L)区,其中:

a)V_H区具有与SEQ ID NO:13具有至少90%一致性的氨基酸序列且V_L区具有与SEQ ID NO:23具有至少90%一致性的氨基酸序列;或者

b)V_H区具有SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列且V_L区具有SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列。

4.一种抗体或其抗原结合片段,其特异性结合于人程序性死亡配体-1(PD-L1),该抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中:

a)重链具有与SEQ ID NO:15具有至少90%一致性的氨基酸序列且轻链具有与SEQ IDNO:25具有至少90%一致性的氨基酸序列;或者

b)重链具有SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列且轻链具有SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列;或者

c)重链由SEQ ID NO:16所示的核酸序列编码且轻链由SEQ ID NO:26所示的核酸序列编码。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,进一步包含轻链恒定区。

6.根据权利要求5所述的抗体或其抗原结合片段,其中,所述轻链恒定区为卡帕轻链或拉姆达轻链。

7.根据权利要求5所述的抗体或其抗原结合片段,其中,所述轻链恒定区具有SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:536或SEQ ID NO:538所示的氨基酸序列。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，进一步包含重链恒定区。

9.根据权利要求8所述的抗体或其抗原结合片段，其中，所述重链恒定区具有SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:340、SEQ ID NO:524、SEQ ID NO:526、SEQ ID NO:528、SEQ ID NO:530、SEQ ID NO:532或SEQ ID NO:534所示的氨基酸序列。

10.根据权利要求8所述的抗体或其抗原结合片段，其中，所述重链恒定区是效应子无效的。

11.根据权利要求10所述的抗体或其抗原结合片段，其中，效应子无效的重链恒定区是IgG4恒定区或IgG1恒定区。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其能够抑制PD-L1介导的T细胞抑制。

13.根据权利要求1-12中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其中，人PD-L1是SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其与包含SEQ ID NO:13的V_H氨基酸序列和SEQ ID NO:23的V_L氨基酸序列的抗体竞争结合于人PD-L1。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其中，所述抗体或其抗原结合片段是人的抗体或其抗原结合片段或人源化的抗体或其抗原结合片段。

16.一种用于治疗或预防人类hPD-L1介导的疾病或病况的医药组合物，其包括根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂。

17.一种用于治疗或预防人类hPD-L1介导的疾病或病况的医药组合物，其包括有效量的根据权利要求3-15中任一项所述的抗体或其抗原结合片段以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂。

18.一种治疗或预防人类hPD-L1介导的疾病或病况的试剂盒，其包括根据权利要求1-15中任一项所述的抗体或其抗原结合片段或根据权利要求16或17的医药组合物。

19.根据权利要求18所述的试剂盒，其进一步包括用于治疗或预防人类hPD-L1介导的疾病或病况的标记或说明书，任选地，其中标记或说明书包括营销授权编号；任选地进一步包括治疗剂，所述治疗剂包括免疫检查点抑制剂、免疫刺激剂、趋化因子受体拮抗剂、靶向激酶抑制剂、血管生成抑制剂、趋化因子、细胞因子、双特异性分子或基于细胞的疗法，任选地还包括包含抗体或抗原结合片段的IV或注射装置。

20.编码根据权利要求1-15中任一项所述的抗体的重链和轻链的一种或多种核酸。

21.包含根据权利要求20所述的一种或多种核酸的一种或多种表达载体。

22.包含根据权利要求20所述的一种或多种核酸或包含根据权利要求21所述的一种或多种表达载体的宿主或分离的宿主细胞。

23.根据权利要求1-15中任一项所述的抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗或预防人类hPD-L1介导的疾病或病况的药物中的用途。

24.根据权利要求23所述的用途，其中，所述hPD-L1介导的疾病或病况是神经变性疾病、病症或病况。

25.根据权利要求24所述的用途，其中，所述神经变性疾病、病症或病况是阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、帕金森病、亨廷顿病、原发性进展型多发性硬化症、继发性进展型多

发性硬化症、皮质基底核退化症、瑞特综合症、前部缺血性视神经病变、青光眼、眼色素层炎、抑郁、创伤相关应激或创伤后应激障碍、额颞叶型痴呆、路易体痴呆、轻度认知缺损、后皮质萎缩、原发进展型失语和进展型核上麻痹或年龄相关痴呆。

26.根据权利要求24所述的用途，其中，所述神经变性疾病、病症或病况是视网膜退化病症。

27.根据权利要求26所述的用途，其中，所述视网膜退化病症是年龄相关性黄斑变性和色素性视网膜炎。

28.根据权利要求16或17所述的医药组合物在制备用于治疗或预防人类hPD-L1介导的疾病或病况的药物中的用途。

29.根据权利要求28所述的用途，其中，所述hPD-L1介导的疾病或病况是神经变性疾病、病症或病况。

30.根据权利要求29所述的用途，其中，所述神经变性疾病、病症或病况是阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、帕金森病、亨廷顿病、原发性进展型多发性硬化症、继发性进展型多发性硬化症、皮质基底核退化症、瑞特综合症、前部缺血性视神经病变、青光眼、眼色素层炎、抑郁、创伤相关应激或创伤后应激障碍、额颞叶型痴呆、路易体痴呆、轻度认知缺损、后皮质萎缩、原发进展型失语和进展型核上麻痹或年龄相关痴呆。

31.根据权利要求29所述的用途，其中，所述神经变性疾病、病症或病况是视网膜退化病症。

32.根据权利要求31所述的用途，其中，所述视网膜退化病症是年龄相关性黄斑变性和色素性视网膜炎。

特异性结合于PD-L1的抗体或其抗原结合片段及其用途

[0001] 本申请为申请日为2017年6月20日、申请号为201780045604.X、名称为“抗PD-L1抗体”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明描述抗体和使用所述抗体的方法。具体来说，描述特异性结合人类PD-L1抗原的抗体和其在治疗不同疾病中的用途。

背景技术

[0003] 免疫细胞因子(抗体细胞因子融合蛋白)最早报告于20世纪90年代早期的文献中，且由具有细胞因子，如淋巴毒素(TNF-α)或白介素2(IL-2)的整个抗体融合体组成。小鼠中的GD2表达肿瘤模型的后续研究指示ch14.18抗体和ch14.18-IL2免疫细胞因子都具有抗肿瘤活性，但免疫细胞因子比抗体更强效，即使在与自由IL-2结合时，(参看Sabzevari H等人，《美国科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》,1994,91:9626-30;Pancook JD等人，《癌症免疫学免疫疗法(Cancer Immunol.Immunother.)》,1996,42:88-92;Becker JC,等人，《美国科学院院刊》,1996,93:2702-7)。另外，经免疫细胞因子而非抗体加IL-2处理的免疫感受态小鼠产生防止后续肿瘤攻击的依赖于$CD8^+$T细胞的适应性免疫反应(Becker JC,等人，《实验医学杂志(J.Exp.Med.)》,1996,183:2361-6;Becker JC,等人，《美国科学院院刊》,1996,93:7826-31)。因此，IL-2靶向肿瘤微环境诱导抗肿瘤疫苗效应，这是抗体不可能单独或与自由细胞因子一起实现的。相关人类化免疫细胞因子，人类14.18-IL2在复发性非大体积神经母细胞瘤中作为单药疗法实现临床概念验证，其中其在不具有其它治疗选项的患者中诱导显著大量的完全反应(参看Shusterman等人，《临床肿瘤学杂志(Journal of Clinical Oncology)》,2010,28(33),4969-4975)。多个公开描述这种分子活化免疫系统的若干组分以杀死肿瘤细胞(特别是NK细胞和$CD8^+$T细胞)，且产生T细胞记忆以抵抗后续肿瘤攻击的能力(Yamane等人，2009；《关于研究药物的专业意见(Expert Opi,Investig.Drugs)》,18(7):991-1000;Neal等人，2004，《临床癌症研究(Clin.Cancer Res.)》,1010,4839-4847)。

[0004] 由于IL-2类免疫细胞因子可具有明显副作用，因此当前工作已集中在减小毒性同时保持疗效上。一个实例是Selectikine(EMD 521873)，其在IL-2的位置20处具有针对苏氨酸的天冬氨酸取代基，一种在结合IL-2Rβ时的关键残基(Gillies等人，《临床癌症研究》,2011,17(11),3673-3685)。结合坏死组织的Selectikine已在I期研究中示出良好的抗肿瘤活性(尽管其对高亲和力IL-2R的选择性高于中间体IL-2R)和良好的耐受性(Laurent等人，《转化医学杂志(Journal of Translational Medicine)》2013,11(1),5.http://doi.org/10.1186/1479-5876-11-5)。

[0005] WO2012/178137(Gillies)和相关期刊文章(Gilles，《蛋白质工程、设计和选择(Protein Engineering,Design and Selection)》,2013,26(10),561-569)描述具有肿瘤靶向抗体的轻链免疫细胞因子融合体，且通过将截断引入细胞因子的N端部分中来调节IL-

2活性,其减小通过IL-2Rβγ的传信。特异性靶向IL-2Rβγ的IL-2融合蛋白已示出具有相较于野生型增大的毒性(Vasquez-Lombardi等人,《自然通讯(Nat Comm)》,2017,DOI:10.1038/自然通讯15373),其支持观点:减小IL-2Rβγ结合就副作用来说可为有益的。

[0006] 适应性免疫反应涉及称为T细胞和B细胞的两种主要淋巴细胞类的活化、选择和克隆增殖。在遇到抗原后,T细胞增殖且分化成抗原特异性效应细胞,同时B细胞增殖且分化成抗体分泌细胞。T细胞活化是需要T细胞与抗原呈递细胞(APC)之间的若干传信事件的多步骤过程。为了出现T细胞活化,必须将两种类型的信号传递到静息T细胞。第一类型是由抗原特异性T细胞受体(TcR)介导,且将特异性赋予到免疫反应。第二信号,一种共刺激型信号调节反应的量级且通过T细胞上的辅助受体传递。

[0007] 通过活化CD28受体在接合其配体B7-1或B7-2时来传递初级共刺激信号。相比之下,相同的B7-1或B7-2配体接合抑制性CTLA-4受体导致T细胞反应减弱。因此,CTLA-4信号拮抗由CD28介导的共刺激。在较高抗原浓度下,CD28共刺激超越CTLA-4抑制作用。CD28和CTLA-4表达的时间调控维持活化与抑制信号之间的平衡且确保产生有效免疫反应,同时防止出现自身免疫性。

[0008] 程序性死亡-1(PD-1)是50-55kDa I型跨膜受体,即CD28家族中的一员。PD-1涉及T细胞活化的调节且表达于T细胞、B细胞及骨髓细胞上。用于PD-1的两种配体,PD配体1(PD-L1)和配体2(PD-L2)已鉴别且具有共刺激特征。

[0009] 程序性细胞死亡1配体1(PD-L1),也称为分化簇(CD274)或B7同系物1(B7-H1)是调节PD-1受体的活化或抑制的B7家族中的一员。PD-L1的开放阅读框编码290个氨基酸的假定1型跨膜蛋白,其包括两个胞外Ig结构域(N端V样结构域和Ig C样结构域)、疏水性跨膜结构域和30个氨基酸的细胞质尾区。30个氨基酸胞内(细胞质)结构域不含明显的传信基元,但确实具有用于蛋白激酶C磷酸化的潜在位点。

[0010] PD-L1的完整氨基酸序列可发现于NCBI参考序列:NP_054862.1(SEQ ID NO:1)中,其参照多个期刊文章,包括例如,Dong,H.等人,(1999),"B7家族第三成员PD-L1共刺激T细胞增殖和白介素-10分泌(PD-L1,a third member of the B7 family,co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10secretion),"《自然医学(Nat.Med.)》5(12),1365-1369。PD-L1基因保存于黑猩猩、恒河猴(Rhesus monkey)、狗、母牛、小鼠、大鼠、鸡和斑马鱼(zebrafish)体内。鼠类形式的PD-L1与人类形式的PD-L1具有69%的氨基酸一致性,且还共享保守结构。

[0011] 在人类中,PD-L1在多种免疫细胞类型(包括活化且无变应性/耗竭T细胞)上、未处理且活化的B细胞上以及骨髓树突状细胞(DC)、单核细胞和肥大细胞上表达。其还在非免疫细胞上表达,包括胰岛、肝脏的库普弗细胞(Kupffer cells)、脉管内皮和选定上皮,例如气管上皮和肾小管上皮,其中其表达在炎症发作期间增强。在多种肿瘤上还发现增大水平的PD-L1表达,所述肿瘤包括(但不限于)乳癌(包括(但不限于)三阴性乳癌和发炎性乳癌)、卵巢癌、子宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、包括非小细胞肺癌的肺癌、包括肾细胞癌瘤的肾癌、胃癌、食道癌、膀胱癌、肝细胞癌、头部和颈部鳞状细胞癌(SCCHN)和胰脏癌、黑素瘤和葡萄膜黑素瘤(uveal melanoma)。

[0012] PD-1/PD-L1传信被认为通过负调节T细胞反应而在免疫系统内提供关键非冗余功能。这种调节涉及胸腺中的T细胞发育、慢性发炎性反应的调节和外围耐受和免疫权限两个

的维持。PD-L1的上调似乎可允许癌症避开主体免疫系统并且在多种癌症中,PD-L1的表达与降低的存活率和不利预后相关联。能够阻断PD-1/PD-L1途径的治疗性单克隆抗体可能会增强患有癌症的患者体内的抗肿瘤免疫反应。公开的临床数据表明临床反应与PD-L1的肿瘤膜性表达之间的相关性(Brahmer等人,《临床肿瘤学杂志》,2010,Topalian等人,新英格兰医学杂志(NEJM),2012)和临床反应缺失与定位到膜的PD-L1蛋白的缺失之间的更强相关性(Brahmer等人,《临床肿瘤学杂志》,2010,Topalian等人,《新英格兰医学杂志》,2012)。因此,肿瘤或肿瘤浸润性白细胞中的PD-L1表达(Herbst RS等人,"对癌症患者体内抗PD-L1抗体MPDL3280A的反应的预测相关性(Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients",《自然(Nature)》,2014年11月27日,515(7528):563-7,doi:10.1038/自然14011)是用于选择用于免疫疗法,例如使用抗PD-L1抗体的免疫疗法的患者的候选者分子标志。基于PD-L1的表面表达的患者富集可显著提高利用靶向PD-1/PD-L1途径的药物治疗的临床成功。还存在持续免疫反应,如肿瘤浸润性$CD8^+$T细胞,或细胞因子活化,如IFNγ的标记存在的迹象。

[0013] PD-L1表达和疾病相关性的其它证据将从多个持续临床试验中显现。阿特珠单抗(Atezolizumab)是最先进的,且来自II期试验的最新数据示出转移性尿路上皮癌(metastatic urothelial carcinoma)和NSCLC,特别是利用肿瘤微环境中的$PD\text{-}L1^+$免疫细胞的患者中的治疗效果(参看Fehrenbacher等人,2016,《柳叶刀(The Lancet)》,http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0;Rosenberg等人,2016,《柳叶刀》,http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)。不管PD-L1的肿瘤表达,来自患有NSCLC的1225名患者的III期试验的最新结果示出服用阿特珠单抗的患者相较于化疗的存活率提高,(Rittmeyer等人,2017,《柳叶刀》,389(10066),255-265)。

发明内容

[0014] 抗体

[0015] 本文公开特异性结合于PD-L1的抗体和其抗原结合片段。在一个实施例中,抗体或其抗原结合片段特异性结合于表面表达的PD-L1。

[0016] 在第一配置中,提供一种特异性结合于如由Seq ID No:1限定的hPD-L1且与抗体1D05竞争以结合于所述hPD-L1的抗体或其片段,其中所述抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含CDRH3,所述CDRH3包含基元$X_1GSGX_2YGX_3X_4FD$,其中X_1、X_2和X_3独立地为任何氨基酸,且X_4存在或不存在,并且如果存在,其可以是任何氨基酸。

[0017] 在第二配置中,提供一种特异性结合于hPD-L1且与抗体1D05竞争以结合于所述hPD-L1的抗体或其片段,其中所述抗体或片段包含V_H域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:29或32的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:29或32的CDRH3序列。

[0018] 在第三配置中,提供一种特异性结合于表位的抗体或其片段,所述表位与抗体1D05特异性结合的表位相同。

[0019] 在第四配置中,提供一种与抗体1D05竞争以结合于hPD-L1的抗体或其片段。

[0020] 在第五配置中,提供一种双特异性抗体或融合蛋白,其包含如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或其片段。

[0021] 在第六配置中,提供一种用于治疗或预防hPD-L1介导的疾病或病况的如任何其它

配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段。

[0022] 在第七配置中，提供一种如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段在制造用于给药到人类以治疗或预防人体内hPD-L1介导的疾病或病况的药剂中的用途。

[0023] 在第八配置中，提供一种治疗或预防人体内hPD-L1介导的疾病或病况的方法，所述方法包含将治疗有效量的如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段给药到所述人类，其中hPD-L1介导的疾病或病况进而经治疗或预防。

[0024] 在第九配置中，提供一种医药组合物，其包含如任何其它配置、实施例或概念中所限定的片段的抗体和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂。

[0025] 在第十配置中，提供一种包含医药组合物的试剂盒，所述医药组合物包含如任何其它配置、实施例或概念中所限定的片段的抗体和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂。

[0026] 在第十一配置中，提供一种调节患者体内PD-1/PD-L1相互作用的方法，所述方法包含将有效量的如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段给药到所述患者。

[0027] 在第十二配置中，提供一种抑制患者体内PD-L1活性的方法，所述方法包含将有效量的如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段给药到所述患者。

[0028] 在第十三配置中，提供一种治疗动物(例如人类)体内的增殖疾病的方法，所述方法包含将有效量的如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段给药到所述患者。

[0029] 在第十四配置中，提供一种检测样本中PD-L1表达的方法，所述方法包含使样本与如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段接触。

[0030] 在第十五配置中，提供一种方法，所述方法包含使生物样本与如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段接触以形成具有样本中存在的PD-L1的复合物且测量生物样本中所述复合物的存在、缺失或含量。

[0031] 在第十六配置中，提供一种检测样本中PD-L1表达的方法，所述方法包含使样本与如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段接触。

[0032] 在第十七配置中，提供一种方法，所述方法包含使生物样本与如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段接触以形成具有样本中存在的PD-L1的复合物且测量生物样本中所述复合物的存在、缺失或含量。

[0033] 在第十八配置中，提供一种用于鉴别PD-L1的结合配偶体的方法，所述方法包含使用如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段来免疫沉淀包含PD-L1的完整蛋白质复合物。

[0034] 在第十九配置中，提供一种诊断与改变PD-L1表达相关的人类受试者体内的疾病的方法，所述方法包含以下步骤：使来自人类受试者的生物样本与如其它配置、实施例或概念中所限定的抗体接触以在抗体与样本中存在的PD-L1之间形成复合物；且检测所述复合物的量。

[0035] 在第二十配置中，提供一种核酸，其编码如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段的CDRH3。

[0036] 在第二十一配置中，提供一种核酸，其编码如任何其它配置、实施例或概念中所限定的抗体或片段的VH结构域和/或VL结构域。

[0037] 在第二十二配置中，提供一种载体，其包含任何其它配置、实施例或概念中的核

酸;任选地其中载体是CHO或HEK293载体。

[0038] 在第二十三配置中,提供一种宿主,其包含任何其它配置、实施例或概念中的核酸或任何其它配置、实施例或概念中的载体。

[0039] 免疫细胞因子

[0040] 在第一配置中,提供一种免疫细胞因子,其包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链的,其中重链在N端到C端方向上包含:

[0041] a)V_H结构域,其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3;和

[0042] b)重链恒定区;

[0043] 且其中所述轻链在N端到C端方向上包含:

[0044] c)V_L结构域,其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3;

[0045] d)轻链恒定区(C_L);

[0046] e)任选地,连接子(L);和

[0047] f)IL-2细胞因子;

[0048] 其中V_H结构域和V_L结构域包含抗原结合位点,所述抗原结合位点特异性结合于如由Seq ID No:1所限定的hPD-L1,并且与抗体1D05竞争结合于所述hPD-L1;且

[0049] 其中所述免疫细胞因子包含V_H结构域,所述V_H结构域包含CDRH3,所述CDRH3包含基元X_1GSGX_2YGX_3X_4FD,其中X_1、X_2和X_3独立地是任何氨基酸,且X_4存在或不存在,并且如果存在可以是任何氨基酸。

[0050] 在第二配置中,提供一种免疫细胞因子,其包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中重链在N端到C端方向上包含:

[0051] a)V_H结构域,其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3;和

[0052] b)重链恒定区;

[0053] 且其中所述轻链在N端到C端方向上包含:

[0054] c)V_L结构域,其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3;

[0055] d)轻链恒定区(C_L);

[0056] e)任选地,连接子(L);和

[0057] f)IL-2细胞因子;

[0058] 其中V_H结构域和V_L结构域包含抗原结合位点,所述抗原结合位点特异性结合于hPD-L1,且与抗体1D05竞争以结合于所述hPD-L1,其中所述抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:29或32的CDRH3序列,或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:29或32的CDRH3序列。

[0059] 在第三配置中,提供一种免疫细胞因子,其包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中重链在N端到C端方向上包含:

[0060] a)V_H结构域,其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3;和

[0061] b)重链恒定区;

[0062] 且其中所述轻链在N端到C端方向上包含:

[0063] c)V_L结构域,其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3;

[0064] d)轻链恒定区(C_L);

[0065] e)任选地,连接子(L);和

[0066] f)IL-2细胞因子；

[0067] 其中所述V_H结构域和V_L结构域包含特异性结合于hPD-L1的抗原结合位点；且

[0068] 其中所述V_H结构域包含12到20个氨基酸的CDRH3并且源自人类V_H基因段、人类D基因段和人类J_H基因段的重组，其中所述人类J_H基因段是IGHJ5(例如IGHJ5*02)。

[0069] 在第四配置中，提供一种免疫细胞因子，其包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链，其中重链在N端到C端方向上包含：

[0070] a)V_H结构域，其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3；和

[0071] b)重链恒定区；

[0072] 且其中所述轻链在N端到C端方向上包含：

[0073] c)V_L结构域，其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3；

[0074] d)轻链恒定区(C_L)；

[0075] e)任选地，连接子(L)；和

[0076] f)IL-2细胞因子；

[0077] 其中所述V_H结构域和V_L结构域包含特异性结合于表位的抗原结合位点，所述表位与抗体1D05特异性结合的表位相同。

[0078] 在第五配置中，提供一种包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链的免疫细胞因子，其中重链在N端到C端方向上包含：

[0079] a)V_H结构域，其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3；和

[0080] b)重链恒定区；

[0081] 且其中所述轻链在N端到C端方向上包含：

[0082] c)V_L结构域，其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3；

[0083] d)轻链恒定区(C_L)；

[0084] e)任选地，连接子(L)；和

[0085] f)IL-2细胞因子；

[0086] 其中所述V_H结构域和V_L结构域包含抗原结合位点，所述抗原结合位点与抗体1D05竞争以结合于hPD-L1。

[0087] 在第六配置中，提供一种如任何其它配置、实施例或方面中所限定的免疫细胞因子来治疗或预防hPD-L1介导的疾病或病况。

[0088] 在第七配置中，提供一种如任何其它配置、实施例或方面中所限定的免疫细胞因子在制造用于给药到人类以治疗或预防人体内hPD-L1介导的疾病或病况的药剂中的用途。

[0089] 在第八配置中，提供一种治疗或预防人体内hPD-L1介导的疾病或病况的方法，所述方法包含向所述人类给药治疗有效量的如任何其它配置、实施例或方面中所限定的免疫细胞因子，其中hPD-L1介导的疾病或病况进而被治疗或预防。

[0090] 在第九配置中，提供一种医药组合物，其包含如任何其它配置、实施例或方面中所限定的免疫细胞因子和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂。

[0091] 在第十配置中，提供一种包含医药组合物的试剂盒，所述医药组合物包含如任何其它配置、实施例或方面中所限定的免疫细胞因子和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂。

[0092] 在第十一配置中，提供一种核酸，其编码如任何其它配置、实施例或方面中所限定

的免疫细胞因子的重链和/或轻链。

[0093] 在第十二配置中，提供一种载体，其包含编码如任何其它配置、实施例或方面中所限定的免疫细胞因子的重链和/或轻链的核酸。

[0094] 在第十三配置中，提供一种宿主，其包含如任何其它配置、实施例或方面中的核酸或如任何其它配置、实施例或方面中所限定的载体。

[0095] 抗ICOS双特异性抗体

[0096] 在第一配置中，提供一种多特异性抗体(例如，双特异性抗体或双结合抗体)，其结合(且任选地具有针对ICOS的特异性)ICOS(例如，人类ICOS)和另一靶抗原。

[0097] 在第二配置中，提供一种组合物，其包含如本文所描述的多特异性、双特异性或双结合抗体和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂。

[0098] 在第三配置中，提供一种用于治疗或预防疾病或病况的如本文所描述的多特异性、双特异性或双结合抗体，所述疾病或病况选自神经疾病、赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤；如黑素瘤、梅克尔细胞癌(Merkel cell carcinoma)、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导的癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤，如霍奇金氏(Hodgkin's)和非霍奇金氏(non-Hodgkin's)疾病和弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如，黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤，或例如病毒诱导的癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤)。

[0099] 在第四配置中，提供一种如本文所描述的多特异性、双特异性或双结合抗体在制造用于给药到人类以治疗或预防人体内疾病或病况的药剂中的用途，所述疾病或病况选自神经疾病、赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤，例如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导的癌症(例如，宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤，例如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病和弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如，黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤，或例如病毒诱导的癌症(例如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤)。

[0100] 在第五配置中，提供一种治疗或预防人体内的疾病或病况的方法，所述疾病或病况选自神经疾病、赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤，如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导的癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤，例如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病和弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如，黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤，或例如病毒诱导的癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤)，所述方法包含向所述人类给药治疗有效量的如本文所描述的多特异性、双特异性或双结合抗体，其中疾病或病况进而被治疗或预防。

[0101] 在第六配置中，提供一种核酸，其编码如本文所描述的多特异性抗体的重链和/或轻链。

[0102] 在第七配置中，提供一种包含核酸的载体，所述核酸编码如本文所描述的多特异性抗体的重链和/或轻链。

附图说明

[0103] 图1:树突状细胞-T细胞混合淋巴细胞反应中的选定抗体的分析。在添加同种异体纯化的$CD3^+$T细胞和抗体滴定前,将单核细胞与GM-CSF和IL-4一起培养七天。在第5天时采集上清液用于分析IFNγ产生。示出来自一个实验的数据。应注意,对于84G09,由于一个复制失败,因此每个浓度有一个点

[0104] 图2:利用PD-1受体的PD-L1直接中和ELISA。1D05和84G09相较于基准抗PD-L1抗体和同型对照的中和曲线。数据代表三个独立实验

[0105] 图3:利用PD-1受体的人类PD-L1 CHO-S FACS中和。1D05和84G09相较于基准抗PD-L1抗体和同型对照的中和曲线。数据代表三个独立实验

[0106] 图4:利用CD80受体的人类PD-L1 CHO FACS中和。1D05和84G09相较于基准抗PD-L1抗体和同型对照的中和曲线。数据代表三个独立实验

[0107] 图5a-图5b:前导抗体与PD-L1而非PD-L2的结合。前导抗体结合于结合PD-L1(图5a)而非PD-L2(图5b)的培养板。抗PD-L2抗体用作对照。数据表达为在615nm下的时间分辨荧光单位。数据代表两个独立实验

[0108] 图6:前导抗体在树突状细胞-T细胞混合淋巴细胞反应中诱导IFNγ产生。未成熟树突状细胞在存在抗体的情况下与同种异体的$CD4^+$T细胞一起共培养5天。通过ELISA在上清液中测量IFNγ。数据代表三个独立实验。B1是指基准抗体

[0109] 图7a-图7b:前导抗体结合于树突状细胞上的天然表达的PD-L1。树突状细胞是由具有GM-CSF和IL-4的单核细胞前体产生且通过前导抗体(a)1D05和(b)84G09染色,且同型对照直接地由AlexaFluor647标记。所示出数据来自一个血液供体,代表四个供体

[0110] 图8a:利用PD-1受体的PD-L1直接中和ELISA。KM121命中相较于基准抗PD-L1抗体和同型对照的中和曲线。数据代表三个独立实验

[0111] 图8b:利用PD-1受体的PD-L1直接中和ELISA。KM122前导候选分子相较于基准抗PD-L1抗体的中和曲线。数据来自单一实验

[0112] 图8c:利用PD-1受体的PD-L1直接中和ELISA。KM122前导候选分子416E01相较于基准抗PD-L1抗体的中和曲线。数据来自单一实验

[0113] 图9a:利用CD80受体的PD-L1直接中和ELISA。KM121命中相较于基准抗PD-L1抗体和同型对照的中和曲线。数据代表三个独立实验

[0114] 图9b:利用CD80受体的PD-L1直接中和ELISA。KM122前导候选分子相较于基准抗PD-L1抗体的中和曲线。数据来自单一实验

[0115] 图9c:利用CD80受体的PD-L1直接中和ELISA。KM122前导候选分子416E01相较于基准抗PD-L1抗体的中和曲线。数据来自单一实验

[0116] 图10:利用PD-L1作为第一抗原,且TIGIT作为第二抗原,如由SPR测量的双特异性结合。A)双特异性1、B)双特异性2、C)双特异性3、D)双特异性4。对于每一双特异性构筑体的详细构筑信息,参看表6

[0117] 图11:利用TIGIT作为第一抗原,且PD-L1作为第二抗原,如由SPR测量的双特异性结合。A)双特异性1、B)双特异性2、C)双特异性3、D)双特异性4。对于每一双特异性构筑体的详细构筑信息,参看表6

[0118] 图12(a):相较于等摩尔浓度的自由IL-2,免疫细胞因子构筑体诱导表达TF-1细胞

的IL-2Rαβγ增殖的能力。所示出数据来自单一实验，代表三个实验

[0119] 图12(b)：相较于等摩尔浓度的自由IL-2，免疫细胞因子构筑体诱导表达TF-1细胞的IL-2Rβγ增殖的能力。所示出数据来自单一实验，代表四个实验

[0120] 图13(a)：如中和ELISA中所测量，1D05抗体中和PD-1与PD-L1之间的相互作用的能力不受IL-2与抗体融合的影响。所示出数据来自单一实验，代表三个实验

[0121] 图13(b)：如中和ELISA中所测量，1D05抗体中和CD80与PD-L1之间的相互作用的能力不受IL-2与抗体融合的影响。.所示出数据来自单一实验，代表三个实验

[0122] 图14：针对NOD/SCID：体内异种移植疗效研究的平均组和个别动物生长曲线：

[0123] 图14(a)：示出组平均(n＝8/9)肿瘤生长曲线，对于这一曲线图，当动物由于肿瘤大小而从研究中去除时，最后一次读数用于研究的其余内容。阴影区域示出使用最后一次读数的区域

[0124] 图14(b)到(e)：示出对于每个组的个别动物肿瘤生长曲线。(b)仅A375肿瘤；(c)以6:1比率共注入$CD4^+/8^+$T细胞的A375肿瘤。对于图(d)和图(e)，A375肿瘤细胞以6:1比率共注入有$CD4^+/8^+$T细胞；(d)呈10mg/kg的同型对照抗体和(e)呈10mg/kg的抗PD-L1抗体1D05。在肿瘤/T细胞植入后1小时和第3天、第6天、第8天和第10天给药，由虚线在图上示出

[0125] 图15：NOD/SCID：体内异种移植疗效研究的卡本-麦尔(Kaplan-Meier)曲线图示出仍进行研究的动物数量。这一曲线图示出在相较于仅肿瘤细胞A375组(n＝9)时，当$CD4^+/CD8^+$T细胞共注入有肿瘤细胞(T细胞/A375)(n＝9)时，研究时间的略微延长。当相较于共注入无抗体的肿瘤细胞的T细胞时，利用同型对照(T细胞/A375-同型(n＝8))的治疗不影响存活率。当相较于同型对组时，利用10mg/kg抗PD-L1抗体1D05(T细胞/A375-抗PD-L1(n＝8))的治疗明显延长了研究时间。在注入T细胞/肿瘤细胞后1小时和在第3天、第6天、第8天和第10天给药，由虚线在图上示出

[0126] 图16：淋巴细胞响应于给药免疫细胞因子的扩增。在治疗前(0)和治疗后第2天、第5天和第7天将空腹血液样本采集到EDTA处理的试管中。通过Bayer Advia 120测量细胞数。结果表达为淋巴细胞数的倍数变化

[0127] 图17：分析响应于给药免疫细胞因子的标准血液参数。在治疗前和治疗后第7天将空腹血液样本采集到EDTA处理的试管中。使用Bayer Advia 120进行血红蛋白、血细胞比容(haematocrit)、红细胞数和血小板数的分析。结果表达为给药后7天的参数变化百分比

[0128] 图18：给药免疫细胞因子分子的食蟹猕猴的血浆中的细胞因子含量。在治疗前(PT)和给药后第3天(D3)获得血浆样本且通过MSD分析a)TNF-α；b)IL-8；c)IL-6；d)IFNγ；e)G-CSF和f)IL-2的含量。其中不包括条形图，细胞因子含量低于分析的定量限制。在任一时间点的任何样本中未检测到IL4、IL-5和IL-1β且因此不包括在图中

[0129] 图19：给药免疫细胞因子分子的食蟹猕猴的血浆中的可溶CD25含量。在治疗前(PT)和给药后第3天(D3)获得血浆样本并使用商购ELISA试剂盒分析。*指示高于定量限制(20,000pg/mL)的含量

[0130] 图20a-图20b：PBMC亚群的流式细胞测量分析。全血在红细胞裂解且固着之前被染色用于a)T细胞和b)B细胞、NK细胞、嗜中性白细胞和单核细胞的标记物。数据表达为给药后第5天的细胞数量的倍数变化。用于1D05 LC D9-7 ICK的数据由于不可用样本而遗失

[0131] 图21a-图21d：免疫细胞因子的药代动力学(PK)分析。血清是由96小时内的不同时

间点采集的血液样本制备。在图a)和图b)中，在涂布有利用生物素标记的抗人Fc检测抗体和抗生蛋白链菌素标记的铕检测到的PD-L1和免疫细胞因子的培养板上上培育血清。在图c)和图d)中，在涂布有利用生物素标记的抗人IL-2抗体和抗生蛋白链菌素标记的铕检测到的PD-L1和免疫细胞因子的培养板上培育血清。结果以ng/mL为单位表达

[0132] 图22a：通过呈人类IgG1格式的抗PD-L1抗体在单核细胞T细胞共培养分析中诱导IFNγ产生。每个数据点代表根据至少三个独立实验的平均诱导倍数，±平均值的标准误差

[0133] 图22b：通过呈人类IgG4(PE)格式的抗PD-L1抗体在单核细胞-T细胞共培养分析中诱导IFNγ产生。每个数据点代表根据两个独立实验的平均诱导倍数，±标准差

[0134] 图23(a)：鼠类T细胞杂交瘤分析中的IL-2诱导。在收集上清液且分析IL-2释放之前，在存在抗PD-L1抗体或对照物的情况下，人类PD-L1转染的LK35.2细胞装载有卵白蛋白肽且与DO-11-10T细胞杂交瘤细胞一起共培养整夜。每个数据点表示来自三个独立实验的背景校正平均IL-2释放±标准差

[0135] 图23(b)：鼠类T细胞杂交瘤分析中的IL-2诱导。在收集上清液且分析IL-2释放之前，在存在ICOS/PD-L1双特异性分子的情况下，人类PD-L1转染的LK35.2细胞装载有卵白蛋白肽且与DO-11-10T细胞杂交瘤细胞一起共培养整夜。每个数据点表示来自三个独立实验的背景校正平均IL-2释放±标准差

[0136] 图24(a)：DC-T细胞MLR分析中的IFNγ诱导。单核细胞衍生的树突状细胞(DC)通过大肠杆菌(E.coli)LPS活化且以1:1比率与同种异体$CD3^+$T细胞一起共培养。共培养5天之后通过DELFIA分析测量IFNγ。数据来自单一实验

[0137] 图24(b)：DC-T细胞MLR分析中的IL-2诱导。单核细胞衍生的树突状细胞(DC)通过大肠杆菌LPS活化且以1:1比率与同种异体$CD3^+$T细胞一起共培养。共培养3天之后通过DELFIA分析测量IL-2。数据来自单一实验

[0138] 图25(a)-图25(b)：使用方法一的PD-L1/TIGIT AlphaScreen®结合分析中的FIT-Ig分子、亲本单特异性抗体和对照抗体的滴定。在检测荧光之前，在添加AlphaScreen®受体珠粒一小时继之添加AlphaScreen®供体珠粒另一小时之前，将抗体与PD-L1和TIGIT蛋白一起培育一小时。(a)FIT-Ig分子的滴定；(b)单特异性抗体的滴定。所示出数据代表一个独特的实验

[0139] 图26(a)-图26(b)：使用方法二的PD-L1/TIGIT AlphaScreen®结合分析中的FIT-Ig分子、亲本单特异性抗体和对照抗体的滴定。在添加抗体一小时继之检测荧光之前，用PD-L1和TIGIT蛋白分别地涂布AlphaScreen®供体和受体珠粒一小时。(a)FIT-Ig分子的滴定；(b)单特异性抗体的滴定。所示出数据代表一个独特的实验

[0140] 图27：利用流式细胞测量术的PD-L1/TIGIT细胞募集分析中的FIT-Ig分子和对照抗体的滴定。在检测荧光且鉴别双重阳性群体之前，CHO人类PD-L1和HEK人类TIGIT分别用CellTrace™深红色和CellTrace™紫色染色并在存在抗体的情况下共培养一小时。所示出数据代表一个独特的实验

[0141] 图28：淋巴细胞响应于给药免疫细胞因子的扩增。在治疗前(0)和治疗后第2天、第5天和第7天、第10天、第14天和第23天将空腹血液样本采集到EDTA处理的试管中。通过Bayer Advia 120测量细胞数。结果表达为淋巴细胞数的倍数变化

[0142] 图29:给药免疫细胞因子分子的食蟹猕猴的血浆中的可溶CD25含量。在治疗前(0)和给药后第3天、第7天和第10天获得血浆样本并使用商购ELISA试剂盒分析

[0143] 图30(a)-图30(d):响应于给药免疫细胞因子的标准血液参数的分析。在治疗前(0)和治疗后第2天、第5天、第7天、第10天、第14天和第23天将空腹血液样本采集到EDTA处理的试管中。使用Bayer Advia 120进行(a)血红蛋白、(b)血细胞比容、(c)红细胞数和(d)血小板数的分析。结果表达为在每一时间点处参数的倍数变化

[0144] 图31(a)-图31(h):给药免疫细胞因子分子的食蟹猕猴的血浆中的细胞因子含量。治疗前(0)和给药后第1天、第3天、第7天、第10天、第14天和第23天获得血浆样本且通过MSD分析(a)TNF-α;(b)IL-8;(c)IL-6;(d)IFNγ;(e)G-CSF;(f)IL-2;(g)IL-4和(h)IL-5的含量。其中不包括条形图,细胞因子含量低于分析的定量限制。IL-1β不可在任何样本中检测到且因此不包括在图中

[0145] 图32:免疫细胞因子的药代动力学(PK)分析。血清是由在96小时内的不同时间点采集的血液样本制备。在涂布有利用生物素标记的抗人Fc检测抗体和抗生蛋白链菌素标记的铕检测到的PD-L1和免疫细胞因子的培养板上培育血清。结果表达为峰浓度%

[0146] 图33(a)-图33(b):利用ICK分子的特异性T细胞亚群的扩增。在红细胞裂解、固着且通过流式细胞测量术分析前,将全血与抗体一起培育用于染色。结果表达为每一时间点处的绝对(a)$CD4^+$T细胞和(b)$CD8^+$T细胞数值的倍数变化

[0147] 图34:报导细胞分析中的前导抗体的效应功能。在存在PD-L1抗体的情况下,表达靶细胞(ES2)的PD-L1与杰卡特细胞(Jurkat cells)共培养整夜,经工程改造以表达NFAT诱导的荧光素酶和FcγRIIIa。每个数据点表示相对光单位的平均诱导倍数±标准差。数据来自三个独立实验中的一个代表性实验

[0148] 图35:前导抗体与细胞表达猕猴PD-L1的结合。将抗体滴定于表达猕猴PD-L1的CHO细胞上,且用抗人IgG AlexaFluor 647检测结合抗体。数据来自单一实验

[0149] 图36(a):利用PD-1受体的人类PD-L1 CHO-S FACS中和。前导抗体相较于基准抗PD-L1抗体和同型对照的中和曲线。数据代表两个独立实验

[0150] 图36(b):利用CD80受体的人类PD-L1 CHO-S FACS中和。前导抗体相较于基准抗PD-L1抗体和同型对照的中和曲线。数据代表两个独立实验

[0151] 图37:利用人类IgG1格式中的抗PD-L1抗体的单核细胞-T细胞共培养分析中的IFNγ诱导产生。每个数据点代表至少三个独立实验的IFNγ的平均诱导倍数,±平均值的标准误差

具体实施方式

[0152] 1.定义

[0153] 除非另外定义,否则本文中所使用的所有技术和科学术语具有如所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。此外,除非上下文另外需要,否则单数术语应包括复数并且复数术语应包括单数。

[0154] 除非上下文另外明确指出,否则单数术语“一(a/an)”和“所述”包括多个指示物。类似地,除非上下文另外明确指示,否则词语“或”意图包括“和”。尽管与本文所述相似或等效的方法和材料可以用于本公开的实践或测试中,但是下文描述了合适的方法和材料。缩

写“例如(e.g.)”来源于拉丁语exempli gratia,且在本文中用于指示非限制性实例。因此,缩写“例如(e.g.)”与术语“例如(for example)”同义。

[0155] 在说明书和权利要求中,术语“约”用于修饰例如,组合物中成分的量、浓度、体积、制程温度、制程时间、产率、流动速率、压力及类似值,及其用于描述本公开的实施例的范围。术语“约”是指可例如通过用于制造化合物、组合物、浓缩物或使用调配物的通常测量和操作程序;通过这些程序中的无心之失;通过用于实行所述方法的起始材料或成分的制造、来源、或纯度的差异和类似接近考量而发生的数字量的变化。术语“约”还涵盖由于调配物的老化而与具体起始浓度或混合物不同的量,和由于混合或处理调配物而与具体起始浓度或混合物不同的量。其中通过术语“约”修饰,在此随附的权利要求书包括这些量的等效量。

[0156] 如本文中所使用,“给药(administer/administration)”是指将存在于身体外的物质(例如,本文提供的抗hPD-L1抗体)注入或以其它方式物理地传递到患者体内的动作,如通过黏膜、皮内、静脉内、肌肉内传递和/或任何其它本文中所描述或在所属领域中已知的物理传递方法。当正治疗疾病或其症状时,物质的给药通常发生在疾病或其症状发作后。当正预防疾病或其症状时,物质的给药通常发生在疾病或其症状发作前。

[0157] 术语“抗体”、“免疫球蛋白”或“Ig”在本文中可互换使用且意味通过免疫球蛋白分子的可变区内的至少一个抗原识别位点来识别并特异性地结合于靶标,如蛋白、多肽、肽、碳水化合物、聚核苷酸、脂质或前述的组合的免疫球蛋白分子。如本文所使用,术语“抗体”涵盖完整多克隆抗体、完整单克隆抗体、抗体片段(如Fab、Fab'F(ab')$_2$和Fv片段)、单链Fv(scFv)突变体、多特异性抗体,如双特异性抗体(包括双结合抗体)、嵌合抗体、人类化抗体、人类抗体、包含抗体的抗原判定部分的融合蛋白,和包含抗原识别位点的任何其它修饰免疫球蛋白分子,只要抗体呈现所需生物活性。术语“抗体”还可以指由四个多肽链:两个轻(L)链和两个重(H)链构成的具有大约150kDa分子量的Y形糖蛋白。存在五种类型的哺乳动物Ig重链同位型,其通过希腊字母阿尔法(α)、德耳塔(δ)、艾普西隆(epsilon)(ε)、伽马(γ)和缪(mu)(μ)指示。重链类型限定抗体类别,即,分别地IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。γ和α类别基于恒定域序列和功能的不同而进一步划分为亚类,例如IgG1、hIgG2、mIgG2A、mIgG2B、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。在哺乳动物中,存在两种类型的免疫球蛋白轻链:λ和κ。抗体的“可变区”或“可变域”是指抗体的重链或轻链的胺基端域。重链和轻链的可变域可分别地称为“V_H”和“V_L”。这些域通常是抗体最可变的部分(相对于相同类别的其它抗体)且含有抗原结合位点。

[0158] 本文中所描述的抗体可以是单独或与已知技术提供的其它氨基酸序列组合的寡克隆抗体、多克隆抗体、单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、驼峰形(camelised)抗体、嵌合抗体、CDR-移植抗体、多特异性抗体、双特异性抗体(包括双结合抗体)、催化抗体、嵌合抗体、人类化抗体、全人类抗体、抗个体基因型抗体(包括可以可溶或结合形式标记的抗体以及其片段、变体或衍生物)。抗体可来自任何物种。本文中所描述的抗体可为裸露的或共轭到其它分子,如毒素、放射性同位素等等。

[0159] 术语“抗原结合域”、“抗原结合区”、“抗原结合片段”和类似术语是指包含与抗原相互作用的氨基酸残基且将其对于所述抗原的特异性和亲和性赋予到结合剂上的抗体部分(例如,互补决定区(CDR))。抗原结合区可来源于任何动物物种,如啮齿动物(例如,兔、大鼠或仓鼠)和人类。优选地,抗原结合区将属于人类来源。

[0160] 本文中所描述的抗原结合片段可包括单链Fvs(scFv)、单链抗体、单结构域抗体、结构域抗体、Fv片段、Fab片段、F(ab')片段、$F(ab')_2$片段、呈现所需生物活性的抗体片段、二硫化物稳定可变区(dsFv)、二聚可变区(双功能抗体)、抗个体基因型(抗Id)抗体(包括例如针对抗体的抗Id抗体)、内抗体、线性抗体、单链抗体分子和由以上中任一个的抗体片段和表位结合片段形成的多特异性抗体。具体来说,本文中所描述的抗体和抗体片段可包括免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性片段,即,含有抗原结合位点的分子。通过酶、番木瓜酶(papain)分解抗体产生不具有抗原结合活性但具有结晶能力的两个相同抗原结合片段,已知为"Fab"片段和"Fc"片段。当在本文中使用时,"Fab"是指包括重链和轻链中的每一个的一个恒定结构域和一个可变域的抗体片段。本文中的术语"Fc区"用于限定免疫球蛋白重链的C端区,包括天然序列Fc区和变体Fc区。"Fc片段"是指通过二硫基固持在一起的两个H链的羧基端部分。抗体的效应子功能是由Fc区的序列决定,所述区域也是由某些类型细胞上发现的Fc受体(FcR)识别的。通过酶、胃蛋白酶(pepsin)分解抗体产生$F(ab')_2$片段,其中抗体分子的两个臂保持连接且包含两个抗原结合位点。$F(ab')_2$片段具有交联抗原的能力。

[0161] 当本文中使用时,"Fv"是指保留抗原识别位点和抗原结合位点的抗体的最小片段。这一区域由紧密、非共价或共价关联的一个重链可变域和一个轻链可变域的二聚体组成。在这种配置中,每个可变域的三个CDR相互作用以限定V_H-V_L二聚体表面上的抗原结合位点。总之,六个CDR将抗原结合特异性赋予抗体。然而,即使单个可变域(或包含仅三个对抗原具有特异性的CDR的Fv的一半)也具有识别并结合抗原的能力,但是亲和性低于完整结合位点。

[0162] 如本文中所使用,术语"单克隆抗体"是指获自大体上均质抗体群的抗体,即包含所述群的个别抗体除可能天然存在的突变和/或可以轻微量存在的转译后修饰(例如,异构化、酰胺化)以外是相同的。单克隆抗体是高度特异性的,且针对单个抗原决定子或表位。相比之下,多克隆抗体制剂通常包括针对不同抗原决定子(或表位)的不同抗体。如本文中所使用,术语"单克隆抗体"涵盖完整且全长单克隆抗体以及抗体片段(如Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv)、单链(scFv)突变体、包含抗体部分的融合蛋白和包含抗原识别位点的任何其它修饰的免疫球蛋白分子。此外,"单克隆抗体"是指以多种方式产生的这类抗体,包括(但不限于)杂交瘤、噬菌体选择、重组表达和转基因动物。

[0163] 本文中的单克隆抗体可包括"嵌合"抗体(免疫球蛋白)以及呈现所要生物活性的这类抗体的片段,其中重链和/或轻链的一部分与衍生自具体物种或属于具体抗体类别或子类别的抗体中的对应序列相同或同源,同时所述链的剩余部分与在衍生自另一物种或属于另一抗体类别或子类别的抗体中的对应序列相同或同源。

[0164] 术语"人类化抗体"是指嵌合抗体的子集,其中来自非人类免疫球蛋白的"高变区"(供体抗体)替代来自人类免疫球蛋白中的高变区的残基(接受体抗体)。一般来说,人类化抗体将包括大体上所有的至少一个和通常两个可变结构域,其中所有或大体上所有高变环对应于非人类免疫球蛋白序列的高变环,且所有或大体上所有的构架区是人类免疫球蛋白序列的构架区,虽然构架区可包括改良抗体效能,如结合亲和性、异构化、免疫原性等等的一种或多种替代物。

[0165] 术语"双特异性抗体"意味包含对两种靶标分子的特异性的抗体,且包括(但不限

于)例如DVD-Ig(参看DiGiammarino等人,“用于双特异性靶向的DVD-Ig™分子的设计和产生(Design and generation of DVD-Ig™molecules for dual specific targeting)”,《分子生物学方法(Meth.Mo.Biol.)》,2012,889,145-156)、mAb²(参看WO2008/003103,mAb²格式的描述以引用的方式并入本文中)、FIT-Ig(参看WO2015/103072,FIT-Ig架构的描述以引用的方式并入本文中)、mAb-dAb、坞闸结构、Fab臂互换、SEED抗体、Triomab、LUZ-Y、Fcab、κλ-抗体、正交Fab、sc双功能抗体-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、内抗体(intrabody)、BiTE、双功能抗体、DART、TandAb、sc双功能抗体、sc双功能抗体-CH3、双功能抗体-CH3、三功能抗体(Triple body)、微抗体、微型功能抗体、TriBi微型功能抗体、scFv-CH3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCab、ImmTAC、杵臼结构(knobs-in-holes)、具有常见轻链的杵臼结构,具有常见轻链和电荷对、电荷对、具有常见轻链的电荷对的杵臼结构,DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig和zy抗体的格式。为审查双特异性格式,参看Spiess,C.等人,《分子免疫学(Mol.Immunol.)》(2015)。在另一实施例中,双特异性分子包含融合至另一非Ig格式的抗体,所述非Ig格式例如T细胞受体结合结构域;免疫球蛋白超家族结构域;无颌类可变淋巴细胞受体(agnathan variable lymphocyte receptor);纤维结合蛋白结构域(例如,Adnectin™);抗体恒定域(例如,CH_3结构域、例如Fcab™的CH_2和/或CH_3),其中恒定域不为功能性CH_1结构域;scFv;$(scFv)_2$;sc-双功能抗体;scFab;来源于选自CTLA-4(Evibody™)架构的centyrin和表位结合结构域;脂质运载蛋白结构域;蛋白A,如蛋白A的Z结构域(例如,Affibody™或SpA);A结构域(例如,Avimer™或Maxibody™);热休克蛋白(例如,和来源于GroEI和GroES的表位结合结构域);传递蛋白结构域(例如,反抗体);锚蛋白重复蛋白(例如,DARPin™);肽适体;C型凝集素结构域(例如Tetranectin™);人类γ-晶状体球蛋白或人类泛素(人泛素);PDZ结构域;蝎毒素;和人类蛋白酶抑制剂的库尼茨(kunitz)型结构域。

[0166] 在一个实施例中,双特异性抗体为mAb²。mAb²包含来自完整抗体的V_H和V_L结构域,稠合到修饰恒定区,其已工程改造以形成抗原结合位点,称为“Fcab”。Fcab/mAb²格式隐含的技术更详细地描述于WO2008/003103中,且mAb²格式的描述以引用的方式并入本文中。

[0167] 在一个实施例中,“双特异性抗体”不包括FIT-Ig格式。在一个实施例中,“双特异性抗体”不包括mAb²格式。在一个实施例中,“双特异性抗体”不包括FIT-Ig格式或mAb²格式。

[0168] 在另一实施例中,双特异性抗体是“双结合抗体”。如本文中所使用,术语“双结合抗体”是其中两个抗原结合域是由V_H/V_L对形成的双特异性抗体,且包括FIT-Ig(参看WO2015/103072,以引用的方式并入本文中)、mAb-dAb、坞闸结构、Fab臂互换、SEED抗体、Triomab、LUZ-Y、Fcab、κλ-抗体、正交Fab、sc双功能抗体-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、内抗体、BiTE、双功能抗体、DART、TandAb、sc双功能抗体、sc双功能抗体-CH3、双功能抗体-CH3、三功能抗体、微抗体、微型功能抗体、scFv-CH_3KIH、scFv-CH-CL-scFv、$F(ab')_2$-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCab、ImmTAC、杵臼结构、具有常见轻链的杵臼结构,具有常见轻链和电荷对、电荷对具有常见轻链的电荷对的杵臼结构,DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv和scFv4-Ig。

[0169] 术语“高变区”、“CDR区”或“CDR”是指在序列上高变和/或在结构上形成定义环的抗体可变结构域的区。一般来说，抗体的抗原结合位点包括六个高变区：V_H中的三个(CDRH1、CDRH2、CDRH3)，和V_L中的三个(CDRL1、CDRL2、CDRL3)。抗体的重链和轻链的这些区域将抗原结合特异性赋予到抗体。CDR可根据卡巴特系统(Kabat system)(参看Kabat,E.A.等人,1991,“免疫学感兴趣的蛋白质的序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)”,第5版,美国国立卫生研究院(NIH)公开第91-3242号,美国卫生与公众服务部(U.S.Department of Health and Human Services))限定。其它系统可用于限定CDR,其作为Chothia等人(参看Chothia,C.&Lesk,A.M.,1987,“用于免疫球蛋白的高变区的结构(structures for the hypervariable regions of immunoglobulins)”,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》,196,901-917)所提议的系统和IMGT系统(参看,Lefranc,M.P.,1997,“用于免疫遗传学分析的独特数据库计数系统(Unique database numbering system for immunogenetic analysis)”,《当代免疫学(Immunol.Today)》,18,50)。抗体通常含有3个重链CDR和3个轻链CDR。术语CDR在本文用于指示这些区域中的一个或若干个。所属领域的技术人员能够容易地将不同命名法系统进行比较且确定具体序列是否可以被限定为CDR。

[0170] “人类抗体”是拥有对应于由人类所产生的抗体的序列和/或已使用用于制造人类抗体的技术中的任一种产生的抗体的序列的氨基酸序列的抗体且更明确地说，排除包含非人类抗原结合残基的人类化抗体。术语“特异性结合于”是指可测量且可重复的相互作用，如靶标与抗体之间的结合，其在包括生物分子的非均质分子群存在的情况下决定靶标的存在。举例来说，特异性结合于靶标(其可以是表位)的抗体是以比其结合于其它靶标的更大亲和性、亲合力、更容易和/或以更长持续时间结合这个靶标的抗体。在一个实施例中，抗体与非相关靶标的结合程度小于如例如通过放射免疫分析(RIA)测量的抗体与所述靶标的结合的约10％。

[0171] 特异性结合于hPD-L1抗原的抗体或其片段可以与相关抗原交叉反应。优选地，特异性结合于hPD-L1抗原的抗体或其片段不与其它抗原交叉反应(但可以任选地与不同物种，例如恒河猴或鼠类的PD-L1交叉反应)。特异性结合于hPD-L1抗原的抗体或其片段可例如通过免疫分析、BIAcore™或所属领域的技术人员已知的其它技术鉴定。抗体或其片段在以比对任何交叉反应抗原更高的亲和性结合于hPD-L1抗原时特异性结合于PD-L1抗原，如使用实验技术，如放射免疫分析(RIA)和酶联免疫吸附分析(ELISA)测定。通常，特异性或选择性反应将为至少两倍背景信号或噪声且更通常超过10倍(如超过15倍、超过20倍、超过50倍或超过100倍)背景。参看，例如Paul编,1989,《基础免疫学第二版(Fundamental Immunology Second Edition)》,纽约雷文出版社(Raven Press),第332-336页关于抗体特异性的论述。

[0172] 术语“脂族氨基酸”意味氨基酸R基团是非极性且疏水性的。疏水性随着烃链中的C原子数量增大而增加。甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、白氨酸和异白氨酸是脂族氨基酸。

[0173] 术语“芳族氨基酸”意味着氨基酸R基团含有芳环系统。苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸是芳族氨基酸。

[0174] 术语“含羟基氨基酸”意味着氨基酸R基团含有羟基，且是亲水性的。丝氨酸、半胱氨酸、苏氨酸和甲硫氨酸是含羟基氨基酸。

[0175] 术语“碱性氨基酸”意味着氨基酸R基团含氮且在中性pH值下是碱性的。组氨酸、赖

氨酸和精氨酸是碱性氨基酸。

[0176] 术语“环状氨基酸”意味着氨基酸R基团具有脂族环状结构。脯氨酸是唯一的环状脂族氨基酸。

[0177] 术语“酸性氨基酸”意味着氨基酸R基团是极性且在生理pH下是带负电的。天冬氨酸和麸氨酸盐是酸性氨基酸。

[0178] 术语“酰胺氨基酸”意味氨基酸R基团含有酰胺基。天冬酰胺和谷氨酰胺是酰胺氨基酸。

[0179] 如本文中所使用,“许可数”或“上市许可数”是指在代理确定具体医疗产品和/或组合物可以出售和/或提供用于在代理的管辖区地区中出售时由管理机构发布的数量。如本文中所使用,“管理机构”是指负责评估例如医疗产品和/或组合物的安全性和疗效且控制给定地区中的此类产品和/或组合物的销售/市场的机构中的一个。美国的食品和药物管理局(Food and Drug Administration,FDA和欧洲的欧洲药物管理局(European Medicines Agency,EPA)是此类管理机构的仅两个实例。其它非限制性实例可包括SDA、MPA、MHPRA、IMA、ANMAT、中国香港卫生署药物办公室(Hong Kong Department of Health-Drug Office)、CDSCO、Medsafe和KFDA。

[0180] 如本文所使用,术语“生物标记物”是指有差异地表达于患有所关注疾病的个体中的基因:例如,有差异地表达于患有癌症的个体中的基因。在一个实施例中,PD-L1是其在肿瘤中的表达可以指示患者将是否响应于具体治疗类型,具体来说,患者将是否响应于靶向PD-L1的治疗,例如,使用抗PD-L1抗体的免疫疗法的生物标记物。在一个实施例中,PD-L1是其在肿瘤中的表达可指示患者将是否响应于具体的治疗类型,具体来说,患者将是否响应于靶向PD-1的治疗,例如,使用抗PD-1抗体的免疫疗法的生物标记物。在另一实施例中,PD-L1可以是自由或膜结合。在另一实施例中,PD-L1可以是固定或非固定的。

[0181] 如本文中所使用,“缓冲液”是指能够吸收一定量的酸或碱而无需经历pH强烈变化的药剂。

[0182] 如本文中所使用,术语“载剂”是指与治疗一起给药的稀释剂、佐剂(例如,弗氏佐剂(Freund's adjuvant)(完全和不完全))、赋形剂或媒剂。这类药物载剂可以是无菌液体,如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内给药医药组合物时,水是优选的载剂。还可使用生理盐水溶液和右旋糖水溶液以及甘油溶液作为液体载剂,特别是用于可注射溶液。

[0183] 术语“化疗剂”或“化疗”是指主要目的是破坏癌细胞,通常通过干扰肿瘤细胞生长或倍增的能力的治疗剂。存在多种不同类型的化学治疗剂,且可获得超过50种审批通过的化疗药物。化学治疗药物可以基于其如何起作用来分类。烷化药物通过直接地攻击DNA,基因的基因材料来杀死癌细胞。环磷酰胺是烷化药物。抗代谢物干扰DNA产生且使细胞免于生长和倍增。抗代谢产物的实例是5-氟尿嘧啶(5-FU)。抗肿瘤抗生素由天然物质,如土壤中的真菌制成。其干扰重要细胞功能,包括DNA和细胞蛋白的产生。小红莓(doxorubicin)和博莱霉素(bleomycin)属于这一化疗药物群。植物碱阻止细胞正常分裂。长春碱(Vinblastine)和长春新碱(vincristine)是获自长春花(periwinkle)植物的植物碱。类固醇激素减缓依赖于激素的一些癌症的生长。举例来说,他莫昔芬(tamoxifen)用于治疗依赖于激素雌激素生长的乳腺癌。DNA损伤反应(DDR)抑制剂(如PARP抑制剂)阻断单链或双链断裂后的DNA修

复机制。

[0184] 化学治疗剂的实例包括阿德力霉素(Adriamycin)、小红莓、5-氟尿嘧啶、胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosine arabinoside,Ara-C)、环磷酰胺、噻替派(Thiotepa)、克癌易(Taxotere)(多西他赛(docetaxel))、白消安(Busulfan)、胞毒素(Cytoxin)、紫杉醇(Taxol)、甲胺喋呤、顺铂(Cisplatin)、美法仑(Melphalan)、长春碱、博莱霉素(Bleomycin)、依托泊苷(Etoposide)、异环磷酰胺(Ifosfamide)、丝裂霉素C(Mitomycin C)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、长春新碱、长春瑞宾(Vinorelbine)、卡铂(Carboplatin)、替尼泊甙(Teniposide)、道诺霉素(Daunomycin)、洋红霉素(Carminomycin)、胺基喋呤(Aminopterin)、放线菌素(Dactinomycin)、丝裂霉素(Mitomycins)、埃斯波霉素(Esperamicins)(参看,美国专利第4,675,187号,美法仑和其它相关氮芥)。合适的毒素和化学治疗剂描述于《雷氏药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第19版(麦克出版公司(Mack Publishing Co.)1995),和Goodman和Gilman的《治疗学的药理学基础(The Pharmacological Basis of Therapeutics)》,第7版(麦克米兰出版公司(MacMillan Publishing Co.)1985)中。化学治疗剂的另一实例是抗体共轭毒素类,包括(但不限于)吡咯苯并二氮杂(pyrrolobenzodiazepiness)、美登素(maytansanoids)、卡奇霉素(calicheamicin)等等。其它合适的毒素和/或化学治疗剂是所属领域的技术人员已知的。

[0185] 如本文中所使用,术语"组合物"意欲涵盖以(任选地)特定量含有特定成分(例如本发明的抗体)的产品以及直接或间接产生于以(任选地)特定量组合的特定成分的任何产品。

[0186] 如本文中所使用,术语"包含(comprising/comprises)"参考抗体、片段、用途、组合物、方法和其对于方法或组合物为必需的但可包括未指定元素(无论是否为必需的)的相应组分使用。

[0187] 术语"由…组成"是指不包括实施例的描述中未列举的任何要素的如本文所描述的抗体、片段、用途、组合物、方法和其相应组分。

[0188] 如本文中所使用,术语"基本上由……组成"是指所给出的实施例所需要的那些要素。所述术语允许实质上不影响所述实施例的基础和新颖或功能性特征的要素存在。

[0189] 在多肽的背景下,如本文中所使用,术语"衍生物"是指包含hPD-L1多肽的氨基酸序列、hPD-L1多肽的片段或特异性结合于已通过引入氨基酸残基取代、删除或添加而改变的hPD-L1多肽的抗体的多肽。如本文中所使用,术语"衍生物"还指hPD-L1多肽、hPD-L1多肽的片段、或特异性结合于已例如通过将任何类型之分子共价结合到多肽而化学修饰的hPD-L1多肽的抗体。例如(但不限于)hPD-L1多肽、hPD-L1多肽的片段或hPD-L1抗体可以例如通过糖基化、乙酰化、聚乙二醇化(pegylation)、磷酸化、酰胺化、通过已知保护/封端基团衍生化、蛋白水解裂解、连接到细胞配体或其它蛋白等等来化学修饰。衍生物是以在附接分子的类型或位置上不同于天然存在之或初始肽或多肽的方式来修饰。衍生物进一步包括删除天然存在于肽或多肽上的一个或多个化学基团。hPD-L1多肽的衍生物、hPD-L1多肽的片段或hPD-L1抗体可以通过使用所属领域的技术人员已知的技术的化学修饰来化学修饰,所述技术包括(但不限于)特异性化学裂解、乙酰化、调配、衣霉素(tunicamycin)的代谢合成等等。另外,hPD-L1多肽、hPD-L1多肽的片段或hPD-L1抗体的衍生物可含有一个或多个非传统氨基酸。多肽衍生物拥有与本文中所描述的hPD-L1多肽、hPD-L1多肽的片段或hPD-L1抗体

类似或相同的功能。.

[0190] 如本文中所使用，术语“效应子功能”意指抗体相关细胞调介细胞毒素活性(ADCC)、互补相关细胞毒素活性(CDC)调介反应、Fc调介噬菌作用或抗体相关的细胞噬菌作用(ADCP)和经由FcRn受体的抗体再循环中的一个或多个。

[0191] “有效量”是指在必需的剂量和时间段下有效得到所期望效果，包括治疗性或防治性结果的量。“治疗有效量”是指实现具体病症的可测量改良或预防所需的最小浓度。本文中的治疗有效量可能根据如疾病状态、患者的年龄、性别和体重以及抗体在个人体内引发期望反应的能力的因素而改变。治疗有效量还为抗体的治疗有益效应超过其毒性或有害效应的量。“预防有效量”是指在必需剂量和时间段下有效实现所需预防结果的量。在一些实施例中，本发明的抗体的有效量是约0.1mg/kg(mg抗体/kg受试者体重)到约100mg/kg。在某些实施例中，本文中提供的抗体的有效量是约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约60mg/kg、约70mg/kg、约80mg/kg、约90mg/kg或约100mg/kg(或其中的范围)在一些实施例中，如本文中所使用，“有效量”还指得到特定结果(例如抑制细胞的hPD-L1生物活性)的本发明的抗体量。

[0192] 如本文中所使用，术语“表位”是指抗原，如hPD-L1多肽或hPD-L1多肽片段的表面上的定位区，其能够结合于抗体的一个或多个抗原结合区，且其在动物，优选地哺乳动物，且最优选人体内具有抗原或免疫原性活性，其能够引发免疫反应。具有免疫原性活性的表位是引发动物体内的抗体反应的多肽的一部分。具有抗原活性的表位是多肽的一部分，如通过所属领域熟知的任何方法，例如通过本文中所描述的免疫分析确定，抗体特异性结合于所述多肽。抗原表位不需要必须为免疫原性。表位通常由分子的化学活性表面基团(如氨基酸或糖侧链)组成，且具有特定三维结构特征，以及荷质比特征。促进表位的多肽区可以是多肽的邻接氨基酸或表位可由多肽的两个或超过两个非邻接区聚集在一起。表位可以是或可以不是抗原的三维表面特征。在某些实施例中，hPD-L1表位是hPD-L1多肽的三维表面特征(例如呈hPD-L1多肽的三聚体形式)。在其它实施例中，hPD-L1表位是hPD-L1多肽的直链特征(例如呈hPD-L1多肽的三聚体形式或单体形式)。本文提供的抗体可特异性结合于hPD-L1的单体(变性)形式的表位、hPD-L1的三聚体(天然)形式的表位，或hPD-L1的单体(变性)形式和三聚体(天然)形式两个。在具体实施例中，本文提供的抗体特异性结合于hPD-L1的三聚体形式的表位，但并未特异性地结合hPD-L1的单体形式。

[0193] 如本文中所使用，术语“赋形剂”是指常用作药物的稀释剂、媒剂、防腐剂、粘合剂或稳定剂的惰性物质，且包括(但不限于)蛋白(例如，血清白蛋白等等)、氨基酸(例如天冬氨酸，谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、甘氨酸、组氨酸等等)、脂肪酸和磷脂(例如，烷基磺酸盐、辛酸盐等等)、表面活性剂(例如SDS、聚山梨醇酯、非离子表面活性剂等等)、糖类(例如，蔗糖、麦芽糖、海藻糖等等)和多元醇(例如，甘露醇、山梨醇等等)。同样参看，《雷氏药学大全》(1990)马克出版公司，宾夕法尼亚州伊斯顿，其以全文引用的方式并入本文中。

[0194] 如本文中所使用，术语“固定”或“固着”是指保护生物组织免于分解以阻止自溶或腐臭的化学制程。一般来说，固着涉及使组织暴露于如醇或醛(如甲醛)的化合物来终止正在进行中的生化反应。在一些例子中，固着还可增大所处理组织的机械强度或稳定性。术语“未固定的”是指尚未经历化学制程来阻止组织分解的组织。如本文中所使用，术语“表面表

达”意味着蛋白嵌入于细胞膜中或横跨细胞膜或与嵌入或横跨细胞膜的蛋白(即膜相关的蛋白)相关。在一个实施例中,表面表达蛋白包括一个或多个跨膜域。在另一实施例中,蛋白间接经由与另一跨膜蛋白相关联来与细胞膜的外或内表面相关联(即,表面表达蛋白未跨越细胞膜自身)。一般来说,整合到细胞膜中或内源性表达于细胞内的表面表达蛋白更可能以正确构形折叠而不是以重组方式产生相同蛋白的自由形式。

[0195] 在肽或多肽的情况下,如本文中所使用,术语“片段”是指包含小于全长氨基酸序列的肽或多肽。举例来说,这种片段可能从氨基端处的截断、羧基端处的截断和/或氨基酸序列的残余物的内部删除产生。举例来说,片段可由替代性RNA剪接或体内蛋白酶活性产生。在某些实施例中,PD-L1片段包括多肽,所述多肽包含hPD-L1多肽或特异性结合于hPD-L1多肽的抗体的氨基酸序列的至少5个连续氨基酸残基、至少10个连续氨基酸残基、至少15个连续氨基酸残基、至少20个连续氨基酸残基、至少25个连续氨基酸残基、至少40个连续氨基酸残基、至少50个连续氨基酸残基、至少60个连续氨基酸残基、至少70个连续氨基酸残基、至少80个连续氨基酸残基、至少90个连续氨基酸残基、至少连续100个氨基酸残基、至少125个连续氨基酸残基、至少150个连续氨基酸残基、至少175个连续氨基酸残基、至少200个连续氨基酸残基或至少250个连续氨基酸残基的氨基酸序列。在一具体实施例中,hPD-L1多肽的片段或特异性结合于hPD-L1抗原的抗体保留多肽或抗体的至少1个、至少2个或至少3个功能。

[0196] 术语“自由”是指与缓冲液结合的多肽,例如,PD-L1或其片段和变体,其中多肽不与细胞表面或细胞膜相关联。因此,术语“自由”可以指能够表面表达(即,包括一个或多个跨膜域或膜关联域),但在其当前状态下未表达于细胞的表面上或结合于表达在细胞的表面上的蛋白的多肽。自由多肽还可以指自由重组或天然或未结合多肽。在噬菌体呈现的情况下,自由抗原可选择呈溶解状态(在本文中被称作“可溶选择”)或吸附到表面,例如,吸附到96孔培养板的表面(在本文中被称作“生物淘选选择”)。

[0197] 如本文中所使用,术语“融合蛋白”是指包含抗体的氨基酸序列和异源多肽或蛋白(即,通常不是的抗体(例如,非抗hPD-L1抗原抗体)的一部分的多肽或蛋白)的氨基酸序列的多肽。术语“融合”关于hPD-L1或抗hPD-L1抗体使用时是指将肽或多肽或其片段、变体和/或衍生物与异源肽或多肽接合。优选地,融合蛋白保留了hPD-L1或抗hPD-L1抗体的生物活性。在某些实施例中,融合蛋白包含hPD-L1抗体VH结构域、VL结构域、VH CDR(一个、两个或三个VH CDR)和/或VL CDR(一个、两个或三个VL CDR),其中融合蛋白特异性结合于hPD-L1表位。

[0198] 术语“重链”在参考抗体使用时是指基于重链恒定域的氨基酸序列的五种相异类型,被称作阿尔法(α)、德耳塔(δ)、艾普西隆(ε)、伽马(γ)和缪(μ)。这些相异类型的重链是众所周知的且分别地得到五个抗体类别:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,包括IgG的四个子类别,即IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。优选地,重链是人类重链。在人类群体中,存在每一免疫球蛋白或免疫球蛋白子类的多个重链恒定区等位基因。这些等位基因变异体的核苷酸和氨基酸序列可在公开可用的数据库,如IMGT、ENSEMBL Swiss-Prot和Uniprot上获取。等位基因变异体还可在多种基因组定序项目中鉴别。在一个实施例中,本文公开的抗体和抗体片段包含由IgG1恒定区等位基因编码的重链,所述等位基因包括(但不限于)人类IGHG1*01(Seq ID No:340、341和537)、IGHG1*02(Seq ID Nos:340、341和537)、IGHG1*03(Seq ID No:523和

524)、IGHG1*04(Seq ID No:525和526)和IGHG1*05(Seq ID No:340、341和537)。在一个实施例中,本文公开的抗体和抗体片段包含由IgG2恒定区等位基因编码的蛋白,所述等位基因包括(但不限于)人类IGHG2*01(Seq ID No:527和528)、IGHG2*02(Seq ID No:529和530)、IGHG2*03(Seq ID No:527和528)、IGHG2*04(Seq ID No:531和532)、IGHG2*05(Seq ID No:527和528)和IGHG2*06(Seq ID No:533和534)。在一个实施例中,本文公开的抗体或抗体片段包含由IgG3恒定区等位基因编码的蛋白,所述等位基因包括(但不限于)人类IGHG3*01、IGHG3*02、IGHG3*03、IGHG3*04、IGHG3*05、IGHG3*06、IGHG3*07、IGHG3*08、IGHG3*09、IGHG3*10、IGHG3*11、IGHG3*12、IGHG3*13、IGHG3*14、IGHG3*15、IGHG3*16、IGHG3*17、IGHG3*18和IGHG3*19。在一个实施例中,本文公开的抗体或抗体片段包含由IgG4恒定区等位基因编码的蛋白,所述等位基因包括(但不限于)人类IGHG4*01(Seq ID No:192和193)、IGHG4*02(Seq ID Nos:194和195)、IGHG4*03(Seq ID No:196和197)和IGHG4*04(Seq ID No:192和193)。在另一实例中,重链是禁用的IgG同型,例如禁用的IgG4。在某些实施例中,本发明的抗体包含人类γ4恒定区。在另一实施例中,重链恒定区未结合Fc-γ受体,且例如包含Leu235Glu突变。在另一实施例中,重链恒定区包含Ser228Pro突变以增大稳定性。在另一实施例中,重链恒定区是IgG4-PE(SEQ ID No:199)。在另一实施例中,本文公开的抗体和抗体片段包含由鼠类IgG1恒定区等位基因编码的重链恒定区,所述等位基因包括(但不限于)小鼠IGHG1*01或IGHG1*02。在一个实施例中,本文公开的抗体和抗体片段包含由鼠类IgG2恒定区等位基因编码的重链恒定区,所述等位基因包括(但不限于)小鼠IGHG2A*01、IGHG2A*02、IGHG2B*01、IGHG2B*02、IGHG2C*01、IGHG2C*02或IGHG2C*03。在一个实施例中,本文公开的抗体或抗体片段包含由鼠类IgG3恒定区等位基因编码的蛋白,所述等位基因包括(但不限于)小鼠IGHG3*01。

[0199] 如本文中所使用,术语“宿主”是指动物,优选地是哺乳动物,并且最优选地是人类。

[0200] 如本文中所使用,术语“宿主细胞”是指利用核酸分子转染的具体受试者细胞和这种细胞的后代或潜在后代。由于后续代中可出现突变体或环境影响或将核酸分子整合到宿主细胞基因组中,这种细胞的后代可不与用核酸分子转染的母代细胞相同。

[0201] 如本文中所使用,术语“IL-2细胞因子”是指具有与野生型IL-2类似活性的细胞因子样分子。其可在高(αβγ)亲和性IL-2受体和/或中等亲和性(αβ)IL-2受体处具有活性。细胞因子可以是具有一个或多个氨基酸删除、取代或添加的变体IL-2细胞因子。下文中更详细地描述变体细胞因子。

[0202] 如本文中所使用,包括(但不限于)免疫调节剂的术语“免疫调节剂”和其变化形式是指调节宿主的免疫系统的试剂。在某些实施例中,免疫调节剂是免疫抑制剂。在某些其它实施例中,免疫调节剂是免疫刺激剂。根据本发明,用于本发明的组合疗法的免疫调节剂不包括抗hPD-L1抗体或抗原结合片段。免疫调节剂包括(但不限于)小分子、肽、多肽、蛋白、融合蛋白、抗体、无机分子、模拟剂和有机分子。

[0203] 在给药其它疗法的情况下,术语“以组合形式”是指使用超过一种疗法。使用术语“以组合形式”并不限制向患有疾病的受试者给药疗法的顺序。可在向已患有或易患hPD-L1介导的疾病的受试者给药第二疗法之前(例如1分钟、45分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周

或12周)，并行地，或之后(例如1分钟、45分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周)给药第一疗法。可以任何顺序给药任何额外疗法以及另一额外疗法。在某些实施例中，本发明的抗体可与一种或多种疗法(例如当前给药来预防、治疗、控制和/或改善hPD-L1介导的疾病的并非本发明的抗体的疗法)组合给药。可与本发明的抗体组合给药的疗法的非限制性实例包括镇痛剂、麻醉剂、抗生素或免疫调节剂，或《美国药典》(U.S.Pharmacopoeia)和/或《医师案头参考》(Physician's Desk Reference)中列出的任何其它试剂。

[0204] 如本文中所使用，术语“免疫细胞因子”是指与细胞因子分子融合的抗体格式。抗体格式可以是本文中所描述的任一种，且细胞因子可直接地或借助于连接子融合或化学共轭到抗体格式的重链或轻链的N或C端。

[0205] 如本文中所使用，“注射装置”是指设计用于进行注射的装置，注射包括以下步骤：将注射装置暂时以流体方式连接到人的组织，通常皮下组织。注射进一步包括将一定量的液体药物给药到组织中且将注射装置从组织解除连接或移除。在一些实施例中，注射装置可以是静脉内装置或IV装置，其是在目标组织是循环系统内的血液，例如静脉中的血液时所使用的注射装置类型。注射装置的常见但非限制性实例是针头注射器。

[0206] 如本文中所使用，“说明书”是指物品的直接容器上的书写、印刷或图形显示，例如在含有医药活性剂的瓶上呈现的书面材料，或含有所关注组合物的试剂盒中所包括的所关注产品的组合物和用途的细节。说明书阐述了预期给药或进行的治疗方法。

[0207] “分离”或“纯化”抗体或蛋白是已经鉴别、分离和/或从其产生环境的组分(例如天然或重组)恢复的一种。举例来说，抗体或蛋白实质上不含来自衍生抗体的细胞或组织来源的细胞材料或其它污染性蛋白，或在以化学方式合成时实质上不含化学前体或其它化学品。措辞“实质上不含细胞材料”包括抗体的制剂，其中抗体与分离的或以重组方式产生的细胞的细胞组分分离。因此，实质上不含细胞材料的抗体包括具有小于约30％、20％、10％或5％(按干重计)异源蛋白(在本文中也被称为“污染性蛋白”)的抗体制剂。当抗体以重组方式产生时，其同样优选地实质上不含培养基，即培养基代表小于约20％、10％或5％的蛋白制剂的体积。当抗体是通过化学合成产生时，其优选地实质上不含化学前体或其它化学品，即，其与涉及蛋白合成的化学前体或其它化学品分离。因此，抗体的这类制剂具有除所关注抗体以外的小于约30％、20％、10％、5％(按干重计)的化学前体或化合物。在一优选实施例中，本发明的抗体经分离或纯化。

[0208] 术语“卡巴特编号”和类似术语是所属领域认可的且是指为比抗体或其抗原结合部分的重链可变区中的其它氨基酸残基更可变(即高变)的氨基酸残基编号的系统(Kabat等人，(1971)《纽约科学学院年报(Ann.NY Acad.Sci.)》，190:382-391和Kabat等人.(1991)，《免疫学感兴趣的蛋白质的序列》，第五版，美国卫生与公众服务部美国国立卫生研究院公开第91-3242号)。对于重链可变区，高变区通常介于CDR1的氨基酸位置31到35、CDR2的氨基酸位置50到65、和CDR3的氨基酸位置95到102的范围内。

[0209] 如本文中所使用，“标记(Label/labelled)”是指将可检测部分添加到多肽，例如，放射性标记、荧光标记、酶促标记、化学发光标记或生物素基或金。放射性同位素或放射性核素可包括^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{115}In、^{125}I、^{131}I，荧光标记可包括罗丹明(rhodamine)、镧系磷光体或FITC，且酶促标记可包括辣根过氧化酶(horseradish peroxidase)、β-半乳糖

苷酶、荧光素酶、碱性磷酸酶。额外标记包括(借助于说明而非限制)酶,如葡萄糖-6-磷酸去氢酶("G6PDH")、α-D-半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶、葡萄糖淀粉酶、碳酸酐酶、乙酰胆碱酯酶、溶菌酶、苹果酸脱氢酶和过氧化酶;染料(例如,花青染料,例如Cy5™、Cy5.5™或Cy7™);额外荧光标记或荧光剂包括例如荧光素和其衍生物、荧光染料、GFP(用于"绿色荧光蛋白"的GFP)、其它荧光蛋白(例如,mCherry、mTomato)、丹酰基、伞酮(umbelliferone)、藻红蛋白、藻蓝蛋白、别藻蓝蛋白、邻苯二甲醛和荧光胺;荧光团,例如镧系穴状化合物(cryptates)和螯合剂,例如铕等(珀金埃尔默(Perkin Elmer)和西斯拜欧(Cisbio)分析);化学发光标记或化学发光剂,例如异鲁米诺(isoluminol)、鲁米诺和二氧杂环丁烷;感光剂;辅酶;酶底物;颗粒,如乳胶或碳颗粒;金属溶胶;微晶;脂质体;其可通过染料、催化剂或其它可检测基团进一步标记的细胞等;分子,如生物素、洋地黄毒苷或5-溴脱氧尿苷;毒素部分,例如选自绿脓杆菌外毒素(PE或其细胞毒素片段或突变体)、白喉毒素或其细胞毒素片段或突变体、肉毒杆菌毒素A、B、C、D、E或F、蓖麻毒素或其细胞毒素片段,例如蓖麻毒素A、相思子毒素(abrin)或其细胞毒素片段、沙泊宁(saporin)或其细胞毒素片段、美洲商陆(pokeweed)抗病毒毒素或其细胞毒素片段和榄香胶素1(bryodin 1)或其细胞毒素片段的毒素部分。

[0210] 术语"轻链"在参考抗体使用时是指免疫球蛋白轻链,其在哺乳动物中存在两种类型,拉姆达(lambda)(λ)和卡帕(kappa)(κ)。优选地,轻链是人类轻链。优选地,轻链恒定区是人类恒定区。在人类群体中,存在多个轻链恒定区等位基因。这些等位基因变异体的核苷酸和氨基酸序列可在公开可用的数据库,如IMGT、ENSEMBL Swiss-Prot和Uniprot上获取。在一个实施例中,本文公开的抗体或抗体片段包含由人类κ恒定区等位基因编码的蛋白,所述等位基因包括(但不限于)IGKC*01(Seq ID No:206和207)、IGKC*02(Seq ID No:208和209)、IGKC*03(Seq ID No:210和211)、IGKC*04(Seq ID No:212和213)和IGKC*05(Seq ID No:214和215)。在一个实施例中,本文公开的抗体或抗体片段包含由人类λ恒定区等位基因编码的蛋白,所述等位基因包括(但不限于)IGLC1*01(Seq ID No:216和217)、IGLC1*02(Seq ID No:218、219和220)、IGLC2*01(Seq ID No:221、222和538)、IGLC2*02(Seq ID No:224和225)、IGLC2*03(Seq ID No:224和225)、IGLC3*01(Seq ID No:226和227)、IGLC3*02(Seq ID No:228和229)、IGLC3*03(Seq ID No:230和231)、IGLC3*04(Seq ID No:232和233)、IGLC6*01(Seq ID No:234和235)、IGLC7*01(Seq ID No:236和237)、IGLC7*02(Seq ID No:236和237)、IGLC7*03(Seq ID No:535和536)。在另一实施例中,本文公开的抗体和抗体片段包含由小鼠κ恒定区等位基因编码的轻链恒定区,所述等位基因包括(但不限于)IGKC*01、IGKC*03或IGKC*03。在另一实施例中,本文公开的抗体和抗体片段包含由小鼠λ恒定区等位基因编码的轻链恒定区,所述等位基因包括(但不限于)IGLC1*01、IGLC2*01或IGLC3*01。

[0211] 关于肽、多肽或抗体序列的"氨基酸序列一致性百分比(%)"和"同源性"被限定为与特异性肽或多肽序列中的氨基酸残基相同的候选序列中的氨基酸残基的百分比,在视需要将序列与引入空隙对准后得到最大序列一致性百分比,且并不考虑任何保守性取代物作为序列一致性的部分。出于确定氨基酸序列一致性百分比目的的对准可以所属领域技能内的各种方式实现,例如使用公开可供使用的计算机软件,如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MEGALIGN™(DNASTAR)软件。在一个实施例中,同源性%是约70%。在一个实施例中,同源性%是约75%。在一个实施例中,同源性%是约80%。在一个实施例中,同源性%是约85%。

在一个实施例中，同源性％是约90％。在一个实施例中，同源性％是约92％。在一个实施例中，同源性％是约95％。在一个实施例中，同源性％是约97％。在一个实施例中，同源性％是约98％。在一个实施例中，同源性％是约99％。在一个实施例中，同源性％是约100％。

[0212] 术语“天然产生”或“天然”在结合生物材料，如核酸分子、多肽、宿主细胞及其类似物使用时，是指自然界中发现且不受人类操控的材料。

[0213] 如本文中所使用，“封装”是指组分如何经组织和/或限制到适用于分布和/或使用的单元中。封装可以包括例如盒子、包、针筒、安瓿、瓶、试管、蛤壳式封装、阻挡层和/或容器来维持无菌、标记等等。

[0214] 如本文中所使用，术语“药学上可接受的”意思指得到联邦监管机构或州政府批准或《美国药典》、《欧洲药典》或其它公认的药典中列出适用于动物，并且更确切地说适用于人类。

[0215] 如本文中所使用，术语“聚核苷酸”、“核苷酸”、“核酸”、“核酸分子”和其它类似术语可互换使用且包括DNA、RNA、mRNA及其类似物。

[0216] 如本文中所使用，术语“预防(prevent/preventing/prevention)”是指由给药本文提供的疗法或疗法组合(例如防治性或治疗性试剂，如本发明的抗体的组合)产生的完全或部分抑制hPD-L1介导的疾病和/或与其相关症状的发展、复发、发作或扩散。

[0217] 术语“可溶”是指不具有天然或膜相关形式中发现的一种或多种跨膜或细胞质结构域的多肽，如PD-L1和其变体或片段。在一个实施例中，“可溶”形式的PD-L1不含跨膜域和细胞质结构域两者。

[0218] 术语“受试者”或“患者”是指任何动物，包括(但不限于)哺乳动物。如本文中所使用，术语“哺乳动物”是指哺乳其幼崽且分娩活的幼崽(真哺乳亚纲(eutharian)或胎盘哺乳动物)或产卵(后兽亚纲(metatharian)或非胎盘(nonplacental)哺乳动物)的任何脊椎动物。哺乳动物物种的实例包括(但不限于)人类和其它灵长类动物，包括非人类灵长类动物，如黑猩猩和其它猿和猴物种；农畜，如牛、绵羊、猪、山羊和马；家养哺乳动物，如狗和猫；实验动物，包括啮齿动物(如小鼠、大鼠(包括棉鼠)和天竺鼠)；鸟类，包括家养、野生和猎鸟，如鸡、火鸡和其它鹑鸡类(gallinaceous)鸟、鸭、鹅及其类似物。

[0219] 如本文中所使用，“大体上所有”是指是指至少约60％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或约100％。

[0220] 如本文中所使用，术语“实质上不含表面活性剂”是指特异性结合于hPD-L1抗原的抗体的调配物，所述调配物含有小于0.0005％、小于0.0003％或小于0.0001％的表面活性剂和/或小于0.0005％、小于0.0003％或小于0.0001％的表面活性剂。

[0221] 如本文中所使用，术语“实质上不含盐”是指特异性结合于hPD-L1抗原的抗体的调配物，所述调配物含有小于0.0005％、小于0.0003％或小于0.0001％的无机盐。

[0222] 如本文中所使用，术语“表面活性剂”是指具有两亲性结构的有机物质，即其由相对可溶性趋势的基团，通常油溶性烃链和水溶性离子基团构成。表面活性剂可根据将表面活性部分的电荷分类成阴离子、阳离子和非离子表面活性剂。表面活性剂通常用作润湿、乳化、溶解和分散剂以用于多种医药组合物和生物材料制剂。

[0223] 如本文中所使用，术语“标签”是指附接至(例如)多肽和/或编码hPD-L1或hPD-L1抗体或其抗原结合片段的聚核苷酸的任何类型的部分。举例来说，编码hPD-L1、hPD-L1抗体

或其抗原结合片段的聚核苷酸可含有编码可检测部分或例如辅助亲和纯化的部分的一个或多个额外标签编码核苷酸序列。在转译时，标签和抗体可呈融合蛋白形式。参考标签的术语“可检测”或“检测”是指能够观测的或其中标签的存在以其它方式能够被确定和/或测量(例如通过测数)的任何标签。可检测标签的非限制性实例是荧光标签。

[0224] 如本文中所使用，术语“治疗剂”是指可用于治疗、管理或减缓hPD-L1介导的疾病和/或与其相关症状的任何试剂。在某些实施例中，术语“治疗剂”是指本发明的抗体。在某些其它实施例中，术语“治疗剂”是指除本发明的抗体以外的试剂。优选地，治疗剂是已知适用于、或已经或当前正用于治疗、管理或减缓hPD-L1介导的疾病或与其相关的一种或多种症状的试剂。在具体实施例中，治疗剂是全人类抗hPD-L1抗体，如全人类抗hPD-L1单克隆抗体。

[0225] 如本文中所使用，术语“疗法”是指可用于预防、管理、治疗和/或减缓hPD-L1介导的疾病(例如癌症)的任何方案、方法和/或试剂。在某些实施例中，术语“疗法(therapies/therapy)”是指适用于预防、管理、治疗和/或减缓所属领域的技术人员，如医务人员已知的hPD-L1介导疾病的生物疗法、支持疗法和/或其它疗法。

[0226] 术语“治疗(treat/treatment/treating)”是指由给药一种或多种疗法(包括(但不限于)给药一种或多种预防性或治疗性试剂，如本发明的抗体)产生的减小或减缓hPD-L1介导疾病(例如癌症)的发展、严重性和/或持续时间。在具体实施例中，这类术语是指减小或抑制hPD-L1与PD-1的结合，减小或抑制hPD-L1与CD80的结合，和/或抑制或减小与hPD-L1-介导疾病，如癌症相关联的一或多种症状。在具体实施例中，这类术语是指减小或抑制hPD-L1与PD-1和/或CD80的结合，和/或抑制或减小与hPD-L1介导的疾病，如癌症相关联的一种或多种症状。在一实例中，细胞是人类细胞。在具体实施例中，预防性试剂是全人类抗hPD-L1抗体，如全人类抗hPD-L1单克隆抗体。

[0227] 术语“可变区”或“可变结构域”是指其在抗体中序列充分不同且在每个具体抗体对于其具体抗原的结合和特异性中使用的轻链和重链的一部分，通常为重链中的约胺基端120到130个氨基酸和轻链中的约100到110个氨基酸。序列可变性集中在被称作互补决定区(CDR)的那些区域中同时可变结构域中的更高度保守区被称作构架区(FR)。PD-L1和重链的CDR主要负责抗体与抗原的相互作用。本文中所使用的氨基酸位置的编号是根据EU索引(EU Index)，如卡巴特等人(1991)《免疫学感兴趣的蛋白质的序列》。(美国美国卫生与公众服务部，华盛顿哥伦比亚特区)第5版(“Kabat等人”)。在优选实施例中，可变区是人类可变区。

[0228] 细胞生物学和分子生物学中的常见术语的定义可发现于《墨克诊疗手册(Merck Manual of Diagnosis and Therapy)》，第19版中，其由默克公司研究实验室(Merck Research Laboratories)出版，2006(ISBN 0-911910-19-0)；Robert S.Porter等人(编)，《分子生物学百科全书(The Encyclopedia of Molecular Biology)》，由布莱克威尔科学有限公司(Blackwell Science Ltd.)出版，1994(ISBN 0-632-02182-9)；Benjamin Lewin，《基因X(Genes X)》，由琼斯巴特利特出版公司(Jones&Bartlett Publishing)出版，2009(ISBN 0-632-02182-9)；Kendrew等人(编)，《分子生物学和生物技术：综合案头参考(Molecular Biology and Biotechnology:aComprehensive Desk Reference)》，由VCH出版公司(VCH Publishers,Inc.)出版，1995(ISBN1-56081-569-8)和《蛋白质科学中的现行协议》2009，Wiley Intersciences，Coligan等人编中。

[0229] 除非另外说明,否则本发明是使用标准程序进行,如例如Sambrook等人,《分子克隆:实验指南(Molecular Cloning:A Laboratory Manual)》(第4版),冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press),美国纽约冷泉港(Cold Spring Harbor,N.Y.,USA)(2012);Davis等人,《分子生物学基础方法(Basic Methods in Molecular Biology)》,埃尔塞维尔科学出版公司(Elsevier Science Publishing,Inc.),美国纽约(1995);或《酶学方法:分子克隆技术指南(Methods in Enzymology:Guide to Molecular Cloning Techniques)》第152卷,S.L.Berger和A.R.Kimmel编,学术出版社公司(Academic Press Inc.),美国圣地亚哥(1987);《蛋白质科学中的现行协议》(CPPS)(John E.Coligan等人编.约翰·威利父子公司(John Wiley and Sons,Inc.)),《细胞生物学中的现行协议(Current Protocols in Cell Biology)》(CPCB)(Juan S.Bonifacino等人编,约翰·威利父子公司),和《动物细胞的培养:基础技术手册(Culture of Animal Cells:A Manual of Basic Technique)》,由R.Ian Freshney出版商:Wiley-Liss;第5版(2005),动物细胞培养方法(细胞生物学中的方法,第57卷,JennieP.Mather和David Barnes编辑,学术出版社(Academic Press),第1版1998)中所描述,其以全文引用的方式全部并入本文中。

[0230] 其它术语在本文限定于本发明的各种方面的描述内。

[0231] 2.PD-L1抗体

[0232] 对癌症具有特异性的多种肿瘤细胞表达表面分子可充当诊断和/或治疗性抗体靶标。通过可适用作生物标记的肿瘤分子表达的细胞表面蛋白的实例包括(例如)B7蛋白家族的成员、主要组织相容性复合体分子(MHC)、细胞因子和成长因子受体,如用于表皮成长因子的受体(EGFR)。B7家族是结合于淋巴细胞上的受体以调控免疫反应的细胞表面蛋白的免疫球蛋白(Ig)超家族成员的蛋白群。家族包括跨膜或糖基化磷脂酰肌醇(GPI)连结蛋白,其特征为胞外Ig样结构域(与免疫球蛋白的可变和恒定结构域相关的IgV和IgC结构域)。所有成员具有较短细胞质结构域。B7家族的七个已知成员是:B7-1、B7-2、PD-L1(B7-H1)、PD-L2、B7-H2、B7-H3和B7-H4。

[0233] PD-L1的完整氨基酸序列可发现于NCBI参考序列:NP_054862.1(SEQ ID No:1)中,其参照多个期刊文章,包括例如,Dong,H.等人(1999),“PD-L1,B7家族的第三成员共刺激T细胞增殖和白介素-10分泌”,《自然医学》5(12),1365-1369,其公开内容以引用的方式全部并入本文中。PD-L1的氨基酸序列包括对于PD-L1是唯一的30个氨基酸长的细胞质结构域,其示出与其它分子(包括其它B7家族成员)极少同源性。

[0234] 在一个实施例中,所述抗体是多克隆抗体。用于产生多克隆抗体的方法是已知的,且包括(例如)使合适的哺乳动物接种有抗原以诱导动物的免疫系统产生特异性结合注入抗原的免疫球蛋白(IgG)。合适的哺乳动物的实例包括(例如)小鼠、天竺鼠、仓鼠、大鼠、兔、绵羊或山羊。多克隆IgG随后通常从哺乳动物的血清纯化。在一个实施例中,抗体是结合于表面表达蛋白的多克隆抗体。在另一实施例中,抗体是特异性结合于B7蛋白家族的一员的多克隆抗体。在一更具体实施例中,抗体是特异性结合PD-L1的多克隆抗体。.在另一实施例中,抗体是特异性结合表面表达PD-LI的多克隆抗体。在一更具体实施例中,多克隆抗体或其抗原结合片段特异性结合人类PD-L1。在另一实施例中,抗体是特异性结合可溶PD-L1的多克隆抗体。术语“可溶”也是指不具有一个或多个跨膜域或细胞质结构域的蛋白,如PD-L1。在一个实施例中,“可溶”形式的PD-L1不含跨膜域和细胞质结构域两者。在一个实施例

中,抗体是结合“自由”PD-L1(即,与细胞膜或表面直接或间接无关联的PD-L1)的多克隆抗体。

[0235] 在另一实施例中,抗体可以是单克隆抗体。制造单克隆抗体的方法是已知的且包括(例如)将骨髓瘤细胞与来自免疫具有所需抗原的动物的细胞稠合。在其它实施例中,单克隆抗体可以使用重组DNA技术产生。在一个实施例中,抗体是特异性结合表面表达蛋白的单克隆抗体。在一个实施例中,抗体是全人类单克隆抗体。在另一实施例中,抗体是特异性结合于B7蛋白家族的一员的单克隆抗体。在一更具体实施例中,抗体是特异性结合PD-L1的单克隆抗体。在另一实施例中,抗体是特异性结合表面表达PD-L1的单克隆抗体。在一更具体实施例中,单克隆抗体或其抗原结合片段特异性结合人类PD-L1。在另一实施例中,抗体是特异性结合可溶PD-L1的单克隆抗体。在一个实施例中,抗体是特异性结合不具有一个或多个跨膜域或细胞质结构域的可溶PD-L1的单克隆抗体。在一个实施例中,抗体是特异性结合不具有跨膜域和细胞质结构域两者的可溶PD-L1的单克隆抗体。在一个实施例中,抗体是结合“自由”PD-L1(即,与细胞膜或表面直接或间接无关联的PD-L1)的单克隆抗体。

[0236] 在一实例中,抗体或片段的结合位点选自多个结合位点(例如库)。举例来说,所述多个结合位点包含以下或由以下组成:多个4-链抗体或其片段,例如dAbs、Fab或scFv。用于产生用于筛选的多个结合位点的合适的方法包括噬菌体展示(产生抗体结合位点的噬菌体展示库)、核糖体展示(产生抗体结合位点的核糖体展示库)、酵母展示(产生抗体结合位点的酵母展示库),或具有hPD-L1或hPD-L1表位的非人类脊椎动物(例如,啮齿动物,例如小鼠或大鼠,例如Velocimouse™、Kymouse™、Xenomouse™、Aliva Mouse™、HuMab Mouse™、Omnimouse™、Omnirat™或MeMo Mouse™)的免疫和产生抗体细胞抗体库(例如B细胞、浆细胞或成浆细胞抗体库)和/或已分离抗体、片段或结合位点的抗体库的分离。

[0237] PD-L1结合能力、特异性和亲和性(Kd、K_{off}和/或K_{on})可以通过所属领域中的任何常规方法,例如通过表面等离子共振(SPR)确定。如本文中所使用,术语“Kd”或“K_D”意欲指特定抗体抗原相互作用的平衡解离常数。这类结合测量可使用所属领域中已知的各种结合分析,例如使用表面等离子共振(SPR),如通过Biacore™或使用ProteOn XPR36™(Bio-Rad®),使用KinExA®(Sapidyne仪器公司(Sapidyne Instruments,Inc))或使用ForteBio Octet(颇尔福特生物公司(Pall ForteBio Corp.))进行。

[0238] 在一个实施例中,表面等离子共振(SPR)是在25℃下进行。在另一实施例中,SPR是在37℃下进行。

[0239] 在一个实施例中,SPR是在生理pH,如约pH7下,或在pH7.6下进行(例如,使用pH7.6的Hepes缓冲生理盐水(还被称作HBS-EP))。

[0240] 在一个实施例中,SPR是在生理盐含量,例如150mM NaCl下进行。

[0241] 在一个实施例中,SPR是在按体积计不超过0.05%的清洁剂含量下,例如在存在0.05%的P20(聚山梨醇酯20;例如Tween 20™)和3mM的EDTA的情况下进行。

[0242] 在一个实例中,SPR是在25℃或37℃下在pH 7.6的缓冲液、150mM NaCl、0.05%清洁剂(例如P20)和3mM EDTA中进行。缓冲液可含有10mM Hepe。在一个实例中,SPR是在25℃或37℃下在HBS-EP中进行。HBS-EP获自天惠华公司(Teknova Inc.)(加利福尼亚州;目录编号H8022)。

[0243] 在一实例中,抗体或片段的亲和性是使用SPR通过以下操作来确定:

[0244] 1.如通过伯胺偶联将抗小鼠(或其它相关人类、大鼠或非人类脊椎动物抗体恒定区物种匹配的)IgG(例如Biacore™ BR-1008-38)偶联到生物传感器芯片(例如GLM芯片);

[0245] 2.使抗小鼠IgG(或其它匹配物种抗体)暴露于测试IgG抗体来捕获芯片上的测试抗体;

[0246] 3.使测试抗原以1024nM、256nM、64nM、16nM、4nM、0nM(即仅缓冲液)穿过芯片的捕获表面;和

[0247] 4.以及例如在上文所论述的SPR条件(例如在25℃下在生理缓冲液中)下使用表面等离子共振测定测试抗体与测试抗原的结合亲和性。SPR可以使用任何标准SPR设备,如通过Biacore™或使用ProteOn XPR36™(Bio-Rad®)进行。

[0248] 捕获表面的再生可在pH 1.7的10mM甘氨酸下进行。这样去除捕获抗体且允许表面用于另一相互作用。结合数据可以使用标准技术拟合成1:1固有模型,例如使用固有模型拟合到ProteOn XPR36™分析软件。

[0249] 本发明人已鉴别出具有针对hPD-L1的特异性的多种抗体,其具有多种潜在效用且有益于现有抗体。举例来说,本文中所描述的抗体可具有以下特性中的一个或多个:

[0250] a.用于阻断PD-L1的配体中的仅一个的特异性(例如,阻断CD80/PD-L1相互作用,而非PD-1/PD-L1相互作用)

[0251] b.免疫原性/不具有副作用

[0252] c.可溶性

[0253] d.稳定性

[0254] e.易于调配

[0255] f.例如由于提高相对于现有抗PDL1抗体的半衰期的给药频率和/或给药途径

[0256] g.可制造性(例如,表达、易于纯化、异构体)

[0257] 1D05具有Seq ID No:33的重链可变区(V_H)氨基酸序列,包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq ID No:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:34。1D05具有Seq ID No:43的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq IDNo:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:35(重链核酸序列Seq ID No:36)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0258] 84G09具有Seq ID No:13的重链可变区(V_H)氨基酸序列,包含Seq ID No:7(IMGT)或Seq ID No:10(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:8(IMGT)或Seq ID No:11(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:9(IMGT)或Seq ID No:12(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H

结构域的重链核酸序列是Seq ID No:14。84G09具有Seq ID No:23的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:17(IMGT)或Seq ID No:20(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:18(IMGT)或Seq ID No:21(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:19(IMGT)或Seq ID No:22(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:24。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq IDNo:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:15(重链核酸序列Seq ID No:16)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:25(轻链核酸序列Seq ID No:26)。

[0259] 1D05 HC突变体1具有Seq ID No:47的重链可变(V_H)区氨基酸序列,包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq IDNo:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。1D05 HC突变体1具有Seq ID No:43的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:39(IMGT)或Seq IDNo:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0260] 1D05 HC突变体2具有Seq ID No:48的重链可变(V_H)区氨基酸序列,包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq IDNo:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。1D05 HC突变体2具有Seq ID No:43的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:39(IMGT)或Seq IDNo:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0261] 1D05 HC突变体3具有Seq ID No:49的重链可变(V_H)区氨基酸序列,包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq

IDNo:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。1D05 HC突变体3具有Seq ID No:43的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:39(IMGT)或Seq IDNo:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0262] 1D05 HC突变体4具有Seq ID No:342的重链可变(V_H)区氨基酸序列,包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq IDNo:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。1D05 HC突变体4具有Seq ID No:43的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:39(IMGT)或Seq IDNo:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0263] 1D05 LC突变体1具有Seq ID No:33的重链可变区(V_H)氨基酸序列,包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq IDNo:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:34。1D05 LC突变体1具有Seq ID No:50的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。1D05 LC突变体1的CDRL2序列由Kabat或IMGT系统根据Seq ID No:50的V_L序列限定。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq IDNo:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:35(重链核酸序列Seq IDNo:36)。

[0264] 1D05 LC突变体2具有Seq ID No:33的重链可变(V_H)区氨基酸序列,包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq

IDNo:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:34。1D05 LC突变体2具有Seq ID No:51的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq IDNo:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:35(重链核酸序列Seq ID No:36)。

[0265] 1D05 LC突变体3具有Seq ID No:33的重链可变(V_H)区氨基酸序列,包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq IDNo:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:34。1D05 LC突变体3具有Seq ID No:298的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。1D05 LC突变体3的CDRL2序列由Kabat或IMGT系统根据Seq ID No:298的V_L序列限定。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq IDNo:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:35(重链核酸序列Seq ID No:36)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0266] 411B08具有Seq ID No:58的重链可变(V_H)区氨基酸序列,包含Seq ID No:52(IMGT)或Seq ID No:55(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:53(IMGT)或Seq ID No:56(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:54(IMGT)或Seq ID No:57(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:59。411B08具有Seq ID No:68的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:62(IMGT)或Seq ID No:65(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:63(IMGT)或Seq ID No:66(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:64(IMGT)或Seq ID No:67(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq IDNo:69。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:60(重链核酸序列Seq ID

No:61)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:70(轻链核酸序列Seq ID No:71)。

[0267] 411C04具有Seq ID No:78的重链可变(V_H)区氨基酸序列,包含Seq ID No:72(IMGT)或Seq ID No:75(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:73(IMGT)或Seq ID No:76(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:74(IMGT)或Seq ID No:77(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:79。411C04具有Seq ID No:88的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:82(IMGT)或Seq ID No:85(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:83(IMGT)或Seq ID No:86(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:84(IMGT)或Seq ID No:87(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq IDNo:89。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:80(重链核酸序列Seq ID No:81)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:90(轻链核酸序列Seq ID No:91)。

[0268] 411D07具有Seq ID No:98的重链可变(V_H)区氨基酸序列,包含Seq ID No:92(IMGT)或Seq ID No:95(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:93(IMGT)或Seq ID No:96(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:94(IMGT)或Seq ID No:97(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:99。411D07具有Seq ID No:108的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:102(IMGT)或Seq ID No:105(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:103(IMGT)或Seq ID No:106(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:104(IMGT)或Seq ID No:107(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:109。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq IDNo:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:100(重链核酸序列Seq ID No:101)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:110(轻链核酸序列Seq IDNo:111)。

[0269] 385F01具有Seq ID No:118的重链可变(V_H)区氨基酸序列,包含Seq ID No:112(IMGT)或Seq ID No:115(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:113(IMGT)或Seq ID No:116(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:114(IMGT)或Seq ID No:117(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:119。385F01具有Seq ID No:128的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:122(IMGT)或Seq ID No:125(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:123(IMGT)或Seq ID No:126(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:124(IMGT)或Seq ID No:127(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:129。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq IDNo:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:

528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合，例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:120(重链核酸序列Seq ID No:121)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:130(轻链核酸序列Seq IDNo:131)。

[0270] 386H03具有Seq ID No:158的重链可变(V_H)区氨基酸序列，包含Seq ID No:152(IMGT)或Seq ID No:155(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:153(IMGT)或Seq ID No:156(Kabat)的CDRH2氨基酸序列，和Seq ID No:154(IMGT)或Seq ID No:157(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:159。386H03具有Seq ID No:168的轻链可变区(V_L)氨基酸序列，包含Seq ID No:162(IMGT)或Seq ID No:165(Kabat)的CDRL1氨基酸序列，Seq ID No:163(IMGT)或Seq ID No:166(Kabat)的CDRL2氨基酸序列，和Seq ID No:164(IMGT)或Seq ID No:167(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:169。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合，例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq IDNo:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合，例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:160(重链核酸序列Seq ID No:161)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:170(轻链核酸序列Seq IDNo:171)。

[0271] 389A03具有Seq ID No:178的重链可变(V_H)区氨基酸序列，包含Seq ID No:172(IMGT)或Seq ID No:175(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:173(IMGT)或Seq ID No:176(Kabat)的CDRH2氨基酸序列，和Seq ID No:174(IMGT)或Seq ID No:177(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:179。389A03具有Seq ID No:188的轻链可变区(V_L)氨基酸序列，包含Seq ID No:182(IMGT)或Seq ID No:185(Kabat)的CDRL1氨基酸序列，Seq ID No:183(IMGT)或Seq ID No:186(Kabat)的CDRL2氨基酸序列，和Seq ID No:184(IMGT)或Seq ID No:187(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:189。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合，例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq IDNo:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合，例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:180(重链核酸序列Seq ID No:181)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:190(轻链核酸序列Seq IDNo:191)。

[0272] 413D08具有Seq ID No:138的重链可变(V_H)区氨基酸序列，包含Seq ID No:132(IMGT)或Seq ID No:135(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:133(IMGT)或Seq ID No:136(Kabat)的CDRH2氨基酸序列，和Seq ID No:134(IMGT)或Seq ID No:137(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:139。413D08具有Seq ID No:148

的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:142(IMGT)或Seq ID No:145(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:143(IMGT)或Seq ID No:146(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:144(IMGT)或Seq ID No:147(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:149。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq IDNo:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:140(重链核酸序列Seq ID No:141)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:150(轻链核酸序列Seq IDNo:151)。

[0273] 413G05具有Seq ID No:244的重链可变区(V_H)氨基酸序列,包含Seq ID No:238(IMGT)或Seq ID No:241(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:239(IMGT)或Seq ID No:242(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:240(IMGT)或Seq ID No:243(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:245。413G05具有Seq ID No:254的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:248(IMGT)或Seq ID No:251(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:249(IMGT)或Seq ID No:252(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:250(IMGT)或Seq ID No:253(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:255。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq IDNo:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:246(重链核酸序列Seq ID No:247)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:256(轻链核酸序列Seq IDNo:257)。

[0274] 413F09具有Seq ID No:264的重链可变(V_H)区氨基酸序列,包含Seq ID No:258(IMGT)或Seq ID No:261(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:259(IMGT)或Seq ID No:262(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:260(IMGT)或Seq ID No:263(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:265。413F09具有Seq ID No:274的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:268(IMGT)或Seq ID No:271(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:269(IMGT)或Seq ID No:272(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:270(IMGT)或Seq ID No:273(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:275。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq IDNo:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:266(重链核

酸序列Seq ID No:267)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:276(轻链核酸序列Seq IDNo:277)。

[0275] 414B06具有Seq ID No:284的重链可变区(V_H)氨基酸序列,包含Seq ID No:278(IMGT)或Seq ID No:281(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:279(IMGT)或Seq ID No:282(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:280(IMGT)或Seq ID No:283(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:285。414B06具有Seq ID No:294的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:288(IMGT)或Seq ID No:291(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:289(IMGT)或Seq ID No:292(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:290(IMGT)或Seq ID No:293(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:295。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq IDNo:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:286(重链核酸序列Seq ID No:287)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:296(轻链核酸序列Seq IDNo:297)。

[0276] 416E01具有Seq ID No:349的重链可变区(V_H)氨基酸序列,包含Seq ID No:343(IMGT)或Seq ID No:346(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:344(IMGT)或Seq ID No:347(Kabat)的CDRH2氨基酸序列,和Seq ID No:345(IMGT)或Seq ID No:348(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:350。416E01具有Seq ID No:359的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,包含Seq ID No:353(IMGT)或Seq ID No:356(Kabat)的CDRL1氨基酸序列,Seq ID No:354(IMGT)或Seq ID No:357(Kabat)的CDRL2氨基酸序列,和Seq ID No:355(IMGT)或Seq ID No:358(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:360。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一个结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:351(重链核酸序列Seq ID No:352)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:361(轻链核酸序列Seq ID No:362)。

[0277] 相对于以下概念、方面、语句、布置和实施例来描述本发明的抗体。除非另外说明,否则所有概念、实施例、语句、布置和方面将理解为能够与任何其它概念、方面、语句、布置或实施例结合,除非这类组合将不形成技术感测或另外明确说明。

[0278] 概念1.抗体或其片段,其特异性结合于如由Seq ID No:1限定的hPD-L1且与抗体1D05竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含CDRH3,所述CDRH3包含基元X_1GSGX_2YGX_3X_4FD,其中X_1、X_2和X_3独立地为任何氨基酸,且X_4存在或不存在,并且如果存在可以是任何氨基酸。

[0279] 在这些概念中,抗体或片段可包括或可不包括双特异性抗体。在一个实施例中,在这些概念中,抗体或片段包括双特异性抗体。在一个实施例中,双特异性抗体不包括FIT-Ig格式。在一个实施例中,双特异性抗体不包括mAb^2格式。在一个实施例中,双特异性抗体不包括FIT-Ig格式或mAb^2格式。在一个实施例中,这些概念中的抗体或片段包括双特异性抗体,但不包括具有FIT-Ig格式的双特异性抗体。在一个实施例中,这些概念中的抗体或片段包括双特异性抗体,但不包括具有mAb^2格式的双特异性抗体。在一个实施例中,这些概念中的抗体或片段包括双特异性抗体,但不包括具有FIT-Ig格式或mAb^2格式的双特异性抗体。在一个实施例中,在这些概念中,抗体或片段包括双结合抗体。

[0280] 优选地,特异性结合于hPD-L1抗原的抗体或其片段并不与其它抗原交叉反应(但可以任选地与不同物种,例如恒河猴、猕猴或鼠类的PD-L1交叉反应)。特异性结合于hPD-L1抗原的抗体或其片段可例如通过免疫分析、BIAcore™或所属领域的技术人员已知的其它技术鉴定。抗体或其片段在其以比对任何交叉反应抗原更高的亲和性结合于hPD-L1抗原时特异性结合于PD-L1抗原,如使用实验技术,如放射免疫分析(RIA)和酶联免疫吸附分析(ELISA)测定。通常,特异性或选择性反应将为至少两倍背景信号或噪声且更通常超过10倍背景。参看,例如Paul编,1989,《基础免疫学第二版》,纽约雷文出版社,第332-336页关于抗体特异性的论述。

[0281] 在一个实施例中,抗体或片段是人类抗体。在一个实施例中,抗体或片段是人类抗体或片段在一个实施例中,抗体或片段是全人类抗体或片段。在一个实施例中,抗体或片段是全人类单克隆抗体或片段。

[0282] 还提供概念1a:一种抗体或其片段,其特异性结合于如由Seq ID No:1限定的hPD-L1且与抗体411B08竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含CDRH3,所述CDRH3包含基元$ARX_1RX_2X_3SDX_4X_5D$,其中X_1、X_2、X_3、X_4和X_5独立地为任何氨基酸。

[0283] 还提供概念1b:一种抗体或其片段,其特异性结合于如由Seq ID No:1限定的hPD-L1且与抗体411B08竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含CDRH3,所述CDRH3包含基元$X_1RDGSGSY$,其中X_1是任何氨基酸。

[0284] 如本文概念或方面中所提供,抗PD-L1抗体或免疫细胞因子可以如由表面等离子共振测定的小于50nM、小于40nM、小于30nM的K_D结合于PD-L1,例如人类PD-L1。另一实施例,抗PD-L1抗体或免疫细胞因子可以如由表面等离子共振测定的小于20nM、小于15nM、小于10nM的K_D来结合于PD-L1,例如人类PD-L1。抗PD-L1抗体或免疫细胞因子可以如由表面等离子共振测定的小于8nM、小于5nM、小于4nM、小于3nM、小于2nM或小于1nM的K_D来结合于PD-L1,例如人类PD-L1。K_D可以是0.9nM或更小、0.8nM或更小、0.7nM或更小、0.6nM或更小、0.5nM或更小、0.4nM或更小、0.3nM或更小、0.2nM或更小或0.1nM或更小。

[0285] 在另一实施例中,K_D是在0.01到1nM范围、或0.05到2nM范围、或0.05到1nM范围内。K_D可以是关于hPD-L1、食蟹猕猴PD-L1和/或小鼠PD-L1。

[0286] 在另一实施例中,本文中所描述的抗PD-L1抗体具有大约0.5到10μM,例如大约1到8μM或大约1到7μM的K_{ON}率(例如,如例如在25℃或37℃下由SPR测量)。在另一实施例中,K_{ON}率是大约1到5μM,例如大约1μM、大约1.5μM、大约2μM、大约2.5μM或大约3μM。在另一实施例中,K_{ON}率是大约3.5μM、大约4μM、大约4.5μM、大约5μM或大约5.5μM。

[0287] 在另一实施例中，本文中所描述的抗PD-L1抗体具有大约0.01到100mM，例如大约0.1到50mM或大约0.5到50mM的K_{OFF}率(例如，如例如在25℃下或在37℃下由SPR测量)。在另一实施例中，K_{OFF}率是大约0.5到10mM或大约0.5到10mM，例如大约1mM、大约2mM、大约3mM、大约4mM或大约5mM。在另一实施例中，K_{OFF}率是大约0.6mM、大约0.7mM、大约0.8mM或大约0.9mM。

[0288] 在另一实施例中，本文中的概念和方面中描述的抗PD-L1抗体(和免疫细胞因子)相比于其它抗PD-L1抗体和免疫细胞因子提供提高的短暂表达量。因此，在一个实施例中，抗PD-L1抗体(或免疫细胞因子)以大约100μg/mL，或在大约100到350μg/mL范围内的表达量表达于HEK293细胞，例如HEK293T细胞中。在另一实施例中，表达量高于大约350μg/mL。

[0289] 在另一实施例中，抗PD-L1抗体(或免疫细胞因子)以大约100μg/mL，或在大约100到350μg/mL范围内的表达量表达于CHO细胞，例如Expi-CHO细胞中。在另一实施例中，表达量高于大约350μg/mL。

[0290] 在另一实施例中，抗PD-L1抗体(或免疫细胞因子)以大约100μg/mL，或在大约100到350μg/mL范围内的表达量表达于CHO细胞，例如Expi-CHO细胞或CHO-E7 EBNA细胞中。在另一实施例中，表达量高于大约350μg/mL。CHO-E7 EBNA细胞中的2L体积的本文中描述为1D05、格式化呈人类IgG1(Seq ID No:340)的抗体具有大约115μg/mL的表达量。CHO-E7 EBNA细胞中的2L体积的本文中描述为416E01、格式化呈人类IgG1(Seq ID No:340)的抗体具有大约160μg/mL的表达量。CHO-E7 EBNA细胞中2L体积的本文中描述为1414B06、格式化呈人类IgG1(Seq ID No:340)的抗体具有大约783μg/mL的表达量。CHO-E7EBNA细胞中2L体积的本文中描述为413G05、格式化呈人类IgG1(Seq ID No:340)的抗体具有大约383μg/mL的表达量。

[0291] 在这些表达系统中的任一种中，表达是以大约0.5mL与3mL之间，例如大约0.5mL与2mL之间的规模进行的。在这些表达系统中的任一种中，抗PD-L1抗体(或免疫细胞因子)可利用pTT5载体表达。在这些表达系统中的任一种中，抗PD-L1抗体(或免疫细胞因子)可结合脂质转染试剂一起表达，且可以任选地表达于CHO细胞，例如Expi-CHO细胞中。在这些表达系统中的任一种中，抗PD-L1抗体(或免疫细胞因子)可结合PEI转染试剂一起表达，且可以任选地表达于CHO细胞，例如CHO-E7 EBNA细胞中。在这些表达系统中的任一种中，抗PD-L1抗体(或免疫细胞因子)可结合辅助质粒(例如AKT辅助质粒)一起表达，且可以任选地表达于CHO细胞，例如CHO-E7 EBNA细胞中。

[0292] 在这些表达系统中的任一种中，表达量是在大约100μg/mL与大约1500μg/mL之间，例如大约100μg/mL与大约1000μg/mL之间，或大约200μg/mL与大约1000μg/mL之间，或大约350μg/mL与大约1000μg/mL之间。在这些表达系统中的任一种中，表达的下限可为大约100μg/mL、大约200μg/mL、大约300μg/mL或大约400μg/mL。在另一实施例中，表达的下限可为约500μg/mL、大约600μg/mL、大约700μg/mL或大约800μg/mL。在这些表达系统中的任一种中，表达的上限可为约2000μg/mL、大约1800μg/mL、大约1600μg/mL或大约1500μg/mL。在另一实施例中，表达的上限可为约1250μg/mL、大约1000μg/mL、大约900μg/mL或大约800μg/mL。

[0293] 在另一实施例中，表达系统是龙沙表达系统(Lonza expression system)，例如龙沙X-Ceed® 系统。在龙沙表达系统中，可以大约30mL到2L、例如50mL到1L或1L到2L的规模进行表达。在龙沙表达系统中，抗PD-L1抗体(或免疫细胞因子)可结合电穿孔一起表达，且任

选地无需任何辅助质粒。在龙沙表达系统中，抗PD-L1抗体(或免疫细胞因子)可以大约1g/L、或大约900mg/L、或大约800mg/L或大约700mg/L的水平表达。在另一实施例中，在龙沙表达系统中，抗PD-L1抗体(或免疫细胞因子)可以大约600mg/L、或大约500mg/L、或大约400mg/L的水平表达。在龙沙表达系统中，抗PD-L1抗体(或免疫细胞因子)可以大约400mg/L与大约2g/L之间，例如大约500mg/L与大约1.5g/L之间，或大约500mg/L与大约1g/L之间的水平表达。在另一实施例中，表达量高于1g/L。在另一实施例中，概念中描述的抗PD-L1抗体相比于如下文方面1中进一步描述的其它抗PD-L1抗体提供改良的半衰期。

[0294] 概念2.根据概念1的抗体或片段，其中X_1是含羟基氨基酸，任选地T。

[0295] 在一个实施例中，含羟基氨基酸是丝氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是半胱氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是苏氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是甲硫氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是丝氨酸或半胱氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是丝氨酸或苏氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是丝氨酸或甲硫氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是半胱氨酸或苏氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是半胱氨酸或甲硫氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是苏氨酸或甲硫氨酸。

[0296] 在一个实施例中，含羟基氨基酸选自丝氨酸、半胱氨酸、苏氨酸和甲硫氨酸。

[0297] 概念2a.根据概念1a的抗体或片段，其中X_1是脂族氨基酸或酰胺氨基酸。

[0298] 在一个实施例中，X_1选自天冬酰胺(N)和缬氨酸(V)。在一个实施例中，X_1是缬氨酸。在一个实施例中，X_1是天冬酰胺。

[0299] 概念2b.根据概念1b的抗体或片段，其中X_1是脂族氨基酸。

[0300] 在一个实施例中，X_1选自丙氨酸(A)和缬氨酸(V)。在一个实施例中，X_1是缬氨酸。在一个实施例中，X_1是丙氨酸。

[0301] 概念3.根据概念1或概念2的抗体或片段，其中X_2是碱性氨基酸，任选地K。

[0302] 在一个实施例中，含羟基氨基酸是组氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是赖氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是精氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是组氨酸或赖氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是组氨酸或精氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是赖氨酸或精氨酸。

[0303] 在一个实施例中，含羟基氨基酸选自组氨酸、赖氨酸和精氨酸。

[0304] 概念3a.根据概念1a或概念2a的抗体或片段，其中X_2是脂族氨基酸或酰胺氨基酸。

[0305] 在一个实施例中，X_2选自白氨酸(L)、异白氨酸(I)、缬氨酸(V)、天冬酰胺(N)和谷氨酰胺(Q)。在一个实施例中，X_2选自白氨酸(L)、异白氨酸(I)和缬氨酸(V)。在一个实施例中，X_2选自天冬酰胺(N)和谷氨酰胺(Q)。在一个实施例中，X_2选自白氨酸(L)和谷氨酰胺(Q)。在一个实施例中，X_2是白氨酸(L)。在一个实施例中，X_2是谷氨酰胺(Q)。

[0306] 概念4.根据概念1到3中任一个的抗体或片段，其中X_2是含羟基氨基酸，任选地S或T。

[0307] 在一个实施例中，含羟基氨基酸是丝氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是半胱氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是苏氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是甲硫氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是丝氨酸或半胱氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是丝氨酸或苏氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是丝氨酸或甲硫氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是半胱氨酸或苏氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是半胱氨酸或甲硫

氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是苏氨酸或甲硫氨酸。

[0308] 在一个实施例中，含羟基氨基酸选自丝氨酸、半胱氨酸、苏氨酸和甲硫氨酸。

[0309] 概念4a.根据概念1a、2a或3a中任一个的抗体或片段，其中X_3是芳族氨基酸。

[0310] 在一个实施例中，X_3选自苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)和色氨酸(W)。在一个实施例中，X_3选自酪氨酸(Y)和色氨酸(W)。在一个实施例中，X_3是酪氨酸(Y)。在一个实施例中，X_3是色氨酸(W)。

[0311] 概念5.根据概念1到4中任一个的抗体或片段，其中X_3是芳族氨基酸，任选地W。

[0312] 在一个实施例中，含羟基氨基酸是苯丙氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是酪氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是色氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是苯丙氨酸或酪氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是苯丙氨酸或色氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸是酪氨酸或色氨酸。

[0313] 在一个实施例中，含羟基氨基酸选自苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸。

[0314] 概念5a.根据概念1a、2a、3a或4a中任一个的抗体或片段，其中X_4是芳族氨基酸。

[0315] 在一个实施例中，X_4选自苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)和色氨酸(W)。在一个实施例中，X_4选自酪氨酸(Y)和苯丙氨酸(F)。在一个实施例中，X_4是酪氨酸(Y)。在一个实施例中，X_4是苯丙氨酸(F)。

[0316] 概念6.根据概念1到5中任一个的抗体或片段，其中X_4不存在。

[0317] 概念6a.根据概念1a、2a、3a、4a或5a中任一个的抗体或片段，其中X_5是脂族氨基酸或含羟基氨基酸。

[0318] 在一个实施例中，X_5选自白氨酸(L)、异白氨酸(I)、缬氨酸(V)、丝氨酸(S)、半胱氨酸(C)和苏氨酸(T)。在一个实施例中，X_5选自白氨酸(L)、异白氨酸(I)和缬氨酸(V)。在一个实施例中，X_5选自丝氨酸(S)、半胱氨酸(C)和苏氨酸(T)。在一个实施例中，X_5选自白氨酸(L)和丝氨酸(S)。在一个实施例中，X_5是丝氨酸(S)。在一个实施例中，X_5是白氨酸(L)。

[0319] 概念7.根据概念1到5中任一个的抗体或片段，其中X_4存在。

[0320] 概念8.根据概念7的抗体或片段，其中X_4是脂族氨基酸，任选地G。

[0321] 在一个实施例中，含羟基氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、白氨酸和异白氨酸。

[0322] 在一个实施例中，含羟基氨基酸选自甘氨酸和丙氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸选自甘氨酸和缬氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸选自甘氨酸和白氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸选自甘氨酸和异白氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸选自丙氨酸和缬氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸选自丙氨酸和白氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸选自丙氨酸和异白氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸选自缬氨酸和白氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸选自缬氨酸和异白氨酸。在一个实施例中，含羟基氨基酸选自白氨酸和异白氨酸。

[0323] 在一个实施例中，含羟基氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、白氨酸和异白氨酸中的三个。在一个实施例中，含羟基氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、白氨酸和异白氨酸中的四个。

[0324] 概念9.任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段，其特异性结合于hPD-L1，且与抗体1D05竞争以结合于所述hPD-L1，其中抗体或片段包含V_H结构域，所述V_H结构域包含SEQ ID NO:29或32的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:29或32的CDRH3

序列。

[0325] 概念9a:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体84G09竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:9或12的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:9或12的CDRH3序列。

[0326] 概念9b:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体411B08竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:54或57的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:54或57的CDRH3序列。

[0327] 概念9c:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体411C04竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:74或77的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:74或77的CDRH3序列。

[0328] 概念9d:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体411D07竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:94或97的CDRH3序列或包含3个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:94或97的CDRH3序列。

[0329] 概念9e:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体385F01竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:114或117的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:114或117的CDRH3序列。

[0330] 概念9f:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体386H03竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:144或147的CDRH3序列或包含3个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:144或147的CDRH3序列。

[0331] 概念9g:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体389A03竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:174或177的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:174或177的CDRH3序列。

[0332] 概念9h:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体413D08竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:134或137的CDRH3序列或包含5个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:134或137的CDRH3序列。

[0333] 概念9i:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体413G05竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:240或243的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:240或243的CDRH3序列。

[0334] 概念9j:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体413F09竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包

含SEQ ID NO:260或263的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:260或263的CDRH3序列。

[0335] 概念9k:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体414B06竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:280或283的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:280或283的CDRH3序列。

[0336] 概念9l:任选地根据概念1到8中任一个的抗体或其片段,其特异性结合于hPD-L1,且与抗体416E01竞争以结合于所述hPD-L1,其中抗体或片段包含V_H结构域,所述V_H结构域包含SEQ ID NO:345或348的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:345或348的CDRH3序列。

[0337] 在所有概念9、9a到9l、17、17a到17l、18、18a到18l、19、19a到19l、22、22a到22l、23、23a到23l、24和24a到24l中,在一个实施例中,CDR包含一个氨基酸取代,其可以是保守性氨基酸取代。在所有概念9、9a到9l、17、17a到17l、18、18a到18l、19、19a到19l、22、22a到22l、23、23a、24和24a到24l中,在一个实施例中,CDR包含两个氨基酸取代,其可以是保守性氨基酸取代。在所有概念9、9a到9l、17、17a到17l、18、18a到18l、19、19a到19l、22、22a、22b、22d、22f、22g、24和24a到24l中,在一个实施例中,CDR包含三个氨基酸取代,其可以是保守性氨基酸取代。在所有概念9、9a到9c、9e、9g到9l、17、17a到17c、17e、17g到17l、19、19a、22、22d、22f、22g、24和24a到24l中,在一个实施例中,CDR包含四个氨基酸取代,其可以是保守性氨基酸取代。在所有概念9、9a到9c、9e、9g到9l、17、17a到17c、17e、17g到17l、22d、22f和22g中,在一个实施例中,CDR包含五个氨基酸取代,其可以是保守性氨基酸取代。在所有概念9、9a到9c、9e、9g、9i到9l、17、17a到17c、17e、17g和17i到17l中,在一个实施例中,CDR包含六个氨基酸取代,其可以是保守性氨基酸取代。

[0338] 氨基酸取代包括更改,其中氨基酸被不同的天然存在的氨基酸残基置换。这类取代可以归类为“保守性”,在这种情况下,多肽中所含的氨基酸残基被另一天然存在的具有关于极性、侧链功能或大小类似特征的氨基酸置换。这类保守性取代在所属领域中是众所周知的。本发明涵盖的取代还可以是“非-保守性的”,其中肽中存在的氨基酸残基被具有不同特性的氨基酸,如来自不同基团的天然存在的氨基酸取代(例如用丙氨酸取代带电或疏水性的氨基酸),或替代地,其中天然存在的氨基酸被非常规氨基酸取代。

[0339] 在一个实施例中,保守性氨基酸取代如本文所描述。举例来说,取代可以是Y由F取代、T由S或K取代、P由A取代、E由D或Q取代、N由D或G取代、R由K取代、G由N或A取代、T由S或K取代、D由N或E取代、I由L或V取代、F由Y取代、S由T或A取代、R由K取代、G由N或A取代、K由R取代、A由S取代、K或P取代。在另一实施例中,保守性氨基酸取代可以是其中Y由F取代、T由A或S取代、I由L或V取代、W由Y取代、M由L取代、N由D取代、G由A取代、T由A或S取代、D由N取代、I由L或V取代、F由Y或L取代、S由A或T取代以及A由S、G、T或V取代。

[0340] 概念10.一种抗体或片段,其特异性结合于hPD-L1且包含V_H结构域,所述V_H结构域包含12到20个氨基酸且来源于人类V_H基因段、人类D基因段和人类J_H基因段的重组合的CDRH3,其中人类J_H基因段是IGHJ5(例如IGHJ5*02)。

[0341] 在一个实施例中,CDRH3是14到17个氨基酸且人类J_H基因段是IGHJ5(例如IGHJ5*02)。

[0342] 还提供概念10a:一种抗体或片段,其特异性结合于hPD-L1且包含V_H结构域,所述V_H结构域包含8到16个氨基酸且来源于人类V_H基因段、人类D基因段和人类J_H基因段的重组合的CDRH3,其中人类J_H基因段选自IGHJ4(例如IGHJ4*02)、IGHJ5(例如IGHJ5*02)和IGHJ6(例如IGHJ6*02)。

[0343] 在另一实施例中,人类J_H基因段是IGHJ6(例如IGHJ6*02)。在另一实施例中,CDRH3是10到17个氨基酸且人类J_H基因段是IGHJ6(例如IGHJ6*02)。

[0344] 在另一实施例中,人类J_H基因段是IGHJ4(例如IGHJ4*02)。在另一实施例中,CDRH3是7到17个氨基酸且人类J_H基因段是IGHJ4(例如IGHJ4*02)。

[0345] 任选地,概念10或10a的抗体具有概念1到9的特征中的任一种,包括结合亲和性、Kon和Koff率、表达量、半衰期等等。

[0346] 概念11.根据概念10或10a的抗体或片段,其中人类V_H基因段是IGHV3(例如IGHV3-9,如IGHV3-9*01)。

[0347] 还提供概念11a:根据概念10或10a的抗体或片段,其中人类V_H基因段选自IGHV3(例如IGHV3-9,如IGHV3-9*01;或例如IGHV3-7,如IGHV3-7*01;或例如IGHV3-33,如IGHV3-33*01;或例如IGHV3-11,如IGHV3-11*01;或例如IGHV3-23,如IGHV3-23*04)、或IGHV4(例如IGHV4-4,如IGHV4-4*02;或例如IGHV4-39,如IGHV4-39*01)。

[0348] 在一个实施例中,人类V_H基因段是IGHV3(例如IGHV3-7,如IGHV3-7*01)。在一个实施例中,人类V_H基因段是IGHV3(例如IGHV3-33,如IGHV3-33*01)。在一个实施例中,人类V_H基因段是IGHV3(例如IGHV3-11,如IGHV3-11*01)。在一个实施例中,人类V_H基因段是IGHV3(例如IGHV3-23,如IGHV3-23*04)。

[0349] 在一个实施例中,人类V_H基因段是IGHV4(例如IGHV4-4,如IGHV4-4*02)。在一个实施例中,人类V_H基因段是IGHV4(例如IGHV4-39,如IGHV4-39*01)。

[0350] 还提供概念11b:根据概念10、10a、11或11a的抗体或片段,其中人类D基因段选自IGHD1(例如IGHD1-20,如IGHD1-20*01)、IGHD3(例如IGHD3-10,如IGHD3-10*01)、IGHD4(例如IGHD4-11,如IGHD4-11*01)、IGHD5(例如IGHD5-7、如IGHD5-18*01)和IGHD6(例如IGHD6-13,如IGHD6-13*01)。

[0351] 在一个实施例中,人类D基因段是IGHD1(例如IGHD1-20,如IGHD1-20*01)。在一个实施例中,人类D基因段是IGHD3(例如IGHD3-10,如IGHD3-10*01)。在一个实施例中,人类D基因段是IGHD4(例如IGHD4-11,如IGHD4-11*01)。在一个实施例中,人类D基因段是IGHD5(例如IGHD5-18,如IGHD5-19*01)。在一个实施例中,人类D基因段是IGHD6(例如IGHD6-13,如IGHD6-13*01)。

[0352] 在概念10、11和11a中任一个中,V_H、D_H和J_H基因段如用于下文表5a中的抗体的组合中所描述。在一个实施例中,抗体重链来源于IGHV3(例如IGHV3-7,如IGHV3-7*01)、IGHD4(例如IGHD4-11,如IGHD4-11*01)和IGHJ4(例如IGHJ4*02)的组合。在一个实施例中,抗体重链来源于IGHV4(例如IGHV4-4,如IGHV4-4*02)、IGHD3(例如IGHD3-10,如IGHD3-10*01)和IGHJ4(例如IGHJ4*02)的组合。在一个实施例中,抗体重链来源于IGHV4(例如IGHV4-39,如IGHV4-39*01)、IGHD6(例如IGHD6-13,如IGHD6-13*01)和IGHJ1(例如IGHJ1*01)的组合。在一个实施例中,抗体重链来源于IGHV3(例如IGHV3-33,如IGHV3-33*01)、IGHD5(例如IGHD5-18,如IGHD5-18*01)和IGHJ6(例如IGHJ6*02)的组合。在一个实施例中,抗体重链来源于

IGHV3(例如IGHV3-11,如IGHV3-11*01)、IGHD1(例如IGHD1-20,如IGHD1-20*01)和IGHJ6(例如IGHJ6*02)的组合。在一个实施例中,抗体重链来源于IGHV3(例如IGHV3-23,如IGHV3-23*04)、IGHD5(例如IGHD5-18,如IGHD5-18*01)和IGHJ4(例如IGHJ4*02)的组合。在一个实施例中,抗体重链来源于IGHV3(例如IGHV3-7,如IGHV3-7*01)、IGHD5(例如IGHD5-24,如IGHD5-24*01)和IGHJ4(例如IGHJ4*02)的组合。在一个实施例中,抗体重链来源于IGHV3(例如IGHV3-23,如IGHV3-23*04)、IGHD6(例如IGHD6-13,如IGHD6-13*01)和IGHJ4(例如IGHJ4*02)的组合。

[0353] 概念12.根据概念10、10a、11、11a或11b的抗体或片段,其中抗体或片段包含V_L结构域,所述V_L结构域来源于人类Vκ基因段和人类Jκ基因段的重组合,其中人类Vκ基因段是IGκV1D(例如IGκV1D-39,如IGκV1D-39*01)。

[0354] 还提供概念12a:根据概念10、10a、11、11a或11b中任一个的抗体或片段,其中人类Vκ基因段选自IGκV1(例如IGκV1-17,如IGκV1-17*01;或例如IGκV1-9,如IGκV1-9*d01;或例如IGκV1D-12,如IGκV1D-12*02;或例如IGκV1D-39,如IGκV1D-39*01)和IGκV4(例如IGκV4-1,如IGκV4-1*01)。

[0355] 在一个实施例中,人类Vκ基因段是IGκV1(例如IGκV1-17,如IGκV1-17*01)。在一个实施例中,人类Vκ基因段是IGκV1(例如IGκV1-9,如IGκV1-9*d01)。在一个实施例中,人类Vκ基因段是IGκV1(例如IGκV1D-12,例如IGκV1D-12*02)。在一个实施例中,人类Vκ基因段是IGκV1(例如IGκV1D-39,如IGκV1D-39*01)。

[0356] 在一个实施例中,人类Vκ基因段是IGκV1 IGκV4(例如IGκV4-1,如IGκV4-1*01)。

[0357] 还提供概念12b:根据概念10、10a、11或11a的抗体或片段,其中人类Jκ基因段选自IGκJ1(例如IGκJ1*01)、IGκJ2(例如IGκJ2*04)、IGκJ3(例如IGκJ3*01)、IGκJ4(例如IGκJ4*01)或IGκJ5(例如IGκJ5*01)。

[0358] 在一个实施例中,人类Jκ基因段是IGκJ1(例如IGκJ1*01)。在一个实施例中,人类Jκ基因段是IGκJ2(例如IGκJ2*04)。在一个实施例中,人类Jκ基因段是IGκJ3(例如IGκJ3*01)。在一个实施例中,人类Jκ基因段是IGκJ4(例如IGκJ4*01)。在一个实施例中,人类Jκ基因段是IGκJ5(例如IGκJ5*01)。

[0359] 在概念12和12a中任一个中,Vκ和Jκ基因段如用于下文表5a中的抗体的组合中所描述。在一个实施例中,抗体轻链来源于IGKV1D(例如IGKV1D-12,如IGKV1D-12*02)和IGKJ3(例如IGKJ3*01)的组合。在一个实施例中,抗体轻链来源于IGKV4(例如IGKV4-1,如IGKV14-1*01)和IGKJ2(例如,IGKJ2*04)的组合。在一个实施例中,抗体轻链来源于IGKV1(例如IGKV1-17,例如IGKV1-17*01)和IGKJ1(例如IGKJ1*01)的组合。在一个实施例中,抗体轻链来源于IGKV1D(例如IGKV1D-12,如IGKV1D-12*02)和IGKJ4(例如IGKJ4*01)的组合。在一个实施例中,抗体轻链来源于IGKV1(例如IGKV1-9,如IGKV1-9*d01)和IGKJ5(例如IGKJ5*01)的组合。在一个实施例中,抗体轻链来源于IGKV1D(例如IGKV1D-12,如IGKV1D-12*02)和IGKJ5(例如IGKJ5*01)的组合。

[0360] 概念13.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体1D05特异性结合的表位相同的表位。

[0361] 概念13a.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体84G09特异性结合的表位相同的表位。

[0362] 概念13b.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体411B08特异性结合的表位相同的表位。

[0363] 概念13c.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体411C04特异性结合的表位相同的表位。

[0364] 概念13d.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体411D07特异性结合的表位相同的表位。

[0365] 概念13e.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体385F01特异性结合的表位相同的表位。

[0366] 概念13f.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体386H03特异性结合的表位相同的表位。

[0367] 概念13g.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体389A03特异性结合的表位相同的表位。

[0368] 概念13h.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体413D08特异性结合的表位相同的表位。

[0369] 概念13i.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体413G05特异性结合的表位相同的表位。

[0370] 概念13j.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体413F09特异性结合的表位相同的表位。

[0371] 概念13k.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体414B06特异性结合的表位相同的表位。

[0372] 概念13l.一种抗体或其片段,其特异性结合于与抗体416E01特异性结合的表位相同的表位。

[0373] 这些概念中所描述的抗体具有如上文所描述的序列。

[0374] 在一个实施例中,提供特异性结合于表位的抗体,所述表位实质上类似于概念13、13a到13l中的抗体中的任一个结合的表位。

[0375] 可通过所属领域的技术人员已知的多种方法来确定涉及抗体与抗原的相互作用的接触氨基酸残基。

[0376] 在一个实施例中,在具有丙氨酸的hPD-L1(也称为丙氨酸扫描)的情况下,抗原序列的氨基酸(使用标准分子生物学技术来使抗原的编码序列的DNA突变)或另一非相关氨基酸的序列置换可提供残基,所述残基的突变将减小或去除抗体识别所讨论抗原的能力。结合可以使用标准技术,如(但不限于)SPR、HTRF、ELISA(其描述于本文其它地方)来评估。可形成其它取代来增强对结合的破坏,如改变抗原序列氨基酸的侧链上的电荷)(例如赖氨酸变为谷氨酸),切换极性和非极性残基(例如丝氨酸变为白氨酸)。可通过重组可溶抗原或在靶标是细胞膜靶标时使用突变型式的瞬态或稳定表达直接在细胞上进行丙氨酸扫描或其它胺基取代方法。

[0377] 在一个实施例中,蛋白质晶体学可用于确定抗体与抗原之间的接触残基(即,以确定抗体结合的表位),晶体学允许直接显现涉及抗体抗原相互作用的接触残基。以及标准X射线晶体学,低温电子显微法已用以确定抗体与HIV衣壳蛋白之间的接触残基(参看Lee,Jeong Hyun等人“gp41上的构形表位的抗体通过去稳定化Env峰值来中和HIV-1

(Antibodies to aconformational epitope on gp41 neutralize HIV-1by destabilizing the Env spike.)",《自然-通讯》,6,(2015))。

[0378] 在一个实施例中,如果抗体识别线性表位,那么可产生基于抗原序列的短肽且可使用标准技术,如(但不限于)SPR、HTRF、ELISA(其描述于本文其它地方)来评估抗体与这些肽的结合。可以通过在示出结合的任何肽上进行丙氨酸扫描来提供表位的进一步调查。对于直链肽的替代方案,可使用肽扫描(Pepscan)技术(http://www.pepscan.com/)进行构象扫描,所述技术使用肽的化学连接到架构上,所述构象扫描已用以确定CD20靶向抗体上的非连续表位(Niederfellner,Gerhard等人"GA101的表位特征和晶体结构提供对CD20抗体的I/II型区分的分子基础的见解(Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies.)",《血液(Blood)》,118.2,(2011),358-367.)。

[0379] 在一个实施例中,限制蛋白水解消化和质谱分析可用于鉴别结合表位。抗体-抗原复合物是由蛋白酶,如(但不限于)胰蛋白酶消化。消化的复合肽相较于仅抗体和仅抗原消化质谱分析以确定特定表位是否受复合保护。涉及氨基酸取代、竞争结合的其它工作随后可用于使涉及相互作用的个别氨基酸残基变狭窄(参见例如Suckau,Detlev等人"利用固定抗原-抗体复合物的限制蛋白分解和质谱肽映射的分子表位鉴别(Molecular epitope identification by limited proteolysis of an immobilized antigen-antibody complex and mass spectrometric peptide mapping.)",《美国国家科学院院刊(Proceedings of the National Academy of Sciences)》,87.24,(1990),9848-9852)。

[0380] 因此,在一个实施例中,表位的接触残基是利用非相关氨基酸扫描(例如丙氨酸扫描)来鉴别的。在另一实施例中,非相关氨基酸扫描(例如丙氨酸扫描)是使用选自SPR、HTRF、ELISA、X射线晶体学、低温电子显微法以及限制蛋白水解消化和质谱分析的组合的技术来进行的。在一个实施例中,非相关氨基酸扫描(例如丙氨酸扫描)是使用HTRF进行的。在一个实施例中,非相关氨基酸扫描(例如丙氨酸扫描)是使用ELISA进行的。

[0381] 当丙氨酸扫描是利用ELISA或HTRF进行时,如果信号减小至少25%,那么氨基酸残基被鉴别为有助于表位。在一个实施例中,信号减小至少30%。在一个实施例中,信号减小至少35%。在一个实施例中,信号减小至少40%。在一个实施例中,信号减小至少45%。在一个实施例中,信号减小至少50%。在一个实施例中,信号减小至少55%。在一个实施例中,信号减小至少60%。在一个实施例中,信号减小至少70%。在一个实施例中,信号减小至少75%。在一个实施例中,信号减小至少80%。在一个实施例中,信号减小至少85%。在一个实施例中,信号减小至少90%。

[0382] 当丙氨酸扫描是利用SPR进行时,如果亲和性减小至少10倍,那么氨基酸残基被鉴别为有助于表位。在一个实施例中,亲和性减小至少15倍。在一个实施例中,亲和性减小至少20倍。在一个实施例中,亲和性减小至少30倍。在一个实施例中,亲和性减小至少40倍。在一个实施例中,亲和性减小至少50倍。在一个实施例中,亲和性减小至少100倍。

[0383] 在一个实施例中,表位的接触残基是通过X射线晶体学来鉴别。在一个实施例中,表位的接触残基是通过低温电子显微法来鉴别。在一个实施例中,表位的接触残基是通过限制蛋白水解消化和质谱学的组合来鉴别。

[0384] 概念14.根据概念13的抗体或片段,其中表位是通过非相关氨基酸扫描,或通过X

射线晶体学来鉴别的。

[0385] 概念15.根据概念14的抗体或片段,其中表位的接触残基是由非相关氨基酸扫描,例如通过SPR确定的丙氨酸扫描中的亲和性减小至少10倍来限定。

[0386] 在一个实施例中,亲和性减小至少15倍。在一个实施例中,亲和性减小至少20倍。在一个实施例中,亲和性减小至少30倍。在一个实施例中,亲和性减小至少40倍。在一个实施例中,亲和性减小至少50倍。在一个实施例中,亲和性减小至少100倍。

[0387] SPR可如上文所描述来进行。

[0388] 概念16.一种抗体或其片段,其与抗体1D05竞争以结合于hPD-L1。

[0389] 竞争可以通过表面等离子共振(SPR)来测定,这类技术对于所属领域的技术人员而言容易显而易见。可以使用Biacore™、Proteon™或另一标准SPR技术进行SPR。这类竞争可以是由于(例如)结合于hPD-L1的相同或重叠表位的抗体或片段所致。在一个实施例中,竞争通过ELISA来测定,这类技术对于所属领域的技术人员而言容易显而易见。在一个实施例中,竞争通过均质时间溶解荧光(HTRF)来测定,这类技术对于所属领域的技术人员而言容易显而易见。在一个实施例中,竞争通过荧光激活细胞分选术(FACS)来测定,这类技术对于所属领域的技术人员而言容易显而易见。在一个实施例中,竞争通过ForteBioOctet®生物层干扰测量法(BLI)来测定,这类技术对于所属领域的技术人员而言容易显而易见。

[0390] 在一个实施例中,抗体或片段与hPD-1(或其融合蛋白)竞争(例如以剂量依赖性方式)以结合于细胞表面表达hPD-L1。在一个实施例中,抗体或片段与hPD-1(或其融合蛋白)竞争(例如以剂量依赖性方式)以结合于可溶hPDL-1。

[0391] 在一个实施例中,抗体或片段部分地或完全地抑制PD-1和/或CD80与细胞表面表达PD-L1,如hPD-L1的结合。在另一实施例中,抗体或片段部分地或完全地抑制hPD-1和/或CD80与可溶hPD-L1的结合。在一些实施例中,抗体或片段部分地或完全地增强具有细胞表面表达PD-1的细胞分泌IFNγ、CD25和IL-2。在一个实施例中,抗体或片段部分地或完全地抑制CD80与可溶hPD-L1的结合,但并未示出对PD-1与细胞表面表达PD-L1的结合的任何可检测抑制。在一个实施例中,抗体或片段部分地或完全地抑制CD80与可溶hPD-L1的结合,但并未示出对PD-1与可溶PD-L1的结合的任何可检测抑制。

[0392] 如本文中所使用,如本文中所使用的“抑制(inhibits/inhibition/inhibiting)”等等是指拮抗剂(例如抗体或其片段)结合于表位的能力,所述表位部分地或完全地阻止受体(例如CD80或PD-1)与配体(例如PD-L1)的结合。如果拮抗剂结合的表位完全地阻断配体的结合位点,那么完全地阻止配体结合(其可以是物理阻断-在重叠表位的情况下或空间阻断-在拮抗剂较大使得其阻止配体结合于其不同表位时),且未从循环中去除配体。循环配体的浓度可因此出现增大。如果拮抗剂结合的表位部分地阻断配体的结合位点,那么配体可能够结合,但仅微弱地(在部分抑制的情况下)或以与天然结合相互作用不同的定向结合。在这种情况下,可从循环中去除配体中的一些,但不如配体结合位点完全自由且可用于结合那样多。因此,抑制是指配体与受体的物理相互作用。抑制可以通过HTRF来测量,其更详细地描述于本文中的其它地方和Mathis(1995)《临床化学(Clinical Chemistry)》41(9),1391-1397中。抑制还可通过流式细胞测量术(其中受体表达于细胞上)或通过ELISA(其中受体吸附到培养板上)来测量。

[0393] 概念16a.一种抗体或其片段,其与抗体84G09竞争以结合于hPD-L1。

[0394] 概念16b.一种抗体或其片段,其与抗体411B08竞争以结合于hPD-L1。

[0395] 概念16c.一种抗体或其片段,其与抗体411C04竞争以结合于hPD-L1。

[0396] 概念16d.一种抗体或其片段,其与抗体411D07竞争以结合于hPD-L1。

[0397] 概念16e.一种抗体或其片段,其与抗体385F01竞争以结合于hPD-L1。

[0398] 概念16f.一种抗体或其片段,其与抗体386H03竞争以结合于hPD-L1。

[0399] 概念16g.一种抗体或其片段,其与抗体389A03竞争以结合于hPD-L1。

[0400] 概念16h.一种抗体或其片段,其与抗体413D08竞争以结合于hPD-L1。

[0401] 概念16i.一种抗体或其片段,其与抗体413G05竞争以结合于hPD-L1。

[0402] 概念16j.一种抗体或其片段,其与抗体413F09竞争以结合于hPD-L1。

[0403] 概念16k.一种抗体或其片段,其与抗体414B06竞争以结合于hPD-L1。

[0404] 概念16l.一种抗体或其片段,其与抗体416E01竞争以结合于hPD-L1。

[0405] 抗体具有如上文所描述的序列。

[0406] 概念17.根据概念10到16中任一个的抗体或片段,其中V_H结构域包含SEQ ID NO:29或32的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:29或32的CDRH3序列。

[0407] 概念17a:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依赖于概念13a;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16a),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:9或12的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:9或12的CDRH3序列。

[0408] 概念17b:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依赖于概念13b;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16b),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:54或57的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:54或57的CDRH3序列。

[0409] 概念17c:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依赖于概念13c;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16c),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:74或77的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:74或77的CDRH3序列。

[0410] 概念17d:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依赖于概念13d;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16d),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:94或97的CDRH3序列或包含3个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:94或97的CDRH3序列。

[0411] 概念17e:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依赖于概念13e;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16e),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:114或117的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:114或117的CDRH3序列。

[0412] 概念17f:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依赖于概念13f;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16f),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:144或147的CDRH3序列或包含3个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:144或147的CDRH3序列。

[0413] 概念17g:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依赖于概念13g;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16g),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:174或177的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:174或177的CDRH3序列。

[0414] 概念17h:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依赖于概念13h;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16h),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:134或137的CDRH3序列或包含5个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:134或137的CDRH3序列。

[0415] 概念17i:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依

赖于概念13i;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16i),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:240或243的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:240或243的CDRH3序列。

[0416] 概念17j:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依赖于概念13j;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16j),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:260或263的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:260或263的CDRH3序列。

[0417] 概念17k:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依赖于概念13k;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16k),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:280或283的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:280或283的CDRH3序列。

[0418] 概念17l:根据概念10到16中任一个的抗体或其片段(但在依赖于概念13时,其依赖于概念13l;且在依赖于概念16时,其依赖于概念16l),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:345或348的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:345或348的CDRH3序列。

[0419] 概念18.根据任一前述概念的抗体或片段,其中V_H结构域包含SEQ ID NO:27或30的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:27或30的CDRH1序列。

[0420] 概念18a:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9a;在依赖于概念13时,其依赖于概念13a;在依赖于概念16时,其依赖于概念16a;且在依赖于概念17时,其依赖于概念17a),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:7或10的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:7或10的CDRH1序列。

[0421] 概念18b:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9b;在依赖于概念13时,其依赖于概念13b;在依赖于概念16时,其依赖于概念16b;且在依赖于概念17时,其依赖于概念17b),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:52或55的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:52或55的CDRH1序列。

[0422] 概念18c:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9c;在依赖于概念13时,其依赖于概念13c;在依赖于概念16时,其依赖于概念16c;且在依赖于概念17时,其依赖于概念17c),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:72或75的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:72或75的CDRH1序列。

[0423] 概念18d:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9d;在依赖于概念13时,其依赖于概念13d;在依赖于概念16时,其依赖于概念16d;且在依赖于概念17时,其依赖于概念17d),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:92或95的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:92或95的CDRH1序列。

[0424] 概念18e:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9e;在依赖于概念13时,其依赖于概念13e;在依赖于概念16时,其依赖于概念16e;且在依赖于概念17时,其依赖于概念17e),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:112或115的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:112或115的CDRH1序列。

[0425] 概念18f:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9f;在依赖于概念13时,其依赖于概念13f;在依赖于概念16时,其依赖于概念16f;且在依赖于概念17时,其依赖于概念17f),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:142或145的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:142或145的CDRH1序列。

[0426] 概念18g:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9g;在依赖于概念13时,其依赖于概念13g;在依赖于概念16时,其依赖于概念16g;且在依赖

于概念17时，其依赖于概念17g)，其中V_H结构域包含SEQ ID NO:172或175的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:172或175的CDRH1序列。

[0427] 概念18h:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9h;在依赖于概念13时，其依赖于概念13h;在依赖于概念16时，其依赖于概念16h;且在依赖于概念17时，其依赖于概念17h)，其中V_H结构域包含SEQ ID NO:132或135的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:132或135的CDRH1序列。

[0428] 概念18i:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9i;在依赖于概念13时，其依赖于概念13i;在依赖于概念16时，其依赖于概念16i;且在依赖于概念17时，其依赖于概念17i)，其中V_H结构域包含SEQ ID NO:238或241的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:238或241的CDRH1序列。

[0429] 概念18j:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9j;在依赖于概念13时，其依赖于概念13j;在依赖于概念16时，其依赖于概念16j;且在依赖于概念17时，其依赖于概念17j)，其中V_H结构域包含SEQ ID NO:258或261的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:258或261的CDRH1序列。

[0430] 概念18k:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9k;在依赖于概念13时，其依赖于概念13k;在依赖于概念16时，其依赖于概念16k;且在依赖于概念17时，其依赖于概念17k)，其中V_H结构域包含SEQ ID NO:278或281的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:278或281的CDRH1序列。

[0431] 概念18l:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9l;在依赖于概念13时，其依赖于概念13l;在依赖于概念16时，其依赖于概念16l;且在依赖于概念17时，其依赖于概念17l)，其中V_H结构域包含SEQ ID NO:343或346的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:343或346的CDRH1序列。

[0432] 概念19.根据任一前述概念的抗体或片段，其中V_H结构域包含SEQ ID NO:28或31的CDRH2序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:28或31的CDRH2序列。

[0433] 概念19a:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9a;在依赖于概念13时，其依赖于概念13a;在依赖于概念16时，其依赖于概念16a;在依赖于概念17时，其依赖于概念17a;且在依赖于概念18时，其依赖于概念18a)，其中V_H结构域包含SEQ ID NO:8或11的CDRH2序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:8或11的CDRH2序列。

[0434] 概念19b:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9b;在依赖于概念13时，其依赖于概念13b;在依赖于概念16时，其依赖于概念16b;在依赖于概念17时，其依赖于概念17b;且在依赖于概念18时，其依赖于概念18b)，其中V_H结构域包含SEQ ID NO:53或56的CDRH2序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:53或56的CDRH2序列。

[0435] 概念19c:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9c;在依赖于概念13时，其依赖于概念13c;在依赖于概念16时，其依赖于概念16c;在依赖于概念17时，其依赖于概念17c;且在依赖于概念18时，其依赖于概念18c)，其中V_H结构域包含SEQ ID NO:73或76的CDRH2序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:73或76的CDRH2序列。

[0436] 概念19d:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9d;在依赖于概念13时,其依赖于概念13d;在依赖于概念16时,其依赖于概念16d;在依赖于概念17时,其依赖于概念17d;且在依赖于概念18时,其依赖于概念18d),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:93或96的CDRH2序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:93或96的CDRH2序列。

[0437] 概念19e:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9e;在依赖于概念13时,其依赖于概念13e;在依赖于概念16时,其依赖于概念16e;在依赖于概念17时,其依赖于概念17e;且在依赖于概念18时,其依赖于概念18e),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:113或116的CDRH2序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:113或116的CDRH2序列。

[0438] 概念19f:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9f;在依赖于概念13时,其依赖于概念13f;在依赖于概念16时,其依赖于概念16f;在依赖于概念17时,其依赖于概念17f;且在依赖于概念18时,其依赖于概念18f),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:143或146的CDRH2序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:143或146的CDRH2序列。

[0439] 概念19g:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9g;在依赖于概念13时,其依赖于概念13g;在依赖于概念16时,其依赖于概念16g;在依赖于概念17时,其依赖于概念17g;且在依赖于概念18时,其依赖于概念18g),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:173或176的CDRH2序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:173或176的CDRH2序列。

[0440] 概念19h:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9h;在依赖于概念13时,其依赖于概念13h;在依赖于概念16时,其依赖于概念16h;在依赖于概念17时,其依赖于概念17h;且在依赖于概念18时,其依赖于概念18h),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:133或136的CDRH2序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:133或136的CDRH2序列。

[0441] 概念19i:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9i;在依赖于概念13时,其依赖于概念13i;在依赖于概念16时,其依赖于概念16i;在依赖于概念17时,其依赖于概念17i;且在依赖于概念18时,其依赖于概念18i),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:239或242的CDRH2序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:239或242的CDRH2序列。

[0442] 概念19j:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9j;在依赖于概念13时,其依赖于概念13j;在依赖于概念16时,其依赖于概念16j;在依赖于概念17时,其依赖于概念17j;且在依赖于概念18时,其依赖于概念18j),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:259或262的CDRH2序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:259或262的CDRH2序列。

[0443] 概念19k:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9k;在依赖于概念13时,其依赖于概念13k;在依赖于概念16时,其依赖于概念16k;在依赖于概念17时,其依赖于概念17k;且在依赖于概念18时,其依赖于概念18k),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:279或282的CDRH2序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:279或282

的CDRH2序列。

[0444] 概念191:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念91;在依赖于概念13时,其依赖于概念131;在依赖于概念16时,其依赖于概念161;在依赖于概念17时,其依赖于概念171;且在依赖于概念18时,其依赖于概念181),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:344或347的CDRH2序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:344或347的CDRH2序列。

[0445] 概念20.根据任一前述概念的抗体或片段,其中V_H结构域包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:33的重链可变结构域氨基酸序列。

[0446] 概念20a:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9a;在依赖于概念13时,其依赖于概念13a;在依赖于概念16时,其依赖于概念16a;在依赖于概念17时,其依赖于概念17a;在依赖于概念18时,其依赖于概念18a;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19a),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:13的重链可变结构域氨基酸序列。

[0447] 概念20b:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9b;在依赖于概念13时,其依赖于概念13b;在依赖于概念16时,其依赖于概念16b;在依赖于概念17时,其依赖于概念17b;在依赖于概念18时,其依赖于概念18b;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19b),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:58的重链可变结构域氨基酸序列。

[0448] 概念20c:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9c;在依赖于概念13时,其依赖于概念13c;在依赖于概念16时,其依赖于概念16c;在依赖于概念17时,其依赖于概念17c;在依赖于概念18时,其依赖于概念18c;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19c),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:78的重链可变结构域氨基酸序列。

[0449] 概念20d:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9d;在依赖于概念13时,其依赖于概念13d;在依赖于概念16时,其依赖于概念16d;在依赖于概念17时,其依赖于概念17d;在依赖于概念18时,其依赖于概念18d;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19d),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:98的重链可变结构域氨基酸序列。

[0450] 概念20e:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9e;在依赖于概念13时,其依赖于概念13e;在依赖于概念16时,其依赖于概念16e;在依赖于概念17时,其依赖于概念17e;在依赖于概念18时,其依赖于概念18e;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19e),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:118的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:118的重链可变结构域氨基酸序列。

[0451] 概念20f:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9f;在依赖于概念13时,其依赖于概念13f;在依赖于概念16时,其依赖于概念16f;在依赖于概念17时,其依赖于概念17f;在依赖于概念18时,其依赖于概念18f;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19f),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:158的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:158的重链可变结构域氨基酸序列。

[0452] 概念20g:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9g;在依赖于概念13时,其依赖于概念13g;在依赖于概念16时,其依赖于概念16g;在依赖于概念17时,其依赖于概念17g;在依赖于概念18时,其依赖于概念18g;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19g),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:178的重链可变结构域氨基酸序列。

[0453] 概念20h:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9h;在依赖于概念13时,其依赖于概念13h;在依赖于概念16时,其依赖于概念16h;在依赖于概念17时,其依赖于概念17h;在依赖于概念18时,其依赖于概念18h;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19h),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:138的重链可变结构域氨基酸序列。

[0454] 概念20i:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9i;在依赖于概念13时,其依赖于概念13i;在依赖于概念16时,其依赖于概念16i;在依赖于概念17时,其依赖于概念17i;在依赖于概念18时,其依赖于概念18i;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19i),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:244的重链可变结构域氨基酸序列。

[0455] 概念20j:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9j;在依赖于概念13时,其依赖于概念13j;在依赖于概念16时,其依赖于概念16j;在依赖于概念17时,其依赖于概念17j;在依赖于概念18时,其依赖于概念18j;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19j),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:264的重链可变结构域氨基酸序列。

[0456] 概念20k:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9k;在依赖于概念13时,其依赖于概念13k;在依赖于概念16时,其依赖于概念16k;在依赖于概念17时,其依赖于概念17k;在依赖于概念18时,其依赖于概念18k;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19k),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:284的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:284的重链可变结构域氨基酸序列。

[0457] 概念20l:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9l;在依赖于概念13时,其依赖于概念13l;在依赖于概念16时,其依赖于概念16l;在依赖于概念17时,其依赖于概念17l;在依赖于概念18时,其依赖于概念18l;且在依赖于概念19时,其依赖于概念19l),其中V_H结构域包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:349的重链可变结构域氨基酸序列。

[0458] 在一个实施例中,氨基酸序列至少70%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少75%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少95%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少96%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少97%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少98%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少99%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少99.5%相同于特定Seq ID No。

[0459] 概念21.根据任一前述概念的抗体或片段,其包含所述V_H结构域的第一和第二复本。

[0460] 概念22.根据任一前述概念的抗体或片段,其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ

ID NO:37或40的CDRL1序列或包含3个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:37或40的CRDL1序列。

[0461] 概念22a:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9a;在依赖于概念13时,其依赖于概念13a;在依赖于概念16时,其依赖于概念16a;在依赖于概念17时,其依赖于概念17a;在依赖于概念18时,其依赖于概念18a;在依赖于概念19时,其依赖于概念19a;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20a),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:17或20的CDRL1序列或包含3个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:17或20的CDRL1序列。

[0462] 概念22b:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9b;在依赖于概念13时,其依赖于概念13b;在依赖于概念16时,其依赖于概念16b;在依赖于概念17时,其依赖于概念17b;在依赖于概念18时,其依赖于概念18b;在依赖于概念19时,其依赖于概念19b;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20b),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:62或65的CDRL1序列或包含3个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:62或65的CDRL1序列。

[0463] 概念22c:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9c;在依赖于概念13时,其依赖于概念13c;在依赖于概念16时,其依赖于概念16c;在依赖于概念17时,其依赖于概念17c;在依赖于概念18时,其依赖于概念18c;在依赖于概念19时,其依赖于概念19c;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20c),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:82或85的CDRL1序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:82或85的CDRL1序列。

[0464] 概念22d:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9d;在依赖于概念13时,其依赖于概念13d;在依赖于概念16时,其依赖于概念16d;在依赖于概念17时,其依赖于概念17d;在依赖于概念18时,其依赖于概念18d;在依赖于概念19时,其依赖于概念19d;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20d),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:102或105的CDRL1序列或包含5个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:102或105的CDRL1序列。

[0465] 概念22e:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9e;在依赖于概念13时,其依赖于概念13e;在依赖于概念16时,其依赖于概念16e;在依赖于概念17时,其依赖于概念17e;在依赖于概念18时,其依赖于概念18e;在依赖于概念19时,其依赖于概念19e;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20e),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:122或125的CDRL1序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:122或125的CDRL1序列。

[0466] 概念22f:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9f;在依赖于概念13时,其依赖于概念13f;在依赖于概念16时,其依赖于概念16f;在依赖于概念17时,其依赖于概念17f;在依赖于概念18时,其依赖于概念18f;在依赖于概念19时,其依赖于概念19f;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20f),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:162或165的CDRL1序列或包含5个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:162或165的CDRL1序列。

[0467] 概念22g:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念

9g;在依赖于概念13时,其依赖于概念13g;在依赖于概念16时,其依赖于概念16g;在依赖于概念17时,其依赖于概念17g;在依赖于概念18时,其依赖于概念18g;在依赖于概念19时,其依赖于概念19g;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20g),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:182或185的CDRL1序列或包含5个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:182或185的CDRL1序列。

[0468] 概念22h:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9h;在依赖于概念13时,其依赖于概念13h;在依赖于概念16时,其依赖于概念16h;在依赖于概念17时,其依赖于概念17h;在依赖于概念18时,其依赖于概念18h;在依赖于概念19时,其依赖于概念19h;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20h),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:142或145的CDRL1序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:142或145的CDRL1序列。

[0469] 概念22i:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9i;在依赖于概念13时,其依赖于概念13i;在依赖于概念16时,其依赖于概念16i;在依赖于概念17时,其依赖于概念17i;在依赖于概念18时,其依赖于概念18i;在依赖于概念19时,其依赖于概念19i;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20i),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:248或251的CDRL1序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ IDNO:248或251的CDRL1序列。

[0470] 概念22j:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9j;在依赖于概念13时,其依赖于概念13j;在依赖于概念16时,其依赖于概念16j;在依赖于概念17时,其依赖于概念17j;在依赖于概念18时,其依赖于概念18j;在依赖于概念19时,其依赖于概念19j;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20j),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:268或271的CDRL1序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:268或271的CDRL1序列。

[0471] 概念22k:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9k;在依赖于概念13时,其依赖于概念13k;在依赖于概念16时,其依赖于概念16k;在依赖于概念17时,其依赖于概念17k;在依赖于概念18时,其依赖于概念18k;在依赖于概念19时,其依赖于概念19k;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20k),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:288或291的CDRL1序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:288或291的CDRL1序列。

[0472] 概念22l:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9l;在依赖于概念13时,其依赖于概念13l;在依赖于概念16时,其依赖于概念16l;在依赖于概念17时,其依赖于概念17l;在依赖于概念18时,其依赖于概念18l;在依赖于概念19时,其依赖于概念19l;且在依赖于概念20时,其依赖于概念20l),其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:353或356的CDRL1序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:353或356的CDRL1序列。

[0473] 概念23.根据任一前述概念的抗体或片段,其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:38或41的CDRL2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:38或41的CRDL2序列,例如Seq ID No:50的CDRL2序列。

[0474] 概念23a:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念

9a;在依赖于概念13时,其依赖于概念13a;在依赖于概念16时,其依赖于概念16a;在依赖于概念17时,其依赖于概念17a;在依赖于概念18时,其依赖于概念18a;在依赖于概念19时,其依赖于概念19a;在依赖于概念20时,其依赖于概念20a;且在依赖于概念22时,其依赖于概念22a),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:18或21的CDRL2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:18或21的CDRL2序列。

[0475] 概念23b:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9b;在依赖于概念13时,其依赖于概念13b;在依赖于概念16时,其依赖于概念16b;在依赖于概念17时,其依赖于概念17b;在依赖于概念18时,其依赖于概念18b;在依赖于概念19时,其依赖于概念19b;在依赖于概念20时,其依赖于概念20b;且在依赖于概念22时,其依赖于概念22b),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:63或66的CDRL2序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:63或66的CDRL2序列。

[0476] 概念23c:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9c;在依赖于概念13时,其依赖于概念13c;在依赖于概念16时,其依赖于概念16c;在依赖于概念17时,其依赖于概念17c;在依赖于概念18时,其依赖于概念18c;在依赖于概念19时,其依赖于概念19c;在依赖于概念20时,其依赖于概念20c;且在依赖于概念22时,其依赖于概念22c),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:83或86的CDRL2序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:83或86的CDRL2序列。

[0477] 概念23d:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9d;在依赖于概念13时,其依赖于概念13d;在依赖于概念16时,其依赖于概念16d;在依赖于概念17时,其依赖于概念17d;在依赖于概念18时,其依赖于概念18d;在依赖于概念19时,其依赖于概念19d;在依赖于概念20时,其依赖于概念20d;且在依赖于概念22时,其依赖于概念22d),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:103或106的CDRL2序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:103或106的CDRL2序列。

[0478] 概念23e:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9e;在依赖于概念13时,其依赖于概念13e;在依赖于概念16时,其依赖于概念16e;在依赖于概念17时,其依赖于概念17e;在依赖于概念18时,其依赖于概念18e;在依赖于概念19时,其依赖于概念19e;在依赖于概念20时,其依赖于概念20e;且在依赖于概念22时,其依赖于概念22e),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:123或126的CDRL2序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:123或126的CDRL2序列。

[0479] 概念23f:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9f;在依赖于概念13时,其依赖于概念13f;在依赖于概念16时,其依赖于概念16f;在依赖于概念17时,其依赖于概念17f;在依赖于概念18时,其依赖于概念18f;在依赖于概念19时,其依赖于概念19f;在依赖于概念20时,其依赖于概念20f;且在依赖于概念22时,其依赖于概念22f),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:153或156的CDRL2序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:153或156的CDRL2序列。

[0480] 概念23g:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9g;在依赖于概念13时,其依赖于概念13g;在依赖于概念16时,其依赖于概念16g;在依赖于概念17时,其依赖于概念17g;在依赖于概念18时,其依赖于概念18g;在依赖于概念19时,其依赖于概念19g;在依赖于概念20时,其依赖于概念20g;且在依赖于概念22时,其依赖于概

念22g)，其包含V_L结构域或所述V_L结构域，所述V_L结构域包含SEQ ID NO:183或186的CDRL2序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:183或186的CDRL2序列。

[0481] 概念23h:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9h;在依赖于概念13时，其依赖于概念13h;在依赖于概念16时，其依赖于概念16h;在依赖于概念17时，其依赖于概念17h;在依赖于概念18时，其依赖于概念18h;在依赖于概念19时，其依赖于概念19h;在依赖于概念20时，其依赖于概念20h;且在依赖于概念22时，其依赖于概念22h)，其包含V_L结构域或所述V_L结构域，所述V_L结构域包含SEQ ID NO:143或146的CDRL2序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:143或146的CDRL2序列。

[0482] 概念23i:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9i;在依赖于概念13时，其依赖于概念13i;在依赖于概念16时，其依赖于概念16i;在依赖于概念17时，其依赖于概念17i;在依赖于概念18时，其依赖于概念18i;在依赖于概念19时，其依赖于概念19i;在依赖于概念20时，其依赖于概念20i;且在依赖于概念22时，其依赖于概念22i)，其包含V_L结构域或所述V_L结构域，所述V_L结构域包含SEQ ID NO:249或252的CDRL2序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:249或252的CDRL2序列。

[0483] 概念23j:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9j;在依赖于概念13时，其依赖于概念13j;在依赖于概念16时，其依赖于概念16j;在依赖于概念17时，其依赖于概念17j;在依赖于概念18时，其依赖于概念18j;在依赖于概念19时，其依赖于概念19j;在依赖于概念20时，其依赖于概念20j;且在依赖于概念22时，其依赖于概念22j)，其包含V_L结构域或所述V_L结构域，所述V_L结构域包含SEQ ID NO:269或272的CDRL2序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:269或272的CDRL2序列。

[0484] 概念23k:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9k;在依赖于概念13时，其依赖于概念13k;在依赖于概念16时，其依赖于概念16k;在依赖于概念17时，其依赖于概念17k;在依赖于概念18时，其依赖于概念18k;在依赖于概念19时，其依赖于概念19k;在依赖于概念20时，其依赖于概念20k;且在依赖于概念22时，其依赖于概念22k)，其包含V_L结构域或所述V_L结构域，所述V_L结构域包含SEQ ID NO:289或292的CDRL2序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:289或292的CDRL2序列。

[0485] 概念23l:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9l;在依赖于概念13时，其依赖于概念13l;在依赖于概念16时，其依赖于概念16l;在依赖于概念17时，其依赖于概念17l;在依赖于概念18时，其依赖于概念18l;在依赖于概念19时，其依赖于概念19l;在依赖于概念20时，其依赖于概念20l;且在依赖于概念22时，其依赖于概念22l)，其包含V_L结构域或所述V_L结构域，所述V_L结构域包含SEQ ID NO:354或357的CDRL2序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:354或357的CDRL2序列。

[0486] 概念24.根据任一前述概念的抗体或片段，其包含V_L结构域或所述V_L结构域，所述V_L结构域包含SEQ ID NO:39或42的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:39或42的CRDL3序列。

[0487] 概念24a:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9a;在依赖于概念13时，其依赖于概念13a;在依赖于概念16时，其依赖于概念16a;在依赖于概念17时，其依赖于概念17a;在依赖于概念18时，其依赖于概念18a;在依赖于概念19时，其依赖于概念19a;在依赖于概念20时，其依赖于概念20a;在依赖于概念22时，其依赖于概念

22a;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23a),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:19或22的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:19或22的CDRL3序列。

[0488] 概念24b:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9b;在依赖于概念13时,其依赖于概念13b;在依赖于概念16时,其依赖于概念16b;在依赖于概念17时,其依赖于概念17b;在依赖于概念18时,其依赖于概念18b;在依赖于概念19时,其依赖于概念19b;在依赖于概念20时,其依赖于概念20b;在依赖于概念22时,其依赖于概念22b;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23b),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:64或67的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:64或67的CDRL3序列。

[0489] 概念24c:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9c;在依赖于概念13时,其依赖于概念13c;在依赖于概念16时,其依赖于概念16c;在依赖于概念17时,其依赖于概念17c;在依赖于概念18时,其依赖于概念18c;在依赖于概念19时,其依赖于概念19c;在依赖于概念20时,其依赖于概念20c;在依赖于概念22时,其依赖于概念22c;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23c),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:84或87的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:84或87的CDRL3序列。

[0490] 概念24d:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9d;在依赖于概念13时,其依赖于概念13d;在依赖于概念16时,其依赖于概念16d;在依赖于概念17时,其依赖于概念17d;在依赖于概念18时,其依赖于概念18d;在依赖于概念19时,其依赖于概念19d;在依赖于概念20时,其依赖于概念20d;在依赖于概念22时,其依赖于概念22d;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23d),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:104或107的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:104或107的CDRL3序列。

[0491] 概念24e:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9e;在依赖于概念13时,其依赖于概念13e;在依赖于概念16时,其依赖于概念16e;在依赖于概念17时,其依赖于概念17e;在依赖于概念18时,其依赖于概念18e;在依赖于概念19时,其依赖于概念19e;在依赖于概念20时,其依赖于概念20e;在依赖于概念22时,其依赖于概念22e;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23e),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:124或127的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:124或127的CDRL3序列。

[0492] 概念24f:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9f;在依赖于概念13时,其依赖于概念13f;在依赖于概念16时,其依赖于概念16f;在依赖于概念17时,其依赖于概念17f;在依赖于概念18时,其依赖于概念18f;在依赖于概念19时,其依赖于概念19f;在依赖于概念20时,其依赖于概念20f;在依赖于概念22时,其依赖于概念22f;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23f),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:164或167的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:164或167的CDRL3序列。

[0493] 概念24g:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念

9g;在依赖于概念13时,其依赖于概念13g;在依赖于概念16时,其依赖于概念16g;在依赖于概念17时,其依赖于概念17g;在依赖于概念18时,其依赖于概念18g;在依赖于概念19时,其依赖于概念19g;在依赖于概念20时,其依赖于概念20g;在依赖于概念22时,其依赖于概念22g;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23g),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:184或187的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:184或187的CDRL3序列。

[0494] 概念24h:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9h;在依赖于概念13时,其依赖于概念13h;在依赖于概念16时,其依赖于概念16h;在依赖于概念17时,其依赖于概念17h;在依赖于概念18时,其依赖于概念18h;在依赖于概念19时,其依赖于概念19h;在依赖于概念20时,其依赖于概念20h;在依赖于概念22时,其依赖于概念22h;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23h),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:144或147的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:144或147的CDRL3序列。

[0495] 概念24i:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9i;在依赖于概念13时,其依赖于概念13i;在依赖于概念16时,其依赖于概念16i;在依赖于概念17时,其依赖于概念17i;在依赖于概念18时,其依赖于概念18i;在依赖于概念19时,其依赖于概念19i;在依赖于概念20时,其依赖于概念20i;在依赖于概念22时,其依赖于概念22i;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23i),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:250或253的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:250或253的CDRL3序列。

[0496] 概念24j:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9j;在依赖于概念13时,其依赖于概念13j;在依赖于概念16时,其依赖于概念16j;在依赖于概念17时,其依赖于概念17j;在依赖于概念18时,其依赖于概念18j;在依赖于概念19时,其依赖于概念19j;在依赖于概念20时,其依赖于概念20j;在依赖于概念22时,其依赖于概念22j;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23j),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:270或273的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:270或273的CDRL3序列。

[0497] 概念24k:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9k;在依赖于概念13时,其依赖于概念13k;在依赖于概念16时,其依赖于概念16k;在依赖于概念17时,其依赖于概念17k;在依赖于概念18时,其依赖于概念18k;在依赖于概念19时,其依赖于概念19k;在依赖于概念20时,其依赖于概念20k;在依赖于概念22时,其依赖于概念22k;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23k),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:290或293的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:290或293的CDRL3序列。

[0498] 概念24l:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9l;在依赖于概念13时,其依赖于概念13l;在依赖于概念16时,其依赖于概念16l;在依赖于概念17时,其依赖于概念17l;在依赖于概念18时,其依赖于概念18l;在依赖于概念19时,其依赖于概念19l;在依赖于概念20时,其依赖于概念20l;在依赖于概念22时,其依赖于概念22l;且在依赖于概念23时,其依赖于概念23l),其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结

构域包含SEQ ID NO:355或358的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:355或358的CDRL3序列。

[0499] 概念25.根据任一前述概念的抗体或片段,其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:43的轻链可变结构域氨基酸序列(例如,Seq ID No:50、51或298的轻链序列中的VL结构域序列)。

[0500] 概念25a:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9a;在依赖于概念13时,其依赖于概念13a;在依赖于概念16时,其依赖于概念16a;在依赖于概念17时,其依赖于概念17a;在依赖于概念18时,其依赖于概念18a;在依赖于概念19时,其依赖于概念19a;在依赖于概念20时,其依赖于概念20a;在依赖于概念22时,其依赖于概念22a;在依赖于概念23时,其依赖于概念23a;且在依赖于概念24时,其依赖于概念24a),其中V_L结构域包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:23的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0501] 概念25b:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9b;在依赖于概念13时,其依赖于概念13b;在依赖于概念16时,其依赖于概念16b;在依赖于概念17时,其依赖于概念17b;在依赖于概念18时,其依赖于概念18b;在依赖于概念19时,其依赖于概念19b;在依赖于概念20时,其依赖于概念20b;在依赖于概念22时,其依赖于概念22a;在依赖于概念23时,其依赖于概念23b;且在依赖于概念24时,其依赖于概念24b),其中V_L结构域包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:68的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0502] 概念25c:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9c;在依赖于概念13时,其依赖于概念13c;在依赖于概念16时,其依赖于概念16c;在依赖于概念17时,其依赖于概念17c;在依赖于概念18时,其依赖于概念18c;在依赖于概念19时,其依赖于概念19c;在依赖于概念20时,其依赖于概念20c;在依赖于概念22时,其依赖于概念22c;在依赖于概念23时,其依赖于概念23c;且在依赖于概念24时,其依赖于概念24c),其中V_L结构域包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:88的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0503] 概念25d:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9d;在依赖于概念13时,其依赖于概念13d;在依赖于概念16时,其依赖于概念16a;在依赖于概念17时,其依赖于概念17d;在依赖于概念18时,其依赖于概念18d;在依赖于概念19时,其依赖于概念19d;在依赖于概念20时,其依赖于概念20d;在依赖于概念22时,其依赖于概念22d;在依赖于概念23时,其依赖于概念23d;且在依赖于概念24时,其依赖于概念24d),其中V_L结构域包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:108的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0504] 概念25e:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9e;在依赖于概念13时,其依赖于概念13e;在依赖于概念16时,其依赖于概念16e;在依赖于概念17时,其依赖于概念17e;在依赖于概念18时,其依赖于概念18e;在依赖于概念19时,其依赖于概念19e;在依赖于概念20时,其依赖于概念20e;在依赖于概念22时,其依赖于概念22e;在依赖于概念23时,其依赖于概念23e;且在依赖于概念24时,其依赖于概念24e),其中

V_L结构域包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列或至少80％(例如至少85％、或至少90％)相同于SEQ ID NO:128的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0505] 概念25f:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9f;在依赖于概念13时,其依赖于概念13f;在依赖于概念16时,其依赖于概念16f;在依赖于概念17时,其依赖于概念17f;在依赖于概念18时,其依赖于概念18f;在依赖于概念19时,其依赖于概念19f;在依赖于概念20时,其依赖于概念20f;在依赖于概念22时,其依赖于概念22f;在依赖于概念23时,其依赖于概念23f;且在依赖于概念24时,其依赖于概念24f),其中V_L结构域包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列或至少80％(例如至少85％、或至少90％)相同于SEQ ID NO:168的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0506] 概念25g:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9g;在依赖于概念13时,其依赖于概念13g;在依赖于概念16时,其依赖于概念16g;在依赖于概念17时,其依赖于概念17g;在依赖于概念18时,其依赖于概念18g;在依赖于概念19时,其依赖于概念19g;在依赖于概念20时,其依赖于概念20g;在依赖于概念22时,其依赖于概念22g;在依赖于概念23时,其依赖于概念23g;且在依赖于概念24时,其依赖于概念24g),其中V_L结构域包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列或至少80％(例如至少85％、或至少90％)相同于SEQ ID NO:188的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0507] 概念25h:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9h;在依赖于概念13时,其依赖于概念13h;在依赖于概念16时,其依赖于概念16h;在依赖于概念17时,其依赖于概念17h;在依赖于概念18时,其依赖于概念18h;在依赖于概念19时,其依赖于概念19h;在依赖于概念20时,其依赖于概念20h;在依赖于概念22时,其依赖于概念22h;在依赖于概念23时,其依赖于概念23h;且在依赖于概念24时,其依赖于概念24h),其中V_L结构域包含SEQ ID NO:148的氨基酸序列或至少80％(例如至少85％、或至少90％)相同于SEQ ID NO:148的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0508] 概念25i:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9i;在依赖于概念13时,其依赖于概念13i;在依赖于概念16时,其依赖于概念16i;在依赖于概念17时,其依赖于概念17i;在依赖于概念18时,其依赖于概念18i;在依赖于概念19时,其依赖于概念19i;在依赖于概念20时,其依赖于概念20i;在依赖于概念22时,其依赖于概念22i;在依赖于概念23时,其依赖于概念23i;且在依赖于概念24时,其依赖于概念24i),其中V_L结构域包含SEQ ID NO:254的氨基酸序列或至少80％(例如至少85％、或至少90％)相同于SEQ ID NO:254的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0509] 概念25j:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9j;在依赖于概念13时,其依赖于概念13j;在依赖于概念16时,其依赖于概念16j;在依赖于概念17时,其依赖于概念17j;在依赖于概念18时,其依赖于概念18j;在依赖于概念19时,其依赖于概念19j;在依赖于概念20时,其依赖于概念20j;在依赖于概念22时,其依赖于概念22j;在依赖于概念23时,其依赖于概念23j;且在依赖于概念24时,其依赖于概念24j),其中V_L结构域包含SEQ ID NO:274的氨基酸序列或至少80％(例如至少85％、或至少90％)相同于SEQ ID NO:274的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0510] 概念25k:根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时,其依赖于概念9k;在依赖于概念13时,其依赖于概念13k;在依赖于概念16时,其依赖于概念16k;在依赖于

概念17时，其依赖于概念17k；在依赖于概念18时，其依赖于概念18k；在依赖于概念19时，其依赖于概念19k；在依赖于概念20时，其依赖于概念20k；在依赖于概念22时，其依赖于概念22k；在依赖于概念23时，其依赖于概念23k；且在依赖于概念24时，其依赖于概念24k)，其中V_L结构域包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列或至少80％(例如至少85％、或至少90％)相同于SEQ ID NO:294的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0511] 概念25l：根据任一前述概念的抗体或其片段(但在依赖于概念9时，其依赖于概念9l；在依赖于概念13时，其依赖于概念13l；在依赖于概念16时，其依赖于概念16l；在依赖于概念17时，其依赖于概念17l；在依赖于概念18时，其依赖于概念18l；在依赖于概念19时，其依赖于概念19l；在依赖于概念20时，其依赖于概念20l；在依赖于概念22时，其依赖于概念22l；在依赖于概念23时，其依赖于概念23l；且在依赖于概念24时，其依赖于概念24l)，其中V_L结构域包含SEQ ID NO:359的氨基酸序列或至少80％(例如至少85％、或至少90％)相同于SEQ ID NO:359的轻链可变结构域氨基酸序列。

[0512] 在一个实施例中，氨基酸序列至少70％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少75％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少95％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少96％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少97％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少98％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少99％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少99.5％相同于特定Seq ID No。

[0513] 概念26.根据概念12到21中任一个的抗体或片段，其包含V_L结构域或所述V_L结构域的第一和第二复本。

[0514] 概念27.根据任一前述概念的抗体或片段，其特异性结合于如由Seq ID No:2限定的食蟹猕猴PD-L1。

[0515] 在一个实施例中，抗体或片段以小于1nM(例如1nM到0.01pM、或1nM到0.1pM、或1nM到1pM)的亲和性结合于食蟹猕猴PD-L1。在一个实施例中，抗体或片段以小于10nM(例如10nM到0.01pM、或10nM到0.1pM、或10nM到1pM)的亲和性结合于食蟹猕猴PD-L1。在一个实施例中，抗体或片段以小于0.1nM(例如0.1nM到0.01pM、或0.1nM到0.1pM、或0.1nM到1pM)的亲和性结合于食蟹猕猴PD-L1。在一个实施例中，抗体或片段以小于0.01nM(例如0.011nM到0.01pM、或0.01nM到0.1pM)的亲和性结合于食蟹猕猴PD-L1。

[0516] 在一个实施例中，抗体或片段以对于hPD-L1的亲和性的2倍内的亲和性结合于食蟹猕猴PD-L1。在一个实施例中，抗体或片段以对于hPD-L1的亲和性的4倍内的亲和性结合于食蟹猕猴PD-L1。在一个实施例中，抗体或片段以对于hPD-L1的亲和性的5倍内的亲和性结合于食蟹猕猴PD-L1。在一个实施例中，抗体或片段以对于hPD-L1的亲和性的6倍内的亲和性结合于食蟹猕猴PD-L1。在一个实施例中，抗体或片段以对于hPD-L1的亲和性的8倍内的亲和性结合于食蟹猕猴PD-L1。在一个实施例中，抗体或片段以对于hPD-L1的亲和性的10倍内的亲和性结合于食蟹猕猴PD-L1。

[0517] 在一个实施例中，抗体或片段并未检测地结合于食蟹猕猴PD-L1。在一个实施例中，抗体或片段并未检测地结合于鼠类PD-L1。

[0518] 在一个实施例中，抗体或片段以小于1nM(例如1nM到0.01pM、或1nM到0.1pM、或1nM到1pM)的亲和性结合于鼠类PD-L1。在一个实施例中，抗体或片段以小于10nM(例如10nM到

0.01pM、或10nM到0.1pM、或10nM到1pM)的亲和性结合于鼠类PD-L1。在一个实施例中,抗体或片段以小于0.1nM(例如0.1nM到0.01pM、或0.1nM到0.1pM、或0.1nM到1pM)的亲和性结合于鼠类PD-L1。在一个实施例中,抗体或片段以小于0.01nM(例如0.011nM到0.01pM或0.01nM到0.1pM)的亲和性结合于鼠类PD-L1。

[0519] 概念28.根据任一前述概念的抗体或片段,其中抗体或片段包含κ轻链。

[0520] κ轻链恒定区氨基酸和核苷酸序列可发现于Seq ID No:206到215中。

[0521] 在一个实施例中,轻链可以是λ轻链。λ轻链恒定区氨基酸和核苷酸序列可发现于Seq IDNo:216到237和Seq ID No:535、Seq ID No:536以及Seq ID No:538中。

[0522] 概念29.根据概念9到28中任一个的抗体或片段,其中氨基酸取代是保守性氨基酸取代,任选地其中保守性取代来自选自以下的六个基团(每个基团含有对于彼此为保守性取代的氨基酸)中的一个:

[0523] 1)丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T);

[0524] 2)天冬氨酸(D)、谷氨酸(E);

[0525] 3)天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q);

[0526] 4)精氨酸(R)、赖氨酸(K);

[0527] 5)异白氨酸(I)、白氨酸(L)、甲硫氨酸(M)、缬氨酸(V);和

[0528] 6)苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)、色氨酸(W)。

[0529] 保守性取代可如上文概念9中所描述。

[0530] 概念30.根据任一前述概念的抗体或片段,其中抗体或片段包含恒定区,如人类恒定区,例如效应子无效人类恒定区,例如IgG4恒定区或IgG1恒定区,任选地其中恒定区是IgG4-PE(Seq ID No:199)或如Seq ID No:205中所限定的禁用IgG1。

[0531] 在其它实施例中,抗体或片段是如上文限定的同型或恒定区中的任一种。在一个实施例中,恒定区是野生型人类IgG1(Seq ID No:340)。举例来说,恒定区是效应子启用IgG1恒定区,任选地具有ADCC和/或CDC活性。在一个实施例中,恒定区被工程改造以增强ADCC和/或CDC和/或ADCP。在另一实施例中,恒定区被工程改造以增强效应子功能。

[0532] IgG4恒定区可以是IgG4恒定区氨基酸序列中的任一个,或由Seq ID No:192到203的核酸序列中的任一个编码。重链恒定区可以是包含Leu235Glu突变和Ser228Pro突变两者的IgG4。这个"IgG4-PE"重链恒定区(Seq ID No:198,由Seq ID No:199、200和201编码)是效应子无效的。

[0533] 替代性效应子无效人类恒定区是禁用IgG1,所述IgG1是包含L235A和/或G237A突变体的IgG1*01等位基因(例如LAGA,Seq ID No:204,由Seq ID No:205编码)。在一个实施例中,本文公开的抗体或抗体片段包含IgG1重链恒定区,其中序列在位置235和/或237(EU索引编号)处含有丙氨酸。

[0534] 抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)机制论述于Gül等人,"巨噬细胞对于肿瘤细胞的抗体依赖性吞噬作用:癌症的单克隆抗体疗法的强效效应机制(Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages:A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer)"中,《癌症研究(Cancer Res.)》,75(23),2015年12月1日中。

[0535] Fc介导的效应的效能可以通过利用各种已建立的技术对Fc结构域工程改造来增

强。此类方法增加对某些Fc-受体的亲和性，由此产生潜在不同型态的活化增强。这可以通过修饰一个或若干个氨基酸残基来实现(例如，如Lazar等人，2006，《美国科学院院刊》，3月14日；103(11)：4005-10中所述；本文中公开的修饰以引用的方式并入本文中)。含有特异性突变体或改变残基Asn297(例如N297Q，EU索引编号)上的糖基化的人类IgG1恒定区已示出增强结合于Fc受体。在一个实施例中，这类突变体是选自人类IgG1恒定区(或其它IgG同型中的等效位置)的239、332和330的残基中的一个或多个。在一个实施例中，抗体或片段包含人类IgG1恒定区，所述人类IgG1恒定区具有独立地选自N297Q、S239D、I332E和A330L(EU索引编号)的一个或多个突变。

[0536] 在另一实施例中，对Fc-受体的亲和性的增加通过改变Fc结构域的天然糖基化型态，通过例如产生处于岩藻糖基化或去岩藻糖基化下的变体来实现(如Natsume等人，2009，《药物设计研发与治疗(Drug Des.Devel.Ther)》，3:7-16或由Zhou Q.，《生物技术学刊(Bioeng.)》，2008年2月15日，99(3)：652-65中所述，本文中所描述的修饰以引用的方式并入本文中)。非岩藻糖基化抗体具有Fc的复合型N-聚糖的三甘露糖基核心结构而无岩藻糖残余物。不具有来自Fc N-聚糖的核心岩藻糖残余物的这些糖改造抗体可能呈现比岩藻糖基化等效物更强ADCC，这是由于Fcγ RIIIa结合能力的增强。举例来说，为增大ADCC，可改变铰链区中的残基以增大结合于Fc-γ RIII(参见例如Shields等人，2001，《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》，3月2日；276(9)：6591-604；本文中描述的修饰以引用的方式并入本文中)。因此，在一个实施例中，抗体或片段包含为野生型人类IgG重链恒定区的变体的人类IgG重链恒定区，其中变体人类IgG重链恒定区以比野生型人类IgG重链恒定区结合于人类Fcγ受体的更高亲和性结合于选自FcyRIIB和FcyRIIA组成的组的人类Fcγ受体。在一个实施例中，抗体或片段包含为野生型人类IgG重链恒定区的变体的人类IgG重链恒定区，其中变体人类IgG重链恒定区以比野生型人类IgG重链恒定区结合于人类Fcγ RIIB的更高亲和性结合于人类Fcγ RIIB。在一个实施例中，变体人类IgG重链恒定区是变体人类IgG1、变体人类IgG2或变体人类IgG4重链恒定区。在一个实施例中，变体人类IgG重链恒定区包含选自G236D、P238D、S239D、S267E、L328F和L328E(EU索引编号系统)的一个或多个氨基酸突变。在另一实施例中，变体人类IgG重链恒定区包含选自以下组成的组的氨基酸突变集合：S267E和L328F；P238D和L328E；P238D和选自以下组成的组的一个或多个取代：E233D、G237D、H268D、P271G和A330R；P238D、E233D、G237D、H268D、P271G和A330R；G236D和S267E；S239D和S267E；V262E、S267E和L328F；和V264E、S267E和L328F(EU索引编号系统)。在另一实施例中，变体人类IgG重链恒定区进一步包含减小IgG对人类Fcγ RIIIA、人类Fcγ RIIA或人类Fcγ RI的亲和性的一个或多个氨基酸突变。在一个实施例中，Fcγ RIIB表达于选自以下组成的组的细胞上：巨噬细胞、单核细胞、B细胞、树突状细胞、内皮细胞和活化T细胞。在一个实施例中，变体人类IgG重链恒定区包含以下氨基酸突变中的一个或多个：G236A、S239D、F243L、T256A、K290A、R292P、S298A、Y300L、V305I、A330L、I332E、E333A、K334A、A339T和P396L(EU索引编号系统)。在一个实施例中，变体人类IgG重链恒定区包含选自以下组成的组的氨基酸突变集合：S239D；T256A；K290A；S298A；I332E；E333A；K334A；A339T；S239D和I332E；S239D、A330L和I332E；S298A、E333A和K334A；G236A、S239D和I332E；和F243L、R292P、Y300L、V305I和P396L(EU索引编号系统)。在一个实施例中，变体人类IgG重链恒定区包含S239D、A330L或I332E氨基酸突变(EU索引编号系统)。在一个实施例中，变体人类IgG重链恒定区包含S239D

和I332E氨基酸突变(EU索引编号系统)。在一个实施例中,变体人类IgG重链恒定区是包含S239D和I332E氨基酸突变(EU索引编号系统)的变体人类IgG1重链恒定区。在一个实施例中,抗体或片段包含无岩藻糖基化Fc区。在另一实施例中,抗体或其片段被去岩藻糖基化。在另一实施例中,抗体或片段处于岩藻糖基化下。

[0537] 在另一实施例中,本文公开的抗体和片段可包含增强结合于FcRn的三突变体(M252Y/S254T/T256E)。参看Dall等人,《免疫学2002》;169:5171-5180对于表2中的突变体影响FcRn结合的论述,此处描述的突变体以引用的方式并入本文中。

[0538] 同样地,增强CDC可以通过增大对C1q(传统互补活化级联的第一组分)的亲和性的氨基酸改变来实现(参看Idusogie等人,《免疫学杂志(J.Immunol.)》,2001,166:2571-2575;所描述的修饰以引用的方式并入本文中)。另一方式是产生由人类IgG1和人类IgG3区段产生的嵌合Fc结构域,其利用IgG3对C1q时更高的亲和性(Natsume等人,2008,《癌症研究》,68:3863-3872;修饰以引用的方式并入本文中)。在另一实施例中,本文公开的抗体或抗体片段可以包含残基329、331和/或322处的突变氨基酸以改变C1q结合和/或减小或消除CDC活性。在另一实施例中,本文公开的抗体或抗体片段可以含有在残基231和239处具有修饰的Fc区,从而置换氨基酸以改变抗体对于锚定补体的能力。在一个实施例中,抗体或片段具有恒定区,所述恒定区包含选自E345K、E430G、R344D和D356R的一个或多个突变体,具体地说,包含R344D和D356R(EU索引编号系统)的双重突变体。

[0539] 抗体可以具有重链恒定区,所述重链恒定区结合一种或多种类型的Fc受体但并不诱导细胞效应子功能,即其并不调节ADCC、CDC或ADCP活性。这种恒定区可能不能够结合负责触发ADCC、CDC或ADCP活性的特定Fc受体。抗体可能具有并不结合Fcγ受体的重链恒定区。因此,在一个实施例中,恒定区可以包含Leu235Glu突变体(EU索引编号系统)。

[0540] 在另一实施例中,本文公开的抗体和片段经过修饰以延长或缩短血清半衰期。在一个实施例中,引入以下突变体:T252L、T254S或T256F中的一个或多个以延长抗体的生物半衰期。还可以通过使重链恒定区CH_1结构域或CL区改变以含有结合取自IgG的Fc区的CH_2结构域的两个环的表位的救助受体来延长生物半衰期,如美国专利第5,869,046号和第6,121,022号中所述,此处描述的修饰以引用的方式并入本文中。在另一实施例中,本发明的抗体或抗原结合片段的Fc铰链区经过突变以缩短抗体或片段的生物半衰期。将一个或多个氨基酸突变引入到Fc铰链片段的CH_2-CH_3结构域介接区中,使得抗体或片段具有相对于天然Fc铰链结构域葡萄球菌A蛋白(SpA)结合减弱的SpA结合。所属领域的技术人员已知延长血清半衰期的其它方法。因此,在一个实施例中,抗体或片段经聚乙二醇化。在另一实施例中,抗体或片段稠合到白蛋白结合结构域,例如白蛋白结合单域抗体(dAb)。在另一实施例中,抗体或片段是PAS化的(即由PAS(XL-Protein GmbH)构成的多肽序列的基因融合,其形成具有较大流体动力体积的不带电无规线圈结构)。在另一实施例中,抗体或片段是XTENylated®/rPEG化的(即非精确重复肽序列(Amunix、Versartis)与治疗性肽的基因融合)。在另一实施例中,抗体或片段经ELP化(即,基因融合于ELP重复序列(PhaseBio))。这些不同的半衰期延长融合更详细地描述于Strohl,《生物制药(BioDrugs)》(2015)29:215-239中,例如表2和表6中的融合以引用的方式并入本文中。

[0541] 抗体可具有增强稳定性的经修饰的恒定区。因此,在一个实施例中,重链恒定区包含Ser228Pro突变。在另一实施例中,本文公开的抗体和片段包含已经修饰以改变半胱氨酸

残基数量的重链铰链区。这一修饰可用于促进轻链和重链的组配或以增大或减小抗体的稳定性。

[0542] 概念31.根据概念30的抗体或片段，其中恒定区是鼠类恒定区。

[0543] 在其它实施例中，恒定区可属于任何非人类哺乳动物起源，例如大鼠、小鼠、仓鼠、天竺鼠、狗、猫、马、鸡、大羊驼、单峰骆驼等等。在一个实施例中，恒定区是大鼠恒定区。在另一实施例中，恒定区是大羊驼恒定区。鼠类恒定区可以是上文描述的同型或等位基因中任一种。

[0544] 概念32.根据概念30或概念31的抗体或片段，其中恒定区具有CDC和/或ADCC活性。

[0545] 概念33.根据任一前述概念的抗体，其中：

[0546] a)V_H结构域包含SEQ ID No:33的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:43的氨基酸序列；

[0547] b)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:33的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:43的氨基酸序列；

[0548] c)V_H结构域包含SEQ ID No:47的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:43的氨基酸序列；

[0549] d)V_H结构域包含SEQ ID No:48的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:43的氨基酸序列；

[0550] e)V_H结构域包含SEQ ID No:49的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:43的氨基酸序列；

[0551] f)V_H结构域包含SEQ ID No:342的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:43的氨基酸序列；

[0552] g)V_H结构域包含SEQ ID No:33的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:50的V_L结构域的氨基酸序列；

[0553] h)V_H结构域包含SEQ ID No:47的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:50的V_L结构域的氨基酸序列；

[0554] i)V_H结构域包含SEQ ID No:48的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:50的V_L结构域的氨基酸序列；

[0555] j)V_H结构域包含SEQ ID No:49的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:50的V_L结构域的氨基酸序列；

[0556] k)V_H结构域包含SEQ ID No:342的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:50的V_L结构域的氨基酸序列；

[0557] l)V_H结构域包含SEQ ID No:33的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:51的V_L结构域的氨基酸序列；

[0558] m)V_H结构域包含SEQ ID No:47的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:51的V_L结构域的氨基酸序列；

[0559] n)V_H结构域包含SEQ ID No:48的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:51的V_L结构域的氨基酸序列；

[0560] o)V_H结构域包含SEQ ID No:49的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:51的V_L结构域的氨基酸序列；

[0561] p)V_H结构域包含SEQ ID No:342的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:51的V_L结构域的氨基酸序列；

[0562] q)V_H结构域包含SEQ ID No:33的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:298的V_L结构域的氨基酸序列；

[0563] r)V_H结构域包含SEQ ID No:47的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:298的V_L结构域的氨基酸序列；

[0564] s)V_H结构域包含SEQ ID No:48的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:298的V_L结构域的氨基酸序列；

[0565] t)V_H结构域包含SEQ ID No:49的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:298的V_L结构域的氨基酸序列；

[0566] u)V_H结构域包含SEQ ID No:342的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:298的V_L结构域的氨基酸序列；

[0567] v)V_H结构域包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0568] w)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:58的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:68的氨基酸序列；

[0569] x)V_H结构域包含SEQ ID No:78的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:88的氨基酸序列；

[0570] y)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:78的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:88的氨基酸序列；

[0571] z)V_H结构域包含SEQ ID No:98的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:108的氨基酸序列；

[0572] aa)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:98的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:108的氨基酸序列；

[0573] bb)V_H结构域包含SEQ ID No:118的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:128的氨基酸序列；

[0574] cc)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:118的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:128的氨基酸序列；

[0575] dd)V_H结构域包含SEQ ID No:158的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:168的氨基酸序列；

[0576] ee)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:158的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:168的氨基酸序列；

[0577] ff)V_H结构域包含SEQ ID No:178的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:188的氨基酸序列；

[0578] gg)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:178的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:188的氨基酸序列；

[0579] hh)V_H结构域包含SEQ ID No:138的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:148的氨基酸序列；

[0580] ii)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:138的氨基酸序列，且V_L结构域包含

至少85％相同于SEQ ID No:148的氨基酸序列；

[0581] jj)V_H结构域包含SEQ ID No:244的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:254的氨基酸序列；

[0582] kk)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:244的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:254的氨基酸序列；

[0583] ll)V_H结构域包含SEQ ID No:264的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:274的氨基酸序列；

[0584] mm)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:264的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:274的氨基酸序列；

[0585] nn)V_H结构域包含SEQ ID No:284的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:294的氨基酸序列；和

[0586] oo)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:284的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:294的氨基酸序列；

[0587] pp)V_H结构域包含SEQ ID No:349的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:359的氨基酸序列；和

[0588] qq)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:349的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:359的氨基酸序列。

[0589] 在一个实施例中，氨基酸序列至少70％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少75％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少95％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少96％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少97％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少98％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少99％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少99.5％相同于特定Seq ID No。

[0590] 概念34.根据任一前述概念的抗体，其中抗体包含重链和轻链，且

[0591] a)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:35的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:45的氨基酸序列；

[0592] b)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:35的氨基酸序列，且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:45的氨基酸序列；

[0593] c)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:47的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:45的氨基酸序列；

[0594] d)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:48的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:45的氨基酸序列；

[0595] e)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:49的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:45的氨基酸序列；

[0596] f)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:342的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:45的氨基酸序列；

[0597] g)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:35的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:50的氨基酸序列；

[0598] h)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:47的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ

IDNo:50的氨基酸序列；

[0599] i)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:48的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ ID No:50的氨基酸序列；

[0600] j)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:49的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:50的氨基酸序列；

[0601] k)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:342的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:50的氨基酸序列；

[0602] l)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:35的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:51的氨基酸序列；

[0603] m)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:47的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:51的氨基酸序列；

[0604] n)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:48的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:51的氨基酸序列；

[0605] o)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:49的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:51的氨基酸序列；

[0606] p)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:342的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:51的氨基酸序列；

[0607] q)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:35的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:298的氨基酸序列；

[0608] r)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:47的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:298的氨基酸序列；

[0609] s)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:48的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:298的氨基酸序列；

[0610] t)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:49的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:298的氨基酸序列；

[0611] u)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:342的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:298的氨基酸序列；

[0612] v)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:60的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:70的氨基酸序列；

[0613] w)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:60的氨基酸序列,且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:70的氨基酸序列；

[0614] x)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:80的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:90的氨基酸序列；

[0615] y)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:80的氨基酸序列,且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:90的氨基酸序列；

[0616] z)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:100的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:110的氨基酸序列；

[0617] aa)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:100的氨基酸序列,且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:110的氨基酸序列；

[0618] bb)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:120的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:130的氨基酸序列；

[0619] cc)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:120的氨基酸序列,且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:130的氨基酸序列；

[0620] dd)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:160的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:170的氨基酸序列；

[0621] ee)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:160的氨基酸序列,且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:170的氨基酸序列；

[0622] ff)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:180的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:190的氨基酸序列；

[0623] gg)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:180的氨基酸序列,且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:190的氨基酸序列；

[0624] hh)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:140的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:150的氨基酸序列；

[0625] ii)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:140的氨基酸序列,且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:150的氨基酸序列；

[0626] jj)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:246的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:256的氨基酸序列；

[0627] kk)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:246的氨基酸序列,且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:256的氨基酸序列；

[0628] ll)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:266的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:276的氨基酸序列；

[0629] mm)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:266的氨基酸序列,且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:276的氨基酸序列；

[0630] nn)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:286的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:296的氨基酸序列;且

[0631] oo)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:286的氨基酸序列,且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:296的氨基酸序列；

[0632] pp)重链氨基酸序列包含SEQ ID No:351的氨基酸序列且轻链氨基酸序列包含SEQ IDNo:361的氨基酸序列;和

[0633] qq)重链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID N:351的氨基酸序列,且轻链氨基酸序列包含至少85％相同于SEQ ID No:361的氨基酸序列。

[0634] 在一个实施例中,氨基酸序列至少70％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少75％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少95％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少96％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少97％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少98％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少99％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,氨基酸序列至少99.5％相同于特定Seq ID No。

[0635] 概念35.根据任一前述概念的抗体或片段,其与抗体1D05竞争以结合于hPD-L1,任

选地其中竞争结合于hPD-L1是使用SPR进行的。

[0636] 可如上文所描述,或如概念16中所述进行SPR。

[0637] 概念36.根据任一前述概念的抗体或片段,其中抗体或片段能够抑制PD-L1介导的T细胞抑制,任选地其中T细胞的抑制是由分析中的IFNγ、IL-2、CD25中的一个或多个增加或T细胞增殖测量,所述分析通过直接CD3/CD28刺激、超抗原刺激来提供共刺激或通过与能够诱导T细胞反应的细胞一起共培育来提供共刺激。

[0638] 可以通过任何合适的技术进行测量。举例来说,可以通过ELISA、HTRF、BRDU合并(增殖)、电化学发光(ECL)或流式细胞测量术(例如FACS)进行测量。这些技术是所属领域的技术人员熟知的且描述于本文中的其它地方。在一个实施例中,分析是流式细胞测量术。在一个实施例中,分析是ELISA。在一个实施例中,分析是HTRF。

[0639] 在一个实施例中,T细胞的抑制是通过IFNγ增加来测量的。在一个实施例中,T细胞的抑制是通过IL-2增加来测量的。在一个实施例中,T细胞的抑制是通过CD25增加来测量的。在一个实施例中,T细胞的抑制是通过IFNγ和IL-2增加来测量的。在一个实施例中,T细胞的抑制是通过IFNγ和CD25增加来测量的。在一个实施例中,T细胞的抑制是通过CD25和IL-2增加来测量的。在一个实施例中,T细胞的抑制是通过IFNγ、IL-2和CD25增加来测量的。

[0640] 在一个实施例中,共刺激由直接CD3/CD28刺激提供。

[0641] 在一个实施例中,共刺激由超抗原,如葡萄球菌肠毒素B(SEB)提供。

[0642] 在一个实施例中,分析通过与能够诱导T细胞反应的细胞一起共培育来提供共刺激。这类细胞可以是抗原呈递细胞(APC),例如单核细胞、B细胞或树突状细胞。在一个实施例中,分析通过与APC一起共培育来提供共刺激。在一个实施例中,分析通过与单核细胞一起共培育来提供共刺激。在一个实施例中,分析通过与B细胞一起共培育来提供共刺激。在一个实施例中,分析通过与树突状细胞一起共培育来提供共刺激。

[0643] 概念37.一种双特异性抗体或融合蛋白,其包含如任一前述概念中限定的抗体或其片段。

[0644] 概念37a.一种双结合抗体或融合蛋白,其包含如任一前述概念中限定的抗体或其片段。

[0645] 双结合抗体具有如上文所陈述的含义。

[0646] 概念38.根据概念37的双特异性抗体,其中双特异性格式选自DVD-Ig、mAb^2、FIT-Ig、mAb-dAb、坞闸结构、SEED功能抗体、sc双功能抗体-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、内功能抗体、BiTE、双功能抗体、DART、TandAb、sc双功能抗体、sc双功能抗体-CH_3、双功能抗体-CH_3、微型功能抗体、杵臼结构、具有常见轻链的杵臼结构,具有常见轻链和电荷对、电荷对、具有常见轻链的电荷对的杵臼结构,具体地说mAb^2、杵臼结构、具有常见轻链的杵臼结构、具有常见轻链和电荷对的杵臼结构以及FIT-Ig,例如mAb^2和FIT-Ig。

[0647] 在一个实施例中,双特异性格式选自DVD-Ig、mAb^2、FIT-Ig、mAb-dAb、坞闸结构、Fab臂互换、SEED双功能抗体、Triomab、LUZ-Y、Fcab、κλ双功能抗体、正交Fab、sc双功能抗体-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、内功能抗体、BiTE、双功能抗体、DART、TandAb、sc双功能抗体、sc双功能抗体-CH_3、双功能抗体-CH_3、三功能抗体、微抗体、

微型功能抗体、TriBi微型功能抗体、scFv-CH_3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')$_2$-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCab、ImmTAC、杵臼结构、具有常见轻链的杵臼结构，具有常见轻链和电荷对、电荷对、具有常见轻链的电荷对的杵臼结构，DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig和zybody。

[0648] 在一个实施例中，双特异性格式选自DVD-Ig、FIT-Ig、mAb-dAb、坞闸结构、Fab臂互换、SEED功能抗体、Triomab、LUZ-Y、Fcab、κλ功能抗体、正交Fab、sc双功能抗体-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、内功能抗体、BiTE、双功能抗体、DART、TandAb、sc双功能抗体、sc双功能抗体-CH_3、双功能抗体-CH_3、三功能抗体、微抗体、微型功能抗体、TriBi微型功能抗体、scFv-CH_3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')$_2$-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCab、ImmTAC、杵臼结构、具有共同轻链的杵臼结构，具有共同轻链和电荷对、电荷对、具有共同轻链的电荷对的杵臼结构，DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig和zybody，例如DVD-Ig、FIT-Ig、mAb-dAb、坞闸结构、SEED功能抗体、sc双功能抗体-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、内功能抗体、BiTE、双功能抗体、DART、TandAb、sc双功能抗体、sc双功能抗体-CH_3、Diabody-CH_3、微型功能抗体、杵臼结构、具有共同轻链的杵臼结构，具有共同轻链和电荷对、电荷对、具有共同轻链的电荷对的杵臼结构，具体来说，杵臼结构、具有共同轻链的杵臼结构，具有共同轻链和电荷对的杵臼结构以及FIT-Ig，例如FIT-Ig。

[0649] 在一个实施例中，双特异性格式选自DVD-Ig、mAb^2、mAb-dAb、坞闸结构、Fab-臂互换、SEED功能抗体、Triomab、LUZ-Y、Fcab、κλ功能抗体、正交Fab、sc双功能抗体-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、内功能抗体、BiTE、双功能抗体、DART、TandAb、sc双功能抗体、sc双功能抗体-CH_3、双功能抗体-CH_3、三功能抗体、微抗体、微型功能抗体、TriBi微型功能抗体、scFv-CH_3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')$_2$-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCab、ImmTAC、杵臼结构、具有常见轻链的杵臼结构，具有常见轻链和电荷对、电荷对、具有常见轻链的电荷对的杵臼结构，DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig和zybody，例如，DVD-Ig、mAb^2、mAb-dAb、坞闸结构、SEED功能抗体、sc双功能抗体-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、内功能抗体、BiTE、双功能抗体、DART、TandAb、sc双功能抗体、sc双功能抗体-CH_3、双功能抗体-CH_3、微型功能抗体、杵臼结构、具有常见轻链的杵臼结构，具有常见轻链和电荷对、电荷对、具有常见轻链的电荷对的杵臼结构，具体来说mAb^2、杵臼结构、具有常见轻链和电荷对的杵臼结构和具有常见轻链的杵臼结构，例如mAb^2。

[0650] 在一个实施例中，双特异性格式选自DVD-Ig、mAb-dAb、坞闸结构、Fab臂互换、SEED功能抗体、Triomab、LUZ-Y、Fcab、κλ功能抗体、正交Fab、sc双功能抗体-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、内功能抗体、BiTE、双功能抗体、DART、TandAb、sc双功能抗体、sc双功能抗体-CH_3、双功能抗体-CH_3、三功能抗体、微抗体、微型功能抗体、TriBi微型功能抗体、scFv-CH_3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')$_2$-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCab、ImmTAC、杵臼结构、具有常见轻链的杵臼结构，具有常见轻链和电荷对、电荷对、具

有常见轻链的电荷对的杵臼结构,DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig和zybody,例如DVD-Ig、mAb-dAb、坞闸结构、SEED功能抗体、sc双功能抗体-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、内功能抗体、BiTE、双功能抗体、DART、TandAb、sc双功能抗体、sc双功能抗体-CH_3、双功能抗体-CH_3、微型功能抗体、杵臼结构、具有常见轻链的杵臼结构,具有常见轻链和电荷对、电荷对、具有常见轻链的电荷对的杵臼结构,具体来说杵臼结构、具有常见轻链和电荷对的杵臼结构和具有常见轻链的杵臼结构。

[0651] 概念39.根据概念37或概念38的双特异性抗体,其中双特异性抗体特异性结合于hPD-L1和另一靶抗原,所述靶抗原选自免疫检查点抑制剂(如PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3和VISTA,例如TIGIT、TIM-3和LAG-3)、免疫调节剂(如BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11和CD155,例如GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM和CSF1R)、免疫活化剂(如CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如激动抗CXCR3抗体)、CD27、CD3、ICOS(例如激动抗ICOS抗体),例如ICOS、CD137、GITR和OX40)。

[0652] 概念39a.一种双特异性抗体,其结合于具有包含下文方面1a中描述的抗体中的任一种的CDR(例如CDRH3和CDRL3)或可变区序列中的一个或多个的V_H、V_L或配对V_H和V_L的hPD-L1,和另一靶抗原,所述靶抗原选自免疫检查点抑制剂(如PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3和VISTA,例如TIGIT、TIM-3和LAG-3)、免疫调节剂(如BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11和CD155,例如GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM和CSF1R)、免疫活化剂(如CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如激动抗CXCR3抗体)、CD27、CD3、ICOS(例如激动抗ICOS抗体),例如ICOS、CD137、GITR和OX40)。

[0653] 概念39b.根据概念37或概念38的双特异性抗体,其中双特异性抗体特异性结合于hPD-L1和另一靶抗原,所述靶抗原选自免疫检查点抑制剂(如PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3和VISTA,例如TIGIT、TIM-3和LAG-3)、免疫调节剂(如BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10和CD155,例如GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM和CSF1R)、免疫活化剂(如CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如激动抗CXCR3抗体)、CD3、ICOS(例如激动抗ICOS抗体),例如ICOS、CD137、GITR和OX40)。

[0654] 在一个实施例中,另一靶抗原是免疫检查点抑制剂,如PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3和VISTA,例如TIGIT、CTLA-4、TIM-3和LAG-3。在一个实施例中,另一靶抗原是免疫调节剂,如BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11和CD155,或如BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10和CD155,例如GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM和CSF1R。在一个实施例中,另一靶抗原是免疫活化剂,如CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如激动抗CXCR3抗体)、CD27、CD3和ICOS(例如激动抗ICOS抗体),或CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如激动抗CXCR3抗体)、CD3和ICOS(例如激动抗ICOS抗体),例如ICOS、CD137、GITR和OX40。在一个实施例中,另一靶抗原是CTLA-4。在一个实施例中,另一靶抗原是TIGIT。在一个实施例中,另一靶抗原是TIM-3。在一个实施例中,另一靶抗原是LAG-

3。在一个实施例中，另一靶抗原是GITR。在一个实施例中，另一靶抗原是VISTA。在一个实施例中，另一靶抗原是CD137。在一个实施例中，另一靶抗原是SIRPα。在一个实施例中，另一靶抗原是CXCL10。在一个实施例中，另一靶抗原是CD155。在一个实施例中，另一靶抗原是CD40。

[0655] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原PD-1，且结合于PD-1是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0656] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原CTLA4，且结合于CTLA4是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0657] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原TIGIT，且结合于TIGIT是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0658] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原TIM-3，且结合于TIM-3是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0659] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原LAG3，且结合于LAG3是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0660] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原VISTA，且结合于VISTA是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0661] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原BTLA，且结合于BTLA是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0662] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原hHVEM，且结合于hHVEM是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0663] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原CSF1R，且结合于CSF1R是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0664] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原CCR4，且结合于CCR4是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0665] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原CD39，且结合于CD39是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0666] 在另一实施例中，双特异性抗体结合另一靶抗原CD40，且结合于CD40是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供，所述序列包括如下文方面

1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0667] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CD73,且结合于CD73是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0668] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CD96,且结合于CD96是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0669] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CXCR2,且结合于CXCR2是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0670] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CXCR4,且结合于CXCR4是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0671] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CD200,且结合于CD200是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0672] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原GARP,且结合于GARP是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0673] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原SIRPα,且结合于SIRPα是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0674] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CXCL9,且结合于CXCL9是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0675] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CXCL10,且结合于CXCL10是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0676] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CXCL11,且结合于CXCL11是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0677] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CD155,且结合于CD155是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0678] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CD137,且结合于CD137是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或的可变区序列。

[0679] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原GITR,且结合于GITR是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面

1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0680] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原OX40,且结合于OX40是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0681] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CD40,且结合于CD40是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0682] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CXCR3,且结合于CXCR3是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0683] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CD27,且结合于CD27是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0684] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原CD3,且结合于CD3是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列包括如下文方面1A中所述的CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列。

[0685] 在另一实施例中,双特异性抗体结合另一靶抗原ICOS,且结合于ICOS是由具有以下序列中的任一种的抗原结合域(例如V_H、V_L或配对V_H和V_L)提供,所述序列如下文布置5和布置5a中所述的包括CDR序列(例如CDRH3和/或CDRL3)或可变区序列,和语句1到102和语句1a到21a中描述的抗ICOS抗体中的任一种。

[0686] 在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3)的抗体),所述完整抗体结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个中所限定的结构,或其中抗体具有如下文中方面1a中限定的包括CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合GITR(任选地其中GITR Fab具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3的抗体),所述完整抗体结合GITR(任选地其中GITR抗体具有如下文方面1a中限定的包括CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个中所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,FIT-Ig是效应子启用的(例如,如概念30到32中任一个中所述)。在另一实施例中,FIT-Ig是效应子禁用的(例如是IgG4格式,或如概念30到31中任一个中所述)。

[0687] 在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,所述格式包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3)的抗体),所述完整抗体结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个中所限定的结构,或其中抗体具有包括如下文方面1a中所限定的CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合ICOS(例如以激动活性结合,且任选地其中ICOS Fab具有如下文中布置5、或布置5a、或语句1到102、或语句1a到21a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,ICOS Fab具有本文语句1到102或语句1a到21a中所描述的ICOS抗体中的任一种的序列。在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3)的抗体),

所述完整抗体结合ICOS(例如以激动活性结合,或任选地其中ICOS抗体具有如下文布置5、或布置5a、或语句1到102、或语句1a到21a中所限定的包括CDR和变量区的序列);和Fab,所述Fab结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个中所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1A中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,FIT-Ig是效应子启用的(例如,如概念30到32中任一个中所述)。在另一实施例中,FIT-Ig是效应子禁用的(例如是IgG4格式,或如概念30或31中任一个中所述)。

[0688] 在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3)的抗体),所述完整抗体结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个中所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合TIM-3(任选地其中TIM-3Fab具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3)的抗体),所述完整抗体结合TIM-3(任选地其中TIM-3抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个中所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,FIT-Ig是效应子启用的(例如,如概念30到32中任一个中所述)。在另一实施例中,FIT-Ig是效应子禁用的(例如是IgG4格式,或如概念30或31中任一个中所述)。

[0689] 在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3)的抗体),所述完整抗体结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个中所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合CD137(任选地其中CD137 Fab具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3)的抗体),所述完整抗体结合CD137(任选地其中CD137抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个中所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,FIT-Ig是效应子启用的(例如,如概念30到32中任一个中所述)。在另一实施例中,FIT-Ig是效应子禁用的(例如是IgG4格式,或如概念30或31中任一个中所述)。

[0690] 在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3)的抗体),所述完整抗体结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合CD3(任选地其中CD3 Fab具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3)的抗体),所述完整抗体结合CD3(任选地其中CD3抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,FIT-Ig是效应子启用的(例如,如概念30到32中任一个中所述)。在另一实施例中,FIT-Ig是效应子禁用的(例如是IgG4格式,或如概念30或31中任一个中所述)。

[0691] 可将上文所列的的靶标中的任一个(和方面1A中更详细描述的Fab和/或完整抗体)应用于FIT-Ig结构。

[0692] 概念40.根据概念39的双特异性抗体,其中另一靶抗原是TIGIT或LAG3。

[0693] 在概念37到40中任一个中,如果抗体或其片段具有84G09的重和轻可变区序列,那么双特异性抗体应解释为不包括mAb^2格式,其中Fcab具有对于LAG3的结合亲和性。

[0694] 在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、C_H1、C_H2和C_H3)的抗体),所述完整抗体结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个中所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合TIGIT(任选地其中TIGIT Fab具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3)的抗体),所述完整抗体结合TIGIT(任选地其中TIGIT抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个中所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,FIT-Ig是效应子启用的(例如,如概念30到32中任一个中所述)。在另一实施例中,FIT-Ig是效应子禁用的(例如是IgG4格式,或如概念30或31中任一个中所述)。

[0695] 在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、C_H1、C_H2和C_H3)的抗体),所述完整抗体结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个中所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区序列);和Fab,所述Fab结合LAG3(任选地其中LAG3 Fab具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,双特异性抗体具有FIT-Ig格式,其包含完整抗体(例如包含轻链(包含V_L和C_L)和重链(包含V_H、CH_1、CH_2和CH_3)的抗体),所述完整抗体结合LAG3(任选地其中LAG3抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列);和Fab,所述Fab结合hPD-L1(任选地其中抗体具有如概念1到40中任一个所限定的结构,或其中抗体具有如下文方面1a中所限定的包括CDR和可变区的序列)。在一个实施例中,FIT-Ig是效应子启用的(例如,如概念30到32中任一个中所述)。在另一实施例中,FIT-Ig是效应子禁用的(例如是IgG4格式,或如概念30或31中任一个中所述)。

[0696] 概念41.如任一前述概念中限定的抗体或片段,其用于治疗或预防hPD-L1介导的疾病或病况,所述疾病或病况例如选自赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤,如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤,如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病和弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤,或例如病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤)。

[0697] 概念42.一种如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段在制造用于给药到人类以治疗或预防人体内的hPD-L1介导的疾病或病况的药剂中的用途,所述疾病或病况例如选自赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤,如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤,如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病和弥漫性大B细

胞淋巴瘤(例如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤,或例如病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤)。

[0698] 概念43.一种治疗或预防人体内的hPD-L1介导的疾病或病况的方法,所述疾病或病况例如选自赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤,如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤,如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病和弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤,或例如病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤),所述方法包含向所述人类给药治疗有效量的如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段,其中hPD-L1介导的疾病或病况进而经治疗或预防。

[0699] 在概念41到43中任一个中,hPD-L1介导的疾病可以是如本文所描述的那些疾病中的任一种。在一个实施例中,在概念41到43任一个中,hPD-L1介导的疾病是病毒诱导癌症,如宫颈癌和鼻咽癌,例如由HPV感染所引起的宫颈癌。在一个实施例中,在概念41到43中任一个中,hPD-L1介导的疾病是慢性病毒感染。在一个实施例中,在概念41到43中任一个中,hPD-L1介导的疾病是赘生性疾病。在一个实施例中,在概念41到43中任一个中,hPD-L1介导的疾病是非赘生性疾病。在一个实施例中,在概念41到43中任一个中,hPD-L1介导的疾病是恶性肿瘤。在一个实施例中,在概念41到43中任一个中,hPD-L1介导的疾病是已知对PD-L1疗法起反应的癌症,如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤。在一个实施例中,在概念41到43中任一个中,hPD-L1介导的疾病是癌症(其为软组织肉瘤)。

[0700] 概念44.根据概念41的抗体或片段,根据概念42的用途或根据概念43的方法,其中hPD-L1介导的疾病或病况是癌症。

[0701] 概念44a.根据概念41的抗体或片段,根据概念42的用途或根据概念43的方法,其中hPD-L1介导的疾病或病况是神经变性疾病、病症或病况,任选地其中神经变性疾病、病症或病况选自阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、肌肉萎缩性侧索硬化、帕金森病(Parkinson'sdisease)、亨廷顿病(Huntington's disease)、原发渐进性多发性硬化症、继发渐进性多发性硬化症、皮质基底核退化症、瑞特综合征(Rett syndrome)、选自年龄相关性黄斑变性和色素性视网膜炎的视网膜退化病症;前部缺血性视神经病变、青光眼、眼色素层炎、抑郁、创伤相关应激或创伤后应激障碍、额颞叶型痴呆、路易体痴呆(Lewy body dementias)、轻度认知缺损、后皮质萎缩、原发进展型失语和进展型核上麻痹或年龄相关痴呆,具体来说阿尔茨海默病、肌肉萎缩性侧索硬化、帕金森病和亨廷顿病,且例如阿尔茨海默病。

[0702] 在概念44a中,治疗有效量的抗体或片段可包含特异性结合PD-L1,例如hPD-L1的抗原结合位点。

[0703] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合PD-L1,例如hPD-L1。在一个实施例中,PD-L1抗原结合位点包含来自以下的CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L、或V_H和V_L区:选自阿特珠单抗(atezolizumab)(罗氏(Roche))、阿维单抗(avelumab)(默克公司)、BMS-936559/MDX-1105(BMS)、度伐单抗(durvalumab)/Medi4736(医学免疫)、KN-035、CA-170、FAZ-053M7824、ABBV-368、LY-3300054、GNS-1480、YW243.55.S70、REGN3504的抗PD-

L1抗体中的任一个和WO2017/034916、WO2017/020291、WO2017/020858、WO2017/020801、WO2016/111645、WO2016/197367、WO2016/061142、WO2016/149201、WO2016/000619、WO2016/160792、WO2016/022630、WO2016/007235、WO2015/179654、WO2015/173267、WO2015/181342、WO2015/109124、WO2015/112805、WO2015/061668、WO2014/159562、WO2014/165082、WO2014/100079、WO2014/055897、WO2013/181634、WO2013/173223、WO2013/079174、WO2012/145493、WO2011/066389、WO2010/077634、WO2010/036959、WO2010/089411或WO2007/005874中所公开的PD-L1抗体中的任一个,其抗体和序列以引用的方式并入本文中。

[0704] 在概念44a的另一实施例中,PD-L1抗原结合位点包含来自以下的CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:选自本文公开的抗PD-L1抗体,特别是概念16a到16l中所公开抗PD-L1抗体克隆,且更确切地说抗PD-L1抗体克隆84G09的抗PD-L1抗体中的任一个。

[0705] 在概念44a的另一实施例中,PD-L1抗原结合位点包含来自抗PD-L1抗体克隆84G09的CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L、或V_H和V_L区,且hPD-L1介导的疾病或病况是阿尔茨海默病。

[0706] 概念45.根据概念44的抗体或片段、用途或方法,其中癌症选自黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤,或选自病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤。

[0707] 概念46.根据概念41到45中任一个的抗体或片段、用途或方法,其进一步包含向人类给药另一疗法,例如另一治疗剂,任选地其中另一治疗剂独立地选自由以下组成的组:

[0708] a.其它免疫检查点抑制剂(如抗TIM-3抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIGIT抗体和抗LAG-3抗体);

[0709] b.免疫刺激剂(如抗OX40抗体、抗GITR抗体、抗CD137抗体、抗ICOS抗体和抗CD40抗体);

[0710] c.趋化因子受体拮抗剂(如CXCR4、CCR4和CXCR2);

[0711] d.靶向激酶抑制剂(如CSF-1R或VEGFR抑制剂);

[0712] e.血管生成抑制剂(如抗VEGF-A或δ状配体-4);

[0713] f.免疫刺激肽或趋化因子(如CXCL9或CXCL10);

[0714] g.细胞因子(如IL-15和IL-21);

[0715] h.双特异性T细胞接合体(BITE),其具有至少一种针对CD3(例如CD3/CD19 BiTE)的特异性;

[0716] i.其它双特异性分子(例如靶向肿瘤相关抗原的含IL-15分子,例如表皮生长因子受体,如EGFR、Her-2、纽约食道癌-1(New York Esophageal Cancer-1)(NY-ESO-1)、GD2、EpCAM或黑素瘤相关联的抗原-3(MAGE-A3));

[0717] j.溶瘤病毒(如HSV病毒(任选地,其分泌GMCSF)、新城疫病毒(Newcastle disease virus)和牛痘病毒);

[0718] k.接种肿瘤相关联的抗原(如纽约食道癌-1[NY-ESO-1]、黑素瘤相关联的抗原-3[MAGE-3]);

[0719] l.基于细胞的疗法(如例如表达抗CD19、抗EpCam或抗间皮素的嵌合抗原受体-T细胞(CAR-T));

[0720] m.双特异性NK细胞接合体,其具有针对活化MK受体,如NKG2D或CD16a的特异性;和

[0721] n.肿瘤特异性T细胞或LAK细胞的过继转移,

[0722] 或任选地其中另一疗法是化疗、放射线疗法和手术去除肿瘤。

[0723] 可以单次剂量或以分次剂量将放射线疗法直接地递送到患病组织或递送到全身。

[0724] 化学治疗剂可为如上文所描述的任一种,具体来说,诱导免疫原性细胞死亡的试剂,例如铂疗法,如奥沙利铂(oxaliplatin)。在一个实施例中,化疗是用于治疗癌症的标准治疗细胞毒性化疗。

[0725] 在这一方面中,双特异性分子包括“双特异性抗体”和抗体融合蛋白,包括概念37到40中所描述的那些格式和分子。

[0726] 抗体可以是布置5、5a中描述或方面1a中详细描述的序列或抗体中的任一种。

[0727] 可以通过任何方法来递送这一概念的另一治疗剂,所述方法是所属领域的技术人员所熟知的。举例来说,可将另一治疗剂经口、全身性地或局部递送(到肿瘤环境)。在一个实施例中,另一治疗剂是经口递送的。在一个实施例中,另一治疗剂是全身性地(例如经静脉内)递送的。在一个实施例中,将另一治疗剂局部地递送到肿瘤环境。

[0728] 下文中更详细地描述组合物和给药途径。

[0729] 概念47.根据概念46的抗体或片段、用途或方法,其中将另一治疗剂与抗hPD-L1抗体或片段依序或同时给药。

[0730] 概念48.一种医药组合物,其包含如概念1到40中任一个所限定的片段的抗体和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂,且任选地,其进一步包含独立地选自以下组成的组的另一治疗剂:

[0731] a)其它免疫检查点抑制剂(如抗TIM-3抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIGIT抗体和抗LAG-3抗体);

[0732] b)免疫刺激剂(如抗OX40抗体、抗GITR抗体、抗CD137抗体、抗ICOS抗体和抗CD40抗体);

[0733] c)趋化因子受体拮抗剂(如CXCR4、CCR4和CXCR2);

[0734] d)靶向激酶抑制剂(如CSF-1R或VEGFR抑制剂);

[0735] e)血管生成抑制剂(如抗VEGF-A或δ状配体-4);

[0736] f)免疫刺激肽或趋化因子(如CXCL9或CXCL10);

[0737] g)细胞因子(如IL-15和IL-21);

[0738] h)双特异性T细胞接合体(BITE),其具有至少一种针对CD3(例如CD3/CD19 BiTE)的特异性;

[0739] i)其它双特异性分子(例如靶向肿瘤相关抗原的含IL-15分子,例如表皮生长因子受体,如EGFR、Her-2、纽约食道癌-1(NY-ESO-1)、GD2、EpCAM或黑素瘤相关的抗原-3(MAGE-A3));

[0740] j)溶瘤病毒(如HSV病毒(任选地其分泌GMCSF)、新城疫病毒和牛痘病毒);

[0741] k)接种肿瘤相关抗原(如纽约食道癌-1[NY-ESO-1]、黑素瘤相关的抗原-3[MAGE-3]);

[0742] l)基于细胞的疗法(如例如表达抗CD19、抗EpCam或抗间皮素的嵌合抗原受体-T细胞(CAR-T));

[0743] m)双特异性NK细胞接合体,其具有针对活化MK受体,如NKG2D或CD16a的特异性;和

[0744] n)肿瘤特异性T细胞或LAK细胞的过继转移。

[0745] 医药调配物是所属领域的技术人员所熟知的。在一个实施例中,抗体或片段经静脉内给药。在一个实施例中,抗体或片段经皮下给药。

[0746] 在一实例中,如本文中所公开的抗体或片段容纳于医疗容器,例如瓶、注射器、IV容器或注射装置(如眼内或玻璃体内注射装置)内。在一实例中,抗体或片段在体外,例如,在无菌容器中。

[0747] 在一个实施例中,根据常规程序将组合物调配为适用于静脉内给药到人类的医药组合物。通常,用于静脉内给药的组合物是呈无菌等渗水性缓冲液的溶液。必要时,组合物还可以包括增溶剂和局部麻醉剂(如利诺卡因(lignocamne))以减轻注射部位的疼痛。然而,可通过除静脉内以外的途径来给药这类组合物。

[0748] 一般来说,组合物成分单独地供应或以单位剂型(例如呈干燥冻干粉末或无水浓缩物形式)一起混合在指示活性剂量的气密密封式容器(如安瓿或药囊)中。在通过输液给药组合物的情况下,可利用含有无菌医药级的水或生理盐水的输液瓶分配。在通过注射给药组合物时,可以提供一安瓿注射用无菌水或生理盐水,使得可在给药之前将成分混合。

[0749] 在这一方面中,双特异性分子包括“双特异性抗体”和抗体融合蛋白,包括概念37到40中所描述的那些格式和分子。

[0750] 可以通过任何方法来递送这一概念的另一治疗剂,所述方法是所属领域的技术人员所熟知的。举例来说,可将另一治疗剂经口、全身性地或局部递送(到肿瘤环境)。在一个实施例中,另一治疗剂是经口递送的。在一个实施例中,另一治疗剂是全身性地(例如经静脉内)递送的。在一个实施例中,将另一治疗剂局部地递送到肿瘤环境。

[0751] 抗体可具有序列中的任一个或可以是布置5、5a中描述或方面1a中详细描述的抗体中的任一个。

[0752] 概念49.根据概念48的医药组合物,或包含如概念48中所限定的医药组合物的试剂盒,其中组合物是用于治疗和/或预防hPD-L1介导性病况或疾病,所述病况或疾病例如选自赘生性或非赘生性疾病慢性病毒感染和恶性肿瘤,如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤,如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病、弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[0753] 概念50.根据概念48或概念49的医药组合物以及,或根据概念49的试剂盒,所述试剂盒包含用于治疗和/或预防人体内的所述疾病或病况的标记或说明书;任选地其中标记或说明书包含营销授权编号(例如FDA或EMA授权编号);任选地其中试剂盒包含IV或注射装置,所述装置包含抗体或片段。

[0754] 概念51.一种调节患者体内的PD-1/PD-L1相互作用的方法,所述方法包含向所述患者给药有效量的如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段。

[0755] 在另一实施例中,提供一种调节患者体内的CD80/PD-L1相互作用的方法,所述方法包含向所述患者给药有效量的如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段。在另一实施例中,抗体或片段调节CD80/PD-L1相互作用,但并不调节PD-1/PD-L1相互作用。在另一实施例中,抗体或片段阻断CD80/PD-L1相互作用,但并不阻断PD-1/PD-L1相互作用。在另一实施

例中,抗体或片段抑制CD80/PD-L1相互作用,但并不抑制PD-1/PD-L1相互作用。

[0756] 概念52.一种抑制患者体内PD-L1活性的方法,所述方法包含向所述患者给药有效量的如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段。

[0757] 在一个实施例中,抗体或片段阻断或抑制PD-1结合于PD-L1。在一个实施例中,抗体或片段阻断或抑制CD80结合于PD-L1。

[0758] 概念53.一种治疗动物(例如人类)体内的增殖性疾病的方法,所述方法包含向所述患者给药有效量的如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段。

[0759] 增殖性疾病可以是如本文中其它地方所描述的任一种。

[0760] 概念54.一种检测样本中PD-L1表达的方法,所述方法包含使样本与如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段接触。

[0761] 概念55.一种方法,其包含使生物样本与如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段接触以形成具有样本中存在的PD-L1的复合物且测量生物样本中复合物的存在、缺失或含量。

[0762] 概念56.根据概念55的方法,其中在治疗之前检测PD-L1表达的存在、缺失和/或含量,且高水平的表面表达PD-L1指示成功的治疗。

[0763] 概念57.根据概念55的方法,其中在治疗期间检测PD-L1表达的存在、缺失和/或含量作为早期反应生物标记物。

[0764] 概念58.根据概念55或概念57的方法,其中在治疗期间或之后检测PD-L1表达的存在、缺失和/或含量来帮助确定以下中的一个或多个:治疗是否成功、治疗是否应持续和/或治疗是否应修改。

[0765] 概念59.根据概念55到58中任一个的方法,其中疗法包含利用任选地如概念1到40中任一个所限定的抗PD-L1抗体来治疗。

[0766] 概念60.一种用于监测疗法疗效的方法,所述方法包含在疗法之前和疗法期间或之后,检测患者体内的表面表达的PD-L1的表达,其中如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段用于检测表面表达的PD-L1的表达。

[0767] 概念61.根据概念60的方法,其中表面表达的PD-L1表达是在体内检测。

[0768] 概念62.根据概念60的方法,其中表面表达的PD-L1表达是在体外组织样本中检测。

[0769] 概念63.一种用于鉴别PD-L1的结合配偶体的方法,所述方法包含使用如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段来免疫沉淀包含PD-L1的完整蛋白复合物。

[0770] 概念64.一种诊断与改变PD-L1表达相关的人类受试者体内的疾病的方法,所述方法包含以下步骤:使来自人类受试者的生物样本与如概念1到40中所限定的抗体接触以在抗体与样本中存在的PD-L1之间形成复合物;以及检测复合物的量。

[0771] 概念65.一种核酸,其编码如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段的CDRH3。

[0772] 概念65a.还提供一种核酸,其编码如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段的CDRH2。

[0773] 概念65b.还提供一种核酸,其编码如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段的CDRH1。

[0774] 概念65c.还提供一种核酸,其编码如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段的

CDRL1。

[0775] 概念65d.还提供一种核酸，其编码如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段的CDRL2。

[0776] 概念65e.还提供一种核酸，其编码如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段的CDRL3。

[0777] 在一个实施例中，核酸是分离且纯化的核酸。

[0778] 概念66.一种核酸，其编码如概念1到40中任一个所限定的抗体或片段的V_H结构域和/或V_L结构域。

[0779] 本发明的V_H和V_L结构域核酸序列提供于序列表中。在一个实施例中，核酸序列至少70％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，核酸序列至少75％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，核酸序列至少95％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，核酸序列至少96％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，核酸序列至少97％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，核酸序列至少98％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，核酸序列至少99％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，核酸序列至少99.5％相同于特定Seq ID No。

[0780] 概念67.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:36和/或SEQ ID NO:46的序列的核苷酸序列。

[0781] 概念67a.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:16和/或SEQ ID NO:26的序列的核苷酸序列。

[0782] 概念67b.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:61和/或SEQ ID NO:71的序列的核苷酸序列。

[0783] 概念67c.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:81和/或SEQ ID NO:91的序列的核苷酸序列。

[0784] 概念67d.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:101和/或SEQ ID NO:111的序列的核苷酸序列。

[0785] 概念67e.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:121和/或SEQ ID NO:131的序列的核苷酸序列。

[0786] 概念67f.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:161和/或SEQ ID NO:171的序列的核苷酸序列。

[0787] 概念67g.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:181和/或SEQ ID NO:191的序列的核苷酸序列。

[0788] 概念67h.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:141和/或SEQ ID NO:151的序列的核苷酸序列。

[0789] 概念67i.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:247和/或SEQ ID NO:257的序列的核苷酸序列。

[0790] 概念67j.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:267和/或SEQ ID NO:277的序列的核苷酸序列。

[0791] 概念67k.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:287和/或SEQ ID NO:297的序列的核苷酸序列。

[0792] 概念67l.根据概念66的核酸，其包含至少80％相同于SEQ ID NO:352和/或SEQ ID

NO:362的序列的核苷酸序列。

[0793] 在一个实施例中,核酸序列至少70%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,核酸序列至少75%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,核酸序列至少95%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,核酸序列至少96%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,核酸序列至少97%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,核酸序列至少98%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,核酸序列至少99%相同于特定Seq ID No。在一个实施例中,核酸序列至少99.5%相同于特定Seq ID No。

[0794] 概念68.一种核酸,其编码如概念1到40中任一个所限定的抗体的重链或轻链。

[0795] 概念69.一种载体,其包含概念65到68中任一个的核酸;任选地其中载体是CHO或HEK293载体。

[0796] 概念70.一种宿主,其包含概念65到68中任一个的核酸或概念69的载体。

[0797] 3.免疫细胞因子

[0798] 本发明人已描述免疫细胞因子,其包含结合于免疫检查点抑制剂的抗体,如稠合到重链或轻链的N端或C端(例如重链或轻链,且具体来说轻链的C端)的PD-L1。免疫细胞因子包含细胞因子分子,其可以是IL-2或其变体(包括在N端处具有1到10个氨基酸删除的变体)。如上文所描述的抗体可用于本文中所描述的任何免疫细胞因子中。

[0799] 不受理论束缚,本发明的免疫细胞因子可提供以下有利特性中的一个或多个:

[0800] • 增益活性(借助于抗体Fab部分结合细胞因子的治疗活性)

[0801] • 改良肿瘤靶向

[0802] • 能够保持效应子功能,如CDC、ADCC和/或ADCP

[0803] • 减小脱靶影响

[0804] • 减小毒性(例如在稠合到免疫细胞因子的重链时,相较于自由细胞因子或细胞因子)

[0805] • 减小免疫原性

[0806] • 降低给药剂量/频率,具体来说由于相较于重链融合等效物而改良轻链细胞因子融合体的半衰期

[0807] • 用于阻断PD-L1的配体中的仅一个的特异性(例如,阻断CD80/PD-L1相互作用,而非PD-1/PD-L1相互作用)

[0808] • 可溶性

[0809] • 稳定性

[0810] • 易于调配

[0811] • 给药频率和/或给药途径

[0812] • 可制造性(例如,表达、易于纯化、异构体)

[0813] 1D05 ICK包含Seq ID No:299的重链氨基酸序列和Seq ID No:300的轻链氨基酸序列。轻链包含在重链处融合到全长、野生型人类IL-2细胞因子的V_L结构域(包含上文描述的抗体1D05的CDR和V_L序列)。其不含连接肽。重链包含稠合到禁用IgG恒定区(Seq ID No:205)的V_H结构域(包含上文描述的抗体1D05的CDR和V_H序列)。

[0814] 1D05 D5-9 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包

含在C端处直接地稠合到IL-2D5-9(Seq ID No:303)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0815] 1D05 D1-9 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D1-9(Seq ID No:304)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0816] 1D05 D5-7 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D5-7(Seq ID No:305)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0817] 1D05 D1 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D1(Seq ID No:306)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0818] 1D05 D1-2 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D1-2(Seq ID No:307)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0819] 1D05 D1-3 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D1-3(Seq ID No:308)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0820] 1D05 D1-4 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D1-4(Seq ID No:309)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0821] 1D05 D1-5 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D1-5(Seq ID No:310)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0822] 1D05 D1-6 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D1-6(Seq ID No:311)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0823] 1D05 D1-7 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D1-7(Seq ID No:312)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0824] 1D05 D1-8 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区

的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D1-8(Seq ID No:313)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0825] 1D05 D9 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D9(Seq ID No:314)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0826] 1D05 D9-8 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D9-8(Seq ID No:315)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0827] 1D05 D9-7 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D9-7(Seq ID No:316)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0828] 1D05 D9-6 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D9-6(Seq ID No:317)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0829] 1D05 D9-4 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D9-4(Seq ID No:318)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0830] 1D05 D9-3 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D9-3(Seq ID No:319)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0831] 1D05 D9-2 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D9-2(Seq ID No:320)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0832] 1D05 D2-6 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D2-6(Seq ID No:321)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0833] 1D05 D3-7 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D3-7(Seq ID No:322)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0834] 1D05 D4-8 ICK包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的重链(包含Seq ID No:33的V_H区氨基酸序列(包含如上文所描述的1D05的CDR))。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D4-8(Seq ID No:323)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0835] 在上文的ICK构筑体中的任一个中,IL-2结合部分可以是变体IL-2,具体来说具有R38A突变(如被描述为SEQ ID NO:517的变体IL-2的氨基酸21-133中所述)或R38Q突变(如被描述为SEQ ID NO:518的变体IL-2的氨基酸21-133中所述)的IL-2。

[0836] 在上文的ICK构筑体中的任一个中,1D05抗体的V_H区可与突变1D05-重链突变体1(Seq ID No:47)、突变1D05重链突变体2(Seq ID No:48)、突变1D05重链突变体3(Seq ID No:49)或突变1D05-重链突变体4(Seq ID No:342)的V_H区互换。1D05的优选突变重链V_H区是突变1D05-重链突变体4(Seq ID No:342)。

[0837] 因此,某些ICK构筑体包含:

[0838] 突变1D05-重链突变体4D5-9 ICK,其包含重链,所述重链包含稠合到具有Seq ID No:205的氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的Seq ID No:342的V_H区氨基酸序列(包含如本文所描述的突变1D05-重链突变体4的CDR)。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D5-9(Seq IDNo:303)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0839] 突变1D05-重链突变体4D1-9 ICK,其包含重链,所述重链包含稠合到具有Seq ID No:205氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的Seq ID No:342的V_H区氨基酸序列(包含如本文所描述的突变1D05-重链突变体4的CDR)。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D1-9(Seq ID No:304)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0840] 突变1D05-重链突变体4D1-8 ICK,其包含重链,所述重链包含稠合到具有Seq ID No:205氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的Seq ID No:342的V_H区氨基酸序列(包含如本文所描述的突变1D05-重链突变体4的CDR)。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D1-8(Seq ID No:313)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0841] 突变1D05-重链突变体4D9-7 ICK,其包含重链,所述重链包含稠合到具有Seq ID No:205氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的Seq ID No:342的V_H区氨基酸序列(包含如本文所描述的突变1D05-重链突变体4的CDR)。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D9-7(Seq ID No:316)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0842] 突变1D05-重链突变体4D9-2 ICK,其包含重链,所述重链包含稠合到具有Seq ID No:205氨基酸序列的禁用IgG1恒定区的Seq ID No:342的V_H区氨基酸序列(包含如本文所描述的突变1D05-重链突变体4的CDR)。轻链包含在C端处直接地稠合到IL-2D9-2(Seq ID No:320)的Seq ID No:43的V_L氨基酸序列(包含如上文所描述1D05的CDR),其直接地稠合到hIL-2的氨基酸21到133(Seq ID No:324)。

[0843] 在上文ICK构筑体中的任一个中,1D05抗体的V_L区可与突变1D05-轻链突变体1(Seq ID No:50)、突变1D05-轻链突变体2(Seq ID No:51)或突变1D05-轻链突变体3(Seq

ID No:298)的V_L区互换。

[0844] 在上文ICK构筑体中的任一个中,1D05抗体的V_H和V_L区两者可与本文中所描述的其它抗体中的任一个的V_H和V_L区两者互换,即84G09、411B08、411C04、411D07、385F01、413D08、386H03、389A03、413G05、413F09和414B06。

[0845] 在上文ICK构筑体中的任一个中,Seq ID No:205的重链恒定区可与Seq ID No:193、195、197、199、203、205、340、524、526、528、530、532或534的重链恒定区中的任一个互换。

[0846] 免疫细胞因子可描述于下文语句或方面中。除非另外显而易见,否则上文描述的概念中的任一个的特征将加以必要修正应用到下文中的方面中的任一个。

[0847] 方面1.一种免疫细胞因子,其包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中重链在N端到C端方向上包含:

[0848] a)V_H结构域,其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3;和

[0849] b)重链恒定区;

[0850] 且其中轻链在N端到C端方向上包含:

[0851] c)V_L结构域,其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3;

[0852] d)轻链恒定区(C_L);

[0853] e)任选地,连接子(L);和

[0854] f)IL-2细胞因子;

[0855] 其中V_H结构域和V_L结构域包含抗原结合位点,所述抗原结合位点特异性结合于如由Seq ID No:1所限定的hPD-L1,并且与抗体1D05竞争结合于所述hPD-L1;且

[0856] 其中所述免疫细胞因子包含V_H结构域,所述V_H结构域包含CDRH3,所述CDRH3包含基元X_1GSGX_2YGX_3X_4FD,其中X_1、X_2和X_3独立地是任何氨基酸,且X_4存在或不存在,并且如果存在可以是任何氨基酸。

[0857] 在本文中所描述的方面中,可根据所属领域的技术人员已知的任一方法来确定CDR序列,如使用卡巴特方法、IMGT方法或科西亚(Chothia)方法,所述方法中的每一个更详细地描述于本文中。在一个实施例中,CDR区是人类CDR区。

[0858] 除了CDR区外,V_H和/或V_L结构域可进一步包含构架区,如FW1、FW2和FW3。V_H和/或V_L结构域可属于本文中所描述的任一起源,且可以是例如全人类、人类化、鼠类或骆驼科。在一个实施例中,V_H和/或V_L结构域是人类V_H和/或V_L结构域。CDR可具有非人类起源(例如小鼠起源)且被移植到人类构架区上。在另一实施例中,CDR是合成的。

[0859] 在另一实施例中,V_H区可选自以下组成的组:抗体可变结构域(例如V_L或V_H、抗体单一可变结构域(结构域抗体或dAb)、骆驼科V_{HH}抗体单一可变结构域、鲨鱼免疫球蛋白单一可变结构域(NARV)、Nanobody™或骆驼科(camelised)V_H单一可变结构域);T细胞受体结合结构域;免疫球蛋白超家族结构域;无颌类可变淋巴细胞受体;纤维结合蛋白结构域(例如Adnectin™);抗体恒定域(例如CH_3结构域,例如Fcab™的CH_2和/或CH_3),其中恒定域不是功能性CH_1结构域;scFv;(scFv)2;sc双功能抗体;scFab;来源于选自CTLA-4(Evibody™)的架构的centyrin和表位结合结构域;脂质运载蛋白结构域;蛋白A,如蛋白A的Z结构域(例如Affibody™或SpA);A结构域(例如Avimer™或Maxibody™);热休克蛋白(例如和来源于GroEI和GroES的表位结合结构域);传递蛋白结构域(例如,反抗体);锚蛋白重复蛋白(例如

DARPin™)；肽适体；C型凝集素结构域(例如Tetranectin™)；人类γ-晶状体球蛋白或人类泛素(人泛素)；PDZ结构域；蝎毒素；和人类蛋白酶抑制剂的库尼茨型结构域。

[0860] 恒定区包含选自CH_1、CH_2、CH_3和CH_4的至少两个重链恒定区结构域。在一个实施例中，恒定区包含(或由以下组成：)CH_1结构域和CH_2结构域。在一个实施例中，恒定区包含(或由以下组成：)CH_1结构域、铰链区和CH_2结构域。在一个实施例中，恒定区包含(或由以下组成：)CH_1结构域和CH_3结构域和任选地铰链区。在一个实施例中，恒定区包含(或由以下组成：)CH_1结构域和CH_4结构域和任选地铰链区。在一个实施例中，恒定区包含(或由以下组成：)CH_1结构域、CH_2结构域和CH_3结构域和任选地铰链区。在一个实施例中，恒定区包含(或由以下组成：)CH_1结构域、CH_2结构域和CH_4结构域和任选地铰链区。在一个实施例中，恒定区包含(或由以下组成：)CH_1结构域、CH_3结构域和CH_4结构域和任选地铰链区。在一个实施例中，恒定区包含(或由以下组成：)完整恒定区。

[0861] 恒定区可属于本文中所描述的任一同型，例如IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。在一个实施例中，恒定区属于本文中所描述的任一起源，且可以是例如人类、鼠类或骆驼科。在一个实施例中，恒定区是(完整)人类恒定区。在一个实施例中，恒定区是人类IgG恒定区。在一个实施例中，恒定区是(完整)人类IgG1恒定区。在一个实施例中，恒定区是效应子无效(完整)人类IgG1恒定区。在一个实施例中，恒定区具有CDC和/或ADCC和/或ADCP活性。在一个实施例中，恒定区经工程改造以增强CDC和/或ADCC和/或ADCP活性。恒定区可以是上文概念30到32中所描述的恒定区中的任一种。

[0862] 轻链恒定区可以是κ或λ轻链恒定区。轻链恒定区可如上文概念28中所述。

[0863] IL-2细胞因子是将IL-2活性赋予中等亲和性IL-2受体(αβ)和高亲和性IL-2受体(αβγ)中的一个或两个上的细胞因子分子。IL-2细胞因子包括变体IL-2细胞因子。IL-2细胞因子可以属于人类起源或非人类起源，例如非人类哺乳动物，包括(但不限于)灵长类动物(例如猴，如恒河猕猴或食蟹猕猴)、啮齿动物(如小鼠、大鼠和天竺鼠)、农畜(如牛、绵羊、猪、山羊、马、鸡、火鸡、鸭和鹅)和家养哺乳动物(如狗和猫)。在一个实施例中，IL-2细胞因子是人类IL-2细胞因子。

[0864] 如本文中所使用，“变体IL-2细胞因子”是自N端序列删除至多10个氨基酸，以及在IL-2细胞因子的其它地方至多5个氨基酸取代、删除或添加的细胞因子。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成：)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个或前10个氨基酸内)的至多10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多5个(例如1、2、3、4或5个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成：)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前15个氨基酸内)的至多10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多5个(例如1、2、3、4或5个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成：)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前10个氨基酸内)的至多10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多5个(例如1、2、3、4或5个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成：)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包

含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个或前10个氨基酸内)的至多10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸取代。在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的至多2个(例如1或2个)氨基酸取代。在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的1个氨基酸取代。

[0865] 在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多9个(例如1、2、3、4、5、6、7、8或9个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸取代。在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多9个(例如1、2、3、4、5、6、7、8或9个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸取代。在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多9个(例如1、2、3、4、5、6、7、8或9个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的至多2个(例如1或2个)氨基酸取代。在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多9个(例如1、2、3、4、5、6、7、8或9个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的一个氨基酸取代。

[0866] 在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多8个(例如1、2、3、4、5、6、7或8个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸取代。在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多8个(例如1、2、3、4、5、6、7或8个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸取代。在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多8个(例如1、2、3、4、5、6、7或8个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的至多2个(例如1或2个)氨基酸取代。在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多8个(例如1、2、3、4、5、6、7或8个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的一个氨基酸取代。

[0867] 在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多7个(例如1、2、3、4、5、6或7个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸取代。在一个实施例中,变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多7个(例如1、2、3、4、5、6或7个)氨基酸删除,以及IL-2细胞因子中其它地方的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸取代。在

一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多7个(例如1、2、3、4、5、6或7个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多2个(例如1或2个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多7个(例如1、2、3、4、5、6或7个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的一个氨基酸取代。

[0868] 在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如，所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多6个(例如1、2、3、4、5或6个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如，所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多6个(例如1、2、3、4、5或6个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如，所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多6个(例如1、2、3、4、5或6个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多2个(例如1或2个)氨基酸取代。

[0869] 在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多5个(例如1、2、3、4或5个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多5个(例如1、2、3、4或5个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多5个(例如1、2、3、4或5个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如，所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多6个(例如1、2、3、4、5或6个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的一个氨基酸取代。

[0870] 在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多2个(例如1或2个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的一个氨基酸取代。

[0871] 在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多2个(例如1或2个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的一个氨基酸取代。

[0872] 在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的1或2个氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多4个(例如1、2、3或4个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的1或2个氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多3个(例如1、2或3个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的1或2个氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的至多2个(例如1或2个)氨基酸取代。在一个实施例中，变体IL-2细胞因子包含(或由以下组成:)自N端序列(例如所讨论的野生型IL-2序列的前20个、或前15个、或前10个氨基酸内)的1或2个氨基酸删除，以及IL-2细胞因子中其它地方的一个氨基酸取代。

[0873] IL-2细胞因子中其它地方的取代进一步限定于下文的方面44中。

[0874] 特定IL-2细胞因子和变体IL-2细胞因子进一步限定于下文的方面40到45中。

[0875] 人类IL-2的α链的氨基酸序列提供于Seq ID No:327中。人类IL-2的β链的氨基酸序列提供于Seq ID No:328中。人类IL-2的γ链的氨基酸序列提供于Seq ID No:239中。

[0876] 在本文中的方面或概念中任一个中，免疫细胞因子或抗PDL1抗体或片段可具有至少4小时、5小时、6小时、7小时或8小时的半衰期。在另一实施例中，本文提供的免疫细胞因子或抗PD-L1抗体或片段中的任一个的半衰期是至少9小时、或至少10小时、或至少11小时、或至少12小时。在另一实施例中，本文提供的免疫细胞因子或抗PD-L1抗体或片段中的任一个的半衰期是至少13小时、或至少14小时、或至少15小时、或至少16小时。在另一实施例中，本文提供的免疫细胞因子或抗PD-L1抗体或片段中的任一个的半衰期是至少17小时、或至少18小时、或至少19小时、或至少20小时。在另一实施例中，本文提供的免疫细胞因子或抗PD-L1抗体或片段中的任一个的半衰期是至少21小时、或至少22小时、或至少23小时、或至少24小时。在另一实施例中，本文提供的免疫细胞因子或抗PD-L1抗体或片段中的任一个的半衰期是至少25小时、或至少26小时、或至少27小时、或至少30小时。在另一实施例中，本文提供的免疫细胞因子或抗PD-L1抗体或片段中的任一个的半衰期是至少32小时、或至少34小时、或至少36小时、或至少40小时。在一个实施例中，在小鼠模型(例如人类PD-L1敲入小

鼠，例如如下文实例22中描述，或异种移植有人类T细胞的免疫功能不全小鼠）中测定半衰期。在另一实施例中，在食蟹猕猴的单个剂量研究中（例如如下文实例18或实例23中所述）测定半衰期。在另一实施例中，在食蟹猕猴的延长单次剂量研究中（例如，如下文实例19或实例26中所述）测定半衰期。

[0877] 方面1a.一种免疫细胞因子，其包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链，其中重链在N端到C端方向上包含：

[0878] a）V_H结构域，其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3；和

[0879] b）重链恒定区；

[0880] 且其中轻链在N端到C端方向上包含：

[0881] c）V_L结构域，其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3；

[0882] d）轻链恒定区（C_L）；

[0883] e）任选地，连接子（L）；和

[0884] f）IL-2细胞因子；

[0885] 其中V_H结构域和V_L结构域包含特异性结合于抗原的抗原结合位点，所述抗原选自：免疫检查点抑制剂（如PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3和VISTA，例如TIGIT、TIM-3和LAG-3）、免疫调节剂（如BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11和CD155，例如GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM和CSF1R）和免疫活化剂（如CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如抗CXCR3激动活性）、CD27、CD3和ICOS（例如抗ICOS激动活性），例如，ICOS、CD137、GITR和OX40）。

[0886] 在另一实施例中，抗原结合位点特异性结合于抗原，所述抗原选自：免疫检查点抑制剂（如PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3和VISTA，例如TIGIT、TIM-3和LAG-3）、免疫调节剂（如BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10和CD155，例如GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM和CSF1R）和免疫活化剂（如CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如抗CXCR3激动活性）、CD3和ICOS（例如抗ICOS激动活性），例如，ICOS、CD137、GITR和OX40）

[0887] 方面1的实施例中的任一个将加以必要修正应用到方面1a。方面2到54的特征或实施例中的任一个将加以必要修正应用到方面1a。概念1到70的抗体或其它实施例或特征的特征中的任一个将加以必要修正应用到方面1a。

[0888] 在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合PD-L1，例如hPD-L1。在一个实施例中，PD-L1抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3，或V_H、或V_L或V_H和V_L区：选自阿特珠单抗/MPDL3280A（罗氏）、阿维单抗/MSB0010718C（默克公司）、BMS-936559/MDX-1105（BMS）、度伐单抗/Medi4736（医学免疫）、KN-035、CA-170、FAZ-053M7824、ABBV-368、LY-3300054、GNS-1480、YW243.55.S70、REGN3504中的抗PD-L1抗体中的任一个；和WO2017/034916、WO2017/020291、WO2017/020858、WO2017/020801、WO2016/111645、WO2016/050721、WO2016/197367、WO2016/061142、WO2016/149201、WO2016/000619、WO2016/160792、WO2016/022630、WO2016/007235、WO2015/179654、WO2015/173267、WO2015/181342、WO2015/109124、WO2015/195163、WO2015/112805、WO2015/061668、WO2014/159562、WO2014/165082、WO2014/100079、WO2014/055897、WO2013/181634、WO2013/173223、WO2013/079174、WO2012/145493、WO2011/066389、WO2010/077634、WO2010/036959、WO2010/089411或

WO2007/005874中所公开的PD-L1抗体中的任一个，其抗体和序列以引用的方式并入本文中。

[0889] 在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合ICOS，例如hICOS。在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合ICOS，例如hICOS，且是对于ICOS，例如hICOS的激动剂。在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合ICOS，例如hICOS，且是对于ICOS，例如hICOS的拮抗剂。在一个实施例中，ICOS抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3，或V_H、或V_L或V_H和V_L区：来自下文布置5和布置5a中描述的抗ICOS抗体中的任一个和语句1到102和语句1a到21a中描述的抗ICOS抗体中的任一个。

[0890] 在以下实施例中的任一个中，特定抗原结合位点特异性结合于人类靶标。在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合免疫检查点抑制剂。在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合选自PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3和VISTA的免疫检查点抑制剂。在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合选自TIGIT、CTLA-4、TIM-3和LAG-3的免疫检查点抑制剂。

[0891] 在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合PD-1，例如人类PD-1。在一个实施例中，PD-1抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3，或V_H、或V_L或V_H和$_{VL}$区：派立珠单抗(pembrolizumab)(Keytruda®/MK-3475)、纳武单抗(Opdivo®/BMS-936558/MDX-1106)、MEDI-0680/AMP514、PDR001、拉立珠单抗(Lambrolizumab)、BMS-936558、REGN2810、BGB-A317、BGB-108、PDR-001、SHR-1210、JS-001、JNJ-63723283、AGEN-2034、PF-06801591、杰诺单抗(genolimzumab)、MGA-012、IBI-308、BCD-100、TSR-042ANA011、AUNP-12、KD033、MCLA-134、mDX400、muDX400、STI-A1110、AB011、244C8、388D4、XCE853或匹立珠单抗(pidilizumab)/CT-011；或WO2015/112800和US2015/0203579(包括表1到3中的抗体)、US9,394,365、US5,897,862和US7,488,802、WO2017/087599(包括抗体SSI-361和SHB-617)、WO2017/079112、WO2017/071625(包括保藏号C2015132、杂交瘤LT004和抗体6F5/6F5(Re)、6F5H1 L1和6F5 H2L2)、WO2017/058859(包括PD1AB-1到PD1AB-6)、WO2017/058115(包括67D9、c67D9和hu67D9)、WO2017/055547(包括12819.15384、12748.15381、12748.16124、12865.15377、12892.15378、12796.15376、12777.15382、12760.15375和13112.15380)、WO2017/040790(包括AGEN2033w、AGEN2034w、AGEN2046w、AGEN2047w、AGEN2001w和AGEN2002w)、WO2017/025051和WO2017/024515(包括1.7.3hAb、1.49.9hAb、1.103.11hAb、1.103.11-v2 hAb、1.139.15hAb和1.153.7hAb)、WO2017/025016和WO2017/024465(包括抗体A到抗体I)、WO2017/020858和WO2017/020291(包括1.4.1、1.14.4、1.20.15和1.46.11)、WO2017/019896和WO2015/112900和US2015/0210769(包括BAP049-hum01到BAP049-hum16和BAP049-克隆-A到BAP049-克隆-E)、WO2017/019846(包括PD-1mAb 1到PD-1mAb 15)、WO2017/016497(包括MHC723、MHC724、MHC725、MHC728、MHC729、m136-M13、m136-M19、m245-M3、m245-M5和m136-M14)、WO2016/201051(包括抗体EH12.2H7、抗体hPD-1mAb2、抗体hPD-1mAb7、抗体hPD-1mAb9、抗体hPD-1mAb15或选自表1的抗PD-1抗体)、WO2016/197497(包括DFPD1-1到DFPD1-13)、WO2016/197367(包括2.74.15和2.74.15.hAb4到2.74.15.hAb8)、WO2016/196173(包括表5a和图1-5中的抗体)、WO2016/127179(包括R3A1、R3A2、R4B3和R3D6)、WO2016/077397(包括实例9的表1中描述的抗体)、WO2016/106159(包括实例2的表3中的鼠类抗体和实例3的表7、8和9中的人类化抗体)、WO2016/092419(包括C1、C2、C3、EH12.1、mAb7-G4、mAb15-G4、mAb-AAA、mAb15-AAA)、WO2016/068801(包括克隆

A3和其变体和图1到4中描述的其它抗体)、WO2016/014688(包括10D1、4C10、7D3、13F1、15H5、14A6、22A5、6E1、5A8、7A4和7A4D和实例9/10的人类化抗体)、WO2016/015685(包括10F8、BA08-1、BA-08-2和15H6)、WO2015/091911和WO2015/091910(包括实例2、3和4中的抗犬PD-1抗体)、WO2015/091914(包括表3中的抗犬PD-1抗体)、WO2015/085847(包括mAb005、H005-1到H005-4)、WO2015/058573(包括cAB7)、WO2015/036394(包括LOPD180)、WO2015/035606(包括实例2的表1、实例7的表14、15和16和实例11的表20、21和22中的抗体)、WO2014/194302(包括GA2、RG1B3、RG1H10、RG2A7、RG2H10、SH-A4、RG4A6、GA1、GB1、GB6、GH1、A2、C7、H7、SH-A4、SH-A9、RG1H11和RG6B)、WO2014/179664(包括9A2、10B11、6E9、APE1922、APE1923、APE1924、APE1950、APE1963和APE2058)、WO2014/206107(包括克隆1、10、11、55、64、38、39、41和48)、WO2012/135408(包括h409A11、h409A16和h409A17)、WO2012/145493(包括抗体1E3、1E8、1H3和h1H3 Var 1到h1H3 Var 14)、WO2011/110621(包括图1到11中所公开的抗体949和修饰版本)、WO2011/110604(包括图3到11中所公开的抗体948和修饰版本)、WO2010/089411(包括CNCM保藏号1-4122、1-4080或1-4081)、WO2010/036959(包括实例1的表1中的抗体)、WO2010/029435和WO2010/029434(包括克隆2、10和19)、WO2008/156712(包括hPD-1.08A、hPD-1.09A、h409A11、h409A16和h409A17和实例2、表H、实例4和表IV中描述的抗体)、WO2006/121168(包括克隆17D8、4H1、5C4、4A11、7D3、5F4和2D3)、WO2004/004771或WO2004/056875(包括PD1-17、PD1-28、PD1-33、PD1-35、PD1-F2和表1中描述的Abs)中描述的抗PD-1抗体中的任一个;抗PD-1抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0892] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CTLA-4,例如hCTLA-4。在一个实施例中,CTLA-4抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:伊派利单抗(ipilimumab)(MDX-010、CAS第477202-00-9号)、曲美单抗(tremelimumab)(替西木单抗(ticilimumab)/CP-675,206)、抗体克隆2F1、克隆1F4(亚诺法公司(Abnova Corporation))、克隆9H10(EMD密理博公司(EMD Millipore))、克隆BNU3(GeneTex)、克隆1E2、克隆AS32(寿命生物科学(Lifespan Biosciences))、克隆A3.4H2.H12(Acris抗体)、克隆060(北京义翘神州生物科技有限公司(Sino Biological))、克隆BU5G3(创意诊断学(Creative Diagnostics))、克隆MIH8(MBL国际(MBL International))、克隆A3.6B10.G1或克隆L3D10(博莱德(BioLegend));或WO2017/087588(图2中所公开的ISV)、WO2017/084078(克隆C2、C4、C10、C11、C12和C13,和图4-7)、WO2016/196237(包括AGEN1884w、AGEN2041w、图19A、19B和表1-6中的序列)、WO2016/130986和WO2016/130898(包括E8、F7和表4中描述的Ab)、WO2016/015675(包括杂交瘤LT001和抗体8D2、8D2H1L1、8D2H2L2、8D2H3L3、8D2H2L15和8D2H2L17)、WO2012/120125(包括3B10、8H5和实例1、2、3和5中鉴别的Ab)、WO2010/097597(包括公开的JMW-3B3和变体和片段)、WO2009/100140(包括10D1、1H5、3A4、6C10和图1到6中描述的抗体)、WO2007/008463和WO2006/101692和WO2006/101691和WO2006/048749和WO2005/09238(包括4.1.1、4.8.1、4.10.2、4.13.1、4.14.3、6.1.1、11.2.1、11.6.1、11.7.1、12.3.1.1、12.9.1.1和10D1)、WO2006/096491(包括ATCC保藏号11.2.1 11.2.1.4PTA-5169和4.1.1 4.1.1.1PTA-5166)、WO2006/066568(包括TGN2122.C、TGN2422.C、4.8H10H5和4.3F6B5和表3到14中描述的抗体)、WO2006/029219(包括L3D10、L1B11、K4G4、KM10和YL2)、WO2004/029069(包括ATCC保藏号PTA-4537)、WO01/54732(包括抗体25、26、27、29、33、34、35、36和38)、WO01/14424(包括3A4、9A5、2E2、2E7、

4B6、4E10、5C4、5G1、11E8和11G1和实例3和4以及表3中鉴别的抗体)和WO00/37504(包括3.1.1、4.1.1、4.8.1、4.10.2、4.13.1、4.14.3、6.1.1、11.2.1、11.6.1、11.7.1、12.3.1.1和12.9.1.1)中描述的抗CTLA-4抗体中的任一个;抗CTLA-4抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0893] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合TIGIT,例如人类TIGIT。在一个实施例中,TIGIT抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:RG-6058(MTIG-7192A);或WO2017/053748(包括1A4、1D3、4A3、10A7、4.1D3.Q1E、h10A7.K4G3、4.1D3和实例1和2中描述的其它抗体)、WO2017/037707(包括VSIG9#1和258-csl#4)、WO2017/030823(包括14D7、26B10和实例3中的人类化版本)、WO2016/191643(包括313R11、313R12、313R14、313R19、313R20、ATCC PTA-122180和ATCC PTA-122181)、WO2016/106302(包括14B2、13E6、6F9、11G11、10C9、16F6、11C9、27A9、10D7、20G6、24E8、24G1、27F1、15A6、4E4、13D1、9B11、10B8、22G2、19H2、8C8、17G4、25E7、26D8和16A8)、WO2016/028656(包括14A6、28H5或31C6和来自实例6的人类化版本)和WO2009/126688(US2013/0251720,包括10A7和1F4)中描述的抗TIGIT抗体中的任一个;抗TIGIT抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0894] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合TIM-3,例如人类TIM-3。在一个实施例中,TIM-3抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:F38-2E2(博莱德)、克隆2E2(默克公司密理博公司)、克隆6B6E2、克隆024(北京义翘神州生物科技有限公司)、克隆344801(安迪生物公司(R&DSystems))、克隆E-18、克隆H-191(圣克鲁兹生物技术(Santa Cruz Biotechnology))或克隆13A224(美国生物(United States Biological))、TSR-022(Tesaro公司);或WO2017/079115(包括表30-38中列出的抗TIM3抗体)、WO2017/055404(包括PD1TIM3-0389、PD1TIM3-0168、PD1TIM3-0166、TIM3-0038、TIM3-0018、TIM3-0028、TIM3-0438-表C)、WO2017/031242(表10)、WO2016/179194(包括图1b中的抗体,包括mAb F38-2E2和2E2)、WO2016/171722(包括344823和来自杂交瘤7D11、10G12、11G8、8B.2C12和25F.1D6的抗体)、WO2016/161270(包括APE5137和ＡＰＥ5121)、WO2016/111947(包括mAb5、mAb13、mAb15、mAb17、mAb21、mAb22、mAb26、mAb27、mAb48、mAb58和mAb91)、WO2016/071448(包括TIM3-0016、TIM3-0018、TIM3-0021、TIM3-0022、TIM3-0026、TIM3-0028、TIM3-0030、TIM3-0033、TIM3-0038、TIM3-0433、TIM3-0434、TIM3-0438和TIM3-0443)、WO2016/068802(包括1B9、1H9、1H10、2C7、2F4、2G6、1D9、1F4和2C8-图1、2和3)、WO2016/068803(包括A3、B10、G6、G7、G9、A11和A11_gl-图1、2和3)、WO2015/117002(包括ABTIM3、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum12、ABTIM-hum01、ABTIM-hum04、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum11和表9中列出的抗体)、WO2015/048312(包括5D12)、WO2014/022332(包括2C12)、WO2013/006490(包括表1中的抗体)、WO2011/155607(包括512、644、4545、4177、8213、344823和34823)、WO2003/063792(包括抗体8B.2C12和25F.1D6)、WO2017/019897(包括表1-4中所公开的抗体分子,包括ABTIM3、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum22和ABTIM3-hum23)、WO2016/079050和WO2016/079050(包括Tim3_0022、Tim3_0016、Tim3_0018、Tim3_00122、Tim3_0022、Tim3_0021、Tim3_0028、Tim3_0026、Tim3_0033、Tim3_0038、Tim3_0030、1.7.E10、F38-2EL和27-12E12)中描述的抗TIM-3抗体中的任一个;

抗TIM-3抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0895] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合LAG-3,例如人类LAG-3。在一个实施例中,LAG-3抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:抗体克隆17B4(恩佐生命科学(Enzo Life Sciences))、或克隆333210(安迪生物公司)、或克隆14L676(美国生物)、或C9B7W(PharMingen公司)、或11E、或IMO321、或mAb C9B7W(BioXcell公司);或WO95/30750、WO2004/078928、WO2008/132601(包括IMP731 Lag-3 Ab、IMP321、A9H12 Lag-3mAb和31G11)、WO2010/019570(包括25F7、26H10、25E3、8B7、11F2和17E5)、WO2014/140180(包括H5L7、H5L7BW、IMP731和表3和表7中的抗体)、WO2014/179664(包括APE03109)、WO2014/008218(包括Lag3.1、Lag3.5、Lag3.6、Lag3.7和Lag3.8)、WO2015/042246、WO2015/116539(包括BMS-986016)、WO2015/138920(包括BAP050-hum01到BAP050-hum20、huBAP050(Ser)、BAP050-hum01-Ser到BAP050-hum20-Ser、BAP050-克隆-F、BAP050-克隆-G、BAP050-克隆-H、BAP050-克隆-I、BAP050-克隆-J、BAP050和BAP050-chi)、WO2015/198312、WO2016/028672(包括Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8和Ab9)、WO2016/126858、WO2016/200782(包括LAG-3mAb1到LAG-3mAb6)、WO2017/015560(包括L32D10、L3E3、L3C5、L35D4、L35G6、L33H11、L32A9、L32A4、L3A1和表3中列出的抗体)、WO2017/062888(包括mAb1、H4H15477P、H4H15483P、H4H15484P、H4H15491、H4H17823P、H4H17826P2、H4H17828P2、H4sH15460P、H4sH15462P、H4sH15463P、H4sH15464P、H4sH15466P、H4sH15467P、H4sH15470P、H4sH15475P、H4sH15479P、H4sH15480P、H4sH15482P、H4sH15488P、H4sH15496P2、H4sH15498P2、H4sH15505P2、H4sH15518P2、H4sH15523P2、H4sH15530P2、H4sH15555P2、H4sH15558P2、H4sH15567P2和H4H17819P)、WO2017/019894、WO2017/037203(包括8E2、13E2、34F4、17B4和IMP761)、WO2017/087589(包括11B09)或WO2017/087901中描述的抗LAG-3抗体中的任一个;抗LAG-3抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0896] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合VISTA,例如人类VISTA。在一个实施例中,VISTA抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:WO2016/207717和WO2015/097536(包括VSTB50、VSTB53、VSTB60、VSTB95、VSTB112、VSTB116、VSTB174、VSTB175、VSTB149、VSTB140和表1A和实例7和8中的抗体)和WO2014/190356(包括克隆2D3和18C3)中描述的抗VISTA抗体中的任一个;抗VISTA抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0897] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合免疫调节剂。在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合免疫调节剂,所述免疫调节剂选自BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11和CD155,或选自BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10和CD155。在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合免疫调节剂,所述免疫调节剂选自GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM和CSF1R。

[0898] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合GARP,例如人类GARP。在一个实施例中,GARP抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:G14D9、Plato-1、272、G6、50G10或7B11;或WO2007/113301和WO2015/015003(包括MHGARP8、LHG-10、LHG-10-D、LHG-10.3-D、LHG-10.4-D、LHG-10.5-D、LHG-10.6-D、LHG-10.3、LHG-10.4、LHG-10.5、LHG-10.6、27Ｅ10、MHGARP1、MHGARP2、MHGARP3、MHGARP4、MHGARP5、

MHGARP6、MHGARP7和MHGARP9)、WO2017/051888(包括110F、105F、c151D、c198D、h198D、h151D、h151D-H1L1和h198D-H3L4)中描述的抗GARP抗体中的任一个;抗GARP抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0899] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合SIRPα,例如人类SIRPα。在一个实施例中,SIRPα抗原结合位点包含以下的:CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:ED9(赛默飞世尔(ThermoFisher))、或602411(诺伍斯生物制剂公司(Novus Biologicals));或WO97/48723、WO00/24869(包括10C4)、WO00/66159(包括ED9和ED17)、WO01/40307、WO02/092784(包括SE5A5、SE7C2和SE12C3)、WO2004/108923(包括SE12C3和2F34)、WO2009/046541(包括P84)、WO2011/076781、WO2012/172521、WO2012/040207(包括SE5A5和小鼠P84)、WO2013/056352(包括29-AM4-5、Ab AM4-5、AM5-1、AM5-3、AM5-5、AM5-6、SIRPalpha-AM3-35、AM4-1、SIRP29-AM3-35、SIRP29-AM4-5、SIRP29-AM4-1、29-AM2-2、29-AM4-4、29-AM4-1、29-AM4-5、29-AM3-35和SIRP29-AM3-63)、WO2016/063233、WO2016/205042(包括P362)或WO2015/138600(包括KWAR23)中描述的抗SIRPα抗体中的任一个;抗SIRPα抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0900] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CXCR4,例如人类CXCR4。在一个实施例中,CXCR4抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:乌洛普单抗(ulocuplumab)/BMS-936564、克隆44717.111或PF-06747143;或WO97/49424(包括MAB12G5)、WO99/50461、WO01/42308、WO03/066830和WO2003/066830(包括Ab124和Ab125)、WO2004/059285(包括ALX40-4C)、WO2006/089141(包括mAb 2N、6R、18、19、20、33和48)、WO2007/005605、WO2008/142303(包括MAB170、MAB171、MAB173和MAB172)、WO2008/060367和WO2013/071068和WO2015/015401(包括BMS-936564/MDX-1338)、WO2009/140124(包括抗体I、II、III、IV和V)、WO2009/117706(包括701、708、716、717、718和4G10)、WO2011/161266(包括4CXCR100、4CXCR103、4CXCR104、4CXCR101、4CXCR238D2和4CXCR238D4)、WO2011/098762(包括C-9P21(表1)、B-1M22(表2)、C1124(表3)、D-1K21(表4)和9N10(表5a))、WO2012/175576、WO2013/013025(包括2A4、6C7、4C1、7C8、5C9和5E1)、WO2013/017566(包括Mab 427aB1和515H7)、WO2013/017562(包括1-3859Mab和515H7)、WO2015/069874(包括对应于Seq ID编号25和29的抗体)、WO2015/015401(包括12A11、6B6、3G10、m3G10.hlgG1、m3G10.hlgG4、h3G10.A57.hlgG1、h3G10.A57.A58A.hlgG1、h3G10.1.91.A58A.hlgG1、h3G10.1.91.A58B.hlgG1和h3G10.2.37.2.72.hlgG1)、WO2016/156570(包括281F12、281A6和281D4)、WO2016/109872(包括表1、2、9和12中列出的抗体、M3-114-6H、AM4-272-6H、AM3-523-6H、AM4-272、AM3-114、AM3-523、AM4-746和AM4-1121)、WO2017/071625、WO2012/175576、WO2010/125162和WO2012/055980和WO2011/121040和WO2010/037831(包括c414H5(414H5)、c515H7(515H7)和301aE5)、WO2009/138519(包括ALX40-4C、238D2、238D4、237B5,表1、表1.1、表A-I、表B-1.1和B-5中列出的抗体和序列)、WO2011/042398(包括238D2和238D4)、WO2011/083140(包括表C-2、C-3、C-4和C-5、图2中所公开那些和ALX-0651、15H3、10E12、10G10、238B6、10E9、281E10、10A10、14A2和15A1)或WO2011/083141中描述的抗CXCR4抗体中的任一个;抗CXCR4抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0901] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合BTLA,例如hBTLA。在一个实施例中,

BTLA抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3，或V_H、或V_L或V_H和V_L区：抗体克隆1B7、克隆2G8、克隆4C5(亚诺法公司(Abnova Corporation))、克隆4B8(抗体在线(antibodies-online))、克隆MIH26(赛默科技皮尔斯抗体(Thermo Scientific Pierce Antibodies))、克隆UMAB61(傲锐基因技术(OriGene Technologies))、克隆330104(安迪生物公司)、克隆1B4(寿命生物科学)、克隆440205、克隆5E7(创意诊断学)；或WO2016/176583(包括克隆6F4)、WO2011/014438(包括8D5、8A3、20H4、21H6、15C5、19A7和4C7)、WO2010/106051(包括CNCM保藏号1-4123)和WO2008/076560(包括如实例2中详述的1B4、E4H9、3C2、3C2a、6A5、11E2、E8D9、10H6和4C9)中描述的抗BTLA抗体中的任一个；抗BTLA抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0902] 在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合hVEM，例如人类hVEM。在一个实施例中，HVEM抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3，或V_H、或V_L或V_H和V_L区：WO2008/083169(包括LBH1)中描述的抗HVEM抗体中的任一个；抗BTLA抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0903] 在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合CSF1R。在一个实施例中，CSF1R抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3，或V_H、或V_L或V_H和V_L区：WO2009/026303(包括1.2、1.109、2.360和1.2.SM和图1和2中的抗体)、WO2009/112245(包括CXIIG6)、WO2011/070024(包括Mab 2F11、2E10、2H7和1G10，和其衍生物)、WO2011/107553(包括7H5.2G10/DSM ACC2922)、WO2011/123381(包括抗体1和抗体2)、WO2011/131407(包括7G5.3B6/DSM ACC2921)、WO2011/140249(包括0301、0302和0311、其衍生物和表2、3和5中的抗体)、WO2013/169264和WO2014/036357和WO2016/106180和WO2016/168149(包括huAb1到huAb16)、WO2012/110360和WO2013/057281(包括CXIIG6、H19K12、H27K5和H27K15和表1和2的人类化抗体)、WO2013/087699(包括9D11.2E8和10H2.2F12)、WO2014/072441(包括H27K15)、WO2014/173814和WO2013/132044(包括Mab 2F11、Mab 2E10、Mab 2H7、Mab 1G10和sc2-4A5和表3和3b中的抗体)、WO2015/028455和WO2015/028454(包括Ab535、Ab969和衍生物，例如Ab969.g2)、WO2015/036511和WO2016/207312(包括实施例33中描述的2F11、2E10和衍生物)和WO2017/049038(包括ALM-423和表2中列出的抗体)中描述的抗CSF1R抗体中的任一个；抗CSF1R抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0904] 在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合CD39，例如人类CD39。在一个实施例中，CD39抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3，或V_H、或V_L或V_H和V_L区：BY40、BY12、BA54g(博莱德)、BU61(圣克鲁兹生物技术)、A1(电子生物科学(Ebiosciences))、AC2(免疫科技(Immunotech))、22A9(艾博抗(Abcam))、24DMS1；或WO96/32471、WO00/04041、WO01/10205(包括CD39L4)、WO2009/09547(包括CNCM-I-3889/BY40)、WO2014/169255、WO2012/085132(包括抗体VY12、BY40和BA54g)、WO2016/073845(包括R29-5-13A、R29-5-71A、R29-5-165C和R29-9-8B)、WO2017/089334(包括1-391、1-392和由杂交瘤I-3889和CNCMI-41171产生的抗体)和WO2009/095478中描述的抗CD39抗体中的任一个；抗CD39抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0905] 在一个实施例中，抗原结合位点特异性结合CD40，例如人类CD40。在一个实施例中，CD40抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3，或V_H、或V_L或V_H和V_L区：BMS3h-56-269、CP-870,893、达西珠单抗(dacetuzumab)、SEA-CD40、ADC-1013、

RO7009789和Chi Lob 7/4;或自WO2017/059243、WO2017/059196、WO2017/040932、WO2017/040566、WO2017/004016、WO2017/004006、WO2016/196314、WO2016/028810、WO2016/023960、WO2016/023875、WO2015/134988、WO2015/091853、WO2014/070934、WO2014/065403、WO2014/065402、WO2014/04298、WO2013/164789、WO2013/034904、WO2012/149356、WO2012/145673、WO2012/125569、WO2012/111762、WO2012/075111、WO2012/065950、WO2012/041635、WO2011/123489、WO2010/123012、WO2010/104761、WO2010/121231、WO2009/062125、WO2010/104747、WO2010/104748、WO2010/104749、WO2010/024676、WO2009/094391、WO2009/062054、WO2008/091954、WO2007/130493、WO2007/129895、WO2007/124299、WO2007/053767、WO2007/053661、WO2006/128103、WO2006/073443、WO2005/063981、WO2005/063289(US2012/0263732)、WO2005/044855、WO2005/044306、WO2005/044294、WO2005/044307、WO2005/044304、WO2005/044854、WO2005/044305、WO03/040170(US7,563 442B、US7,618,633B、US7,338,660B、US7,288,251B、US7,626,012B、US8,388,971B、US2013/0024956)、WO03/029296、WO02/088186、WO01/83755、WO02/28905、WO02/28480、WO02/28481、WO02/28904、WO01/37870、WO01/16180、WO00/75348、WO99/61057、WO99/42075、WO97/31025、WO95/17202和WO95/09653中描述的抗CD40抗体中的任一个;抗CD40抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中

[0906] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CD73,例如人类CD73。在一个实施例中,CD73抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:1E9(圣克鲁兹生物技术)、AD2、7G2、4G4;或WO2017/064043(包括7H10、12F9、15D7、4B11、11D9和9D2)、WO2016/081748(包括4C3、7A11、6E11、5F8、4C3、11F11、11A6、CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、11F11、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2和5F8-3)、WO2016/131950(包括11E1、8C7、3C12和6E1)、WO2016/075176(包括MEDI9447、克隆10.3和克隆2C5)和WO2016/075099(包括CD730004、CD730008、CD7300011、CD730021、CD730042、CD730046、CD730047、CD730068和CD730069)、WO2016/055609(包括11E1、6E1、3C12和8C7)中描述的抗CD73抗体中的任一个;抗CD73抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0907] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CD96,例如人类CD96。在一个实施例中,CD96抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:6A6或NK92.39(E生命科学(E bioscience))、1C8、3H8、MAA6359;或WO2008/073316、WO2009/007124、WO2013/184912、WO2014/089169、WO2014/149310(包括抗体3.3)WO2015/024060或WO2015/024042、WO2015/024060(包括mAb 3.3)中描述的抗CD96抗体中的任一个;抗CD96抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0908] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CXCR2,例如人类CXCR2。在一个实施例中,CXCR2抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:WO2015/169811(包括HY29和HY29GL)、WO2014/170317(包括CX2-Mab#1到#19)、WO2012/062713、WO2013/168108(包括163D2-127D1、163E3-127D1、163E3-54B12、163D2-54B12、2B2-163E3、2B2-163D2、97A9-2B2、97A9-54B12、127D1-163D2、127D1-163E3、2B2-97A9、54B12-163D2、54B12-163E3、163D2-2B2、163E3-2B2、127D1-97A9、54B12-97A9、97A9-127D1以及其衍生物)、WO2009/117706(包括48311.211、5E8/CXCR2、克隆19以及其衍生物)、WO2009/120186(包括RII115、48311以及其衍生物)和WO2002/26249中描述的抗CXCR2抗体

中的任一个;抗CXCR2抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0909] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CD200,例如人类CD200。在一个实施例中,CD200抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:DX-109、沙马利单抗(samalizumab)/ALXN-6000、TTI-200.7;或WO99/24565(包括M3B5和实例4和5中的抗体)、WO02/11762(包括3B6和实例中的抗体)、WO2004/060295(US2004/0213783)、WO2004/078938(包括scFv-9)、WO2006/020266(US8,840,885B2,包括CG1R3A10、cG2aR3A10、cG2aR3B7、dG1R3A5、dG1R3B5和dG1R3B10,和图9A-9C、图21A和21B中描述的抗体)、WO2007/084321(US8,709,415B2,包括ALXN5200、hB7VH3VL2、C2aB7G1、C2aB7G2/G4、V3V2-G1和V3V2-G2/G4)、WO2009/014745(包括OX90mG2a(图10)、OX90NE和OX90NE-AG)和WO2011/100538和US2013/0189258(包括抗体1和抗体2)中描述的抗CD200抗体中的任一个;抗CD200抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0910] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CCR4,例如人类CCR4。在一个实施例中,CCR4抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:莫格利珠单抗(mogamulizumab)、KM3060(参看Niwa等人,2004,癌症研究64,2127-2133)和KW-0761(参看Ishida等人,《肿瘤学年鉴(Annals of Oncology)》2008,第19卷,副刊4,513);或WO2016/178779和WO2016/057488(包括mAb2-3、1-44、1-49、2-1和2-2)、WO2015/179236(包括KW-0761)、WO2013/166500(包括mAb1567、c1567、h1567、mAb 1-4和2-3以及实例6和13中的抗体)、WO2012/076883(包括抗体208、306、308、406、501、503、601、603和803-表1-9)、WO2010/142952(包括17G、9E、11F、9E10、9E10J和9E1D-参看表1-16)、WO2009/086514(包括mAb1567和实例14中的人类化mAb)、WO2005/035582(包括DG44/CCR4抗体和Ms705/CCR4抗体(FERM BP-8467))、WO2005/053741和WO01/64754(US6,989,145B、US7,666,418B、US8,197,814B、US8,632,996B,包括KM2160(FERM BP-10090)、KM2760(FERM保藏号BP-7054))、WO2003/018635(包括KM2160、KM8759(FERM BP-8129)和KM8760(FERM BP-8130))、WO00/42074(US6,488,930B、US7,138,117B,包括2B10、10E4、1G1和保藏为ATCC寄存编号HB-12624和HB-12625的抗体)和WO00/41724(US6,881,406B、US6,245,332B,包括1G1和保藏在ATCC寄存编号HB-12624下的抗体)中描述的抗CCR4抗体中的任一个;抗CCR4抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0911] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CXCL9,例如人类CXCL9。在一个实施例中,CXCL9抗原结合位点包含mAb 392-100或AF392(安迪生物公司)的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区。

[0912] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CXCL10,例如人类CXCL10。在一个实施例中,CXCL10抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:mAb266(安迪生物公司);或WO017/8708(包括CR.G(IP-10)(IgG1)(PharMingen公司)和IP-10(IgG)(A.Luster))、WO02/15932、WO03/006045、WO2004/082714、WO2004/045525、WO2004/045526、WO2004/101511(包括表1中的抗体和AIP12、HuAIP12、MuAIP12、AIP13、HuAIP13、MuAIP13、AIP6、AIP8、AIP14、AIP18、AIP21、AIP22、AIP5和AIP17),WO2005/060457(包括AIP5、AIP6、AIP8、AIP10、AIP12、AIP13、AIP14、AIP17、AIP18、AIP21、AIP22、AIP32和AIP36)、WO2005/011605、WO2005/023201、WO2005/058815(包括1D4、1E1、2G1、3C4、6A5、6A8、6B10、7C10、8F6、10A12和10A12S13C4)、WO2005/084708、WO2006/039819、

WO2006/118085、WO2008/047486、WO2008/044824(包括抗体#124、#31、#28、#43和#137)、WO2008/106200、WO2009/023566WO2012/149320(包括MSX-1100和6A5)WO2014/003742(包括实例14的抗体)、WO2013/170735、WO2014/189306、WO2015/063187中描述的抗CXCL10抗体中的任一个;抗CXCL10抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0913] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CD155,例如人类CD155。在一个实施例中,CD155抗原结合位点包含克隆SKII.4(博莱德)的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区。

[0914] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合免疫活化剂。在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合免疫活化剂,所述免疫活化剂选自CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如抗CXCR3激动活性)、CD3和ICOS(例如抗ICOS激动活性)。在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合选自ICOS、CD137、GITR和OX40的免疫活化剂。

[0915] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CD137,例如hCD137。在一个实施例中,CD137抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:乌瑞鲁单抗(urelumab)、BMS-663513、PF-05082566(辉瑞公司(Pfizer))、1D8和3E1、4B4(博莱德309809)、H4-1BB-M127(BD医药公司(BD Pharmingen)552532)、BBK.2(赛默飞世尔M S621PABX)、145501(Leinco技术B591),保藏为ATCC第HB-11248号的细胞系产生的抗体(美国专利6974863)或XmAb-5592;或WO2017/04945、WO2016/134358、WO2015/179236、WO2012/177788、WO2012/145183、WO2012/032433、WO2009/135019、WO2005/035584、美国专利6974863、WO2004/055513和WO2004/010947中描述的抗CD137抗体中的任一个;抗CD137抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中

[0916] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合GITR,例如hGITR。在一个实施例中,GITR抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:MK4166、TRX518、TRX385、MAB689(R和D系统)YGITR765(诺伍斯生物制剂公司)或1D8(诺伍斯生物制剂公司);或WO2015/187835(包括28F3、3C3-1、3C3-2、2G6、8Ａ6、9G7-1、9G7-2、14Ｅ3、19Ｈ8-1、19Ｈ8-2、19D3、18Ｅ10和6G10)、WO2015/184099(包括1042-7、32-15、1039-45、1333-21、231-1039-45、231-32-15、Hum231#1、Hum231#2、m6C8、pab1964到pab1973、pab1975到pab1977、pab1979到pab1981、pab1983、pab2159、pab2160、pab2161,以及表1和2中的抗体)、WO2015/031667(包括表1中的抗体Ab1到Ab59)、WO2015/026684(包括具有Seq ID1-66的CDR序列的抗体)、WO2013/039954(包括2155、1718、1649、1362、954、827、698、706,以及表1和3中列出的抗体)、WO2011/051726(包括含有第17页上列出的CDR a-f的抗体)、WO2011/028683(包括抗体36E5、61F6、61G6、3D6、6H6、1D8、17F10、35D8、49A1、9E5、31H6,以及来自杂交瘤PTA-9889、PTA-9890、PTA-9891、PTA-9892、PTA-9893、PTA-10286、PTA-10287、PTA-10288、PTA-10289、PTA-10290和PTA-10291的抗体)、WO2009/009116(包括抗体2F8)、WO2007/133822(包括表1中列出的抗体)、WO2006/105021(包括6C8、2F8、HuN6C8-Agly、HuQ6C8-Gly和HuQ6C8-Agly)、WO2006/050172和WO2004/084942(包括DTA-1)、WO03/006058(包括抗GITR/TNFRSF18#AF524)、WO2016/054638(包括mAb#1-81、#3-167、#5-139、#7-192、#10-116、#11-126、#12-46、#13-169、#14-182、#15-68和#17-60)、WO2016/196792(包括6G10、28F3、19D3、18E10、3C3、2G6、8A6、9G7、14E3和19H8)WO2017/087678(包括28F3、19D3、18E10、3C3-1、3C3-2、2G6、8A6、9G7-1、9G7-2、14E3、19H8-1、19H8-2和6G10)中描述的

抗GITR抗体中的任一个;抗GITR抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0917] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合OX40,例如hOX40。在一个实施例中,OX40抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:GSK3174998、L106 BD(Pharmingen产品#340420)、ACT35(圣克鲁兹生物技术,产品目录#20073)、MOXR0916、MEDI-6469、MEDI-0562、9B12(Weinberg,A.D.等人,《免疫疗法杂志(J Immunother)》29,575-585(2006)),Morris等人,《分子免疫学》,2007年5月;44(12):3112-3121中描述的人类化抗OX40 Ab;或WO2017/077085(包括SAP9、SAP28.2、SAP15.3、SAP29-50、SAP25-29和SAP29-23以及实例4和5中描述的人类化版本)、WO2017/063162(包括03、019、021以及实例5-表2中的亲和性成熟的版本,包括21#H28H33、21#H65、21#H96、21#VHnew-L80、21#H96-L80)、WO2017/050729(包括SP197)、WO2017/021912和WO2017/021910(包括抗体106-222,OX86,以及图6和7中描述的抗体)、WO2016/200836和WO2016/200835(包括MOXR0916/1A7.gr1 IgG1)、WO2016/196228(包括3F4、14B6-1、14B6-2、23H3、18E9、8B11、20B3、20C1、6E1-1、6E1-2、14A2、14A2-1、14A2-2、L106、OX40.1、OX40.5、OX40.8、OX40.6和OX40.16以及OX40.21-图1到10)、WO2016/179517(包括11D4、pab1949、pab1949-1、pab2044、pab2193-1、表1到4)、WO2016/057667(包括9B12和OX40mAb24)、WO2015/153513(包括序列表中描述的3C8、1D2、1A7和其变体,包括A1A7.gr1和3C8.gr.5,图1中描述的抗体)、WO2014/148895(包括ACT35、12H3、12H3(图25)和人类化版本VL1H1、VL1VH2、VL1VH3、VL2H1、VL2VH2和VL2VH3(图43和44)和20E5(图24))、WO2013/068563(包括A26[图2])、WO2013/038191(包括ACT35、12H3和12H3)、WO2013/028231(包括119-122、119-43-1、106-222和表1中的抗体)、WO2013/008171(包括2F8、1D4和其衍生物,包括VH6/VL9,以及图4和5和表6和7中的抗体)、WO2012/027328(包括119-122、119-43-1、Hu106和Hu106-222)、WO2010/096418(包括A26)、WO2008/106116(包括表1和2中的抗体和A10(inc A10A-F)、B66-Fig14-B2、B24、B36、B37和B39)和WO2007/062245(包括112V8(ATCC第PTA-7219号)、112Y55(ATCC第PTA-7220号)、112Y131(ATCC第PTA-7218号)、112F32(ATCC第PTA-7217号)和112Z5(ATCC第PTA-7216号))中描述的抗OX40抗体中的任一个;抗OX40抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0918] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CXCR3,例如CXCR3。在一个实施例中,CXCR3抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:GSK3174998或WO2016/200836、WO2016/200835、WO2016/196228、WO2016/179517、WO2016/057667、WO2015/153513、WO2014/148895、WO2013/068563、WO2013/038191、WO2013/028231、WO2013/008171、WO2012/027328、WO2010/096418、WO2011/073180、WO2008/106116和WO2007/062245中描述的抗CXCR3抗体中的任一个;抗CXCR3抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0919] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CD27,例如hCD27。在一个实施例中,CD27抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或V_H和V_L区:WO2016/145085(包括1F5)、WO2015/016718(包括hCD27.15和1F5)、WO2014/140374(包括2F2、5F24、5F32、10F13、10F31、11F26、1052到015、F2A4B2以及其衍生物,包括hz5F24VH+V5Q、hz5F24VL+K45Q)、WO2013/138586(包括实例8到12和表7到42中的C2177、C2186、C2191和C2192以及衍生物)、WO2012/004367(包括hCD27.15/ATCC编号PTA-11008)、WO2011/130434(包括1G5、1H8、3H12、3H8、2G9、1F5、3A10、2C2、ms 1A4、ms 9F4和msM-T271)、WO2011/

081164和WO2010/001908(包括KM4027、KM4028、KM4026、KM4030、KM4032以及其衍生物)、WO2008/051424(包括LG3A10和AT124-1)中描述的抗CD27抗体中的任一个,抗CD27抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0920] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合CD3,例如hCD3。在一个实施例中,CD3抗原结合位点包含以下的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3,或V_H、或V_L或和V_L区:OKT3抗体、奥昔珠单抗(otelixizumab)、替利珠单抗(teplizumab)或维西珠单抗(visilizumab);或WO2017/010874、WO2017/009442、WO2016/204966、WO2016/180721、WO2016/179003、WO2016/116626、WO2016/014974、WO2015/104346、WO2015/095392、WO2015/001085、WO2014/047231、WO2013/188693、WO2013/186613、WO2013/158856、WO2012/173819、WO2012/162067、WO2005/118635、WO2004/108158、WO2004/052397、WO2004/024771、WO01/51644、WO00/05268、WO97/44362、WO93/19196、WO92/06193和WO91/09968中描述的抗CD3抗体中的任一个;抗CD3抗体的序列和特征以引用的方式并入本文中。

[0921] 方面1b.一种免疫细胞因子,其包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中重链在N端到C端方向上包含:

[0922] a)V_H结构域,其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3;和

[0923] b)重链恒定区;

[0924] c)任选地,连接子(L);和

[0925] d)IL-2细胞因子;

[0926] 且其中轻链在N端到C端方向上包含:

[0927] e)V_L结构域,其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3;和

[0928] f)轻链恒定区(C_L);

[0929] 其中V_H结构域和V_L结构域包含特异性结合于抗原的抗原结合位点,所述抗原选自:免疫检查点抑制剂(如PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3和VISTA,例如TIGIT、TIM-3和LAG-3)、免疫调节剂(如BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10和CD155,例如GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM和CSF1R)和免疫活化剂(如CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如激动抗CXCR3抗体)、CD27、CD3和ICOS(例如激动抗ICOS抗体)、例如ICOS、CD137、GITR和OX40)。

[0930] 在另一实施例中,抗原结合位点特异性结合于抗原,所述抗原选自:免疫检查点抑制剂(如PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3和VISTA,例如TIGIT、TIM-3和LAG-3)、免疫调节剂(如BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10和CD155,例如GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM和CSF1R)和免疫活化剂(如CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如激动抗CXCR3抗体)、CD3和ICOS(例如激动抗ICOS抗体),例如ICOS、CD137、GITR和OX40)。

[0931] 方面1和/或方面1a的实施例中的任一个将加以必要修正应用到方面1b。方面2到54的特征或实施例中的任一个将加以必要修正应用到方面1b。概念1到70的抗体或其它实施例或特征的特征中的任一个将加以必要修正应用到方面1b。

[0932] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合如方面1a中陈述的抗原中的任一个。

[0933] 在一个实施例中,抗原结合位点特异性结合于如Seq ID No:1限定的hPD-L1,且与抗体1D05竞争以结合于所述hPD-L1;并且其中所述免疫细胞因子包含V_H结构域,所述V_H结构

域包含CDRH3，所述CDRH3包含基元X_1GSGX_2YGX_3X_4FD，其中X_1、X_2和X_3独立地是任何氨基酸，且X_4存在或不存在，并且如果存在可以是任何氨基酸。

[0934] 在方面1或1a中，部分f)的措辞可以取代为：“f)细胞因子，例如选自IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNFα、TGFβ、CXCL9、CXCL10和干扰素-α”。在1b中，部分d)的措辞可以取代为“d)细胞因子，例如选自IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNFα、TGFβ、CXCL9、CXCL10和干扰素-α”。因此，如本文中所公开的免疫细胞因子可含有除具有IL-2细胞因子活性的细胞因子以外的细胞因子。在一个实施例中，细胞因子是IL-7(Seq IDNo:330)。在一个实施例中，细胞因子是IL-15(Seq ID No:331)。在一个实施例中，细胞因子是IL-21(Seq ID No:332)。在一个实施例中，细胞因子是包含α链(Seq ID No:336)和β链(Seq ID No:337)的IL-12。在一个实施例中，细胞因子是GM-CSF(Seq ID No:333)。在一个实施例中，细胞因子是TNFα(Seq ID No:335)。在一个实施例中，细胞因子是TGFβ。在一个实施例中，细胞因子是CXCL9(Seq ID No:338)。在一个实施例中，细胞因子是CXCL10(Seq ID No:339)。在一个实施例中，细胞因子是干扰素-α(Seq ID No:334)。

[0935] 在另一实施例中，细胞因子是免疫刺激细胞因子。在另一实施例中，细胞因子是T细胞刺激细胞因子。

[0936] 方面2.根据方面1的免疫细胞因子，其中X_1为含羟基氨基酸，任选地T。

[0937] 方面3.根据方面1或方面2的免疫细胞因子，其中X_2是碱性氨基酸，任选地K。

[0938] 方面4.根据方面1到3中任一个的免疫细胞因子，其中X_2是含羟基氨基酸，任选地S或T。

[0939] 方面5.根据技术方案1到4中任一个的免疫细胞因子，其中X_3是芳族氨基酸，任选地W。

[0940] 方面6.根据方面1到5中任一个的免疫细胞因子，其中X_4不存在。

[0941] 方面7.根据方面1到5中任一个的免疫细胞因子，其中X_4存在。

[0942] 方面8.根据方面7的免疫细胞因子，其中X_4是脂族氨基酸，任选地G。

[0943] 方面2到7的特征可如上文概念2到7中任一个中所限定。

[0944] 方面9.一种免疫细胞因子，其包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链，其中重链在N端到C端方向上包含：

[0945] a)V_H结构域，其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3；和

[0946] b)重链恒定区；

[0947] 且其中轻链在N端到C端方向上包含：

[0948] c)V_L结构域，其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3；

[0949] d)轻链恒定区(C_L)；

[0950] e)任选地，连接子(L)；和

[0951] f)IL-2细胞因子；

[0952] 其中V_H结构域和V_L结构域包含特异性结合于hPD-L1且与抗体1D05竞争以结合于所述hPD-L1的抗原结合位点，其中抗体或片段包含V_H结构域，所述V_H结构域包含SEQ ID NO:29或32的CDRH3序列，或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:29或32的CDRH3序列，任选地其中免疫细胞因子是根据方面2到8中任一个的免疫细胞因子。

[0953] 在这一方面中，概念9和9a到91中描述的CDRH3的特征中的任一个和概念9的实施

例中的任一个加以必要修正来应用。

[0954] 方面10.一种免疫细胞因子,其包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中重链在N端到C端方向上包含:

[0955] a)V_H结构域,其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3;和

[0956] b)重链恒定区;

[0957] 且其中轻链在N端到C端方向上包含:

[0958] c)V_L结构域,其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3;

[0959] d)轻链恒定区(C_L);

[0960] e)任选地,连接子(L);和

[0961] f)IL-2细胞因子;

[0962] 其中V_H结构域和V_L结构域包含特异性结合于hPD-L1的抗原结合位点;且

[0963] 其中V_H结构域包含12到20个氨基酸的CDRH3并且源自人类V_H基因段、人类D基因段和人类J_H基因段的重组,其中所述人类J_H基因段是IGHJ5(例如IGHJ5*02)。

[0964] 在这一方面中,概念10和10a中描述的CDRH3的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[0965] 方面11.根据方面10的免疫细胞因子,其中人类V_H基因段为IGHV3(例如IGHV3-9,如IGHV3-9*01)。

[0966] 在这一方面中,概念11、11a或11b中描述的基因段的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[0967] 方面12.根据方面10或方面11的免疫细胞因子,其中抗体或片段包含V_L结构域,所述V_L结构域来源于人类Vκ基因段和人类Jκ基因段的重组,其中人类V_L基因段是IGκV1D(例如IGκV1D-39,如IGκV1D-39*01)。

[0968] 在这一方面中,概念12、12a或12b中描述的基因段的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[0969] 方面13.一种免疫细胞因子,其包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中重链在N端到C端方向上包含:

[0970] a)V_H结构域,其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3;和

[0971] b)重链恒定区;

[0972] 且其中轻链在N端到C端方向上包含:

[0973] c)V_L结构域,其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3;

[0974] d)轻链恒定区(C_L);

[0975] e)任选地,连接子(L);和

[0976] f)IL-2细胞因子;

[0977] 其中V_H结构域和V_L结构域包含特异性结合于表位的抗原结合位点,所述表位与抗体1D05特异性结合的表位相同。

[0978] 在这一方面中,概念13和13a到131中的任一个中描述的表位、分析和其它实施例的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[0979] 方面14.根据方面13的免疫细胞因子,其中表位是通过非相关氨基酸扫描,或通过X射线晶体学来鉴别。

[0980] 方面15.根据方面14的免疫细胞因子,其中表位的接触残基通过在非相关氨基酸扫描,例如如通过SPR所测定的丙氨酸扫描中亲和性降低至少10倍来限定。

[0981] 在这一方面中,概念15的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[0982] 方面16.一种免疫细胞因子,其包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中重链在N端到C端方向上包含:

[0983] a)V_H结构域,其包含CDRH1、CDRH2和CDRH3;和

[0984] b)重链恒定区;

[0985] 且其中轻链在N端到C端方向上包含:

[0986] c)V_L结构域,其包含CDRL1、CDRL2和CDRL3;

[0987] d)轻链恒定区(C_L);

[0988] e)任选地,连接子(L);和

[0989] f)IL-2细胞因子;

[0990] 其中V_H结构域和V_L结构域包含抗原结合位点,所述抗原结合位点与抗体1D05竞争以结合于hPD-L1。

[0991] 在这一方面中,概念16a到161的抗体的特征中的任一个,或概念16中描述的竞争性分析和其它实施例中的任一个或概念35的特征加以必要修正来应用。

[0992] 方面17.根据方面10到16中任一个的免疫细胞因子,其中V_H结构域包含SEQ ID NO:29或32的CDRH3序列或包含6个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:29或32的CDRH3序列。

[0993] 在这一方面中,概念17a到171的抗体的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[0994] 方面18.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其中V_H结构域包含SEQ ID NO:27或30的CDRH1序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:27或30的CDRH1序列。

[0995] 在这一方面中,概念18a到181的抗体的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[0996] 方面19.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其中V_H结构域包含SEQ ID NO:28或31的CDRH2序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:28或31的CDRH2序列。

[0997] 在这一方面中,概念19a到191的抗体的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[0998] 方面20.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其中V_H结构域包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:33的重链可变结构域氨基酸序列(例如Seq ID No:47到49的重链序列中的任一个的V_H结构域序列)。

[0999] 在这一方面中,概念20a到201的抗体的特征中的任一个或概念20的实施例中的任一个加以必要修正来应用。

[1000] 方面21.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其包含所述重链的第一和第二复本。

[1001] 方面22.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:37或40的CDRL1序列或包含3个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:37或40的CRDL1序列。

[1002] 在这一方面中,概念22a到221的抗体的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[1003] 方面23.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:38或41的CDRL2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:38或41的CRDL2序列,例如Seq ID No:50的CDRL2序列。

[1004] 在这一方面中,概念23a到231的抗体的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[1005] 方面24.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:39或42的CDRL3序列或包含4个或更少氨基酸取代的SEQ ID NO:39或42的CRDL3序列。

[1006] 在这一方面中,概念24a到241的抗体的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[1007] 方面25.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列,或至少80%(例如至少85%、或至少90%)相同于SEQ ID NO:43的轻链可变结构域氨基酸序列(例如Seq ID No:50或51的轻链序列中的V_L结构域序列)。

[1008] 在这一方面中,概念25a到251的抗体的特征中的任一个或概念25的实施例中的任一个加以必要修正来应用。

[1009] 方面26.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其包含所述轻链的第一和第二复本。

[1010] 方面27.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其特异性结合于如由Seq ID No:2限定的食蟹猕猴PD-L1。

[1011] 在这一方面中,概念27的特征中的任一个加以必要修正来应用。

[1012] 方面28.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其中抗体或片段包含κ轻链。

[1013] 在这一方面中,概念28的实施例中的任一个加以必要修正来应用。

[1014] 方面29.根据方面9到28中任一个的免疫细胞因子,其中氨基酸取代是保守性氨基酸取代,任选地其中保守性取代来自六个基团(每个基团含有对于彼此是保守性取代的氨基酸)中的一个,所述六个基团选自:

[1015] 1)丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T);

[1016] 2)天冬氨酸(D)、谷氨酸(E);

[1017] 3)天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q);

[1018] 4)精氨酸(R)、赖氨酸(K);

[1019] 5)异白氨酸(I)、白氨酸(L)、甲硫氨酸(M)、缬氨酸(V);和

[1020] 6)苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)、色氨酸(W)。

[1021] 在这一方面中,概念9的实施例中的任一个加以必要修正来应用。

[1022] 方面30.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其中抗体或片段包含恒定区,例如IgG1恒定区,任选地其中恒定区是如Seq ID No:205中限定的禁用IgG1。

[1023] 在这一方面中,概念30、31或32的实施例或特征中的任一个加以必要修正来应用。

[1024] 方面31.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其中:

[1025] A)V_H结构域包含SEQ ID No:33的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:43的氨基酸序列;

[1026] B)V_H结构域包含至少85%相同于SEQ ID NO:33的氨基酸序列,且V_L结构域包含至少85%相同于SEQ ID NO:43的氨基酸序列;

[1027] C)V_H结构域包含SEQ ID NO:47的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列;

[1028] D)V_H结构域包含SEQ ID No:48的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:43的氨基酸序列;

[1029] E)V_H结构域包含SEQ ID No:49的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:43的氨基酸序列;

[1030] F)V_H结构域包含SEQ ID No:33的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:50的V_L结构域的氨基酸序列；

[1031] G)V_H结构域包含SEQ ID No:47的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:50的V_L结构域的氨基酸序列；

[1032] H)V_H结构域包含SEQ ID No:48的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:50的V_L结构域的氨基酸序列；

[1033] I)V_H结构域包含SEQ ID No:49的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:50的V_L结构域的氨基酸序列；

[1034] J)V_H结构域包含SEQ ID No:33的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:51的V_L结构域的氨基酸序列；

[1035] K)V_H结构域包含SEQ ID No:47的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:51的V_L结构域的氨基酸序列；

[1036] L)V_H结构域包含SEQ ID No:48的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:51的V_L结构域的氨基酸序列；

[1037] M)V_H结构域包含SEQ ID No:49的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:51的V_L结构域的氨基酸序列；

[1038] N)V_H结构域包含SEQ ID No:33的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:298的V_L结构域的氨基酸序列；

[1039] O)V_H结构域包含SEQ ID No:47的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:298的V_L结构域的氨基酸序列；

[1040] P)V_H结构域包含SEQ ID No:48的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:298的V_L结构域的氨基酸序列；

[1041] Q)V_H结构域包含SEQ ID No:49的V_H结构域的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ IDNo:298的V_L结构域的氨基酸序列；

[1042] R)V_H结构域包含SEQ ID No:58的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:68的氨基酸序列。

[1043] S)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:58的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:68的氨基酸序列；

[1044] T)V_H结构域包含SEQ ID No:78的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:88的氨基酸序列；

[1045] U)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:78的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:88的氨基酸序列；

[1046] V)V_H结构域包含SEQ ID No:98的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:108的氨基酸序列；

[1047] W)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:98的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:108的氨基酸序列；

[1048] X)V_H结构域包含SEQ ID No:118的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:128的氨基酸序列；

[1049] Y)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:118的氨基酸序列，且V_L结构域包含至

少85％相同于SEQ ID No:128的氨基酸序列；

[1050] Z)V_H结构域包含SEQ ID No:158的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:168的氨基酸序列；

[1051] AA)V_H结构域包含至少85％相同SEQ ID No:158的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:168的氨基酸序列；

[1052] BB)V_H结构域包含SEQ ID No:178的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:188的氨基酸序列；

[1053] CC)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:178的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:188的氨基酸序列；

[1054] DD)V_H结构域包含SEQ ID No:138的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:148的氨基酸序列；

[1055] EE)V_H结构域包含至少85％相同SEQ ID No:13的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:148的氨基酸序列；

[1056] FF)V_H结构域包含SEQ ID No:244的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:254的氨基酸序列；

[1057] GG)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:244的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:254的氨基酸序列；

[1058] HH)V_H结构域包含SEQ ID No:264的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:274的氨基酸序列；

[1059] II)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:264的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:274的氨基酸序列；

[1060] JJ)V_H结构域包含SEQ ID No:284的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:294的氨基酸序列；

[1061] KK)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:284的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:294的氨基酸序列；

[1062] LL)V_H结构域包含SEQ ID No:13的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:23的氨基酸序列；和

[1063] MM)V_H结构域包含至少85％相同SEQ ID No:13的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:23的氨基酸序列；

[1064] NN)V_H结构域包含SEQ ID No:349的氨基酸序列且V_L结构域包含SEQ ID No:359的氨基酸序列；和

[1065] OO)V_H结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:349的氨基酸序列，且V_L结构域包含至少85％相同于SEQ ID No:359的氨基酸序列。

[1066] 在一个实施例中，氨基酸序列至少70％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少75％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少95％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少96％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少97％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少98％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少99％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少99.5％相同于特定Seq ID No。

[1067] 方面32.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其中:

[1068] A)V_H和恒定区包含SEQ ID No:299的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:45的氨基酸序列;

[1069] B)V_H和恒定区包含至少85%相同于SEQ ID No:299的氨基酸序列,且V_L和C_L包含至少85%相同于SEQ ID No:45的氨基酸序列;

[1070] C)V_H和恒定区包含SEQ ID No:47的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:45的氨基酸序列;

[1071] D)V_H和恒定区包含SEQ ID No:48的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:45的氨基酸序列;

[1072] E)V_H和恒定区包含SEQ ID No:49的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:45的氨基酸序列;

[1073] F)V_H和恒定区包含SEQ ID No:342的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:45的氨基酸序列;

[1074] G)V_H和恒定区包含SEQ ID No:238的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:50的氨基酸序列;

[1075] H)V_H和恒定区包含SEQ ID No:47的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:50的氨基酸序列;

[1076] I)V_H和恒定区包含SEQ ID No:48的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:50的氨基酸序列;

[1077] J)V_H和恒定区包含SEQ ID No:49的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:50的氨基酸序列;

[1078] K)V_H和恒定区包含SEQ ID No:342的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:50的氨基酸序列;

[1079] L)V_H和恒定区包含SEQ ID No:299的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:51的氨基酸序列;

[1080] M)V_H和恒定区包含SEQ ID No:47的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:51的氨基酸序列;

[1081] N)V_H和恒定区包含SEQ ID No:48的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:51的氨基酸序列;

[1082] O)V_H和恒定区包含SEQ ID No:49的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:51的氨基酸序列;

[1083] P)V_H和恒定区包含SEQ ID No:342的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:51的氨基酸序列;

[1084] Q)V_H和恒定区包含SEQ ID No:299的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:298的氨基酸序列;

[1085] R)V_H和恒定区包含SEQ ID No:47的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:298的氨基酸序列;

[1086] S)V_H和恒定区包含SEQ ID No:48的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:298的氨基酸序列;

[1087] T)V_H和恒定区包含SEQ ID No:49的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:298的氨基酸序列;

[1088] U)V_H和恒定区包含SEQ ID No:342的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:298的氨基酸序列;

[1089] V)V_H和恒定区包含SEQ ID No:60的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:70的氨基酸序列;

[1090] W)V_H和恒定区包含至少85%相同于SEQ ID No:60的氨基酸序列,且V_L和C_L包含至少85%相同于SEQ ID No:70的氨基酸序列;

[1091] X)V_H和恒定区包含SEQ ID No:80的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:90的氨基酸序列;

[1092] Y)V_H和恒定区包含至少85%相同于SEQ ID No:80的氨基酸序列,且V_L和C_L包含至少85%相同于SEQ ID No:90的氨基酸序列;

[1093] Z)V_H和恒定区包含SEQ ID No:100的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:110的氨基酸序列;

[1094] AA)V_H和恒定区包含至少85%相同于SEQ ID No:100的氨基酸序列,且V_L和C_L包含至少85%相同于SEQ ID No:110的氨基酸序列;

[1095] BB)V_H和恒定区包含SEQ ID No:120的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:130的氨基酸序列;

[1096] CC)V_H和恒定区包含至少85%相同于SEQ ID No:120的氨基酸序列,且V_L和C_L包含至少85%相同于SEQ ID No:130的氨基酸序列;

[1097] DD)V_H和恒定区包含SEQ ID No:160的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:170的氨基酸序列;

[1098] EE)V_H和恒定区包含至少85%相同于SEQ ID No:160的氨基酸序列,且V_L和C_L包含至少85%相同于SEQ ID No:170的氨基酸序列;

[1099] FF)V_H和恒定区包含SEQ ID No:180的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:190的氨基酸序列;

[1100] GG)V_H和恒定区包含至少85%相同于SEQ ID No:180的氨基酸序列,且V_L和C_L包含至少85%相同于SEQ ID No:190的氨基酸序列;

[1101] HH)V_H和恒定区包含SEQ ID No:140的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:150的氨基酸序列;

[1102] II)V_H和恒定区包含至少85%相同于SEQ ID No:140的氨基酸序列,且V_L和C_L包含至少85%相同于SEQ ID No:150的氨基酸序列;

[1103] JJ)V_H和恒定区包含SEQ ID No:246的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:256的氨基酸序列;

[1104] KK)V_H和恒定区包含至少85%相同于SEQ ID No:246的氨基酸序列,且V_L和C_L包含至少85%相同于SEQ ID No:256的氨基酸序列;

[1105] LL)V_H和恒定区包含SEQ ID No:266的氨基酸序列,且V_L和C_L包含SEQ ID No:276的氨基酸序列;

[1106] MM)V_H和恒定区包含至少85%相同于SEQ ID No:266的氨基酸序列,且V_L和C_L包含

至少85％相同于SEQ ID No:276的氨基酸序列；

[1107] NN)V_H和恒定区包含SEQ ID No:286的氨基酸序列，且V_L和C_L包含SEQ ID No:296的氨基酸序列；和

[1108] OO)V_H和恒定区包含至少85％相同于SEQ ID No:286的氨基酸序列，且V_L和C_L包含至少85％相同于SEQ ID No:296的氨基酸序列；

[1109] PP)V_H和恒定区包含SEQ ID No:15的氨基酸序列，且V_L和C_L包含SEQ ID No:25的氨基酸序列；和

[1110] QQ)V_H和恒定区包含至少85％相同于SEQ ID No:15的氨基酸序列，且V_L和C_L包含至少85％相同于SEQ ID No:25的氨基酸序列；

[1111] RR)V_H和恒定区包含SEQ ID No:351的氨基酸序列，且V_L和C_L包含SEQ ID No:361的氨基酸序列；和

[1112] SS)V_H和恒定区包含至少85％相同于SEQ ID No:351的氨基酸序列，且V_L和C_L包含至少85％相同于SEQ ID No:361的氨基酸序列；

[1113] 在一个实施例中，氨基酸序列至少70％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少75％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少95％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少96％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少97％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少98％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少99％相同于特定Seq ID No。在一个实施例中，氨基酸序列至少99.5％相同于特定Seq ID No。

[1114] 方面33.根据任一前述方面的免疫细胞因子，其中抗原结合位点特异性结合PD-L1，同时IL-2细胞因子结合高亲和性(αβγ)IL-2受体(IL-2R)。

[1115] 在一个实施例中，抗原结合位点结合将PD-L1同时结合到IL-2细胞因子，所述IL-2细胞因子结合αβγ IL-2R。在一个实施例中，抗原结合位点将PD-L1依序结合到IL-2细胞因子，所述IL-2细胞因子结合αβγ IL-2R。在一个实施例中，IL-2细胞因子另外结合中等(βγ)IL-2R。

[1116] 方面34.根据任一前述方面的免疫细胞因子，其中免疫细胞因子能够抑制PD-L1介导的T细胞抑制。

[1117] 在一个实施例中，免疫细胞因子抑制PD-L1介导的T细胞抑制。在一个实施例中，免疫细胞因子抑制体外分析中的PD-L1介导的T细胞抑制。在另一实施例中，抗原结合位点具有概念51或52的特征或实施例中的任一个。

[1118] 在一个实施例中，抗原结合位点阻断或抑制PD-1结合于PD-L1。在一个实施例中，抗原结合位点阻断或抑制CD80结合于PD-L1。

[1119] 方面35.根据任一前述方面的免疫细胞因子，其中免疫细胞因子能够增强IL-2R介导的T细胞活化。

[1120] 在一个实施例中，免疫细胞因子增强IL-2R介导的T细胞活化。在一个实施例中，免疫细胞因子增强体外分析中的IL-2R介导的T细胞活化。

[1121] 方面36.根据方面34或方面35的免疫细胞因子，其中T细胞抑制或增强IL-2R介导的T细胞活化是通过分析中的IFNγ、IL-2、CD25中的一个或多个增加或T细胞增殖来测量，所述分析通过直接CD3/CD28刺激、超抗原刺激来提供共刺激或通过与能够诱导T细胞反应

的细胞一起培育来提供共刺激。

[1122] 可以通过任何合适的技术进行测量。举例来说，可以通过ELISA、HTRF、BRDU合并(增殖)、电化学发光(ECL)或流式细胞测量术(例如FACS)进行测量。这些技术是所属领域的技术人员熟知的且描述于本文中的其它地方。在一个实施例中，分析是流式细胞测量术。在一个实施例中，分析是ELISA。在一个实施例中，分析是HTRF。

[1123] 在这一方面中，当方面36依赖于方面34时，概念36的特征或实施例中的任一个加以必要修正来应用。

[1124] 当方面36依赖于方面35时，在一个实施例中，IL-2R介导的T细胞活化增强是通过IFNγ和CD25中的一个或两个增强来测量的。

[1125] 当方面36依赖于方面35时，在一个实施例中，共刺激由直接CD3/CD28刺激提供。

[1126] 当方面36依赖于方面35时，在一个实施例中，共刺激由超抗原，如葡萄球菌肠毒素B(SEB)提供。

[1127] 当方面36依赖于方面35时，在一个实施例中，分析通过与能够诱导T细胞反应的细胞一起共培育来提供共刺激。这类细胞可以是抗原呈递细胞(APC)，例如单核细胞、B细胞或树突状细胞。在一个实施例中，分析通过与APC一起共培育来提供共刺激。在一个实施例中，分析通过与单核细胞一起共培育来提供共刺激。在一个实施例中，分析通过与B细胞一起共培育来提供共刺激。在一个实施例中，分析通过与树突状细胞一起共培育来提供共刺激。

[1128] 方面37.根据任一前述方面的免疫细胞因子，其并未包含连接子(L)或根据前述技术方案中任一项的免疫细胞因子，其中d)的C_L直接地稠合到f)的细胞因子。

[1129] 在一个实施例中，轻链或重链的C_L直接地稠合到细胞因子。

[1130] 在方面1b的一个实施例中，b)的C_L直接地稠合到d)的细胞因子。

[1131] 方面38.根据方面1到37中任一个的免疫细胞因子，其中连接子是1到20个氨基酸长度的肽连接子。

[1132] 在一个实施例中，连接子是1到15个氨基酸长度的肽连接子。在一个实施例中，连接子是1到10个氨基酸长度的肽连接子。在一个实施例中，连接子是1到5个氨基酸长度的肽连接子。

[1133] 在一个实施例中，连接子可以是化学连接子。在重组融合蛋白的情况下，连接子由位于框架中，用于不同免疫细胞因子部分的编码区之间的核酸序列编码。在合成蛋白的情况下，在合成期间引入连接子肽。

[1134] 连接子是所属领域的技术人员所熟知的。举例来说，参看描述于Denardo等人，1998，《临床癌症研究》，4(10):2483-90；Peterson等人，1999，《生物共轭化学(Bioconjug.Chem.)》10(4):553-7；和Zimmerman等人，1999，《核医学与生物学(Nucl.Med.Biol.)》，26(8):943-50中，本文中描述的修饰以引用的方式并入本文中。

[1135] 方面39.根据方面38的免疫细胞因子，其中连接子肽选自poly-G或$(G_4S)_X$，其中X是1、2、3或4。

[1136] 在其它实施例中，连接子可选自STG、GSTG、RS、TVAAPS、GGGGS、GSTVAAPS、TVAAPSGS或GSTVAAPSGS。在另一实施例中，连接子是Gln-Arg-Val-Asp(来源于犬κ恒定区的N端)。在另一实施例中，连接子是GGNGT或YGNGT。

[1137] 方面40.根据任一前述方面的免疫细胞因子，其中IL-2细胞因子是人类IL-2(hIL-

2)或其变体。

[1138] IL-2变体如方面1中所描述。

[1139] 还提供变体细胞因子,其可以是本文中所描述的非IL-2细胞因子中的任一种(包括方面1中描述的非IL-2细胞因子,例如选自IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNFα、CXCL9、CXCL10和干扰素-α)。变体IL-2细胞因子的限定将加以必要修正应用到本文中所描述的其它细胞因子(包括免疫刺激细胞因子和T细胞刺激细胞因子),例如包含关于方面1中的IL-2描述的N端删除中的任一个。

[1140] 方面41.根据方面40的免疫细胞因子,其中hIL-2包含以下或由以下组成:Seq IDNo:301的氨基酸序列。

[1141] 方面42.根据方面40的免疫细胞因子,其中hIL-2包含IL-2的变体,其包含N端处的修饰,任选地删除1到10个氨基酸。

[1142] 如这一方面中所使用,本文中所描述的细胞因子中的任一个(包括方面1中描述的非IL-2细胞因子,例如选自IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNFα、CXCL9、CXCL10和干扰素α)的N端处的修饰是指一个或多个(如1到10个,例如1到5个)氨基酸取代、删除或添加。

[1143] 在一个实施例中,修饰是细胞因子的N端处的一个或多个(如1到10个,例如1到5个)氨基酸取代。取代可以是保守性取代,例如,如概念9、概念29或方面29中所限定。在一个实施例中,修饰是删除。在另一实施例中,修饰是N端删除,例如,概念9和方面1中描述的删除中的任一个。在一个实施例中,修饰(如删除1到10个氨基酸)是在细胞因子,例如IL-2细胞因子的N端的最后50个氨基酸内。在一个实施例中,修饰(如删除1到10个氨基酸)是在细胞因子,例如IL-2细胞因子的N端的最后30个氨基酸内。在一个实施例中,修饰(如删除1到10个氨基酸)是在细胞因子,例如IL-2细胞因子的N端的最后25个氨基酸内。在一个实施例中,修饰(如删除1到10个氨基酸)是在细胞因子,例如IL-2细胞因子的N端的最后20个氨基酸内。在一个实施例中,修饰(如删除1到10个氨基酸)是在细胞因子,例如IL-2细胞因子的N端的最后15个氨基酸内。在一个实施例中,修饰(如删除1到10个氨基酸)是在细胞因子,例如IL-2细胞因子的N端的最后10个氨基酸内。

[1144] 在一个实施例中,修饰是从细胞因子的N端的最后10个氨基酸内删除1到9个氨基酸,例如删除细胞因子的N端的最后1到9个氨基酸。在一个实施例中,修饰是从细胞因子的N端的最后10个氨基酸内删除1到8个氨基酸,如删除细胞因子的N端的最后1到8个氨基酸。在一个实施例中,修改是从细胞因子的N端的最后10个氨基酸内删除1到7个氨基酸,如删除细胞因子的N端的最后1到7个氨基酸。在一个实施例中,修饰是从细胞因子的N端的最后10个氨基酸内删除1到6个氨基酸,如删除细胞因子的N端的最后1到6个氨基酸。在一个实施例中,修饰是从细胞因子的N端的最后10个氨基酸内删除1到5个氨基酸,如删除细胞因子的N端的最后1到5个氨基酸。在一个实施例中,修饰是从细胞因子的N端的最后10个氨基酸内删除1到4个氨基酸,如删除细胞因子的N端的最后1到4个氨基酸。在一个实施例中,修饰是从细胞因子的N端的最后10个氨基酸内删除1到3个氨基酸,如删除细胞因子的N端的最后1到3个氨基酸。在一个实施例中,修饰是从细胞因子的N端的最后10个氨基酸内删除1或2个氨基酸,如删除细胞因子的N端的最后1或2个氨基酸。在一个实施例中,修饰是从细胞因子的N端的最后10个氨基酸内删除1个氨基酸,如删除细胞因子的N端的最后的氨基酸。在一特定实施例中,细胞因子是IL-2细胞因子,如人类IL-2细胞因子。

[1145] 在一个实施例中,将细胞因子,例如IL-2细胞因子,例如人类IL-2细胞因子的N端的第9个氨基酸删除。在一个实施例中,将细胞因子,例如IL-2细胞因子,例如人类IL-2细胞因子的N端的第8个和第9个氨基酸删除。在一个实施例中,将细胞因子,例如IL-2细胞因子,例如人类IL-2细胞因子的N端的第7个、第8个和第9个氨基酸删除。在一个实施例中,将细胞因子,例如IL-2细胞因子,例如人类IL-2细胞因子的N端的第6个到第9个氨基酸删除。在一个实施例中,将细胞因子,例如IL-2细胞因子,例如人类IL-2细胞因子的N端的第4个到第9个氨基酸删除。在一个实施例中,将细胞因子,例如IL-2细胞因子,例如人类IL-2细胞因子的N端的第3个到第9个氨基酸删除。在一个实施例中,将细胞因子,例如IL-2细胞因子,例如人类IL-2细胞因子的N端的第2个到第9个氨基酸删除。在一个实施例中,将细胞因子,例如IL-2细胞因子,例如人类IL-2细胞因子的N端的第2个到第6个氨基酸删除。在一个实施例中,将细胞因子,例如IL-2细胞因子,例如人类IL-2细胞因子的N端的第3个到第7个氨基酸删除。在一个实施例中,将细胞因子,例如IL-2细胞因子,例如人类IL-2细胞因子的N端的第4个到第8个氨基酸删除。上文方面1中描述的删除中的任一个可将加以必要修正应用到这一方面的非IL-2细胞因子。

[1146] 方面42a.一种变体hIL-2,其包含方面42的各方面或特征中的任一个的N端修饰。在方面42a的一个实施例中,变体hIL-2是纯化变体hIL-2。在方面42a的另一实施例中,变体hIL-2是分离且纯化的变体hIL-2。

[1147] 方面42b.一种变体细胞因子,其选自IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNFα、CXCL9、CXCL10和干扰素α,其包含方面42的各方面或特征中的任一个的N端修饰。在方面42a的一个实施例中,变体细胞因子是纯化变体细胞因子。在方面42a的另一实施例中,变体细胞因子是分离且纯化的变体细胞因子。

[1148] 方面43.根据方面40或方面42的免疫细胞因子,其中hIL-2包含变体IL-2,所述变体IL-2包含选自Seq ID No:303到323的N端序列。

[1149] 方面43a.一种变体hIL-2,其包含选自Seq ID No:303到323的N端序列。

[1150] 在方面43a的一个实施例中,变体hIL-2是纯化变体hIL-2。在方面43a的另一实施例中,变体hIL-2是分离且纯化的变体hIL-2。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)选自直接地稠合到选自Seq ID No:324、517和518的IL-2序列的Seq ID No:303到323的N端序列。

[1151] 方面44.根据方面40、42或43中任一个的免疫细胞因子,其中hIL-2变体包含一个或多个(如1到5个,例如一个或两个)突变体,所述突变体独立地选自以下:

[1152] 1)D20(如D20T);

[1153] 2)R38(如R38W、R38A或R38Q);

[1154] 3)F42(如F42A或F42K);

[1155] 4)Y45(如Y45A);

[1156] 5)E62(如E62A);

[1157] 6)N88(如N88R);

[1158] 7)C125(如C125S);

[1159] 8)Q126(如Q126W);或

[1160] 9)R38和F42(如R38W和F42K或R38A和F42A);

[1161] 其中残基编号是参考人类野生型IL-2序列,Seq ID No:301来限定的。

[1162] 方面44a.根据方面42a或43a中任一个的变体hIL-2,其中hIL-2变体包含一个或多个(如1到5个,例如一个或两个)突变体,所述突变体独立地选自以下:

[1163] 1)D20(如D20T);

[1164] 2)R38(如R38W、R38A或R38Q);

[1165] 3)F42(如F42A或F42K);

[1166] 4)Y45(如Y45A);

[1167] 5)E62(如E62A);

[1168] 6)N88(如N88R);

[1169] 7)C125(如C125S);

[1170] 8)Q126(如Q126W);或

[1171] 9)R38和F42(如R38W和F42K或R38A和F42A);

[1172] 其中残基编号是参考人类野生型IL-2序列,Seq ID No:301来限定的。

[1173] 在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)R38(如R38W、R38A或R38Q,例如R38A)突变。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)F42(如F42A或F42K,例如F42A)突变。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)Y45(如Y45A)突变。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)E62(如E62A)突变。

[1174] 在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)R38(如R38W、R38A或R38Q,例如R38A)突变和F42(如F42A或F42K,例如F42A)突变。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)R38(如R38W、R38A或R38Q,例如R38A)和Y45(如Y45A)突变。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)R38(如R38W、R38A或R38Q,例如R38A)突变和E62(如E62A)。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)Y45(如Y45A)突变和E62(如E62A)。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)F42(如F42A或F42K,例如F42A)突变和E62(如E62A)突变。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)F42(如F42A或F42K,例如F42A)突变和Y45(如Y45A)突变。

[1175] 在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)R38(如R38W、R38A或R38Q,例如R38A)突变、F42(如F42A或F42K,例如F42A)突变和Y45(如Y45A)突变。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)R38(如R38W、R38A或R38Q,例如R38A)突变、F42(如F42A或F42K,例如F42A)突变和E62(如E62A)突变。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)R38(如R38W、R38A或R38Q,例如R38A)突变、Y45(如Y45A)突变和E62(如E62A)突变。

[1176] 在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)R38(如R38W、R38A或R38Q,例如R38A)突变、F42(如F42A或F42K,例如F42A)突变、Y45(例如Y45A)突变和E62(如E62A)突变。在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)R38A、F42A、Y45A和E62A突变。

[1177] 其它hIL-2突变体是所属领域的技术人员已知的。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO2012/062228(参看技术方案2到7,以引用的方式并入本文中)中。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO1999/60128(参看技术方案6、7、8、10、11和12,以引用的方式并入本文中)中。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO1993/20849(参看技术方案4和5,以引用的方式并入本文中)中。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO2003/015697(参看技术方案7和10,以引用的方式并入本文中)中。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO2005/007121(参看

技术方案9到14,以引用的方式并入本文中)中。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO2005/086798(参看技术方案5到10,以引用的方式并入本文中)中。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO2005/086751(参看技术方案5到9,以引用的方式并入本文中)中。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO2009/061853(参看技术方案5,以引用的方式并入本文中)中。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO2012/088446(参看技术方案3到8和11到13,以引用的方式并入本文中)中。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO2012/107417(参看技术方案2、4、6和9,以引用的方式并入本文中)中。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO2012/119093(参看技术方案1到7,以引用的方式并入本文中)中。在一个实施例中,hIL-2突变描述于WO2015/164815(参看技术方案3到19,以引用的方式并入本文中)中。

[1178] 在这些方面中,其中残基编号是参考人类野生型IL-2序列来限定的,如果例如存在来自细胞因子的N端的单个氨基酸删除,且技术方案描述N88氨基酸突变,那么对于具有单一氨基酸删除的变体IL-2,N实际上将在位置87处。如果细胞因子从N端具有3个氨基酸删除,且突变是F42A突变,那么待突变的位置将实际上是变异序列中的F39。

[1179] 方面45.根据方面40的免疫细胞因子,其中hIL-2包含变体IL-2,所述变体IL-2由以下组成:选自稠合到Seq ID No:324的氨基酸序列的Seq ID No:242到262的N端序列。

[1180] 在一个实施例中,变体hIL-2包含(或由以下组成)选自稠合到选自Seq ID No:324、517和518的氨基酸序列的Seq ID No:303到323的N端序列。

[1181] 在一个实施例中,免疫细胞因子是1D05 D1-9 ICK。在一个实施例中,免疫细胞因子是1D05 D1-9。在一个实施例中,免疫细胞因子是1D05 D9-2 ICK。在一个实施例中,免疫细胞因子是1D05 D9-7 ICK。

[1182] 方面45a.一种变体hIL-2,其包含选自稠合到Seq ID No:324的氨基酸序列的Seq IDNo:303到323的N端序列。

[1183] 在方面45a的一个实施例中,变体hIL-2是纯化变体hIL-2。在方面44a的另一实施例中,变体hIL-2是分离且纯化的变体hIL-2。

[1184] 方面46.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其中例如在基于细胞的增殖分析中测量时,IL-2细胞因子以小于自由IL-2的效能,例如以大于20pM、大于50pM或大于100pM的EC_{50}结合于高亲和性(αβγ)IL-2受体。

[1185] 在基于细胞的增殖分析中,自由IL-2对αβγ(高亲和性)受体具有大约10pM效能。如本文中所使用,EC_{50}是指得到50%最大活化的IL2R的有效浓度。EC_{50}越高,物质越低效,由此EC_{50}是1pM的物质比EC_{50}是1nM的物质更强效。α链、β链和γ链的序列分别地提供于Seq ID No:327、328和329中。

[1186] 在一个实施例中,IL-2细胞因子具有在5pM到20pM范围内的EC_{50}。在一个实施例中,EC_{50}在5pM到1nM的范围内。在一个实施例中,EC_{50}在5pM到750pM、5pM到500pM、5pM到250pM或5pm到100pM的范围内,例如5pM到50pM。

[1187] 在一个实施例中,EC_{50}在10pM到1nM的范围内。在一个实施例中,EC_{50}在10pM到750pM、10pM到500pM、10pM到250pM或10pm到100pM的范围内,例如10pM到50pM或10pM到30pM。

[1188] 在一个实施例中,EC_{50}在20pM到1nM的范围内。在一个实施例中,EC_{50}在20pM到750pM、20pM到500pM、20pM到250pM或20pm到100pM的范围内,例如20pM到50pM。

[1189] 在一个实施例中,IL-2细胞因子具有在50pM到1nM范围内的EC_{50}。在一个实施例中,EC_{50}在50pM到750pM、50pM到500pM、50pM到250pM或50pm到100pM的范围内,例如50pM到75pM。在一个实施例中,IL-2细胞因子具有在100pM到1nM范围内的EC_{50}。在一个实施例中,EC_{50}在100pM到800pM、100pM到700pM、100pM到600pM或100pm到500pM的范围内,例如100pM到400pM。在一个实施例中,IL-2细胞因子具有在100pM到300pM范围内的EC_{50}。在一个实施例中,IL-2细胞因子具有在100pm到200pM范围内的EC_{50}。

[1190] 在另一实施例中,EC_{50}大于5pM。在另一实施例中,EC_{50}大于10pM。在另一实施例中,EC_{50}大于20pM。在另一实施例中,EC_{50}大于30pM、大于40pM、大于50pM、大于60pM或大于70pM。在另一实施例中,EC_{50}大于100pM、大于125pM、大于150pM、大于175pM或大于200pM。在另一实施例中,EC_{50}大于250pM、大于300pM、大于350pM、大于400pM。在另一实施例中,EC_{50}大于500pM、大于600pM、大于700pM或大于800pM。

[1191] 在一个实施例中,EC_{50}小于5nM。在一个实施例中,EC_{50}小于1nM。在一个实施例中,EC_{50}小于800pM。在一个实施例中,EC_{50}小于700pM。在一个实施例中,EC_{50}小于600pM。在一个实施例中,EC_{50}小于500pM。在一个实施例中,EC_{50}小于400pM。在一个实施例中,EC_{50}小于300pM。在一个实施例中,EC_{50}小于200pM。在一个实施例中,EC_{50}小于100pM。在一个实施例中,EC_{50}小于50pM。

[1192] 可在基于细胞的增殖分析中测量免疫细胞因子对于αβγIL-2R的效能,其是所属领域的技术人员熟知的且更详述于下文实例中(参看实例13和图12)。

[1193] 方面47.根据任一前述方面的免疫细胞因子,其中例如当在基于细胞的增殖分析中测量时,IL-2以小于自由IL-2的效能,例如以大于1nM、大于5nM或大于10nM的EC_{50}结合于中等亲和性(βγ)IL-2受体。

[1194] 在基于细胞的增殖分析中,自由IL-2对βγ(中等亲和性)受体具有大约100pM效能。如本文中所使用,EC_{50}是指得到50%最大活化的IL-2R的有效浓度。EC_{50}越高,物质越低效,由此EC_{50}是1pM的物质比EC_{50}是1nM的物质更强效。α链、β链和γ链的序列分别地提供于Seq ID No:327、328和329中。

[1195] 在一个实施例中,EC_{50}在1到100nM的范围内。在一个实施例中,EC_{50}在10nM到100nM的范围内。在一个实施例中,EC_{50}在20nM到100nM的范围内。在另一实施例中,IL-2细胞因子具有在30nM到100nM、40nM到100nM、50nM到100nM范围内的EC_{50}。在一个实施例中,EC_{50}在50nM到100nM、60nM到100nM、70nM到100nM的范围内。

[1196] 在一个实施例中,EC_{50}在1到50nM的范围内。在一个实施例中,EC_{50}在10nM到50nM的范围内。在一个实施例中,EC_{50}在20nM到50nM的范围内。在另一实施例中,IL-2细胞因子具有在30nM到50nM或40nM到50nM范围内的EC_{50}。

[1197] 在一个实施例中,EC_{50}在1到10nM的范围内。在一个实施例中,EC_{50}在1到20nM的范围内。在一个实施例中,EC_{50}在1到30nM的范围内。在一个实施例中,EC_{50}在1nM到9nM的范围内。在一个实施例中,EC_{50}在1nM到8nM的范围内。在另一实施例中,IL-2细胞因子具有在1nM到7nM、1nM到6nM或1nM到5nM范围内的EC_{50}。

[1198] 在另一实施例中,EC_{50}大于0.5nM、大于0.6nM、大于0.7nM、大于0.8nM或大于0.9nM。在另一实施例中,EC_{50}大于1nM、大于1.25nM、大于1.5nM、大于1.75nM或大于2nM。在另一实施例中,EC_{50}大于2.5nM、大于3nM、大于3.5nM、大于4nM。在另一实施例中,EC_{50}大于5nM、大于

6nM、大于7nM或大于8nM。在一特定实施例中，EC_{50}大于1nM。

[1199] 在一个实施例中，EC_{50}小于10nM。在一个实施例中，EC_{50}小于20nM。在一个实施例中，EC_{50}小于30nM。在一个实施例中，EC_{50}小于40nM。在一个实施例中，EC_{50}小于50nM。

[1200] 在一个实施例中，EC_{50}小于100nM。在一个实施例中，EC_{50}小于200nM。在一个实施例中，EC_{50}小于300nM。

[1201] 在另一实施例中，EC_{50}小于75nM或小于50nM。

[1202] 在一个实施例中，在基于细胞的增殖分析中，IL-2示出对于βγIL-2R的不可检测效能。

[1203] 可在基于细胞的增殖分析中测量免疫细胞因子对于βγIL-2R的效能，其是所属领域的技术人员熟知的且更详述于下文实例中(参看实例13和图12)。

[1204] 方面48.根据任一前述方面的免疫细胞因子，其中相比于中等亲和性(βγ)IL-2受体，IL-2优先结合于高亲和性(αβγ)IL-2受体。

[1205] 方面49.根据方面48的免疫细胞因子，其中IL-2效能对于高亲和性(αβγ)IL-2受体:中等亲和性(βγ)IL-2受体的比是至少2:1。

[1206] 在一个实施例中，比率是至少3:1。在一个实施例中，比率是至少4:1。在一个实施例中，比率是至少5:1。在一个实施例中，比率是至少7.5:1。在一个实施例中，比率是至少10:1。在一个实施例中，比率是至少12.5:1。在一个实施例中，比率是至少15:1。在一个实施例中，比率是至少17.5:1。在一个实施例中，比率是至少20:1。

[1207] 在另一实施例中，比率是至少50:1。在另一实施例中，比率是至少75:1。在另一实施例中，比率是至少100:1。在另一实施例中，比率是至少250:1。在另一实施例中，比率是至少500:1。在另一实施例中，比率是至少750:1。在另一实施例中，比率是至少1000:1。

[1208] 在另一实施例中，比率是至少1250:1。在另一实施例中，比率是至少1500:1。在另一实施例中，比率是至少1750:1。在另一实施例中，比率是至少2000:1。

[1209] 方面50.根据任一前述方面的免疫细胞因子，其中抗原结合位点以小于500pM(例如小于300pM或小于200pM)的亲和性结合于hPD-L1，任选地其中免疫细胞因子提供至少2:1的IL-2细胞因子对于高亲和性(αβγ)受体的效能:抗PD-L1抗原结合位点对于hPD-L1的亲和性。

[1210] 在一个实施例中，抗原结合位点以小于200pM的亲和性结合于hPD-L1。在一个实施例中，抗原结合位点以小于100pM或小于50pM的亲和性结合于hPD-L1。

[1211] 在一个实施例中，抗原结合位点以在50pM与500pM之间，或75pM与500pM之间、或100pM与500pM之间、或200pM与500pM之间的亲和性结合于hPD-L1。

[1212] 在一个实施例中，抗原结合位点以在50pM与400pM之间、或在50pM与300pM之间、或在50pM与200pM之间、或在50pM与100pM之间的亲和性结合于hPD-L1。

[1213] 在一个实施例中，抗原结合位点以在100pM与500pM之间、或在100pM与400pM之间、或在100pM与300pM之间的亲和性结合于hPD-L1。

[1214] 在一个实施例中，IL-2细胞因子对于高亲和性(αβγ)受体的效能:抗PD-L1抗原结合位点对于hPD-L1的亲和性的比是至少3:1。在一个实施例中，IL-2细胞因子对于高亲和性(αβγ)受体的效能:抗PD-L1抗原结合位点对于hPD-L1的亲和性的比是至少4:1。在一个实施例中，IL-2细胞因子对于高亲和性(αβγ)受体的效能:抗PD-L1抗原结合位点对于hPD-L1

的亲和性的比是至少5:1。在一个实施例中，IL-2细胞因子对于高亲和性(αβγ)受体的效能:抗PD-L1抗原结合位点对于hPD-L1的亲和性的比是至少7:1。在一个实施例中，IL-2细胞因子对于高亲和性(αβγ)受体的效能:抗PD-L1抗原结合位点对于hPD-L1的亲和性的比是至少10:1。

[1215] 概念1到40中的抗PD-L1抗体的半衰期、K_{ON}率、K_{OFF}率或结合特征中的任一个将加以必要修正应用到本文公开的免疫细胞因子。

[1216] 方面50a.根据任一前述方面的免疫细胞因子，其中抗原结合位点以小于500nM(例如小于100nM、小于10nM或小于1nm)的亲和性结合于mPD-L1(Seq ID No:325)。

[1217] 在一个实施例中，抗原结合位点以在1nM与500nM、或1nM与250nM、或1nM与100nM、或1nM与50nM之间的亲和性结合于hPD-L1。

[1218] 在一个实施例中，抗原结合位点以在10nM与500nM之间、或在10nM与250nM之间、或在10nM与100nM之间、或在1nM与50nM之间，具体来说在10nM与100nM之间的亲和性结合于hPD-L1。

[1219] 在一个实施例中，抗原结合位点以在100nM与500nM之间、或在100nM与400nM之间、或在100nM与300nM之间、或在100nM与200nM之间的亲和性结合于hPD-L1。

[1220] 可通过所属领域的技术人员熟知的任何技术来测量抗原结合位点对于hPD-L1或mPD-L1的亲和性。在一个实施例中，亲和性是使用SPR测量的，其细节提供于上文中。

[1221] 方面51.如根据任一前述方面中限定的免疫细胞因子，其用于治疗或预防hPD-L1介导的疾病或病况，所述疾病或病况例如选自赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤，如黑素瘤、乳癌、卵巢癌、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、结肠直肠癌(无MSI或微卫星不稳定性)、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤，如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如黑素瘤、乳癌、卵巢癌、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、结肠直肠癌(无MSI或微卫星不稳定性)、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤，或例如病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤)。

[1222] 方面52.如方面1到50中任一个所限定的免疫细胞因子在制造用于给药到人类来治疗或预防人体内的hPD-L1介导的疾病或病况的药剂中的用途，例如其中hPD-L1介导的疾病或病况选自赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤，如黑素瘤、乳癌、卵巢癌、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、结肠直肠癌(无MSI或微卫星不稳定性)、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤，如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如黑素瘤、乳癌、卵巢癌、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、结肠直肠癌(无MSI或微卫星不稳定性)、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤，或例如病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤)。

[1223] 方面53.一种治疗或预防人体内的hPD-L1介导的疾病或病况的方法，所述疾病或病况例如选自赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤，如黑素瘤、乳癌、卵巢癌、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、结肠直肠癌(无MSI或微卫星不稳定性)、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤，如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如黑素瘤、乳

癌、卵巢癌、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、结肠直肠癌(无MSI或微卫星不稳定性)、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤,或例如病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤),所述方法包含向所述人类给药治疗有效量的如方面1到50中任一个所限定的免疫细胞因子,其中hPD-L1介导的疾病或病况进而经治疗或预防。

[1224] 在方面51到53中任一个中,hPD-L1介导的疾病可以是如本文所描述那些疾病中的任一种。在一个实施例中,在方面51到53中任一个中,hPD-L1介导的疾病是病毒诱导癌症,如宫颈癌和鼻咽癌,例如由HPV感染所引起的宫颈癌。在一个实施例中,在方面51到53中任一个中,hPD-L1介导的疾病是慢性病毒感染。在一个实施例中,在方面51到53中任一个中,hPD-L1介导的疾病是赘生性疾病。在一个实施例中,在方面51到53中的任一个中,hPD-L1介导的疾病是非赘生性疾病。在一个实施例中,在方面51到53中任一个中,hPD-L1介导的疾病是恶性肿瘤。在一个实施例中,在方面51到53中任一个中,hPD-L1介导的疾病是已知对PD-L1疗法起反应的癌症,如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤。在一个实施例中,在方面51到53中任一个中,hPD-L1介导的疾病是癌症软组织肉瘤。在一个实施例中,在方面51到53中任一个中,hPD-L1介导的疾病是神经变性疾病、病症或病况,任选地其中神经变性疾病、病症或病况选自阿尔茨海默病、肌肉萎缩性侧索硬化、帕金森病、亨廷顿病、原发进展型多发性硬化症、继发进展型多发性硬化症、皮质基底核退化症、瑞特综合征、选自年龄相关性黄斑变性和色素性视网膜炎的视网膜退化病症;前部缺血性视神经病变、青光眼、眼色素层炎、抑郁、创伤相关应激或创伤后应激障碍、额颞叶型痴呆、路易体痴呆、轻度认知缺损、后皮质萎缩、原发进展型失语和进展型核上麻痹或年龄相关痴呆,具体来说阿尔茨海默病、肌肉萎缩性侧索硬化、帕金森病和亨廷顿病,且例如阿尔茨海默病。

[1225] 方面54.根据方面51的免疫细胞因子,根据方面52的用途或根据方面53的方法,其中hPD-L1介导的疾病或病况是癌症。

[1226] 方面55.根据方面54的免疫细胞因子、用途或方法,其中癌症选自黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、非霍奇金氏淋巴瘤、具有微卫星不稳定性(MSI)的结肠直肠癌或选自乳癌、卵巢癌、结肠直肠癌(无MSI或微卫星不稳定性)的癌症,具体来说黑素瘤和肾细胞癌。

[1227] 在一个实施例中,癌症是已知对IL-2疗法和PD-L1疗法两者起反应的癌症,如黑素瘤和肾细胞癌。

[1228] 在一个实施例中,癌症是具有微卫星不稳定性(MSI)的结肠直肠癌。在一个实施例中,癌症是乳癌。在一个实施例中,癌症是卵巢癌。

[1229] 方面56.根据方面51到55中任一个的免疫细胞因子、用途或方法,其进一步包含向人类给药另一疗法,例如另一治疗剂,任选地其中另一治疗剂独立地选自由以下组成的组:

[1230] A)其它免疫检查点抑制剂(如抗TIM-3抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIGIT抗体和抗LAG-3抗体);

[1231] B)免疫刺激剂(如抗OX40抗体、抗GITR抗体、抗CD137抗体、抗ICOS抗体和抗CD40抗体);

[1232] C)趋化因子受体拮抗剂(如CXCR4、CCR4和CXCR2);

[1233] D)靶向激酶抑制剂(如CSF-1R或VEGFR抑制剂);

[1234] E)血管生成抑制剂(如抗VEGF-A或δ状配体-4)；

[1235] F)免疫刺激肽或趋化因子(如CXCL9或CXCL10)；

[1236] G)细胞因子(如IL-15和IL-21)；

[1237] H)双特异性T细胞接合体(BITE)，其具有至少一种针对CD3(例如CD3/CD19 BiTE)的特异性；

[1238] I)其它双特异性分子(例如靶向肿瘤相关抗原的含IL-15分子，例如表皮生长因子受体，如EGFR、Her-2、纽约食道癌-1(NY-ESO-1)、GD2、EpCAM或黑素瘤相关抗原-3(MAGE-A3))；

[1239] J)溶瘤病毒(如HSV病毒(任选地，其分泌GMCSF)、新城疫病毒和牛痘病毒)；

[1240] K)接种肿瘤相关抗原(如纽约食道癌-1[NY-ESO-1]、黑素瘤相关抗原-3[MAGE-3])；

[1241] L)基于细胞的疗法(如例如表达抗CD19、抗EpCam或抗间皮素的嵌合抗原受体-T细胞(CAR-T))；

[1242] M)双特异性NK细胞接合体，其具有针对活化MK受体，如NKG2D或CD16a的特异性；和

[1243] N)肿瘤特异性T细胞或LAK细胞的过继转移，

[1244] 或任选地其中另一疗法是化疗、放射线疗法和手术去除肿瘤。

[1245] 可以单次剂量或以分次剂量将放射线疗法直接地递送到患病组织或递送到全身。

[1246] 在这一方面中，概念46的特征和实施例中的任一个加以必要修正来应用。

[1247] 在这一方面中，双特异性分子包括“双特异性抗体”和抗体融合蛋白，包括概念37到40中所描述的那些格式和分子。

[1248] 抗体可以是布置5、5a中描述或方面1a中详细描述的序列或抗体中的任一种。

[1249] 方面57.一种医药组合物，其包含如方面1到50中任一个所限定的免疫细胞因子和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂，且任选地其进一步包含独立地选自以下组成的组的另一治疗剂：

[1250] A)其它免疫检查点抑制剂(如抗TIM-3抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIGIT抗体和抗LAG-3抗体)；

[1251] B)免疫刺激剂(如抗OX40抗体、抗GITR抗体、抗CD137抗体、抗ICOS抗体和抗CD40抗体)；

[1252] C)趋化因子受体拮抗剂(如CXCR4、CCR4和CXCR2)；

[1253] D)靶向激酶抑制剂(如CSF-1R或VEGFR抑制剂)；

[1254] E)血管生成抑制剂(如抗VEGF-A或δ状配体-4)；

[1255] F)免疫刺激肽或趋化因子(如CXCL9或CXCL10)；

[1256] G)细胞因子(如IL-15和IL-21)；

[1257] H)双特异性T细胞接合体(BITE)，其具有至少一种针对CD3(例如CD3/CD19 BiTE)的特异性；

[1258] I)其它双特异性分子(例如靶向肿瘤相关抗原的含IL-15分子，例如表皮生长因子受体，如EGFR、Her-2、纽约食道癌-1(NY-ESO-1)、GD2、EpCAM或黑素瘤相关抗原-3(MAGE-A3))；

[1259] J)溶瘤病毒(如HSV病毒(任选地，其分泌GMCSF)、新城疫病毒和牛痘病毒)；

[1260] K)接种肿瘤相关抗原(如纽约食道癌-1[NY-ESO-1]、黑素瘤相关抗原-3[MAGE-3])；

[1261] L)基于细胞的疗法(如例如表达抗CD19、抗EpCam或抗间皮素的嵌合抗原受体-T细胞(CAR-T))；

[1262] M)双特异性NK细胞接合体，其具有针对活化MK受体，如NKG2D或CD16a的特异性；和

[1263] N)肿瘤特异性T细胞或LAK细胞的过继转移。

[1264] 在一个实施例中，另一治疗剂与免疫细胞因子依序或同时给药。

[1265] 在这一方面中，概念48的特征和实施例中的任一个加以必要修正来应用。

[1266] 在这一方面中，双特异性分子包括“双特异性抗体”和抗体融合蛋白，包括概念37到40中所描述的那些格式和分子。

[1267] 抗体可以是布置5、5a中描述或方面1a中详细描述的序列或抗体中的任一种。

[1268] 方面58.一种根据方面57的医药组合物，或一种包含如方面57中所限定的医药组合物的试剂盒，其中组合物用于治疗和/或预防hPD-L1介导的疾病或病况，所述疾病或病况例如选自赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤，如黑素瘤、乳癌、卵巢癌、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、结肠直肠癌(无MSI或微卫星不稳定性)、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤，如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如黑素瘤、乳癌、卵巢癌、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、结肠直肠癌(无MSI或微卫星不稳定性)、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤，或例如病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤)。

[1269] 方面59.根据方面57或方面58的医药组合物以及，或根据方面58的试剂盒，其包含用于治疗和/或预防人体内的所述疾病或病况的标记或说明书；任选地其中标记或说明书包含营销授权编号(例如FDA或EMA授权编号)；任选地其中试剂盒包含IV或注射装置，所述装置包含抗体或片段。

[1270] 方面60.一种治疗动物(例如人类)体内的增殖性疾病的方法，所述方法包含向所述患者给药有效量的如方面1到50中任一个所限定的免疫细胞因子。

[1271] 增殖性疾病可以是如本文中其它地方所描述的任一种。

[1272] 方面61.一种核酸，其编码如方面1到50中任一个所限定的免疫细胞因子的重链和/或轻链。

[1273] 在一个实施例中，核酸编码方面1到50中任一个所限定的免疫细胞因子的轻链。

[1274] 方面62.一种载体，其包含如方面61中所限定的核酸；任选地其中载体是CHO或HEK293载体。

[1275] 方面63.一种宿主，其包含如方面61中所限定的核酸或如方面62中所限定的载体。

[1276] 4.ICOS抗体

[1277] 本文提供ICOS抗体。ICOS抗体可以是GB专利申请1620414.1(2016年12月1日提交)中描述的那些抗体中的任一种，本文中公开的抗ICOS抗体的序列以引用的方式并入本文中。

[1278] STIM001具有Seq ID No:366的重链可变区(V_H)氨基酸序列，其包含Seq ID No:363的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:364的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:365的CDRH3氨基

酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:367。STIM001具有Seq ID No:373的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:370的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:371的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:372的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq IDNo:374。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一种结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一种结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:368(重链核酸序列Seq ID No:369)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:375(轻链核酸序列Seq ID No:376)。

[1279] STIM002具有Seq ID No:380的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:377的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:378的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:379的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:381。STIM002具有Seq ID No:387的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:384的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:385的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:386的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq IDNo:388或Seq ID No:519。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一种结合,例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq IDNo:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一种结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:382(重链核酸序列Seq ID No:383)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:389(轻链核酸序列Seq ID No:390或Seq ID No:520)。

[1280] STIM002-B具有Seq ID No:394的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:391的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:392的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:393的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:395。STIM002-B具有Seq ID No:401的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:398的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:399的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:400的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:402。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一种结合,例如Seq IDNo:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一种结合,例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:396(重链核酸序列Seq ID No:397)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:403(轻链核酸序列Seq ID No:404)。

[1281] STIM003具有Seq ID No:408的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:405的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:406的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:407的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:409或Seq ID No:521。STIM003具有Seq IDNo:415的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:412的CDRL1氨基酸序列、Seq

IDNo:413的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:414的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:4416。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq IDNo:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:410(重链核酸序列Seq ID No:411或Seq ID No:522)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:417(轻链核酸序列Seq ID No:418)。

[1282] STIM004具有Seq ID No:422的重链可变区(V_H)氨基酸序列，其包含Seq ID No:419的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:420的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:421的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:423。STIM004具有Seq ID No:429的轻链可变区(V_L)氨基酸序列，其包含Seq ID No:426的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:427的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:428的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq IDNo:430或Seq ID No:431。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq IDNo:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:424(重链核酸序列Seq ID No:425)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:432(轻链核酸序列Seq ID No:433或Seq ID no:434)。

[1283] STIM005具有Seq ID No:438的重链可变区(V_H)氨基酸序列，其包含Seq ID No:435的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:436的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:437的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:439。STIM005具有Seq ID No:445的轻链可变区(V_L)氨基酸序列，其包含Seq ID No:442的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:443的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:444的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq IDNo:446。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:440(重链核酸序列Seq ID No:441)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:447(轻链核酸序列Seq ID No:448)。

[1284] STIM006具有Seq ID No:452的重链可变区(V_H)氨基酸序列，其包含Seq ID No:449的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:450的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:451的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:453。STIM006具有Seq ID No:459的轻链可变区(V_L)氨基酸序列，其包含Seq ID No:456的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:457的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:458的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq IDNo:

460。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:454(重链核酸序列Seq ID No:455)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:461(轻链核酸序列Seq ID No:462)。

[1285] STIM007具有Seq ID No:466的重链可变区(V_H)氨基酸序列，其包含Seq ID No:463的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:464的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:465的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:467。STIM007具有Seq ID No:473的轻链可变区(V_L)氨基酸序列，其包含Seq ID No:470的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:471的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:472的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq IDNo:474。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:468(重链核酸序列Seq ID No:469)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:475(轻链核酸序列Seq ID No:476)。

[1286] STIM008具有Seq ID No:480的重链可变区(V_H)氨基酸序列，其包含Seq ID No:477的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:478的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:479的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:481。STIM008具有Seq ID No:487的轻链可变区(V_L)氨基酸序列，其包含Seq ID No:484的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:485的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:486的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq IDNo:488。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:482(重链核酸序列Seq ID No:483)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:489(轻链核酸序列Seq ID No:490)。

[1287] STIM009具有Seq ID No:494的重链可变区(V_H)氨基酸序列，其包含Seq ID No:491的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:492的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:493的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:495。STIM009具有Seq ID No:501的轻链可变区(V_L)氨基酸序列，其包含Seq ID No:498的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:499的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:500的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq IDNo:502。V_H结构域可与本文中所描述的重链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、

Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文中所描述的轻链恒定区序列中的任一种结合，例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:496(重链核酸序列Seq ID No:497)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:503(轻链核酸序列Seq ID No:504)。

[1288] 抗体STIM001-009更详细地描述于GB专利申请1620414.1(2016年12月1日提交)中，其内容以引用的方式并入本文中。ICOS抗体还可如以下编号语句中描述：

[1289] 语句1.一种结合人类和/或小鼠ICOS的胞外域的分离抗体，其包含：

[1290] 抗体V_H结构域，其包含互补决定区(CDR)HCDR1、HCDR2和HCDR3，和

[1291] 抗体V_L结构域，其包含互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3，其中

[1292] HCDR1是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的HCDR1，或包含具有1、2、3、4或5个氨基酸更改的HCDR1，

[1293] HCDR2是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的HCDR2，或包含具有1、2、3、4或5个氨基酸更改的HCDR2，和/或

[1294] HCDR3是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的HCDR3，或包含具有1、2、3、4或5个氨基酸更改的HCDR3。

[1295] 语句2.根据语句1的抗体，其中抗体重链CDR是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的那些抗体重链CDR，或包含具有1、2、3、4或5个氨基酸更改的STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009重链CDR。

[1296] 语句3.根据语句2的抗体，其中抗体V_H结构域具有STIM003的重链CDR。

[1297] 语句4.一种结合人类和/或小鼠ICOS的胞外域的分离抗体，其包含：

[1298] 抗体V_H结构域，其包含互补决定区HCDR1、HCDR2和HCDR3，和

[1299] 抗体V_L结构域，其包含互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3，

[1300] 其中LCDR1是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的LCDR1，或包含具有1、2、3、4或5个氨基酸更改的LCDR1，

[1301] LCDR2是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的LCDR2，或包含具有1、2、3、4或5个氨基酸更改的LCDR2，和/或

[1302] LCDR3是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的LCDR3，或包含具有1、2、3、4或5个氨基酸更改的LCDR3。

[1303] 语句5.根据任一前述语句的抗体，其中抗体轻链CDR是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的那些抗体轻链CDR，或包含具有1、2、3、4或5个氨基酸更改的STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009轻链CDR。

[1304] 语句6.根据语句5的抗体，其中抗体V_L结构域具有STIM003的轻链CDR。

[1305] 语句7.根据前述语句中任一项的抗体，其包含人类胚系基因段序列的V_H和/或V_L结构域构架区。

[1306] 语句8.根据前述语句中任一项的抗体，其包含V_H结构域

[1307] (i)来源于人类重链V基因段、人类重链D基因段与人类重链J基因段的重组，其中

[1308] V片段是IGHV1-18(例如，V1-18*01)、IGVH3-20(例如，V3-20*d01)、IGVH3-11(例

如,V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10);

[1309] D基因段是IGHD6-19(例如,IGHD6-19*01)、IGHD3-10(例如,IGHD3-10*01)或IGHD3-9(例如,IGHD3-9*01);和/或

[1310] J基因段是IGHJ6(例如,IGHJ6*02)、IGHJ4(例如,IGHJ4*02)或IGHJ3(例如,IGHJ3*02),或

[1311] (ii)包含构架区FR1、FR2、FR3和FR4,其中

[1312] FR1与人类生殖系V基因段IGHV1-18(例如,V1-18*01)、IGVH3-20(例如V3-20*d01)、IGVH3-11)例如V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10)比对,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸更改,

[1313] FR2与人类生殖系V基因段IGHV1-18(例如,V1-18*01)、IGVH3-20(例如V3-20*d01)、IGVH3-11(例如V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10)比对,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸更改,

[1314] FR3与人类生殖系V基因段IGHV1-18(例如,V1-18*01)、IGVH3-20(例如,V3-20*d01)、IGVH3-11(例如,V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10)比对,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸更改,和/或

[1315] FR4与人类生殖系J基因段IGJH6(例如JH6*02)、IGJH4(例如JH4*02)或IGJH3(例如JH3*02)比对,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸更改。

[1316] 语句9.根据前述语句中任一项的抗体,其包含V_H结构域

[1317] (i)来源于人类轻链V基因段与人类轻链J基因段的重组,其中

[1318] V片段是IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01),和/或

[1319] J基因段是IGKJ4(例如,IGKJ4*01)、IGKJ2(例如,IGKJ2*04)、IGLJ3(例如,IGKJ3*01)或IGKJ1(例如,IGKJ1*01);或

[1320] (ii)包含构架区FR1、FR2、FR3和FR4,其中

[1321] FR1与人类生殖系V基因段IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01)比对,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸更改,

[1322] FR2与人类生殖系V基因段IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01)比对,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸更改,

[1323] FR3与人类生殖系V基因段IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01)比对,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸更改,和/或

[1324] FR4与人类生殖系J基因段IGKJ4(例如,IGKJ4*01)、IGKJ2(例如,IGKJ2*04)、IGKJ3(例如,IGKJ3*01)或IGKJ1(例如,IGKJ1*01)比对,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸更改。

[1325] 语句10.根据前述语句中任一项的抗体,其包含抗体V_H结构域,所述V_H结构域是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的V_H结构域,或其具有至少90%相同于STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的抗体V_H结构域序列的氨基酸序

列。

[1326] 语句11.根据前述语句中任一项的抗体,其包含抗体V_L结构域,所述V_L结构域是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004或STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的V_L结构域,或其具有至少90%相同于STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的抗体V_L结构域序列的氨基酸序列。

[1327] 语句12.根据语句11的抗体,其包含

[1328] 抗体V_H结构域,其选自STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004或STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的V_H结构域,或其具有至少90%相同于STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的抗体V_H结构域序列的氨基酸序列,和

[1329] 抗体V_L结构域,其是所述选定抗体的V_L结构域,或其具有至少90%相同于所述选定抗体的抗体V_L结构域序列的氨基酸序列。

[1330] 语句13.根据语句12的抗体,其包含STIM003 V_H结构域和STIM003 V_L结构域。

[1331] 语句14.根据前述语句中任一项的抗体,其包含抗体恒定区。

[1332] 语句15.根据语句14的抗体,其中恒定区包含人类重和/或轻链恒定区。

[1333] 语句16.根据语句14或语句15的抗体,其中恒定区是Fc效应子阳性。

[1334] 语句17.根据语句16的抗体,其包含具有相较于原生人类Fc区增强的ADCC、ADCP和/或CDC功能的Fc区。

[1335] 语句18.根据语句14到17中任一项的抗体,其中抗体是IgG1。

[1336] 语句19.根据语句17或语句18的抗体,其中抗体经无岩藻糖基化。

[1337] 语句20.根据前述语句中任一项的抗体,其共轭到细胞毒素药物或前药。

[1338] 语句21.根据前述语句中任一项的抗体,其是多特异性抗体。

[1339] 语句22.一种分离抗体,其与人类IgG1抗体竞争以结合于人类ICOS,所述分离抗体包含STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的重链和轻链互补决定区。

[1340] 语句23.一种分离抗体,其以如通过表面等离子共振测定的小于50nM的亲和性(KD)结合人类和小鼠ICOS的胞外域。

[1341] 语句24.根据语句23的抗体,其中抗体以如通过表面等离子共振测定的小于5nM的亲和性(KD)结合人类和小鼠ICOS的胞外域。

[1342] 语句25.根据语句23或语句24的抗体,其中结合人类ICOS的胞外域的KD在结合小鼠ICOS的胞外域的KD的10倍内。

[1343] 语句26.一种组合物,其包含根据前述语句中任一项的分离抗体和药学上可接受的赋形剂。

[1344] 语句27.一种组合物,其包含编码根据语句1到25中任一项的抗体的分离核酸和药学上可接受的赋形剂。

[1345] 语句28.一种在患者体内消耗调节T细胞和/或增强效应子T细胞反应的方法,所述方法包含向患者给药根据语句26的组合物。

[1346] 语句29.一种通过在患者体内消耗调节T细胞和/或增强效应子T细胞反应来治疗

易受疗法影响的疾病或病况的方法,所述方法包含向患者给药根据语句26的组合物。

[1347] 语句30.根据语句26的组合物,其用于通过疗法来治疗人体的方法。

[1348] 语句31.根据语句30的供使用的组合物,其用于在患者体内消耗调节T细胞和/或增强效应子T细胞反应。

[1349] 语句32.根据语句30的供使用的组合物,其用于通过在患者体内消耗调节T细胞和/或增强效应子T细胞反应来治疗易受疗法影响的疾病或病况。

[1350] 语句33.根据语句29的方法或根据语句32的供使用的组合物,其中疾病是癌症或实体肿瘤。

[1351] 语句34.根据语句29到33中任一项的方法或供使用的组合物,其中方法包含向患者给药抗体和另一治疗剂。

[1352] 语句35.根据语句34的方法或供使用的组合物,其中治疗剂是抗PDL1抗体。

[1353] 语句36.根据语句35的方法或供使用的组合物,其中抗ICOS抗体和抗PDL1抗体各自能够调节ADCC、ADCP和/或CDC。

[1354] 语句37.根据语句35的方法或供使用的组合物,其中抗ICOS抗体是人类IgG1抗体且抗PDL1抗体是人类IgG1抗体。

[1355] 语句38.根据语句34的方法或供使用的组合物,其中其它治疗剂是IL-2。

[1356] 语句39.根据语句34到38中任一项的方法或供使用的组合物,其中方法包含在给药其它治疗剂后给药抗ICOS抗体。

[1357] 语句40.根据语句28到39中任一项的方法或供使用的组合物,其中

[1358] 抗ICOS抗体共轭到前药,且其中

[1359] 所述方法或用途包含

[1360] 向患者给药抗ICOS抗体且

[1361] 选择性地活化目标组织部位处的前药。

[1362] 语句41.根据语句40的方法或供使用的组合物,其中患者患有实体肿瘤,且方法包含选择性地活化肿瘤中的前药。

[1363] 语句42.根据语句40或语句41的方法或供使用的组合物,其包含通过光活化来选择性地活化前药。

[1364] 语句43.一种抗ICOS人类IgG1抗体和抗PDL1人类IgG1抗体的组合,其用于治疗癌症的方法中。

[1365] 语句44.根据语句43的组合,其中以单独组合物形式提供抗ICOS抗体和抗PDL1抗体用于给药。

[1366] 语句45.根据语句37的方法或供使用的组合物,或根据语句43或语句44的组合,其中人类IgG1恒定区具有随附序列表中示出的野生型氨基酸序列。

[1367] 语句46.一种用于减小或逆转患者体内ICOS阳性调节T细胞骤增的方法的抗ICOS抗体,其中骤增由利用另一治疗剂治疗患者造成。

[1368] 语句47.一种治疗患者的方法,所述方法包含减小或逆转患者体内ICOS阳性调节T细胞的骤增,其中骤增由利用另一治疗剂治疗患者造成。

[1369] 语句48.一种用于治疗患者的方法中的抗ICOS抗体,所述方法包含包含向在利用另一治疗剂治疗后具有增大含量的ICOS阳性调节T细胞的患者给药抗ICOS抗体。

[1370] 语句49.一种治疗患者的方法,所述方法包含向在利用另一治疗剂治疗后具有增大含量的ICOS阳性调节T细胞的患者给药抗ICOS抗体。

[1371] 语句50.根据语句46或语句48的供使用的抗ICOS抗体,或根据语句47或语句49的方法,其中所述方法包含向患者给药治疗剂,判定患者在利用所述试剂治疗后具有增大含量的ICOS阳性调节T细胞,和向患者给药抗ICOS抗体来减小调节T细胞的含量。

[1372] 语句51.根据语句46到50中任一项的供使用的抗ICOS抗体或方法,其中治疗剂是IL-2或免疫调节抗体(例如,抗PDL-1、抗PD-1或抗CTLA-4)。

[1373] 语句52.根据语句46到51中任一项的供使用的抗ICOS抗体或方法,其中方法包含治疗肿瘤,如黑素瘤,例如转移性黑素瘤。

[1374] 语句53.一种抗ICOS抗体,其用于通过对患者癌细胞进行体内疫苗接种来治疗患者癌症的方法中,所述方法包含

[1375] 利用致使癌细胞的免疫细胞死亡的疗法治疗患者,使得呈现针对抗原特异性效应子T细胞的抗原,和

[1376] 向患者给药抗ICOS抗体,其中抗ICOS抗体增强抗原特异性效应子T细胞反应。

[1377] 语句54.一种通过对患者癌细胞进行体内疫苗接种来治疗患者癌症的方法,所述方法包含

[1378] 利用致使癌细胞的免疫细胞死亡的疗法治疗患者,使得呈现针对抗原特异性效应子T细胞的抗原,和

[1379] 向患者给药抗ICOS抗体,其中抗ICOS抗体增强抗原特异性效应子T细胞反应。

[1380] 语句55.一种通过对患者癌细胞进行体内疫苗接种来治疗患者癌症的方法,所述方法包含向患者给药抗ICOS抗体,其中

[1381] 患者是先前已利用致使癌细胞的免疫细胞死亡的疗法治疗,使得呈现针对抗原特异性效应子T细胞的抗原的患者,且其中

[1382] 抗ICOS抗体增强抗原特异性效应子T细胞反应。

[1383] 语句56.根据语句53到55中任一项的供使用的抗ICOS抗体或方法,其中致使免疫细胞死亡的疗法是辐射癌细胞,给药化疗剂和/或给药针对肿瘤相关抗原的抗体。

[1384] 语句57.根据语句56的供使用的抗ICOS抗体或方法,其中化疗剂是奥沙利铂(oxaliplatin)。

[1385] 语句58.根据语句56的供使用的抗ICOS抗体或方法,其中肿瘤相关抗原是HER2或CD20。

[1386] 语句59.一种抗ICOS抗体,其用于对患者进行疫苗接种的方法中,所述方法包含向患者给药抗体和疫苗组合物。

[1387] 语句60.一种接种患者的方法,所述方法包含向患者给药抗ICOS抗体和疫苗组合物。

[1388] 语句61.根据语句59的供使用的抗ICOS抗体或根据语句60的方法,其中所述疫苗组合物是抗B型肝炎、疟疾或HIV的疫苗。

[1389] 语句62.一种用于治疗患者体内癌症的方法的抗ICOS抗体,其中癌症是或已表征为对于ICOS配体和/或FOXP3的表达呈阳性。

[1390] 语句63.一种治疗患者体内癌症的方法,其中所述癌症是或已表征为对于ICOS配

体和/或FOXP3的表达呈阳性，所述方法包含向患者给药抗ICOS抗体。

[1391] 语句64.根据语句62的供使用的抗ICOS抗体，或根据语句63的方法，其中所述方法包含：

[1392] 测试来自患者的样本以确定癌症表达ICOS配体和/或FOXP3；

[1393] 选择患者来利用抗ICOS抗体治疗；和

[1394] 向患者给药抗ICOS抗体。

[1395] 语句65.根据语句62的供使用的抗ICOS抗体，或根据语句63的方法，其中所述方法包含向患者给药抗ICOS抗体，所述患者的测试样本指示癌症对于ICOS配体和/或FOXP3的表达呈阳性。

[1396] 语句66.根据语句64或语句65的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中样本是实体肿瘤的活检样本。

[1397] 语句67.一种用于治疗患者体内癌症的方法的抗ICOS抗体，其中所述癌症是或已经表征为对于利用免疫肿瘤学药物，例如抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD137抗体或抗GITR抗体治疗呈顽固性。

[1398] 语句68.一种治疗患者体内癌症的方法，其中所述癌症是或已表征为对于利用免疫肿瘤学药物，例如抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD137抗体或抗GITR抗体治疗呈顽固性，所述方法包含向患者给药抗ICOS抗体。

[1399] 语句69.根据语句67的供使用的抗ICOS抗体，或根据语句68的方法，其中所述方法包含：

[1400] 利用免疫肿瘤学药物治疗患者；

[1401] 确定癌症对药物不起反应；

[1402] 选择患者来利用抗ICOS抗体治疗；和

[1403] 向患者给药抗ICOS抗体。

[1404] 语句70.根据语句67的供使用的抗ICOS抗体或根据语句68的方法，其中所述方法包含向患者给药抗ICOS抗体，所述患者的癌症对利用免疫肿瘤学药物的先前治疗不起反应。

[1405] 语句71.根据语句62到70中任一项的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中所述癌症是来源于已获得表达ICOS配体能力的细胞的肿瘤。

[1406] 语句72.根据语句71的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中所述癌症是黑素瘤。

[1407] 语句73.根据语句62到70中任一项的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中癌症来源于抗原呈递细胞，例如B淋巴细胞(例如B细胞淋巴瘤，如扩散的大B细胞淋巴瘤)或T淋巴细胞。

[1408] 语句74.根据语句62到70中任一项的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中所述癌症对利用抗CD20抗体的治疗具有抵抗性。

[1409] 语句75.根据语句74的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中所述癌症是B细胞淋巴瘤。

[1410] 语句76.根据语句75的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中所述抗CD20抗体是利妥昔单抗(rituximab)。

[1411] 语句77.根据语句74到76中任一项的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中所述方法

包含利用抗CD20抗体治疗患者；

[1412] 确定癌症对抗CD20抗体不起反应；

[1413] 测试来自患者的样本以确定癌症表达ICOS配体；

[1414] 选择患者来利用抗ICOS抗体治疗；和

[1415] 向患者给药抗ICOS抗体。

[1416] 语句78.根据语句74到76中任一项的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中所述方法包含向患者给药抗ICOS抗体，所述患者的癌症对利用抗CD20抗体的先前治疗不起反应。

[1417] 语句79.根据语句52到78中任一项的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中所述癌症是实体肿瘤。

[1418] 语句80.根据语句52到78中任一项的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中所述癌症是血液液体肿瘤。

[1419] 语句81.根据语句79或80的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中所述肿瘤的调节T细胞较高。

[1420] 语句82.根据语句43到81中任一项的供使用的抗ICOS抗体或方法，其中所述抗ICOS抗体如语句1到25中任一项中所限定或以根据语句26的组合物形式提供。

[1421] 语句83.一种转基因非人类哺乳动物，其具有包含编码人类可变区基因段的人类或人类化免疫球蛋白位点的基因组，其中所述哺乳动物并不表达ICOS。

[1422] 语句84.一种产生结合人类和非人类ICOS的胞外域的抗体的方法，所述方法包含

[1423] (a)使根据语句83的哺乳动物免疫具有人类ICOS抗原；

[1424] (b)将由哺乳动物产生的抗体分离；

[1425] (c)测试抗体结合人类ICOS和非人类ICOS的能力；和

[1426] (d)选择结合人类和非人类ICOS两者的一个或多个抗体。

[1427] 语句85.根据语句84的方法，其包含使哺乳动物免疫具有表达人类ICOS的细胞。

[1428] 语句86.根据语句84或语句85的方法，其包含

[1429] (c)使用表面等离子共振测试抗体结合人类ICOS和非人类ICOS的能力并且测定结合亲和性；和

[1430] (d)选择结合于人类ICOS的KD小于50nM且结合于非人类ICOS的KD小于500nM的一个或多个抗体。

[1431] 语句87.根据语句86的方法，其包含

[1432] (d)选择结合于人类ICOS的KD小于10nM且结合于非人类ICOS的KD小于100nM的一个或多个抗体。

[1433] 语句88.根据语句84到87中任一项的方法，其包含

[1434] (c)使用表面等离子共振测试抗体结合人类ICOS和非人类ICOS的能力并且测定结合亲和性；和

[1435] (d)选择结合于人类ICOS的KD在结合于非人类ICOS的KD的10倍内的一个或多个抗体。

[1436] 语句89.根据语句88的方法，其包含

[1437] (d)选择结合于人类ICOS的KD在结合于非人类ICOS的KD的5倍内的一个或多个抗体。

[1438] 语句90.根据语句84到89中任一项的方法,其包含测试抗体结合来自相同物种,如哺乳动物的非人类ICOS的能力。

[1439] 语句91.根据语句84到90中任一项的方法,其包含测试抗体结合来自不同物种,如哺乳动物的非人类ICOS的能力。

[1440] 语句92.根据语句84到91中任一项的方法,其中所述哺乳动物是小鼠或大鼠。

[1441] 语句93.根据语句84到92中任一项的方法,其中所述非人类ICOS是小鼠ICOS或大鼠ICOS。

[1442] 语句94.根据语句84到93中任一项的方法,其中所述人类或人类化免疫球蛋白位点包含内源性恒定区上游的人类可变区基因段

[1443] 语句95.根据语句94的方法,其包含

[1444] (a)使根据语句83的哺乳动物免疫具有人类ICOS抗原,其中所述哺乳动物是小鼠;

[1445] (b)使由小鼠产生的抗体分离;

[1446] (c)测试抗体结合人类ICOS和小鼠ICOS的能力;和

[1447] (d)选择结合人类和小鼠ICOS两者的一个或多个抗体。

[1448] 语句96.根据语句84到95中任一项的方法,其包含使编码抗体重链可变结构域和/或抗体轻链可变结构域的核酸分离。

[1449] 语句97.根据语句84到96中任一项的方法,其中所述哺乳动物通过将人类可变区基因段和内源性恒定区的重组来产生抗体。

[1450] 语句98.根据语句96或语句97的方法,其包含将编码重和/或轻链可变结构域的核酸分别地轭合到编码人类重链恒定区和/或人类轻链恒定区的核苷酸序列。

[1451] 语句99.根据语句96到98中任一项的方法,其包含将核酸引入到宿主细胞中。

[1452] 语句100.根据语句99的方法,其包含在用于表达抗体或抗体重和/或轻链可变结构域的条件下培育宿主细胞。

[1453] 语句101.一种抗体或抗体重和/或轻链可变结构域,其由根据语句84到100中任一项的方法产生。

[1454] 语句102.一种选择结合ICOS的抗体,任选地选择ICOS激动剂抗体的方法,所述分析包含:

[1455] 提供固定(附着或粘贴)到测试孔中的衬底的抗体阵列;

[1456] 将ICOS表达细胞(例如,活化的原发T细胞或MJ细胞)添加到测试孔;

[1457] 观测细胞的形态;

[1458] 检测细胞形状从圆形变化到展平紧贴孔内的衬底;其中形状变化指示抗体是结合ICOS的抗体,任选地ICOS激动剂抗体;

[1459] 从测试孔中选择抗体;

[1460] 表达编码选定抗体的CDR的核酸;和

[1461] 将抗体调配到包含一个或多个额外组分的组合物中。

[1462] 描述抗ICOS抗体的替代性语句描述于下文:

[1463] 语句1a.一种抗体或其片段,其特异性结合于人类ICOS(hICOS)(SEQ ID NO:508、507和/或506),且:

[1464] a)与抗体STIM001竞争以结合于所述hICOS,其中所述抗体或片段包含V_H结构域,

所述V_H结构域包含SEQ ID NO:365的CDRH3序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:365的CDRH3序列；

[1465] b)与抗体STIM002竞争以结合于所述hICOS，其中所述抗体或片段包含V_H结构域，所述V_H结构域包含SEQ ID NO:379的CDRH3序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:379的CDRH3序列；

[1466] c)与抗体STIM002-B竞争以结合于所述hICOS，其中所述抗体或片段包含V_H结构域，所述V_H结构域包含SEQ ID NO:393的CDRH3序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:393的CDRH3序列；

[1467] d)与抗体STIM003竞争以结合于所述hICOS，其中所述抗体或片段包含V_H结构域，所述V_H结构域包含SEQ ID NO:407的CDRH3序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:407的CDRH3序列；

[1468] e)与抗体STIM004竞争以结合于所述hICOS，其中所述抗体或片段包含V_H结构域，所述V_H结构域包含SEQ ID NO:421的CDRH3序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:421的CDRH3序列；

[1469] f)与抗体STIM005竞争以结合于所述hICOS，其中所述抗体或片段包含V_H结构域，所述V_H结构域包含SEQ ID NO:437的CDRH3序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:437的CDRH3序列；

[1470] g)与抗体STIM006竞争以结合于所述hICOS，其中所述抗体或片段包含V_H结构域，所述V_H结构域包含SEQ ID NO:451的CDRH3序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:451的CDRH3序列；

[1471] h)与抗体STIM007竞争以结合于所述hICOS，其中所述抗体或片段包含V_H结构域，所述V_H结构域包含SEQ ID NO:465的CDRH3序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:465的CDRH3序列；

[1472] i)与抗体STIM008竞争以结合于所述hICOS，其中所述抗体或片段包含V_H结构域，所述V_H结构域包含SEQ ID NO:479的CDRH3序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:479的CDRH3序列；或

[1473] j)与抗体STIM009竞争以结合于所述hICOS，其中所述抗体或片段包含V_H结构域，所述V_H结构域包含SEQ ID NO:493的CDRH3序列或包含3个、2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:493的CDRH3序列。

[1474] 语句2a.根据语句1a的抗体或其片段，其中所述V_H结构域包含：

[1475] a)SEQ ID NO:363的CDRH1序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:363的CDRH1序列；

[1476] b)SEQ ID NO:377的CDRH1序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:377的CDRH1序列；

[1477] c)SEQ ID NO:391的CDRH1序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:391的CDRH1序列；

[1478] d)SEQ ID NO:405的CDRH1序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:405的CDRH1序列；

[1479] e)SEQ ID NO:419的CDRH1序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:419的CDRH1序

列；

[1480] f)SEQ ID NO:435的CDRH1序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:435的CDRH1序列；

[1481] g)SEQ ID NO:449的CDRH1序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:449的CDRH1序列；

[1482] h)SEQ ID NO:463的CDRH1序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:463的CDRH1序列；或

[1483] i)SEQ ID NO:477的CDRH1序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:477的CDRH1序列。

[1484] j)SEQ ID NO:491的CDRH1序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:491的CDRH1序列。

[1485] 语句3a.根据语句1a或语句2a的抗体或其片段，其中V_H结构域包含：

[1486] a)SEQ ID NO:364的CDRH2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:364的CDRH2序列；

[1487] b)SEQ ID NO:378的CDRH2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:378的CDRH2序列；

[1488] c)SEQ ID NO:392的CDRH2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:392的CDRH2序列；

[1489] d)SEQ ID NO:406的CDRH2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:406的CDRH2序列；

[1490] e)SEQ ID NO:420的CDRH2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:420的CDRH2序列；

[1491] f)SEQ ID NO:436的CDRH2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:436的CDRH2序列；

[1492] g)SEQ ID NO:450的CDRH2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:450的CDRH2序列；

[1493] h)SEQ ID NO:464的CDRH2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:464的CDRH2序列；

[1494] i)SEQ ID NO:478的CDRH2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:478的CDRH2序列；或

[1495] j)SEQ ID NO:492的CDRH2序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:492的CDRH2序列。

[1496] 语句4a.根据任一前述语句的抗体或其片段，其中所述V_H结构域包含：

[1497] a)SEQ ID NO:366的氨基酸序列，或至少98％相同于SEQ ID NO:366的重链可变结构域氨基酸序列；

[1498] b)SEQ ID NO:380的氨基酸序列，或至少98％相同于SEQ ID NO:380的重链可变结构域氨基酸序列；

[1499] c)SEQ ID NO:394的氨基酸序列，或至少98％相同于SEQ ID NO:394的重链可变结构域氨基酸序列；

[1500] d)SEQ ID NO:408的氨基酸序列;或至少98%相同于SEQ ID NO:408的重链可变结构域氨基酸序列;

[1501] e)SEQ ID NO:422的氨基酸序列;或至少98%相同于SEQ ID NO:422的重链可变结构域氨基酸序列;

[1502] f)SEQ ID NO:438的氨基酸序列;或至少98%相同于SEQ ID NO:438的重链可变结构域氨基酸序列;

[1503] g)SEQ ID NO:452的氨基酸序列;或至少98%相同于SEQ ID NO:452的重链可变结构域氨基酸序列;

[1504] h)SEQ ID NO:466的氨基酸序列;或至少98%相同于SEQ ID NO:466的重链可变结构域氨基酸序列;

[1505] i)SEQ ID NO:480的氨基酸序列;或至少98%相同于SEQ ID NO:480的重链可变结构域氨基酸序列;或

[1506] j)SEQ ID NO:494的氨基酸序列;或至少98%相同于SEQ ID NO:494的重链可变结构域氨基酸序列。

[1507] 语句5a.根据任一前述语句的抗体或片段,其包含所述V_H结构域的第一和第二复本。

[1508] 语句6a.根据任一前述语句的抗体或其片段,其包含V_L结构域,所述V_L结构域包含:

[1509] a)SEQ ID NO:370的CDRL1序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:370的CDRL1序列;

[1510] b)SEQ ID NO:384的CDRL1序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:384的CDRL1序列;

[1511] c)SEQ ID NO:398的CDRL1序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:398的CDRL1序列;

[1512] d)SEQ ID NO:412的CDRL1序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:412的CDRL1序列;

[1513] e)SEQ ID NO:426的CDRL1序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:426的CDRL1序列;

[1514] f)SEQ ID NO:442的CDRL1序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:442的CDRL1序列;

[1515] g)SEQ ID NO:456的CDRL1序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:456的CDRL1序列;

[1516] h)SEQ ID NO:470的CDRL1序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:470的CDRL1序列;或

[1517] i)SEQ ID NO:484的CDRL1序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:484的CDRL1序列。

[1518] j)SEQ ID NO:498的CDRL1序列或包含一个氨基酸取代的SEQ ID NO:498的CDRL1序列。

[1519] 语句7a.根据任一前述语句的抗体或其片段,其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含:

[1520] a)SEQ ID NO:371的CDRL2序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:371的CDRL2序列;

[1521] b)SEQ ID NO:385的CDRL2序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:385的CDRL2序列;

[1522] c)SEQ ID NO:399的CDRL2序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:399的CDRL2序列;

[1523] d)SEQ ID NO:413的CDRL2序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:413的CDRL2序列;

[1524] e)SEQ ID NO:427的CDRL2序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:427的CDRL2序列;

[1525] f)SEQ ID NO:443的CDRL2序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:443的CDRL2序列;

[1526] g)SEQ ID NO:457的CDRL2序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:457的CDRL2序列;

[1527] h)SEQ ID NO:471的CDRL2序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:471的CDRL2序列;

[1528] i)SEQ ID NO:485的CDRL2序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:485的CDRL2序列;或

[1529] j)SEQ ID NO:499的CDRL2序列或包含1个氨基酸取代的SEQ ID NO:499的CDRL2序列。

[1530] 语句8a.根据任一前述语句的抗体或其片段,其包含V_L结构域或所述V_L结构域,所述V_L结构域包含:

[1531] a)SEQ ID NO:372的CDRL3序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:372的CDRL3序列;

[1532] b)SEQ ID NO:386的CDRL3序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:386的CDRL3序列;

[1533] c)SEQ ID NO:400的CDRL3序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:400的CDRL3序列;

[1534] d)SEQ ID NO:414的CDRL3序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:414的CDRL3序列;

[1535] e)SEQ ID NO:428的CDRL3序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:428的CDRL3序列;

[1536] f)SEQ ID NO:444的CDRL3序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:444的CDRL3序列;

[1537] g)SEQ ID NO:458的CDRL3序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:458的CDRL3序列;

[1538] h)SEQ ID NO:472的CDRL3序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:472的CDRL3序列;

[1539] i)SEQ ID NO:486的CDRL3序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:486的

CDRL3序列;或

[1540] j)SEQ ID NO:500的CDRL3序列或包含2个或1个氨基酸取代的SEQ ID NO:500的CDRL3序列。

[1541] 语句9a.根据任一前述语句的抗体或其片段,其包含V_L结构域或所述V_L结构域,其中所述V_L结构域包含:

[1542] a)SEQ ID NO:373的氨基酸序列,或至少98%相同于SEQ ID NO:373的轻链可变结构域氨基酸序列;

[1543] b)SEQ ID NO:387的氨基酸序列,或至少98%相同于SEQ ID NO:387的轻链可变结构域氨基酸序列;

[1544] c)SEQ ID NO:401的氨基酸序列,或至少98%相同于SEQ ID NO:401的轻链可变结构域氨基酸序列;

[1545] d)SEQ ID NO:415的氨基酸序列,或至少98%相同于SEQ ID NO:415的轻链可变结构域氨基酸序列;

[1546] e)SEQ ID NO:429的氨基酸序列,或至少98%相同于SEQ ID NO:429的轻链可变结构域氨基酸序列;

[1547] f)SEQ ID NO:445的氨基酸序列,或至少98%相同于SEQ ID NO:445的轻链可变结构域氨基酸序列;

[1548] g)SEQ ID NO:459的氨基酸序列,或至少98%相同于SEQ ID NO:459的轻链可变结构域氨基酸序列;

[1549] h)SEQ ID NO:473的氨基酸序列,或至少98%相同于SEQ ID NO:473的轻链可变结构域氨基酸序列;

[1550] i)SEQ ID NO:487的氨基酸序列,或至少98%相同于SEQ ID NO:487的轻链可变结构域氨基酸序列;或

[1551] j)SEQ ID NO:501的氨基酸序列,或至少98%相同于SEQ ID NO:501的轻链可变结构域氨基酸序列。

[1552] 语句10a.根据语句6a到9a中任一项的抗体或片段,其包含V_L结构域或所述V_L结构域的第一和第二复本。

[1553] 语句11.根据任一前述语句的抗体或片段,其中氨基酸取代是保守性氨基酸取代,任选地其中保守性取代来自六个基团(每个基团含有对于彼此为保守性取代的氨基酸)中的一个,所述六个基团选自:

[1554] 1)丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T);

[1555] 2)天冬氨酸(D)、谷氨酸(E);

[1556] 3)天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q);

[1557] 4)精氨酸(R)、赖氨酸(K);

[1558] 5)异白氨酸(I)、白氨酸(L)、甲硫氨酸(M)、缬氨酸(V);和

[1559] 6)苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)、色氨酸(W)。

[1560] 语句12a.一种抗体或其片段,其特异性结合于表位,所述表位:

[1561] a)相同于抗体STIM001特异性结合的表位;

[1562] b)相同于抗体STIM002特异性结合的表位;

[1563] c)相同于抗体STIM002-B特异性结合的表位;

[1564] d)相同于抗体STIM003特异性结合的表位;

[1565] e)相同于抗体STIM004特异性结合的表位;

[1566] f)相同于抗体STIM005特异性结合的表位;

[1567] g)相同于抗体STIM006特异性结合的表位;

[1568] h)相同于抗体STIM007特异性结合的表位;

[1569] i)相同于抗体STIM008特异性结合的表位;或

[1570] j)相同于抗体STIM009特异性结合的表位。

[1571] 语句13a.根据语句12a的抗体或片段,其中表位是通过不相关氨基酸扫描,或通过X射线晶体学来鉴别。

[1572] 语句14a.根据语句13a的抗体或片段,其中表位的接触残基由通过SPR测定的不相关氨基酸扫描,例如丙氨酸扫描中的亲和性减小至少10倍来限定。

[1573] 语句15a.一种抗体或其片段,其:

[1574] a)与抗体STIM001竞争以结合于hICOS;

[1575] b)与抗体STIM002竞争以结合于hICOS;

[1576] c)与抗体STIM002-B竞争以结合于hICOS;

[1577] d)与抗体STIM003竞争以结合于hICOS;

[1578] e)与抗体STIM004竞争以结合于hICOS;

[1579] f)与抗体STIM005竞争以结合于hICOS;

[1580] g)与抗体STIM006竞争以结合于hICOS;

[1581] h)与抗体STIM007竞争以结合于hICOS;

[1582] i)与抗体STIM008竞争以结合于hICOS;或

[1583] j)与抗体STIM009竞争以结合于hICOS。

[1584] 语句16a.根据任一前述语句的抗体或片段,其特异性结合于食蟹猕猴ICOS(Seq IDNo:513、Seq ID NO:513或Seq ID No:514)和/或小鼠ICOS(Seq ID No:510、Seq ID No:511或Seq ID No:512)。

[1585] 语句17a.根据任一前述语句的抗体或片段,其特异性结合于hICOS异构体或天然变体、小鼠ICOS异构体或天然变体和/或食蟹猕猴ICOS异构体或天然变体。

[1586] 语句18a.根据语句17a的抗体或片段,其中所述hICOS异构体包含如由Seq ID no:509限定的氨基酸序列。

[1587] 语句19a.根据任一前述语句的抗体或片段,其中所述抗体或片段包含恒定区,如人类恒定区,例如效应子无效人类恒定区,例如IgG4恒定区或IgG1恒定区,任选地其中恒定区是IgG4-PE(Seq ID No:199)或禁用IgG1(Seq ID No:205)。

[1588] 语句20a.根据语句19a的抗体或片段,其中所述恒定区是鼠类恒定区。

[1589] 语句21a.根据语句19a或语句20a的抗体或片段,其中所述恒定区具有CDC和/或ADCC活性。

[1590] 5.抗ICOS双特异性抗体

[1591] 如先前描述,如本文所提供的PD-L1抗体可格式化为多特异性(例如双特异性)抗体,如上文概念37到40中公开。在本文公开的一个实施例中,如本文中所公开的PD-L1抗体

可格式化呈双特异性抗体，所述双特异性抗体对于PD-L1(例如人类PD-L1)和ICOS(例如针对ICOS，如人类ICOS的激动剂)具有特异性。

[1592] 因此，提供对于PD-L1(例如人类PD-L1)和ICOS(例如人类ICOS)具有特异性的多特异性(例如双特异性抗体或双结合抗体)。在一个实施例中，多特异性(例如双特异性或双结合)抗体具有抗ICOS(例如人类ICOS)的激动活性。

[1593] 含多种ICOS的多特异性抗体描述于下文布置中：

[1594] 布置1.一种多特异性抗体(例如双特异性抗体或双结合抗体)，其结合(且任选地对于以下具有特异性)ICOS(例如人类ICOS)和另一靶抗原。

[1595] 在一个实施例中，提供一种双特异性抗体或双结合抗体，其结合ICOS(例如人类ICOS)和另一靶抗原。在一个实施例中，提供双特异性抗体或双结合抗体，其对于ICOS(例如人类ICOS)和另一靶抗原具有特异性。在一个实施例中，提供一种双特异性抗体抗体，其结合ICOS(例如人类ICOS)和另一靶抗原，且其中双特异性抗体格式是mAb^2。在一个实施例中，提供一种双特异性抗体抗体，其结合ICOS(例如人类ICOS)和另一靶抗原，且其中双特异性抗体格式是mAb^2，且通过修饰的恒定区(即，Fcab)来提供结合于另一靶抗原。在一个实施例中，提供双特异性抗体抗体，其结合ICOS(例如，人类ICOS)和另一靶抗原(其是PD-L1)(例如人类PD-L1)，且其中双特异性抗体格式是mAb2，且通过修饰的恒定区(即，Fcab)来提供结合于ICOS。在一个实施例中，提供一种双特异性抗体抗体，其结合ICOS(例如人类ICOS)和另一靶抗原(其是PD-L1)(例如人类PD-L1)，且其中双特异性抗体格式是mAb2，且通过修饰的恒定区(即，Fcab)来提供结合于ICOS，且通过概念1到70中描述的抗体中的任一个或通过下文布置5或5a中描述的PD-L1抗体中的任一个来提供结合于PD-L1。在一个实施例中，提供双特异性抗体抗体，其结合ICOS(例如，人类ICOS)和另一靶抗原(其是PD-L1)(例如人类PD-L1)，且其中双特异性抗体格式是mAb^2，且通过修饰的恒定区(即，Fcab)来提供结合于PD-L1。在一个实施例中，提供一种双特异性抗体抗体，其结合ICOS(例如人类ICOS)和另一靶抗原(其是PD-L1)(例如人类PD-L1)，且其中双特异性抗体格式是mAb^2，且通过修饰的恒定区(即，Fcab)来提供结合于PD-L1，且通过语句1到102或语句1a到21a中描述的抗体中的任一个来提供结合于ICOS。

[1596] 在一个实施例中，多特异性(例如双特异性或双结合)抗体具有抗ICOS(例如人类ICOS)的激动活性。另一靶抗原可以是概念39中指定的靶抗原中任一个。在一个实施例中，另一靶抗原是免疫检查点抑制剂，如PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3和VISTA，例如PD-L1、TIGIT、CTLA-4、TIM-3和LAG-3。在一个实施例中，另一靶抗原是免疫调节剂，如BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10和CD155，例如GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM和CSF1R。在一个实施例中，另一靶抗原是免疫活化剂，如CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如激动抗CXCR3抗体)CD27和CD3，或CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如激动抗CXCR3抗体)和CD3，例如CD137、GITR和OX40)。在一个实施例中，另一靶抗原是PD-L1。在一个实施例中，另一靶抗原是CTLA-4。在一个实施例中，另一靶抗原是TIGIT。在一个实施例中，另一靶抗原是TIM-3。在一个实施例中，另一靶抗原是LAG-3。在一个实施例中，另一靶抗原是GITR。在一个实施例中，另一靶抗原是VISTA。在一个实施例中，另一靶抗原是CD137。在一个实施例中，另一靶抗原是SIRPα。在一个实施例中，另一靶抗原是CXCL10。在一个实施例中，另一靶抗原是CD155。在一个实施例中，另一靶

抗原是CD40。针对这些其它靶抗原的抗体可以是上文方面1a中描述的那些抗体中的任一个。

[1597] 多特异性、双特异性或双结合抗体的格式可以是本文公开的格式中的任一种，例如如概念37到40中所陈述。具体来说，对于ICOS的结合和/或特异性可以通过非免疫球蛋白格式来提供，例如，T细胞受体结合结构域；免疫球蛋白超家族结构域；无颌类可变淋巴细胞受体；纤维结合蛋白结构域(例如，Adnectin™)；抗体恒定域(例如，CH3结构域，例如Fcab™的CH2和/或CH3)，其中恒定域不是功能性CH1结构域；scFv；(scFv)2、sc-双功能抗体、scFab、来源于选自CTLA-4(Evibody™)的架构的centyrin和表位结合结构域；脂质运载蛋白结构域；蛋白A，如蛋白A的Z结构域(例如，Affibody™或SpA)；A结构域(例如，Avimer™或Maxibody™)；热休克蛋白(例如来源于GroEI和GroES的表位结合结构域)；传递蛋白结构域(例如，反功能抗体)；锚蛋白重复蛋白(例如，DARPin™)；肽适体；C型凝集素结构域(例如，Tetranectin™)；人类γ-晶状体球蛋白或人类泛素(人泛素)；PDZ结构域；蝎毒素；和人类蛋白酶抑制剂的库尼茨型结构域。对于另一靶抗原的结合和/或特异性可通过免疫球蛋白衍生的抗原结合蛋白来提供。

[1598] “特异性结合”具有上文提供的含义。结合常数(例如K_D)可以如本文中其它地方所描述来测定，且所关注的具体K_D描述于下文布置2和上文概念1中(虽然指定用于PD-L1结合，但K_D值可同样应用于抗ICOS结合)。

[1599] 布置2.根据布置1的多特异性抗体，其中所述ICOS是人类ICOS。

[1600] 人类ICOS的序列提供于Seq ID No:506、507和508中。在一个实施例中，多特异性抗体对野生型人类ICOS具有特异性。在另一实施例中，多特异性抗体对于hICOS的异构体或天然变体，例如Seq ID No:509的异构体具有交叉反应。其它异构体和天然变体是所属领域的技术人员熟知的。在另一实施例中，多特异性抗体对野生型hICOS中的异构体或天然变体(例如具有Seq ID No:509氨基酸序列的ICOS异构体)具有特异性。

[1601] 一种量化抗体，例如多特异性、双特异性或双结合抗体的物种交叉反应性的范围的方式是其对于抗原相较于不同抗原的亲和性的倍数差(例如对于人类ICOS对比小鼠ICOS的亲和性的倍数差或对于野生型hICOS对比hICOS的异构体的亲和性倍数差)。亲和性可量化为K_D，参看如通过SPR测定的抗体抗原反应的平衡解离常数(任选地如与本文中其它地方所描述的呈Fab格式的抗体)。物种或异构体交叉反应抗ICOS抗体对于结合人类和小鼠ICOS的亲和性可具有30倍或更小、25倍或更小、20倍或更小、15倍或更小、10倍或更小或5倍或更小的倍数差。换句话说，结合hICOS的胞外结构域的K_D可在结合小鼠ICOS的胞外结构域的K_D的30倍、25倍、20倍、15倍、10倍或5倍内。如果对于结合两个物种的抗原的K_D符合阈值，例如如果结合hICOS的K_D和结合小鼠ICOS的K_D都是10mM或更小、优选地5mM或更小、更优选地1mM或更小，那么抗体还可以考虑为交叉反应。K_D可以是10nM或更小、5nM或更小、2nM或更小或1nM或更小。K_D可以是0.9nM或更小、0.8nM或更小、0.7nM或更小、0.6nM或更小、0.5nM或更小、0.4nM或更小、0.3nM或更小、0.2nM或更小或0.1nM或更小。

[1602] 对于结合hICOS和小鼠ICOS或WT hICOS和hICOS的异构体的交叉反应性的替代性量度是抗体中和结合于ICOS受体的ICOS配体的能力，如在HTRF分析(如本文中其它地方所描述)中。本文提供物种交叉反应抗体的实例，包括STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM005和STIM006，在HTRF分析中，其中的每一个证实为中和人类B7-H2(ICOS配体)与

hICOS的结合且中和小鼠B7-H2与小鼠ICOS的结合。当期望对于人类和小鼠ICOS的抗体交叉反应时，可选择这些抗体或其变体中的任一个。物种交叉反应抗ICOS抗体可具有抑制hICOS与人类ICOS受体的结合的IC_{50}在抑制小鼠ICOS与小鼠ICOS受体的结合的IC_{50}的25倍、20倍、15倍、10倍或5倍内，如HTRF分析中测定。如果抑制hICOS与人类ICOS受体结合的IC_{50}和抑制小鼠ICOS与小鼠ICOS受体结合的IC_{50}都是1mM或更小、优选地0.5mM或更小，例如30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小，那么抗体还可以考虑为交叉反应。IC_{50}可以是5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小或2nM或更小。在一些情况下，IC_{50}将是至少0.1nM、至少0.5nM或至少1nM。

[1603] 亲和性还可以如上文概念27中所公开。

[1604] 布置3.根据布置2的多特异性抗体，其包含V_H结构域，所述V_H结构域包含CDRH1、CDRH2和CDRH3，所述V_H结构域结合hICOS(且任选地对于hICOS具有特异性)。

[1605] 在一个实施例中，多特异性抗体包含至少一个V_H结构域，所述V_H结构域结合于hICOS。举例来说，多特异性抗体可包含单链Fv(scFv)、单链抗体、单个结构域抗体或仅包含结合于hICOS(且任选地对于hICOS具有特异性)的V_H区的结构域抗体。

[1606] 布置4.根据布置2或布置3的多特异性抗体，其包含V_L结构域，所述V_L结构域包含CDRL1、CDRL2和CDRL3，所述V_L结构域结合hICOS(且任选地对于hICOS具有特异性)。

[1607] 在一个实施例中，多特异性抗体包含至少一个V_L结构域，所述V_L结构域结合于hICOS。举例来说，多特异性抗体可包含单链Fv(scFv)、单链抗体、单个结构域抗体或仅包含结合于hICOS(且任选地对于hICOS具有特异性)的V_L区的结构域抗体。

[1608] 在另一实施例中，多特异性抗体包含配对V_H和V_L结构域，包括(但不限于)完整或全长抗体、Fab片段、Fab'片段、$F(ab')_2$片段或Fv片段。

[1609] 布置5.根据布置3或4的多特异性抗体，其中V_H和/或V_L结构域是以下抗体的V_H和/或V_L结构域中的任一个：

[1610] a.抗体7F12、37A10、35A9、36E10、16G10、37A10S713、37A10S714、37A10S715、37A10S716、37A10S717、37A10S718、16G10S71、16G10S72、16G10S73、16G10S83、35A9S79、35A9S710、35A9S89或WO2016/154177和US2016/0304610中描述的任何其它抗体；

[1611] b.抗体422.2、H2L5或WO2016/120789和US2016/0215059中描述的任何其它抗体；

[1612] c.抗体314-8、由杂交瘤CNCM I-4180产生的抗体或WO2014/033327和US2015/0239978中描述的任何其它抗体；

[1613] d.抗体Icos145-1、由杂交瘤CNCM I-4179产生的抗体或WO2012/131004、US9,376,493和US2016/0264666中描述的任何其它抗体；

[1614] e.抗体JMAb 136、"136"或WO2010/056804中描述的任何其它抗体；

[1615] f.抗体MIC-944、9F3或WO99/15553、US7,259,247、US7,132,099、US7,125,551、US7,306,800、US7,722,872、WO05/103086、US8.318.905和US8,916,155中描述的任何其它抗体；

[1616] g.任何JMAb抗体，例如JMAb-124、JMAb-126、JMAb-127、JMAb-128、JMAb-135、JMAb-136、JMAb-137、JMAb-138、JMAb-139、JMAb-140、JMAb-141中的任一个，例如JMAb136，或WO98/3821、US7,932,358B2、US2002/156242、US7,030,225、US7,045,615、US7,279,560、US7,226,909、US7,196,175、US7,932,358、US8,389,690、WO02/070010、US7,438,905、US7,438,905、WO01/87981、US6,803,039、US7,166,283、US7,988,965、WO01/15732、US7,465,445

和US7,998,478中描述的任何其它抗体；

[1617] h.抗体17G9或WO2014/08911中描述的任何其它抗体；

[1618] i.WO2012/174338中描述的任何抗体；

[1619] j.US2016/0145344中描述的任何抗体；

[1620] k.WO2011/020024、US2016/002336、US2016/024211和US8,840,889中描述的任何抗体；

[1621] l.US8,497,244中描述的任何抗体；

[1622] m.被称为GSK3359609的抗体；

[1623] n.被称为JTX-2011的抗体；或

[1624] o.抗体克隆ISA-3(电子生物科学)、克隆SP98(诺伍斯生物制剂公司)、克隆1G1、克隆3G4(亚诺法公司)、克隆669222(安迪生物公司)、克隆TQ09(创意诊断学)或克隆C398.4A(博莱德)。

[1625] 布置5a.根据任一前述布置的多特异性抗体，其包含以下抗体的CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2和CDRL3，或V_H、或V_L或V_H和V_L区：

[1626] a.抗体7F12、37A10、35A9、36E10、16G10、37A10S713、37A10S714、37A10S715、37A10S716、37A10S717、37A10S718、16G10S71、16G10S72、16G10S73、16G10S83、35A9S79、35A9S710、35A9S89或WO2016/154177和US2016/0304610中描述的任何其它抗体；

[1627] b.抗体422.2、H2L5或WO2016/120789和US2016/0215059中描述的任何其它抗体；

[1628] c.抗体314-8、由杂交瘤CNCM I-4180产生的抗体或WO2014/033327和US2015/0239978中描述的任何其它抗体；

[1629] d.抗体Icos145-1、由杂交瘤CNCM I-4179产生的抗体或WO2012/131004、US9,376,493和US2016/0264666中描述的任何其它抗体；

[1630] e.抗体JMAb 136、“136”或WO2010/056804中描述的任何其它抗体；

[1631] f.抗体MIC-944、9F3或WO99/15553、US7,259,247、US7,132,099、US7,125,551、US7,306,800、US7,722,872、WO05/103086、US8.318.905和US8,916,155中描述的任何其它抗体；

[1632] g.任何JMAb抗体，例如JMAb-124、JMAb-126、JMAb-127、JMAb-128、JMAb-135、JMAb-136、JMAb-137、JMAb-138、JMAb-139、JMAb-140、JMAb-141中的任一个，例如JMAb136，或WO98/3821、US7,932,358B2、US2002/156242、US7,030,225、US7,045,615、US7,279,560、US7,226,909、US7,196,175、US7,932,358、US8,389,690、WO02/070010、US7,438,905、US7,438,905、WO01/87981、US6,803,039、US7,166,283、US7,988,965、WO01/15732、US7,465,445和US7,998,478中描述的任何其它抗体；

[1633] h.抗体17G9或WO2014/08911中描述的任何其它抗体；

[1634] i.WO2012/174338中描述的任何抗体；

[1635] j.US2016/0145344中描述的任何抗体；

[1636] k.WO2011/020024、US2016/002336、US2016/024211和US8,840,889中描述的任何抗体；

[1637] l.US8,497,244中描述的任何抗体；

[1638] m.被称为GSK3359609的抗体；

[1639] n.被称为JTX-2011的抗体;或

[1640] o.抗体克隆ISA-3(电子生物科学)、克隆SP98(诺伍斯生物制剂公司)、克隆1G1、克隆3G4(亚诺法公司)、克隆669222(安迪生物公司)、克隆TQ09(创意诊断学)或克隆C398.4A(博莱德)。

[1641] 布置6.根据布置3或4的多特异性抗体,其中V_H和/或V_L结构域是语句1到102或语句1a到21a中所限定的V_H和/或V_L结构域中的任一个。

[1642] 在一个实施例中,抗ICOS V_H和/或V_L如GB专利申请1620414.1(2016年12月1日提交)中所描述,其内容以引用的方式并入本文中。

[1643] 布置7.根据任一前述布置的多特异性抗体,其具有抗ICOS激动活性。

[1644] 可在体外T细胞活化分析中,使用呈可溶形式(例如呈免疫球蛋白格式或包含两个空间分离抗原结合位点,例如两个V_H-V_L对的其它抗体格式)的抗体,包括或不包括交联剂,或使用结合于固体表面以提供抗原结合位点系拴阵列的抗体(例如多特异性抗体)来测试激动作用。在这类分析中,激动作用分析可使用hICOS阳性T淋巴细胞细胞系,如MJ细胞(ATCC CRL-8294)作为用于活化的靶标T细胞。可确定针对测试抗体的一个或多个T细胞活化量度且与参考分子或阴性对照相比较以确定由测试抗体(例如多特异性抗体)所实现的T细胞活化相较于参考分子或对照实现的活化之间是否存在统计显著($p<0.05$)差值。一个合适的T细胞活化量度是产生细胞因子,例如IFNγ、TNFα或IL-2。熟练的技术人员将包括按需要合适的对照物,测试抗体与对照之间的标准分析条件。合适的阴性对照是并不结合ICOS的呈相同格式(例如,同型对照)的抗体,例如对分析系统中不存在的抗原具有特异性的抗体(例如多特异性抗体)。在分析的动态范围内观测到测试抗体相对于同源同型对照的显著差异指示抗体在所述分析中充当ICOS受体的激动剂。

[1645] 当在T细胞活化分析中测试时,激动剂抗体可限定为:

[1646] 相较于对照抗体,具有诱导IFNγ产生的明显降低的EC_{50};

[1647] 相较于对照抗体,诱导明显更大的IFNγ产生;

[1648] 相较于ICOSL-Fc,对诱导IFNγ产生具有明显降低的EC_{50};

[1649] 相较于ICOSL-Fc,诱导明显更大的IFNγ产生;

[1650] 相较于参考抗体C398.4A,对诱导IFNγ产生具有明显降低的EC_{50};和/或

[1651] 相较于C398.4A,诱导明显更大的IFNγ产生。

[1652] 相较于参考或对照值,明显降低或明显更高值可例如是至多0.5倍差值、至多0.75倍差值、至多2倍差值、至多3倍差值、至多4倍差值或至多5倍差值。

[1653] 因此,在一个实例中,相较于对照,本文提供的抗体(例如多特异性抗体)在使用呈珠粒结合格式的抗体的MJ细胞活化分析中具有用于诱导IFNγ的明显降低、例如至少2倍数降低的EC_{50}。

[1654] 珠粒结合分析使用结合于珠粒表面的抗体(例如多特异性抗体)(并且,用于对照或参考实验,对照抗体、参考抗体或ICOSL-Fc)。可使用磁珠,且不同种类是可商购的,例如甲苯磺酰基活化的戴诺磁珠(DYNABEADS)M-450(戴诺公司,纽约市成功湖村特拉华大道5(5Delaware Drive,Lake Success,N.Y.)11042产品编号140.03、140.04)。珠粒可经涂布(涂布方法是所属领域的技术人员熟知的),或通常通过将涂布材料溶解于碳酸缓冲液(pH 9.6,0.2M)种或所属领域中已知的其它方法。使用珠粒宜允许以良好精确度测定结合于珠

粒表面的蛋白质的量。标准Fc蛋白质定量方法可用于珠粒上的耦接蛋白质量化。可参考分析的动态范围内的相关标准使用任何合适的方法。可使用DELFIA、ELISA或其它方法。

[1655] 还可在体外原代人类T淋巴细胞中测量抗体的激动活性。抗体(例如多特异性抗体)在这类T细胞中诱导IFNγ表达的能力指示ICOS激动作用。优选地,在T细胞活化分析中,相较于对照抗体,抗体在5μg/mL下将示出明显的($p<0.05$)IFNγ诱导。在此分析中,相较于ICOS-L或C398.4,抗ICOS抗体可能会将T细胞活化刺激到更大程度。因此,在T细胞活化分析中,相较于对照或参考抗体,所述抗体在5μg/mL下可示出明显($p<0.05$)更大IFNγ诱导。TNFα或IL-2诱导可测量作为一个替代分析读数。

[1656] 抗ICOS抗体的激动作用可有助于其改变体内,例如病变部位,如肿瘤微环境中的T_{Reg}与T_{Eff}细胞群之间的平衡的能力,支持T_{Eff}细胞。如本文中其它地方所论述,可确定抗体通过活化的ICOS阳性效应子T细胞来增强肿瘤细胞杀灭的能力。

[1657] 布置8.根据任一前述布置的多特异性抗体,其结合小鼠ICOS和/或食蟹猕猴ICOS(且任选地对于小鼠ICOS和/或食蟹猕猴ICOS具有特异性)。

[1658] 本文中所描述的多特异性抗体可为交叉反应的,且可例如结合小鼠ICOS以及人类ICOS的胞外结构域。多特异性抗体可结合其它非人类ICOS,包括灵长类动物,如食蟹猕猴的ICOS。意图用于人类治疗用途的抗ICOS多特异性抗体必须结合人类ICOS,而结合于其它物种的ICOS在人类临床环境中将不具有直接治疗相关性。然而,无论基础理论如何,交叉反应性抗体具有高值且为用于临床前和临床研究的治疗性分子的极佳候选对象。可如上文布置2陈述测定交叉反应性。

[1659] 布置9.根据任一前述布置的多特异性抗体,其是双特异性抗体。

[1660] 双特异性抗体具有上文陈述的含义中的任一种。

[1661] 布置10.根据布置9的双特异性抗体,其中双特异性格式选自DVD-Ig、mAb^2、FIT-Ig、mAb-dAb、坞闸结构、SEED功能抗体、sc双功能抗体-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、内功能抗体、BiTE、双功能抗体、DART、TandAb、sc双功能抗体、sc双功能抗体-CH3、双功能抗体-CH3、微型抗体、杵臼结构、具有常见轻链的杵臼结构,具有常见轻链和电荷对、电荷对、具有常见轻链的电荷对的杵臼结构,具体地说mAb^2、杵臼结构、具有常见轻链的杵臼结构、具有常见轻链和电荷对的杵臼结构和FIT-Ig,例如mAb^2和FIT-Ig。

[1662] 在一个实施例中,双特异性抗体格式如上文描述的概念37到40中任一个所述,或如定义部分中所述。在一个实施例中,双特异性抗体格式是mAb^2,其中通过双特异性抗体的Fcab部分来提供ICOS结合。在另一实施例中,双特异性抗体格式是mAb^2,其中通过双特异性抗体的Fab部分来提供ICOS结合。

[1663] 在另一实施例中,双特异性抗体不是mAb^2双特异性抗体。

[1664] 布置11.根据布置1到8中任一个的多特异性抗体,其是双结合抗体。

[1665] 双结合抗体具有上文陈述的含义中的任一种。

[1666] 布置12.根据布置1到11中任一个的多特异性、双特异性或双结合抗体,其中另一靶抗原选自免疫检查点抑制剂、免疫调节剂和免疫活化剂。

[1667] 布置13.根据布置12的多特异性、双特异性或双结合抗体,其中另一靶抗原选自PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、HVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CD155、CD137、GITR、OX40、

CXCR3、CD27和CD3。

[1668] 布置13a.根据布置12的多特异性、双特异性或双结合抗体，其中另一靶抗原选自PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、HVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CD155、CD137、GITR、OX40、CXCR3和CD3。

[1669] 在一个实施例中，通过抗布置13中列出的靶标的抗体中的任一个的CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2和CDRL3，或V_H、或V_L或V_H和V_L区中的任一个来提供结合另一靶抗原的抗原结合位点，所述靶标更详细地描述于上文方面1a中。

[1670] 布置14.根据布置13的多特异性、双特异性或双结合抗体，其中另一靶抗原选自PD-L1、TIGIT、TIM-3、LAG-3、GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、HVEM、CSF1R、激动抗CXCR3抗体)、CD137、GITR和OX40。

[1671] 布置15.根据布置14的多特异性、双特异性或双结合抗体，其中所述另一靶抗原是PD-L1(例如人类PD-L1)。

[1672] 布置16.根据布置15的多特异性、双特异性或双结合抗体，其中通过如概念1到70中限定的抗体或片段中的任一个来提供结合PD-L1(且任选地对于PD-L1的特异性)。

[1673] 布置17.根据布置15或布置16的多特异性、双特异性或双结合抗体，其包含V_H结构域，所述V_H结构域包含CDRH1、CDRH2和CDRH3，所述V_H结构域对于人类PD-L1具有特异性。

[1674] 布置18.根据布置15到17中任一个的多特异性、双特异性或双结合抗体，其包含V_L结构域，所述V_L结构域包含CDRL1、CDRL2和CDRL3，所述V_L结构域作为对于人类PD-L1的特异性。

[1675] 布置19.根据布置17或布置18的多特异性、双特异性或双结合抗体，其中V_H和/或V_L结构域是以下抗体的V_H和/或V_L结构域中的任一个：阿特珠单抗(罗氏)、阿维单抗(默克公司)、BMS-936559、(BMS)、度伐单抗(医学免疫)；或WO2016/061142、WO2016/022630、WO2016/007235、WO2015/173267、WO2015/181342、WO2015/109124、WO2015/112805、WO2015/061668、WO2014/159562、WO2014/165082、WO2014/100079、WO2014/055897、WO2013/181634、WO2013/173223、WO2013/079174、WO2012/145493、WO2011/066389、WO2010/077634、WO2010/036959或WO2007/005874中所公开的PD-L1抗体中的任一个。

[1676] 布置20.根据布置17或布置18的多特异性、双特异性或双结合抗体，其中V_H和/或V_L结构域是概念1到70中描述的V_H和/或V_L结构域中的任一个。

[1677] 布置21.根据布置15到20中任一项的多特异性、双特异性或双结合抗体，其结合小鼠PD-L1和/或食蟹猕猴PD-L1(且任选地对于小鼠PD-L1和/或食蟹猕猴PD-L1具有特异性)。

[1678] 交叉反应性可以如上文布置2或概念27所描述。

[1679] 布置22.一种组合物，其包含如任一前述布置中所限定的多特异性、双特异性或双结合抗体和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂，且任选地其进一步包含独立地选自以下组成的组的另一治疗剂：

[1680] a)其它免疫检查点抑制剂(如抗TIM-3抗体、抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIGIT抗体和抗LAG-3抗体)；

[1681] b)免疫刺激剂(如抗OX40抗体、抗GITR抗体、抗CD137抗体、抗ICOS抗体和抗CD40抗体)；

[1682] c)趋化因子受体拮抗剂(如CXCR4、CCR4和CXCR2)；

[1683] d)靶向激酶抑制剂(如CSF-1R或VEGFR抑制剂)；

[1684] e)血管生成抑制剂(如抗VEGF-A或δ状配体-4)；

[1685] f)免疫刺激肽或趋化因子(如CXCL9或CXCL10)；

[1686] g)细胞因子(如IL-15和IL-21)；

[1687] h)双特异性T细胞接合体(BITE)，其具有至少一种针对CD3(例如CD3/CD19 BiTE)的特异性；

[1688] i)其它双特异性分子(例如靶向肿瘤相关抗原的含IL-15分子，例如表皮生长因子受体，如EGFR、Her-2、纽约食道癌-1(NY-ESO-1)、GD2、EpCAM或黑素瘤相关抗原-3(MAGE-A3))；

[1689] j)溶瘤病毒(如HSV病毒(任选地其分泌GMCSF)、新城疫病毒和牛痘病毒)；

[1690] k)接种肿瘤相关抗原(如纽约食道癌-1[NY-ESO-1]、黑素瘤相关抗原-3[MAGE-3])；

[1691] l)基于细胞的疗法(如例如表达抗CD19、抗EpCam或抗间皮素的嵌合抗原受体-T细胞(CAR-T))；

[1692] m)双特异性NK细胞接合体，其具有针对活化MK受体，如NKG2D或CD16a的特异性；和

[1693] n)肿瘤特异性T细胞或LAK细胞的过继转移。

[1694] 抗体可以是布置5中描述或方面1a中详细描述的序列或抗体中的任一种。这一布置的其它特征可如概念49中所述。

[1695] 布置22a.一种根据布置22的医药组合物，或一种包含如布置22中所限定的医药组合物的试剂盒，其中组合物是用于治疗和/或预防病况或疾病，所述病况或疾病例如选自赘生性或非赘生性疾病慢性病毒感染和恶性肿瘤，如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤，如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病、弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[1696] 布置22b.根据布置22或布置22a的医药组合物以及，或根据布置22a的试剂盒，其包含用于治疗和/或预防人体内疾病或病况的标记或说明书；任选地其中标记或说明书包含营销授权编号(例如，FDA或EMA授权编号)；任选地其中试剂盒包含IV或注射装置，所述装置包含多特异性、双特异性或双结合抗体。

[1697] 布置23.如布置1到21中任一个所限定的多特异性、双特异性或双结合抗体，其用于治疗或预防疾病或病况，所述疾病或病况选自神经疾病、赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤；如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤，如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病和弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤，或例如病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤)。

[1698] 布置24.如布置1到21中任一个所限定的多特异性、双特异性或双结合抗体在制造用于给药到人类以治疗或预防人体内的疾病或病况的药剂中的用途，所述疾病或病况例如选自神经疾病、赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤，如黑素瘤、梅克尔细胞

癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤,如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病和弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤,或例如病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤)。

[1699] 布置25.一种治疗或预防人体内疾病或病况的方法,所述疾病或病况选自神经疾病、赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤,如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、间皮瘤、病毒诱导癌症(如,宫颈癌和鼻咽癌)、软组织肉瘤、血液恶性肿瘤,如霍奇金氏和非霍奇金氏疾病和弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤,或例如病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤),所述方法包含向所述人类给药治疗有效量的如布置1到21中任一个所限定的多特异性、双特异性或双结合抗体,其中疾病或病况进而经治疗或预防。

[1700] 可通过这些布置中提供的多特异性、双特异性或双结合抗体来治疗或预防的疾病和病况可以是例如概念41到45、方面51到55,或本文中所描述的语句中任一项中提供的疾病中的任一种。

[1701] 布置26.根据布置23的多特异性、双特异性或双结合抗体,根据布置24的用途或根据布置25的方法,其中神经疾病是神经变性疾病、病症或病况,任选地其中神经变性疾病、病症或病况选自阿尔茨海默病、肌肉萎缩性侧索硬化、帕金森病、亨廷顿病、原发进展型多发性硬化症、继发进展型多发性硬化症、皮质基底核退化症、瑞特综合征、选自年龄相关性黄斑变性和色素性视网膜炎的视网膜退化病症;前部缺血性视神经病变、青光眼、眼色素层炎、抑郁、创伤相关应激或创伤后应激障碍、额颞叶型痴呆、路易体痴呆、轻度认知缺损、后皮质萎缩、原发进展型失语和进展型核上麻痹或年龄相关痴呆,具体来说阿尔茨海默病、肌肉萎缩性侧索硬化、帕金森病和亨廷顿病,且例如阿尔茨海默病。

[1702] 布置27.根据布置23的多特异性、双特异性或双结合抗体,根据布置24的用途或根据布置25的方法,其中所述癌症选自黑素瘤、梅克尔细胞癌、非小细胞肺癌(鳞状和非鳞状)、肾细胞癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和间皮瘤,或选自病毒诱导癌症(如宫颈癌和鼻咽癌)和软组织肉瘤。

[1703] 布置28.根据布置23到27中任一个的多特异性、双特异性或双结合抗体、用途或方法,其进一步包含向人类给药另一疗法,例如另一治疗剂,任选地其中另一治疗剂独立地选自由以下组成的组:

[1704] a.其它免疫检查点抑制剂(如抗TIM-3抗体、抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIGIT抗体和抗LAG-3抗体);

[1705] b.免疫刺激剂(如抗OX40抗体、抗GITR抗体、抗CD137抗体和抗CD40抗体);

[1706] c.趋化因子受体拮抗剂(如CXCR4、CCR4和CXCR2);

[1707] d.靶向激酶抑制剂(如CSF-1R或VEGFR抑制剂);

[1708] e.血管生成抑制剂(如抗VEGF-A或δ状配体-4);

[1709] f.免疫刺激肽或趋化因子(如CXCL9或CXCL10);

[1710] g.细胞因子(如IL-15和IL-21);

[1711] h.双特异性T细胞接合体(BITE),其具有至少一种针对CD3(例如CD3/CD19 BiTE)的特异性;

[1712] i.其它双特异性分子(例如靶向肿瘤相关抗原的含IL-15分子,例如表皮生长因子受体,如EGFR、Her-2、纽约食道癌-1(NY-ESO-1)、GD2、EpCAM或黑素瘤相关抗原-3(MAGE-A3));

[1713] j.溶瘤病毒(如HSV病毒(任选地,其分泌GMCSF)、新城疫病毒和牛痘病毒);

[1714] k.接种肿瘤相关抗原(如纽约食道癌-1[NY-ESO-1]、黑素瘤相关抗原-3[MAGE-3]);

[1715] l.基于细胞的疗法(如例如表达抗CD19、抗EpCam或抗间皮素的嵌合抗原受体-T细胞(CAR-T));

[1716] m.双特异性NK细胞接合体,其具有针对活化MK受体,如NKG2D或CD16a的特异性;和

[1717] n.肿瘤特异性T细胞或LAK细胞的过继转移,

[1718] 或任选地其中另一疗法是化疗、放射线疗法和手术去除肿瘤。

[1719] 可以单次剂量或以分次剂量将放射线疗法直接地递送到患病组织或递送到全身。

[1720] 在这一布置中,概念46的特征和实施例中的任一个加以必要修正来应用。

[1721] 在这一方面中,双特异性分子包括“双特异性抗体”和抗体融合蛋白,包括概念37到40中所描述的那些格式和分子。

[1722] 布置29.一种核酸,其编码如布置1到21中任一个所限定的多特异性、双特异性或双结合抗体的重链和/或轻链。

[1723] 布置30.一种载体,其包含如布置29中所限定的核酸;任选地其中载体是CHO或HEK293载体。

[1724] 布置31.一种宿主,其包含如布置29中所限定的核酸或如布置30中所限定的载体。

[1725] 6.抗体和免疫细胞因子的用途

[1726] 除非根据上下文另外显而易见,否则抗体或片段的用途将加以必要修正应用到本发明的免疫细胞因子和多特异性(例如双特异性或双结合抗体)。

[1727] 治疗性

[1728] 在一个实施例中,本文中所描述的PD-L1特异性抗体和其抗原结合片段可用于治疗性调节PD-1/PD-L1路径。在一个实施例中,PD-L1特异性抗体或其片段如本文中的任何概念、方面或实施例中所述。

[1729] 在一个实施例中,抗体或抗体结合片段特异性结合于PD-L1且进而抑制PD-L1活性。在另一实施例中,抗体或抗体结合片段特异性结合于PD-L1且进而抑制PD-L1与PD-1的结合。在另一实施例中,抗体或抗体结合片段特异性结合于PD-L1且进而抑制PD-L1与B7-1的结合。在又一实施例中,抗体或其抗原结合片段阻断PD-L1诱导T细胞抑制且进而增强抗肿瘤免疫性。

[1730] 在又一实施例中,抗体或其抗原结合片段能够刺激以下活性中的一种或多种:混合淋巴细胞反应中的T细胞增殖、IFN-γ、CD25和/或IL-2分泌。

[1731] 在一个实施例中,抗体或其抗原结合片段特异性结合PD-L1且抑制PD-L1诱导细胞增殖,例如,肿瘤细胞增殖和/或抑制肿瘤细胞存活。在另一实施例中,抗体或其抗原结合片段特异性结合PD-L1且进而抑制PD-L1介导的T细胞抑制,包括(但不限于)肿瘤反应T细胞,

进而提高抗肿瘤溶细胞T细胞活性。在其它实施例中，如本文所描述的抗体或其结合片段抑制肿瘤细胞粘附、动力、侵入和细胞癌转移，且减小肿瘤生长。在其它实施例中，抗体或其结合片段可结合于表达PD-L1的细胞，包括肿瘤和非肿瘤细胞，且借助于与抗体的Fc部分相互作用来募集通过机制来抗靶细胞的细胞效应子功能，所述机制包括(但不限于)抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和抗体依赖性细胞噬菌作用(ADCP)。

[1732] 再一实施例包括通过向动物给药治疗有效剂量的抗体或其抗原结合片段来治疗哺乳动物体内增殖或侵入相关疾病的方法。在另一实施例中，抗体或其抗原结合片段可用于治疗患有疾病的哺乳动物的方法中，所述疾病选自：赘生性或非赘生性疾病、慢性病毒感染和恶性肿瘤，其中所述方法包括向哺乳动物给药治疗有效剂量的抗体或其抗原结合片段。

[1733] 再一实施例包括通过向动物给药治疗有效剂量的如本文所描述的抗体或其抗原结合片段来治疗哺乳动物的免疫功能不全疾病的方法。人体内的示范性免疫功能不全包括神经缺陷疾病，如阿尔茨海默病。

[1734] 已另外提出免疫反应，特别是IFNγ依赖性全身性免疫反应可有利于治疗阿尔茨海默病和共用神经炎性组成的其它CNS病变。WO2015/136541(以引用的方式并入本文中)提出使用抗PD-1抗体治疗阿尔茨海默病(同样参看Baruch K.等人，PD-1免疫检查点阻断在阿尔茨海默病小鼠模型中减小病变且改善记忆(PD-1immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease)，《自然·医学(Nature Medicine)》，2016，22(2):137-137)。

[1735] 因此，在一个实施例中，抗体或其抗原结合片段特异性结合PD-L1且通过释放由PD-1/PD-L1免疫检查点路径施加于免疫系统上的限制来减小个体内的全身性免疫抑止含量。在一方面中，PD-1/PD-L1抑制性免疫检查点路径阻断使得将全身性适应性免疫活性从抑制中瞬时释放，其产生周边短暂扩增免疫反应，主要由IFN-γ产生细胞分泌的IFN-γ提高体现。增大IFN-γ活性可使得大脑脉络丛能够允许选择性白细胞运输且T细胞和单核细胞穿透到损害CNS中，使这些免疫细胞复位到神经变性病变和神经发炎部位，且可调节环境以变成较小毒性且更容许清除毒性试剂、神经元急救、再生和修复。

[1736] 因此，PD-L1介导的疾病或病况是神经变性疾病、病症或病况。在一个实施例中，神经变性疾病、病症或病况是阿尔茨海默病。在另一实施例中，神经变性疾病、病症或病况选自肌肉萎缩性侧索硬化、帕金森病、亨廷顿病、原发进展型多发性硬化症、继发进展型多发性硬化症、皮质基底核退化症、瑞特综合征、选自年龄相关性黄斑变性和色素性视网膜炎的视网膜退化病症；前部缺血性视神经病变、青光眼、眼色素层炎、抑郁、创伤相关压力或创伤后应激障碍、额颞叶型痴呆、路易体痴呆、轻度认知缺损、后皮质萎缩、原发进展型失语和进展型核上麻痹或年龄相关痴呆。在另一实施例中，神经变性疾病、病症或病况选自阿尔茨海默病、肌肉萎缩性侧索硬化、帕金森病和亨廷顿病。

[1737] 如本文所描述的抗PD-L1抗体可用于治疗阿尔茨海默病或其它神经变性疾病中，任选地结合一种或多种其它免疫检查点抑制剂(如抗TIM-3抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIGIT抗体和抗LAG-3抗体)或一种或多种其它免疫刺激剂(如抗OX40抗体、抗GITR抗体、抗CD137抗体、抗ICOS抗体和抗CD40抗体，包括本文方面1a中特定描述的那些抗体)。其它组合配偶体包括如WO2015/136541的技术方案10中列出的活性剂中的任一种，其以引用的方式并入本

文中。

[1738] 本文中所描述的PD-L1抗体中的任一个(至少包括概念1到40中任一个描述的抗体,和方面1a中描述的PD-L1抗体)可用于治疗上文所描述的神经变性疾病、病症或病况。

[1739] 人体内示范性癌症包括梅克尔细胞癌、乳癌、前列腺癌、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脑和CNS癌(例如胶质母细胞瘤)、宫颈癌、绒膜癌、结肠和直肠癌、结缔组织癌、消化系统癌症;子宫内膜癌、食道癌;眼癌;头部和颈部癌症;鼻咽癌;胃癌;上皮内肿瘤;肾癌;喉癌;白血病;肝癌;肺癌(例如小细胞和非小细胞);包括霍奇金氏和非霍奇金淋巴瘤的淋巴瘤,包括(但不限于)DLBCL;慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤;葡萄膜黑素瘤、骨髓瘤、神经母细胞瘤、口腔癌(例如,唇、舌、口和咽);卵巢癌;胰脏癌、视网膜母细胞瘤;横纹肌肉瘤;直肠癌、肾癌(肾细胞癌瘤(RCC))、呼吸系统癌症;肉瘤、皮肤癌;胃癌、睾丸癌、甲状腺癌;子宫癌、泌尿系统癌症以及其它癌瘤和肉瘤。病毒诱导癌症的其它实例包括:鼻咽癌、特定类型NHL(例如(但不限于)EBV+CNS淋巴瘤、DLBCL和BL、霍奇金氏淋巴瘤(认为是EBV促进)HPV相关宫颈癌和头部和颈部鳞状细胞癌);HBV肝细胞癌。

[1740] 人体内示范性慢性感染包括HIV、B型肝炎病毒(HBV)和C型肝炎病毒(HCV)。

[1741] 可用本文中所描述的抗体或抗原结合片段治疗的增殖或侵入相关疾病包括赘生性疾病和与这类赘生性疾病相关联的癌转移,如黑素瘤、葡萄膜黑素瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、唾液腺、神经胶瘤、肝细胞(肝)癌瘤、胆囊癌、甲状腺肿瘤、骨癌、胃(胃部)癌症、前列腺癌、乳癌(包括三阴性乳癌)、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、外阴癌、子宫内膜癌、睾丸癌、膀胱癌、肺癌、胶质母细胞瘤、甲状腺癌、子宫内膜癌、肾癌、结肠癌、结肠直肠癌、胰脏癌、食道癌瘤、脑/CNS癌、神经元癌症、头部和颈部癌症(包括(但不限于)头部和颈部的鳞状细胞癌(SCCHN))、间皮瘤、肉瘤、胆(胆管癌)、小肠腺癌、小儿恶性肿瘤、表皮样瘤癌瘤、肉瘤、胸膜/腹膜隔膜癌症和白血病(包括急性骨髓白血病、急性淋巴母细胞性白血病和多发性骨髓瘤)。可治疗慢性病毒感染包括人体内HIV、B型肝炎病毒(HBV)和C型肝炎病毒(HCV)、猴体内猿猴免疫缺陷病毒(SIV)和小鼠体内淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(lymphocytic choriomeningitis virus,LCMV)。

[1742] 可单独或结合其它抗体或化疗治疗性药物、放疗或治疗性疫苗给药抗体或其抗原结合片段。在一个实施例中,以抗体药物轭合物形式给药抗体或其抗原结合片段,其中抗体或其抗原结合片段连接至药物部分,如细胞毒素或细胞生长抑制剂。使用抗体药物轭合物以在癌症治疗中局部递送细胞毒素或细胞生长抑制剂允许将药物部分靶向递送到肿瘤和胞内积聚于其中,其中全身性给药非轭合药物可能会产生不可接受的毒性含量。抗体药物轭合物中的药物可以包括(但不限于)道诺霉素(daunomycin)、小红莓、甲胺喋呤和长春地辛。毒素还可用于抗体毒素轭合物中,包括例如,如白喉毒素的细菌毒素、如蓖麻毒素的植物毒素、如格尔德霉素(geldanamycin)的小分子毒素。毒素可通过包括微管蛋白结合、DNA结合或拓扑异构酶(topoisomerase)机制来实现其细胞毒素和细胞生长抑制影响。

[1743] 检测

[1744] 在另一实施例中,抗体或抗原结合片段可用于检测样本中表面表达PD-L1表达的存在、缺失和/或含量。PD-L1表面表达可在体内和/或体外检测且适用于帮助诊断涉及PD-L1的表达和/或过度表达的疾病或病况。

[1745] 体外诊断

[1746] 在另一实施例中，PD-L1特异性抗体或其抗原结合片段可用于评估来自患者的生物样本中的PD-L1的表达和局部化。在一个实施例中，生物样本是组织样本，且PD-L1表达是使用已知方法，如流式细胞测量术、呈新制组织形式IHC、呈FFPE组织形式IHC和/或呈冷冻组织形式IHC检测的。在其它实施例中，生物样本是血液、血浆或血清。

[1747] 在一个实施例中，本文中所描述的抗体或抗体片段标记有可检测部分，例如，放射性标记、荧光标记、酶促标记化学发光标记或生物素基。放射性同位素或放射性核素可包括^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{115}In、^{125}I、^{131}I，荧光标记可包括罗丹明、镧系磷光体或FITC，且酶促标记可包括辣根过氧化酶、β-半乳糖苷酶、荧光素酶、碱性磷酸酶。额外标记包括(借助于说明而非限制)：酶，如葡萄糖-6-磷酸去氢酶(“G6PDH”)、α-D-半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶、葡萄糖淀粉酶、碳酸酐酶、乙酰胆碱酯酶、溶菌酶、苹果酸脱氢酶和过氧化酶；染料；额外荧光标记或荧光剂包括例如荧光素和其衍生物、荧光染料、GFP(GFP代表“绿色荧光蛋白”)、丹酰基、伞酮、藻红蛋白、藻蓝蛋白、别藻蓝蛋白、邻苯二甲醛和荧光胺；荧光团，例如镧系穴状化合物和螯合剂，例如铕等(珀金埃尔默和西斯拜欧分析)；化学发光标记或化学发光剂，例如异鲁米诺、鲁米诺和二氧杂环丁烷；感光剂；辅酶；酶底物；颗粒，例如乳胶或碳颗粒；金属溶胶；微晶；脂质体；细胞等等，其可通过染料、催化剂或其它可检测基团进一步标记的细胞等；分子，例如生物素、洋地黄毒苷或5-溴脱氧尿苷；毒素部分，如选自绿脓杆菌外毒素(PE或其细胞毒素片段或突变体)、白喉毒素或其细胞毒素片段或突变体、肉毒杆菌毒素A、B、C、D、E或F、蓖麻毒素或其细胞毒素片段，例如蓖麻毒素A、相思子毒素或其细胞毒素片段、沙泊宁或其细胞毒素片段、美洲商陆抗病毒毒素或其细胞毒素片段和槐香胶素1或其细胞毒素片段的毒素部分。

[1748] 体内诊断

[1749] 在一个实施例中，可向患者给药抗体或其抗原结合片段，其中抗体或抗原结合片段共轭到标记。可测量或观测到患者体内标记的存在，其中相对较高量的标记可指示高风险疾病而相对较低量的标记可指示相对较低风险的疾病。在一个实施例中，标记是对比剂、同位素标签或荧光标记，如绿色荧光蛋白。

[1750] 在一个实施例中，抗体或抗原结合片段用于监视疗法，所述疗法涉及使用其它治疗剂，包括(例如)化学治疗剂或特定结合PD-L1的其它抗体。在一个实施例中，抗体不与治疗性PD-L1抗体竞争。

[1751] 指导患者选择

[1752] 在一个实施例中，检测PD-L1表达可用于指导患者选择。在一个实施例中，抗体或其抗原结合片段可用于辅助患者选择利用抗PD-L1抗体的治疗性抗体治疗，包括(但不限于)名为“抗B7-H1的靶向结合剂”的WO2011/066389中公开的抗PD-L1抗体，其抗体和序列以引用的方式并入本文中。在另一实施例中，抗体或其抗原结合片段可用于辅助患者选择利用免疫疗法，如抗PD-L1、抗CTLA4、抗OX40、抗PD-1、疫苗等等的治疗。在一些情况下，更高含量的PD-L1可指示成功疗法，然而低含量可指示成功可能性减小。剪接变体和/或蛋白质处理的优选表达可以产生特有的蛋白混合物型态，其可以影响患者对于治疗的反应或可以改变以下治疗。这些型态可有助于鉴别患者且限定应接受治疗、继续接受治疗或应接受替代性治疗的患者亚群。在另一实施例中，抗体或其抗原结合片段可用于检测PD-L1异构体。患者样本可包括(例如)血液、血浆、血清、痰液、唾液、尿液、CSF、泪液、呼出非原生颗粒样本、

细胞上清液、细胞或组织裂解物或组织样本。

[1753] 在一个实施例中，抗体或其抗原结合片段可用于鉴别基线处，即，治疗前的PD-L1表达的存在、缺失和/或含量。

[1754] 在另一实施例中，PD-L1特异性抗体或其抗原结合片段可用作排出标志来表明利用并未靶向PD-L1的疗法的治疗。在另一实施例中，PD-L1特异性抗体或其抗原结合片段可用作预期寿命的预测标志。具体来说，肿瘤上的PD-L1表达与不良预后有关且可以基于肿瘤类型内的历史数据来估计预期寿命。

[1755] 用于检测蛋白的方法是已知的且包括(例如)IHC、流式细胞测量术、西方墨点法(Western blotting)和质谱分析、免疫沉淀、适体、免疫PCR和蛋白阵列。

[1756] 指导疗法

[1757] 抗体可用于指导疗法。举例来说，抗体或其抗原结合片段可用于鉴别治疗期间或之后的PD-L1表达的存在、缺失和/或含量。在一个实施例中，抗体或其抗原结合片段可用作早期反应生物标记来辅助患者管理、药物批准和报销。在另一实施例中，抗体或其抗原结合片段可用于鉴别PD-L1表达的存在、缺失和/或含量以帮助指导疗法。举例来说，PD-L1表达可帮助测定治疗是否有效，且因此是否应继续治疗、或是否应调节(增大或减小)剂量以及是否应改变组合方案。举例来说，在一个实施例中，PD-L1特异性抗体或其抗原结合片段可用于测定用抗PD-L1疗法治疗的患者体内细胞上的PD-L1的受体占有率以用于剂量设定(PK/PD)。具体来说，受体占有率可用作靶接合或靶覆盖的量度。估算需要引发生物或临床反应的靶接合的量或持续时间可用于确定患者是否已经充分地给药。具体来说，抗体可用于辅助评估剂量、暴露、受体占有率、药效动力学反应与临床益处之间的关系。

[1758] 监测疗法的疗效

[1759] 在另一实施例中，PD-L1特异性抗体或其抗原结合片段可用于患者监测来帮助评估疗程是否有效和是否应继续治疗。举例来说，在一个实施例中，抗体或其抗原结合片段可用于在患者接受靶向PD-L1的治疗性治疗前检测表达。在另一实施例中，抗体或其抗原结合片段可用于在疗法期间或在患者已接收治疗性抗PD-L1治疗后检测表达。在另一实施例中，抗体或其抗原结合片段可用作早期反应标志来辅助确定疗法过程是否有效且应继续或停止。在一个实施例中，在清除后检测PD-L1的表达，其中术语“清除”是指给药药物从身体排除所经历的一段时间。具体来说，如果患者用与检测抗体竞争的抗PD-L1疗法治疗，那么可在清除后检测PD-L1的表达。然而，如果患者用并不与抗PD-L1抗体，如抗CTLA-4或抗PD-1竞争的抗体治疗，那么可进行检测而无需等待清除。在另一实施例中，检测抗体可结合于PD-L1，但不与结合于PD-L1的治疗性抗体竞争。在这种情况下，清除可能不是必需的。清除期可视多种因素而变化，但通常是最近化疗或免疫疗法治疗的至少约1、2、3、4、5或6周且至多约1、2、3、4、5或6个月的时间段。抗体或其抗原结合片段可用于测定活检样本或循环肿瘤细胞(CTC)上的PD-L1的表达。

[1760] 在一个实施例中，标记抗体或其抗原结合片段可用于鉴别相关外围以实现治疗前、治疗期间和治疗后的肿瘤状态的非创伤性评估。

[1761] 用于检测蛋白的方法是已知的，且包括(例如)IHC、流式细胞测量术、西方墨点法和质谱分析、免疫沉淀、适体、免疫PCR和蛋白阵列。

[1762] 鉴别PD-L1的蛋白结合配偶体

[1763] 在另一实施例中，抗体或其抗原结合片段可用作捕获试剂或检测试剂来检查在蛋白质“下拉”情况下的PD-L1蛋白质物种的蛋白结合配偶体。蛋白质“下拉”是指完整蛋白复合物，如抗原连同任何蛋白或与其结合的配体的免疫沉淀，也称为共免疫沉淀(Co-IP)。Co-IP通过选择靶向已知蛋白的抗体来起作用，所述蛋白视为较大蛋白复合物的一员。通过利用抗体靶向已知成员，可能将整个蛋白复合物抽出溶液且进而鉴别复合物的未知的成员。尚未充分地理解通过PD-1轴与CTLA-4等对免疫识别的调控的完整理解。因此，抗体和抗原结合片段可改善了解辅助蛋白和因素之间的相互作用，这样可大体确定患者对特异性疗法或免疫疗法的反应倾向。

[1764] 7.医药组合物

[1765] 除非根据上下文另外显而易见，否则对于抗体或片段的组合物将加以必要修正应用到本发明的免疫细胞因子和多特异性(例如双特异性或双结合抗体)。

[1766] 在一个实施例中，提供一种医药组合物，其包含有效量的抗体或抗原结合片段和医药学上可接受的载剂。治疗上将采用的抗体有效量将取决于(例如)治疗性目标、给药途径和患者的病况。在一个实施例中，组合物包括其它赋形剂或稳定剂。

[1767] 药物学上可接受的载剂是已知的且包括对暴露于所采用剂量和浓度中的细胞或哺乳动物为无毒的载剂、赋形剂或稳定剂。生理学上可接受的载剂常常是水性pH缓冲溶液。生理学上可接受的载剂的实例包括缓冲液，如磷酸、柠檬酸和其它有机酸；包括抗坏血酸的抗氧化剂；低分子量(小于约10个残基)多肽；蛋白，如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖和其它碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，如乙二胺四乙酸(EDTA)；糖醇，如甘露醇或山梨醇；盐形成抗衡离子，如钠；和/或非离子表面活性剂，如TWEEN™、聚乙二醇(PEG)和PLURONICS™。

[1768] 可静脉内或通过鼻、肺，例如以液体或粉末喷雾剂(冻干)形式给药抗体或抗原结合片段。还可以肠胃外或皮下给药组合物。当全身性地给药时，组合物应是无菌、无热原质且呈关于pH、等渗性和稳定性的生理学上可接受的溶液形式。这些情况是所属领域的技术人员已知的。

[1769] 给药防治性或治疗性试剂(例如，如本文中所公开的抗体)或医药组合物的方法包括(但不限于)肠胃外给药(例如，皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内和皮下)、硬膜外和黏膜(例如，鼻内和口服途径)。在一具体实施例中，防治性或治疗性试剂(例如，如本文中所公开的抗体)或医药组合物是鼻内、肌肉内、静脉内或皮下给药。防治性或治疗性试剂或组合物可以通过任何适宜途径，例如通过输注或快速注射：通过由上皮或粘膜皮肤衬里(例如，口腔黏膜、鼻内黏膜、直肠和肠黏膜等等)吸收来给药，且可与其它生物活性剂一起给药。给药可以是全身性或局部的。可以或可不通过相同给药途径来给药每一剂量。在一个实施例中，可经由与其它剂量的如本文中所公开的相同或不同抗PD-L1抗体或片段同时或依序的多个给药途径给药如本文中所公开的抗PD-L1抗体或片段。

[1770] 各种递送系统是已知的，且可用于给药防治性或治疗性试剂(例如，如本文中所公开的抗体或片段)，所述递送系统包括(但不限于)囊封于脂质体、微颗粒、微胶囊、能够表达抗体、受体介导的内饮作用的重组细胞中(参看例如Wu和Wu,J.《生物化学(Biol.Chem.)》262:4429-4432(1987))，建构核酸以作为逆转录病毒或其它载体等等的部分。另外，还可以

例如通过使用吸入器或雾化器且利用气雾剂调配来采用经肺给药。参看例如美国专利第6,019,968号、第5,985,320号、第5,985,309号、第5,934,272号、第5,874,064号、第5,855,913号、第5,290,540号和第4,880,078号;和PCT公开第WO92/19244号、第WO97/32572号、第WO97/44013号、第WO98/31346号和第WO99/66903号,其中的每一个以引用的方式整体并入本文中。

[1771] 在一具体实施例中,可能需要局部地向需要治疗区域给药防治性或治疗性试剂或如本文所描述的医药组合物。这可以通过例如局部输注,通过局部给药(例如,通过鼻内喷雾)、通过注射或借助于植入物来得以实现,所述植入物是多孔、无孔或胶状的材料,包括隔膜,如硅橡胶(sikalastic)隔膜或纤维。当给药抗PD-L1抗体或片段时,必须注意使用抗体并不吸收的材料。

[1772] 8.试剂盒和制品

[1773] 除非另外从上下文显而易见,否则用于抗体或片段的试剂盒和制品将加以必要修正应用到本发明的免疫细胞因子和多特异性(例如双特异性或双结合抗体)。

[1774] 在一个实施例中,本发明提供一种用于检测生物样本中PD-L1的试剂盒。试剂盒可用于筛选PD-L1相关疾病。在一个实施例中,试剂盒包括抗体或抗原结合片段和用于测定抗体或抗原结合片段是否结合于样本中的PD-L1的构件。在一个实施例中,抗体或抗原结合片段经标记。在另一实施例中,抗体或抗原结合片段是未标记的初级抗体且试剂盒包括用于检测初级抗体的构件。在一个实施例中,用于检测的构件包括为抗免疫球蛋白抗体的经标记二级抗体。抗体可以利用任何合适的标志标记,所述标志包括(例如)荧光染料、酶、放射性核素和不透射线材料。上文详细地描述合适的抗体和抗原结合片段。

[1775] 在一个实施例中,提供用于检测PD-L1的试剂盒,其中试剂盒包括本文中所描述的抗体或抗原结合片段。在一个实施例中,试剂盒还可包括用于检测PD-L1的说明书和一种或多种反应剂。在一个实施例中,试剂盒包括本文中所描述的抗原或抗原结合片段,以及用于制备用于IHC的福尔马林固定链烷烃嵌入的(FFPE)组织样本和/或用于IHC的一种或多种反应剂的说明书。在一个实施例中,试剂盒包括抗原或本文中描述为特异性结合的初级抗体和二级抗体的抗原结合片段。在一个实施例中,试剂盒包括本文中所描述的标记抗原或抗原结合片段,其中标记包括荧光标记(如荧光蛋白或罗丹明)或酶促报导体(如辣根过氧化酶(HRP)或碱性磷酸酶(AP))。在一个实施例中,试剂盒包括阻断试剂,其包括含至少约1%且至多约5%、或约2%与3%之间、或约2%冷水鱼类皮肤明胶蛋白(CWF)的缓冲液,如磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在一个实施例中,试剂盒包括在至少约1、2、5或10mM并且至多约10、15或20mM浓度下且在5.5与9之间的pH,或约6的pH下的用于抗原修复的缓冲液,如柠檬酸盐缓冲液,例如柠檬酸钠。

[1776] 在另一实施例中,提供用于治疗涉及PD-L1表达的疾病的试剂盒,其中试剂盒包括本文中所描述的抗体或抗原结合片段和向需要治疗的受试者给药抗体或抗原结合片段的说明书。还提供医药学或诊断包或试剂盒,所述包或试剂盒包含填充有如本文中所公开的医药组合物的成分中的一种或多种,如一种或多种本文提供的抗PD-L1抗体或片段的一个或多个容器。与此类容器任选地相关的可以是呈由调控医药或生物产品的制造、使用或出售的政府机构指定的形式的注意事项,所述注意事项反映由所述机构批准制造、使用或出售以用于人类给药,例如授权编号。

[1777] 在另一实施例中,提供一种包括容器的制品,其中含有本文中所描述的抗体或抗原结合片段的组合物和指示组合物可用于治疗表征为PD-L1的表达或过度表达的疾病的药品说明书或标记。在一个实施例中,提供一种用于治疗和/或预防PD-L1介导性病况或疾病的试剂盒,所述试剂盒在任何实施例或实施例的组合中包含如本文中所公开的抗体或片段(且任选地如本文中其它地方所描述的另一治疗剂),任选地以及治疗和/或预防人类体内所述疾病或病况的标记或使用说明书;任选地其中标记或说明书包含营销授权编号(例如,FDA或EMA授权编号);任选地其中试剂盒包含IV或注射装置,所述装置包含抗体或片段。在另一实施例中,试剂盒包含容器或IV袋内含有的抗体或其抗原结合片段。在另一实施例中,容器或IV袋是无菌容器或无菌IV袋。在另一实施例中,抗体或抗原结合片段因此调配成医药组合物,所述医药组合物含于(无菌)容器内或含于(无菌)IV袋内。在另一实施例中,试剂盒进一步包含使用说明书。

[1778] 9.实例

[1779] 实例1-抗原制剂、免疫接种程序和杂交瘤产生

[1780] 以下实例提供使用KyMouse™系统产生和鉴别一组抗人类PD-L1单克隆抗体的详细描述(参看例如WO2011/004192、WO2011/158009和WO2013/061098)。为这个目的,含有大量人类免疫球蛋白基因的基因工程改造的小鼠经免疫具有显示于小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)细胞上的可溶重组人类PD-L1或表面表达人类PD-L1。设置包括常规腹膜内注射以及多部位(RIMMS)快速免疫方案的各种免疫接种方案,历经若干周使动物增强免疫(参看下文详述方法)。在每一方案结束时,去除例如脾的次级淋巴组织,且在一些情况下去除淋巴结。将组织制备到单个细胞悬浮液中且与SP2/0细胞稠合以产生稳定的杂交瘤细胞系。

[1781] 材料和方法

[1782] a)产生表达人类PD-L1的稳定转染MEF和CHO-S细胞:

[1783] 全长人类PD-L1序列(也称为B7-H1的SEQ ID No:1)是优化用于哺乳动物表达且在CMV启动子侧接3'和5'piggyBac特异性端重复序列下克隆至表达载体中,便于稳定整合到细胞基因组中的密码子(参看:"用于哺乳动物应用的高度活化的piggyBac转座酶";Yusa K.等人,《美国科学院院刊》,108(4):1531-6,2011年1月25日)。此外,表达载体含有嘌呤霉素选择盒以便于稳定的细胞系产生。使用FreeStyle Max转染试剂(英杰公司(Invitrogen))根据制造商说明书将人类PD-L1表达质粒与编码piggyBac转座酶的质粒共转染到自产的小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)细胞系(用于产生这种系的胚胎获自交叉到C57/BL6雌性小鼠的129S5)和CHO-S细胞中。转染后24小时,培养基补充有嘌呤霉素且生长至少两周以在每3到4天更换完整培养基的情况下选择稳定的细胞系。hPD-L1的表达通过流式细胞测量术,使用抗人类PD-L1-PE共轭抗体(电子生物科学)评估。完整MEF培养基由补充有10%v/v胎牛血清(吉毕科公司(Gibco))的杜尔贝科氏改良伊格尔氏培养基(Dulbecco's Modified Eagle'sMedium)(吉毕科公司)制成。完整CHO-S培养基由补充有8mM格鲁塔玛(Glutamax)(吉毕科公司)的CD-CHO培养基(吉毕科公司)制成。转染CHO细胞是用于筛选目的(参看实例2)。

[1784] b)制备用于小鼠免疫的MEF细胞:

[1785] 将细胞培养基去除并使用1×PBS将细胞洗涤一次。将细胞用胰蛋白酶处理5分钟以使细胞从组织培养物表面松开。收集细胞且通过添加完整MEF培养基来中和胰蛋白酶。细

胞随后以300g离心10分钟并用25mL 1×PBS洗涤。计数细胞且以合适浓度再悬浮于1×PBS中。

[1786] c)免疫具有PD-L1

[1787] 含有产生人类κ(HK)轻链抗体的人类免疫球蛋白基因的经基因工程改造的Kymouse™HK菌株(Lee等人,《自然生物技术》,32,6-363,2014)通过各种免疫方案免疫来产生人类抗PD-L1抗体。

[1788] 小鼠使用修改的皮下免疫程序(RIMMS;Kilpatrick等人,"使用RIMMS快速产生亲和性成熟的单克隆抗体(Rapid development of affinity matured monoclonal antibodies using RIMMS)";《杂交瘤》.1997年8月;16(4):381-9后修改的,下文被称为KM031),或通过在利用皮下给药的基础休息免疫加强方案(prime-rest-boost regime)中使用可溶重组hPD-L1(下文被称为KM032)或通过腹膜内给药可溶重组hPD-L1和表达hPD-L1的稳定转染MEF细胞的组合(下文被称为KM033)而免疫具有可溶重组hPD-L1(安迪生物公司,156-B7,Fc嵌合体)。西格玛辅助系统用于所有免疫疗法且休息间隔通常在2与3个周之间。其中蛋白质用作免疫原,另外给药CpG(Hokkaido系统科学)。通过ELISA和流式细胞测量术来分析来自连续或末端血液样本的血清的特异性抗体的存在并使用滴定数据(在可能时)来选择待用于杂交瘤融合的小鼠。同样进行在基础休息免疫加强方案设定下使KM042免疫仅具有MEF-PD-L1细胞或仅蛋白质的另一方案,但当中六个抗体证实结合于hPD-L1,未鉴别出中和抗体。

[1789] d)重组蛋白的克隆和表达

[1790] 购买编码PD-L1的DNA序列以作为合成DNA串且克隆到合适哺乳动物表达载体中以用于在Expi293与CHO细胞中短暂表达。序列表示出抗原的序列(在可获得时)和用于纯化/标记的亲和性标签(以粗体和下划线示出),参看Seq ID No:3到6。

[1791] e)通过逆向PD-L1 ELISA方案来测定血清滴定

[1792] 使用逆向PD-L1 ELISA方案来测定小鼠血清样本的滴定。在4℃下,抗小鼠IgG捕获抗体(南方生物技术(Southern Biotech))(4μg/mL稀释于PBS中,50微升/孔)吸附到96孔较低自动萤光,较高蛋白结合培养板(科斯塔(Costar))中保持整夜。通过利用PBS-Tween(0.1%v/v)洗涤三次来去除过量IgG并在室温下用含1%w/v牛血清白蛋白(BSA,西格玛)的PBS阻塞孔1小时,此后将培养板用PBS-Tween(0.1%v/v)洗涤三次。制备小鼠血清的连续十倍稀释液,将样本稀释于试剂稀释剂中(0.1%w/v BSA/PBS)。随后将50微升/孔的这一滴定添加到ELISA培养板中。为测定由于免疫接种导致活性水平的改变,在免疫接种之前,来自每种动物的血清在试剂稀释剂中稀释到1/100并且以50微升/孔添加到ELISA培养板。培育后,如之前洗涤培养板以去除未结合蛋白。随后将生物素标记的hPD-L1-his(自产的蛋白质,Seq ID No:3,使用磺酸基-NHS-LC-生物素(赛默(Thermo)内部标记)),以100ng/mL用于试剂稀释剂中;50微升/孔添加到培养板中并且在室温下培育1小时。通过利用PBS-Tween(0.1%v/v)洗涤来去除未结合生物素标记的hPD-L1,同时通过添加在试剂稀释剂中稀释1/10,000的抗生蛋白链菌素-HRP(西格玛)来检测剩余生物素标记的hPD-L1。在室温下培育1小时后,如先前所述洗涤培养板并且将50μL TMB(西格玛)添加到培养板中。通过添加50μL 1M硫酸(福鲁卡分析(Fluka Analytical))来停止反应。在Envision板式读取器(珀金埃尔默(PerkinElmer))上测量450nm下的OD。由于仅一个小鼠免疫,因此对于KM032未进行滴定。

对于KM031,仅在末端出血上进行滴定。

[1793] f)通过流式细胞测量术使用CHO-S表达hPD-L1来测定血清滴定

[1794] 将悬浮于FACS缓冲液(PBS+1%w/v BSA+0.1%w/v叠氮化钠)中的表达hPD-L1的CHO-S细胞以10^5个细胞/孔的密度分布到96孔,V型底培养板(葛莱娜(Greiner))中。制备小鼠血清滴定,将样本稀释于FACS缓冲液中。随后将25微升/孔的这一滴定添加到细胞培养板中。为测定由于免疫接种导致活性水平的改变,在免疫接种之前,将来自每种动物的血清在FACS缓冲液中稀释到1/100并且以25微升/孔添加到细胞中。将细胞在4℃下培育1小时。将细胞用150μL PBS洗涤两次,在每次洗涤步骤之后离心且抽吸上清液(在300×g下离心3分钟)。为检测抗体结合,将PE山羊-抗小鼠IgG(杰克逊免疫研究(Jackson ImmunoResearch))在FACS缓冲液中稀释1/500并且将50μL添加到细胞中。将细胞在4℃暗处下培育1小时,随后如上利用150μL PBS洗涤两次。为固定细胞,添加100μL 2%v/v多聚甲醛并且在4℃下将细胞培育30分钟。随后通过300×g下的离心将细胞粒化且将培养板再悬浮于100μL FACS缓冲液中。通过流式细胞测量术使用BD FACS阵列仪器来测量PE信号强度(几何平均值)。仅对于KM033通过这种方法进行滴定。

[1795] g)鼠类组织分离和制备

[1796] 最后免疫加强之后,挑选出小鼠且将脾脏从免疫小鼠中切除,以1×PBS洗涤且保持在冰上直到其它处理。在含有1×PBS(英杰公司)和3%热失活FBS(英杰公司)的缓冲液中制备组织。通过将组织在4℃下以700g离心10分钟之前磨碎穿过45μm滤网(BD法尔康(BD Falcon))并利用30mL 3%FBS/PBS缓冲液冲洗来分散脾细胞。为去除红细胞,将粒化脾细胞再悬浮于4mL红细胞裂解缓冲液(西格玛)中。在培育4分钟后,通过添加3%FBS/1×PBS缓冲液来停止裂解反应。利用45μm滤网过滤出细胞凝集块。剩余脾细胞经粒化用于其它程序。对于KM031和KM032,同样将腋下、腹股沟和肠系膜淋巴结去除且放置于冰上的无菌1×PBS中直到其它处理。从脾细胞中分别地处理淋巴结。如上制备淋巴结细胞,但其未经受红细胞裂解。剩余淋巴结细胞经粒化用于其它程序。

[1797] h)杂交瘤融合

[1798] 将来自KM031且同样来自KM032的脾和淋巴结细胞合并并使用MACS®分离系统使所述细胞经历负向选择方法。简单来说,在红细胞裂解且测定总细胞数量后,当使用淋巴结时,将这些细胞与来自对应小鼠的脾细胞合并。在添加10μL泛B细胞生物素-抗体混合物(目录号130-095-813)/10^7个总细胞和10μL抗IgD生物素抗体(目录号130-096-979)并在4℃下培育10分钟前,将细胞再悬浮于100μL 3%FBS/PBS缓冲液/10^7个细胞中。添加2mL FBS/PBS缓冲液且将细胞在700g下离心10分钟。彻底地抽吸上清液并添加100uL新制缓冲液,随后每10^7个细胞添加30uL抗生物素微珠(目录号130-047-302)以及7μL抗小鼠IgM微珠(美天旎生物技术公司(Miltenyi Biotec))。将细胞在冰箱中培育15分钟。随后将细胞/微珠混合物施加到放置于磁性MACS分离器中的预润湿LD管柱(美天旎生物技术公司)中并用3%FBS/PBS缓冲液洗涤。将流过管柱的未标记细胞收集于3%FBS/PBS缓冲液中。

[1799] 使用MACS®分离系统使KM033细胞经历正向选择方法。在红细胞裂解后,在添加抗小鼠IgG1(目录号130-047-101)加上抗小鼠IgG2a+b微珠(目录号130-047-201)并在4℃下培育15分钟前,将脾细胞再悬浮于80μL 3%FBS/PBS缓冲液/10^7个细胞中。随后将细胞/微珠混合物施加到放置于磁性MACS分离器中的预润湿LS管柱(美天旎生物技术公司)中并

用3％FBS/PBS缓冲液洗涤。将IgG阳性细胞收集于3％FBS/PBS缓冲液中的标记柱结合部分中。

[1800] 将富集的B细胞用CpG(Hokkaido系统科学)处理隔夜(最终浓度25μM)且第二天以BSA融合缓冲液(0.3MD-山梨醇、0.11mM乙酸钙水合物、0.5mM四水合乙酸镁和0.1％BSA(v/w),调节到pH 7.2)洗涤一次。将洗涤的细胞再悬浮于200μL BSA融合缓冲液中并测定细胞数。以相同方式处理SP2/0细胞,但利用BSA融合缓冲液洗涤两次而不是一次。通过电融合使用BTX ECM 2001电细胞操控器(哈佛设备(Harvard Apparatus))来将B细胞与SP2/0骨髓瘤细胞以3:1的比率稠合。将各融合物在恢复培养基(补充有OPI(西格玛)、1×L-Glutamax(吉毕科公司)、20％FBS(吉毕科公司,杂交瘤的分批测试)和0.05mM 2-巯基乙醇的杜氏改良伊格尔培养基(较高葡萄糖,无酚红))中静置整夜,随后再悬浮于1份恢复培养基和9份半固体培养基(ClonaCell-HY杂交瘤选择培养基D,干细胞技术)中并接种到10cm皮氏培养皿上。12天后将可见集落拾取到96孔培养板中并在筛选前再培养2到3天。

[1801] 实例2-杂交瘤上清液筛选

[1802] 在产生杂交瘤克隆后,在序列原发和次级筛选中评估杂交瘤上清液且基于结合于人类PD-L1的抗体和受体中和活性的准则来选择合适杂交瘤克隆。在所描述的筛选级联中,测试9317个杂交瘤克隆且120个鉴定为原发命中。此后,通过使用次级筛选准则(参看材料和方法以及表1中的细节)证实36个杂交瘤克隆。在通过次级筛选鉴定的克隆当中,取决于所需选择准则(参看实例3中的细节),四个克隆由本发明人选择作为抗体候选名单的部分。

[1803] 材料和方法

[1804] a)结合于细胞表达人类PD-L1的初级筛选

[1805] 筛选从杂交瘤细胞收集的上清液中分泌抗体与在CHO-S细胞表面上表达的hPD-L1结合的能力。为测定CHO-S hPD-L1结合,将细胞以1×10^4个/孔涂覆于补充有10％FBS(吉毕科公司)的80μL F12培养基(吉毕科公司)中的黑色壁、透明底部组织培养物处理的384孔培养板(科斯塔)并在37℃,5％CO_2下培养整夜。从384孔分析培养板中去除培养基。将含至少5μL杂交瘤上清液或5μL MIH1(2μg/mL)的杂交瘤保持培养基(HMM)或HMM中稀释的同型IgG1对照抗体(在一些情况下称为Cm7,西格玛M9269,最终浓度1μg/mL)添加到各孔中。HMM由补充有1×Glutamax(吉毕科公司)、20％v/v FBS(吉毕科公司)、0.05mMβ-巯基乙醇、1×HT补充物(吉毕科公司)和1×青霉素/链霉素(吉毕科公司)的改进DMEM(吉毕科公司)制成。将含有500ng/mL IRDye 800CW抗小鼠Ab(LICOR)和0.2μM DRAQ5(Biostatus)的45μL FACS缓冲液添加到各孔中。未将DRAQ5添加到背景孔中。将培养板在4℃下培育1小时。抽吸上清液且添加25μL 4％v/v多聚甲醛且将培养板在室温下培育15分钟。将培养板用100μL PBS洗涤两次且接着将洗涤缓冲液完全地去除。通过使用奥德赛红外式成像系统(LI-COR®)扫描培养板来读取荧光强度。根据LI-COR®建议算法将抗小鼠结合(800nm通道)标准化到细胞数量(700nm通道)。如下文详述(等式1)来计算效果百分比。使用在0.2μg/mL最后分析浓度下的参考抗体来限定总结合。使用在0.2μg/mL最后分析浓度下的小鼠IgG1同型对照(西格玛)来限定非特异性结合。用于命中选择的准则是基于分析信号和所扫描培养板的目视检查。

[1806] 等式1:计算初级筛选(LI-COR)和HTRF的效果百分比

[1807] 使用800％Resp值(LI-COR)或665/620nm比率(参看等式2)(HTRF)

[1808] $$效果\%=\frac{(样本孔-非特异性结合)\times 100}{(总结合-非特异性结合)}$$

[1809] 非特异性结合＝含有同型对照小鼠IgG1的孔的值

[1810] 总结合＝含有参考抗体的孔的值

[1811] b)初级筛选:结合于重组人类PD-L1

[1812] 平行于筛选结合于CHO-S表达PD-L1,筛选从杂交瘤孔中收集的上清液中分泌抗体与表达为重组蛋白(自产)的hPD-L1结合的能力。通过HTRF®(均质时间分辨荧光,西斯拜欧(Cisbio))分析格式使用生物素标记hPD-L1来鉴定分泌抗体与重组PD-L1的结合。将10μL杂交瘤上清液转移到白色384孔、小体积、非结合表面聚苯乙烯培养板(葛莱娜)。在室温下将HTRF分析缓冲液(PBS(西格玛)+0.53M KF(西格玛)+0.1％w/v BSA(西格玛))中稀释的5μL 230nM生物素标记hPD-L1 his与稀释到3.3nM工作浓度的10μL杂交瘤上清液或10μL参考抗体一起预培育1小时。对于阴性对照孔,添加10μL HMM。将利用铕穴状化合物(西斯拜欧)标记的抗生蛋白链菌素D2(西斯拜欧)和山羊抗小鼠IgG(南方生物技术)都在HTRF分析缓冲液中稀释1/100,并将5μL这一混合物添加到所有孔中。在使用EnVision板式读取器(珀金埃尔默)读取620nm和665nm发射波长下的时间分辨荧光之前,将培养板静置在暗处培育2小时。HTRF®分析技术的更多细节可发现于马西斯(Mathis)(1995)临床化学41(9),1391-1397中。

[1813] 通过分别根据等式2和等式1来计算每个样本的665/620比率和效果％来分析数据。

[1814] 等式2:计算665/620比率

[1815] 665/620比率＝(样本665/620nm值)×10000

[1816] 一般来说,用于命中选择的准则是基于大于或等于10％效果。在一些例子中,命中选择基于大于或等于20％效果。

[1817] 次级筛选的进展是基于来自重组PD-L1结合命中和与CHO细胞上表达的人类PD-L1结合的数据的组合。

[1818] c)次级筛选:与细胞表达重组人类PD-L1或天然表达hPD-L1的结合和结合亲和力

[1819] 为测定使用初级筛选选择准则选择的孔是否具有由本发明人设定的所需特征,进行多种分析。从初级筛选中选定为命中的杂交瘤克隆经培养3天且对从杂交瘤细胞中收集的上清液进行测试来评估分泌抗体是否在一些情况下结合于CHO-S表达hPD-L1,或在一些情况下结合于ES2细胞。另外,还要评估中和重组hPD-1Fc、结合于CHO-S hPD-L1或ES2细胞的能力。还要测试通过SPR的抗体与人类PD-L1的结合。

[1820] d)结合于细胞表达hPD-L1和中和以及hPD-L1结合于PD-1

[1821] 针对结合表达hPD-L1的CHO-S细胞或ES2细胞的能力,测试杂交瘤上清液的结合。将表达hPD-L1(自产)的CHO-S细胞或天然表达hPD-L1的ES2细胞(ATCC CRL-1978)稀释于FACS缓冲液中并且以0.5到1×10^5个细胞/孔的密度分配到96孔V型底培养板(葛莱娜)中将细胞用150μL PBS洗涤并且以300g离心3分钟。抽吸上清液并添加150μL PBS。重复这一洗涤步骤。

[1822] 将50μL杂交瘤上清液或纯化杂交瘤材料添加到洗涤的细胞中,向其中添加500ng/

mL人类PD-1Fc(自产,Seq ID No:6)。将参考抗体以2μg/mL添加到培养基中。在使用纯化材料时,在添加到细胞之前由600nM顶部浓度制备滴定。当使用上清液时,将纯上清液和三个连续两倍稀释液添加到细胞中。将细胞在4℃下培育30分钟。将细胞用150μL FACS缓冲液洗涤两次,在每次洗涤步骤之后以300g离心3分钟且抽吸上清液。

[1823] 为检测抗体和受体结合,将FACS缓冲液中1/500稀释的50μL山羊抗人类IgG-PE(杰克逊免疫研究)和APC抗小鼠IgG(杰克逊免疫研究)添加到细胞中。将细胞在4℃暗处下培育30分钟。将细胞如上洗涤两次且再悬浮于FACS缓冲液中用于分析。通过流式细胞测量术使用BD FACS阵列仪器来测量PE和APC信号强度(几何平均值)。数据标绘为几何平均值而无需进一步计算。

[1824] e)通过表面等离子共振来测定亲和性

[1825] 在ProteOn XPR36(伯乐(BioRad))阵列SPR机器上进行无标记表面等离子共振(SPR)分析。使用来自通用电气医疗集团(GE Healthcare)的抗小鼠IgG的胺偶联来将抗小鼠IgG捕获表面创建于GLC生物传感器芯片上。在这一表面上捕获到测试抗体且人类PD-L1(自产)以256nM、64nM、16nM、4nM和1nM用作分析物。在25℃下使用HBS-EP(天惠华(Teknova)H8022)进行分析。仅缓冲液用于参考结合传感图。使用ProteOn XPR36分析软件固有1:1模型分析数据。在一些例子中,杂交瘤上清液用作抗体源;在其它例子中,抗体在分析之前利用杂交瘤上清液纯化(参见下文)。在一些例子中,使用蛋白A/G捕获表面。使用来自Biorbyt的蛋白A/G的胺偶联来将此创建于GLM生物传感器芯片上。

[1826] f)从杂交瘤上清液中纯化抗体

[1827] 将重力流式柱中的蛋白G树脂首先用水洗涤,接着50mM氢氧化钠或IgG洗脱液(皮尔斯)且随后利用组织培养物级PBS平衡。将含有10%v/v 10×组织培养物级PBS的清澈杂交瘤上清液数次施加到平衡蛋白G管柱中。将树脂用组织培养物级PBS洗涤以去除未结合材料。接着用IgG洗脱液(皮尔斯)来洗脱抗体且接着利用100mM最终TRIS在pH 8.0下来中和洗脱部分。接着通过在10kDa截断离心过滤器单元中离心来将洗脱部分浓缩到<1.5mL。接着添加组织培养物级PBS且将样本再次浓缩到<1.5mL。使用Nanodrop对于IgG固有的摩尔消光系数来在OD_{280}下量化蛋白浓度。最终,在SDS-PAGE上分析样本以评估纯度。

[1828] 表1-杂交瘤克隆筛选汇总

[1829]

实验 ID	筛选的杂交瘤数量	樱桃选取的初次命中数量	确认的二级命中数量	主要候选 mAb 数量
KM031	1872	41	4	0
KM032	115	14	6	1
KM033	7330	66	26	1

[1830] 实例3-抗体候选名单选择准则

[1831] 结合于天然表达在ES2细胞上的hPD-L1和中和结合于ES2细胞的重组人类PD-1用作二级筛选命中选择的准则。通过对于人类PD-L1的高亲和性和中和能力的组合来测定进展到纯化且进一步表征的命中。

[1832] 在候选抗体的选择和表征后,使用RT-PCR使用正向和反向引物的混合物来恢复其完全人类可变结构域。抗体经重新格式化成人类IgG1主链并使用瞬时表达系统表达于CHO-S细胞中。

[1833] 材料和方法

[1834] a)从杂交瘤细胞中分离RNA

[1835] 使用TRIzol™试剂(英杰公司)自杂交瘤细胞中萃取总RNA。以分光光度法分析分离RNA的量和质量。

[1836] b)通过RT-PCR恢复抗体可变结构域

[1837] 选定克隆用于制备总RNA,所述总RNA用于RT-PCR反应以恢复重链和轻链V-区。鼠类IgG-特异性反向引物和人类Ig前导序列特异性正向引物组是用于重链。鼠类κ恒定区特异性反向引物和人类κ前导序列特异性正向引物组是用于κ轻链。通过琼脂糖凝胶电泳分离RT-PCR产物,伴随将经预测大小的DNA凝胶纯化且沿正向和反向方向测序。可替换的是,将RT-PCR产物亚克隆到克隆载体中且提交个别集落的DNA以用于测序。

[1838] 实例4-选择最终前导组

[1839] 通过SPR来分析以重组方式表达的抗体以证实结合于食蟹猕猴PD-L1以及人类PD-L1。还在树突状细胞-T细胞混合淋巴细胞反应(MLR)中测试抗体增强IFNγ产生的能力(图1)。在MLR中具有恒定免疫刺激作用且结合于人类和食蟹猕猴PD-L1两者的抗体被选择作为最终前导组,这些抗体表示为克隆84G09和克隆1D05。图1中的数据来自单个实验。进行另外五个实验且示出类似结果(84G09示出5个实验中的3个的活性,1D05示出4个实验中的3个的活性,1A01示出活性是3个实验中的1个且8B09未示出3个实验的活性)。另一个实验失败(包括阳性对照)。

[1840] 材料和方法

[1841] a)用于分析具有人类恒定区的抗体的表面等离子共振

[1842] 在ProteOn XPR36(伯乐)阵列SPR机器上进行无标记表面等离子共振(SPR)分析。通过胺偶联使用抗人Fc抗体(杰克逊实验室09-005-008、109-006-008和309-006-008)的组合在GLC生物传感器芯片上创建抗人IgG捕获表面。将测试抗体捕获于这一表面上且人类PD-L1-his和食蟹猕猴PD-L1-FLAG(自产,Seq ID No:5)以128nM、32nM、8nM、2nM、0.5nM和0nM用作分析物。使用ProteOn XPR36分析软件固有1:1模型分析数据。

[1843] b)树突状细胞-T细胞MLR(混合淋巴细胞反应)

[1844] 树突状细胞是由单核细胞前体产生。单核细胞前体与外周血液单核细胞(PBMC)分离,所述外周血液单核细胞使用Ficoll-Paque增强版(通用电气医疗集团)密度梯度离心与白血球系统腔室分离。单核细胞使用负向选择磁性分离珠粒(美天旎生物技术公司)与PBMC分离。单核细胞以5×10^4个/孔和1×10^4个/孔涂覆于96孔平坦底部TC培养板中且以100ng/mL与细胞因子GM-CSF和IL-4(都为派普泰克(Peprotech))培养于补充有10%v/v FBS和2nM谷氨酰胺(培养基)的培养基(改进RPMI(吉毕科公司)中7天。

[1845] 7天后,使用负向选择磁性分离珠粒(美天旎)从同种异体PBMC中纯化T细胞。纯化后,通过离心和抽吸来去除分离缓冲液。将细胞以1×10^6个细胞/毫升再悬浮于培养基中,且将100μL T细胞添加到除仅DC孔以外的所有孔中。将额外100μL培养基添加到仅DC和仅T细胞孔中。在培养基中制备连续三倍抗体稀释液(最终顶部浓度60nM)。将10μL每种稀释液添加到细胞中。

[1846] 将细胞在37℃下培育五天。在这一阶段后,通过Duoset ELISA(安迪生物公司)根据制造商说明书来测量IFN-γ。

[1847] 实例5-前导抗体的深度表征

[1848] 前导抗体84G09和1D05经历深度表征，包括37℃下的SPR，中和分析中抗体的完整滴定和确认结合于PD-L1而非PD-L2。抗体还通过人类IgG4(PE)恒定区(Seq ID No:199)表达以用于通过混合淋巴细胞反应分析。前导抗体在37℃下保持低于纳摩尔亲和性，且示出结合于PD-1和CD80两者的PD-L1的强效中和。抗体不与PD-L2交叉反应，结合树突状细胞上的天然表达PD-L1，且是MLR中IFNγ产生的强效刺激剂。

[1849] a)人类PD-L1/PD-1中和分析(ELISA)

[1850] 在4℃下将稀释到1μg/mL的PD-1Fc(自产，Seq ID No:6)吸附到96孔，低自动荧光，较高蛋白质结合培养板(科斯塔)隔夜。通过用PBS-Tween(0.1％v/v)洗涤来去除过量蛋白并在室温下用含1％w/v牛血清白蛋白(BSA，西格玛)的PBS将孔阻塞1小时，此后如先前所描述洗涤培养板。将30μL抗体滴定(1/3稀释液)添加到ELISA分析缓冲液(PBS+0.1％BSA)中稀释的96孔非结合培养板中。将50nM工作浓度(25nM最终分析浓度[FAC])的30μL生物素标记PD-L1 his(自产，Seq ID No:3)添加到不包括对照孔的培养板中，将30μLELISA分析缓冲液添加到所述对照孔中。在将50μL转移到涂布的培养板之前将培养板培育30分钟。将涂布的培养板在室温下培育1小时。通过用PBS-Tween(0.1％v/v)洗涤来去除过量蛋白质。使用DELFIA分析缓冲液(珀金埃尔默)中1/1000稀释的抗生蛋白链菌素标记的铕(珀金埃尔默)来检测PD-L1结合。将培养板用TBS(三缓冲生理盐水)-Tween(0.1％v/v)洗涤且将50微升/孔DELFIA增强溶液(珀金埃尔默)添加到培养板中。在Envision板式读取器(珀金埃尔默)上以615nm测量时间分辨荧光。使用等式3计算特异性结合百分比。使用GraphPad Prism软件通过使用四参数对数等式(four-parameter logistic equation)(等式4)的曲线拟合来测定IC_{50}值。结果显示于图2中且概括在表2中。

[1851] 等式3:受体结合百分比(ELISA)

[1852] 以615nm下的荧光计。

[1853] $$特异性结合\%=\frac{样本值-非特异性结合}{总结合-非特异性结合}\times 100$$

[1854] 总结合＝生物素标记PD-L1(无抗体)

[1855] 非特异性结合＝无生物素标记PD-L1

[1856] 等式4:四参数对数计算

[1857] Y＝底部+(顶部-底部)/(1+10^((LogIC50-X)*HillSlope))

[1858] X＝浓度对数。

[1859] Y＝特异性结合(等式3)

[1860] 顶部和底部＝与Y(特异性结合)相同的单元中的平线区

[1861] 与X相同的单元中的Log IC_{50}。Y开始于底部处且以S型形状转到顶部。特异性结合随着X增大而减小。

[1862] c)CHO人类PD-L1/PD-1或CD80中和分析(流式细胞测量术)

[1863] 将未转染(被称为WT)或转染具有hPD-L1的CHO-S细胞稀释于FACS缓冲液中并以1×10^5个细胞/孔的密度以50μL分配到96孔V型底培养板(葛莱娜)。生物素标记人类PD-1-Fc(内部表达，Seq ID No:6)或CD80-Fc(安迪生物公司)制备为1μM最终分析浓度(FAC)的滴定，FACS缓冲液中的1/2稀释系列。抗体滴定是由300nM工作浓度、150nM FAC制备作为FACS缓冲液中的1/3稀释系列。生物素标记PD-1或CD80在FACS缓冲液中稀释到60nM工作浓度，

30nM FAC。培养板在300×g下离心3分钟以抽吸上清液。将25μL配体和25μL抗体溶液(或50μL配体滴定)添加到细胞中并在4℃下培育1小时。将细胞用150μLPBS洗涤并在300g下离心3分钟。抽吸上清液并添加150μL PBS。重复这一洗涤步骤。通过添加在FACS缓冲液中1/500稀释的50μL抗生蛋白链菌素-AlexaFluor 647(杰克逊免疫研究)来检测结合CD80或PD-1的存在。将细胞在4℃暗处下培育30分钟。如上文所描述来洗涤细胞。为固定细胞,添加100μL 2%v/v多聚甲醛且将细胞在4℃下培育30分钟,通过在300×g下离心而粒化细胞且使培养板再悬浮于100μL FACS缓冲液中。通过流式细胞测量术使用BD FACS阵列仪器来测量AlexaFluor 647信号强度(几何平均值)。结果显示于图3和4中且概括于表2中。

[1864] 等式5:受体结合百分比(流式细胞测量术)

[1865] 以几何平均荧光计

[1866] $$\text{特异性结合\%}=\frac{\text{样本值-非特异性结合}}{\text{总结合-非特异性结合}}\times 100$$

[1867] 总结合=生物素标记PD-1或仅CD80(无抗体)

[1868] 非特异性结合=仅无配体抗生蛋白链菌素AlexaFluor 647

[1869] 表2:结合于PD-1或CD80的PD-L1的前导抗体结合和中和汇总

[1870]

			受体中和(n 的平均值=3)		
克隆 ID	人类 PD-L1(37℃下的 nM)	食蟹猕猴 PD-L1(37℃下的 nM)	PD-L1/PD-1 中和(FACS) IC_{50}(nM)	PD-L1/CD80 中和(FACS) IC_{50}(nM)	PD-L1/PD-1 中和(ELISA) IC_{50}(nM)
1D05	0.42 K_{on}=1.85 μM K_{off}=0.779 mM	0.43 K_{on}=1.89 μM K_{off}=0.813 mM	2.21	1.18	5.21
84G09	0.43 K_{on}=2.43 μM K_{off}=1.05 mM	0.52 K_{on}=2.61 μM K_{off}=1.35 mM	1.82	1.60	7.90
基准	0.25	4.79	1.85	1.42	14.1

[1871] d)PD-L1/PD-L2结合

[1872] 将PD-L1-Fc(安迪生物公司)和PD-L2-Fc(安迪生物公司)稀释到2μg/mL并在4℃下,以50微升/孔分别吸附到96孔高蛋白结合培养板(葛莱娜)隔夜。通过用PBS-Tween(0.1%v/v)洗涤来去除过量蛋白且以250微升/孔皮尔斯无蛋白阻断缓冲液(赛默,37572)将所述孔阻塞1小时,其后如先前所描述洗涤培养板。生物素标记抗PD-L1抗体(自产)或抗PD-L2对照抗体(安迪生物公司)在阻断缓冲液中稀释且以10μg/mL进行的三倍连续稀释。在如上所陈述的洗涤前,将100μL每种抗体稀释液一式两份添加到培养板中并在室温下培育1小时。使用DELFIA分析缓冲液(珀金埃尔默)中1/1000稀释的抗生蛋白链菌素标记的铕(珀金埃尔默)来检测抗体结合。将培养板用TBS(三缓冲生理盐水)-Tween(0.1%v/v)洗涤且将50微升/孔DELFIA增强溶液(珀金埃尔默)添加到培养板中。在Envision板式读取器(珀金埃尔默)上以615nm测量时间分辨荧光。结果示出于图5中。

[1873] e)SPR分析

[1874] 根据实例4进行无标记表面等离子共振(SPR)分析,除分析是在37℃下进行以外。另外,由于在37℃下执行分析的假象,因此发现结合传感图的最佳参考是使用来自使用相同浓度的人类PD-L1的阴性对照抗体的传感图。结果示出于表2中。

[1875] f)混合淋巴细胞反应

[1876] 在分析日之前，将扩增的$CD4^+$T细胞解冻且放置在37℃，5%CO_2下的AIMV©培养基(吉毕科公司)中隔夜。将抗人类PD-L1 mAb的连续稀释液以4×最终浓度制备于AIM培养基中。将50μL稀释的mAb添加到96孔，U形底部培养板中。将含1×10^4个未成熟树突状细胞(iDC)的50μL AIM培养基和含1×10^5个扩增的$CD4^+$T细胞(使用生命技术(英杰公司/应用生物系统公司;目录号:11131D)的戴诺磁珠人类T-活化剂CD3/CD28根据制造商的说明书扩增)的100μL AIM培养基添加到各孔中的抗体稀释液中。对照孔包括:含仅$CD4^+$T细胞、仅iDC、$CD4^+$T细胞和具有或不具有IgG同型对照抗体的iDC的200μL AIM培养基。将反应培养板在含湿气培育箱(37℃，5%CO_2)中培育5天。在分析结束时，将培养板离心(528×g下3分钟)且通过轻缓吸液从孔中收集100μL上清液。使用人类IFNγQuantikine ELISA试剂盒(安迪生物公司)根据制造商说明书来分析上清液。结果示出于图6中。

[1877] g)1D05和84G09基因段使用的测序和表征

[1878] 通过源生命科学对抗体测序，且将V基因与生殖系序列相比较。

[1879] 表3-前导抗体的V区使用

[1880]

抗体克隆ID	V基因	D基因	J基因	CDRH3长度(aa)	非-生殖系CDRH3(aa)	V基因	J基因	CDRL3长度(aa)	非生殖系CDRL3(aa)
1D05	IGHV3-9*01	IGHD3-10*01	IGHJ5*02	16	6	IGKV1D-39*01	IGKJ5*1	9	0
84G09	IGHV3-9*01	IGHD3-10*01	IGHJ5*02	15	4	IGKV1D-39*01	IGKJ5*1	9	1

[1881] h)前导抗体与天然表达PD-L1的结合

[1882] 84G09和1D05经AlexaFluor647标记并用于染色来源于单核细胞前体的树突状细胞。这示出前导抗体结合天然表达在人类树突状细胞上的PD-L1。数据示出于图7中。

[1883] 材料和方法

[1884] 将PBMC悬浮于无添加剂的RPMI 1640培养基中，且允许在37℃下粘附于组织培养物烧瓶两小时。将未粘附细胞去除且将烧瓶用PBS洗涤三次。将PBS去除且置换成含有100ng/mL GM-CSF和IL-4(派普泰克)的RPMI 10%hiFBS(吉毕科公司)。将细胞在37℃下培养7天，且接着使用细胞刮棒从烧瓶去除。

[1885] 细胞再悬浮于FACS缓冲液(PBS1%w/v BSA0.1%w/v叠氮化钠)中且以10^5个细胞/孔涂覆，并与Trustain FcX(博莱德)一起培育10min以防止抗体结合于FcγR。添加5μg/mL最终浓度的AlexaFluor647标记的抗体并在4℃下培育1小时。接着将细胞以FACS缓冲液洗涤三次且固定在4%多聚甲醛(昂飞(Affymetrix))中20min。在固定后，将细胞如前所述洗涤三次且再悬浮于FACS缓冲液中以用于通过流式细胞测量术分析。使用MACSQuant流式细胞仪(美天旎生物技术公司)获得数据并在FlowJo v10中分析。

[1886] 实例6-抗原制备、免疫接种程序和抗原特异性B细胞分类和V区恢复

[1887] 额外抗人类PD-L1单克隆抗体是使用先前描述的KyMouse™系统产生的。基因工程改造的HK小鼠免疫具有可溶重组人类和小鼠PD-L1或显示于小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)上的表面表达人类和小鼠PD-L1。通过反向ELISA来进行血清滴定且选择具有最高滴定小鼠用于处理。在每种方案结束时，将脾和淋巴结去除。将组织制备成单个细胞悬浮液且通过FACS染色以用于分类抗原特异性B细胞。

[1888] 材料和方法

[1889] a)小鼠的免疫

[1890] 根据针对KM032(下文描述为KM121)的实例1中描述的计划,使小鼠免疫具有可溶重组人类PD-L1或人类和小鼠PD-L1蛋白质(自产)的组合。根据针对KM033(下文描述为KM122)的实例1中描述的计划,使小鼠还免疫具有人类PD-L1蛋白质和表达人类或小鼠PD-L1的MEF细胞。表达小鼠PD-L1的MEF细胞是根据实例1产生,但用人类PD-L1序列替代小鼠PD-L1序列,并用抗人PD-L1检测抗体替代抗小鼠PD-L1检测抗体(电子生物科学)。

[1891] b)通过反向PD-L1 ELISA方案来测定血清滴定

[1892] 小鼠血清样本的滴定是使用反向PD-L1 ELISA方案根据实例1在以下改变下测定的。自产hPD-L1-his是使用Lightning Link试剂盒(创新生物科学)内部标记,且以1μg/mL用于试剂稀释剂中;50微升/孔)。通过添加DELFIA分析缓冲液(珀金埃尔默)中1/1000稀释的抗生蛋白链菌素铕(珀金埃尔默)来检测结合hPD-L1。在室温下在暗处培育1小时后,使用TBS(三缓冲生理盐水)-Tween(0.1%v/v)洗涤培养板,且将50微升/孔的DELFIA增强溶液(珀金埃尔默)添加到培养板中。在Envision板式读取器(珀金埃尔默)上以615nm测量时间分辨荧光。荧光数据标绘作为铕数。

[1893] c)抗原特异性B细胞的分选和V-区的检索

[1894] 所使用方法大体上如PCT申请WO2015/040401的实例1中所述,其以引用的方式并入本文中。简单来说,从KM121和KM122免疫方案中分离的脾细胞和淋巴结细胞由含有标记物的抗体混合液染色以用于选择所关注细胞(CD19),而不需要的细胞从最终分选的群体中排除(IgM、IgD、7AAD)。$CD19^{+}$B细胞由人类PD-L1(Seq ID No:1)和小鼠PD-L1(Seq IDNo:325,由AlexaFluor647和AlexaFluor488分别标记,使用Lightning Link试剂盒自产)另外标记以检测产生特异性抗体细胞的B细胞,即选择结合人类PD-L1,或人类和小鼠PD-L1两者的细胞。这些细胞是通过FACS分选到裂解缓冲液中的单一细胞。V区序列是使用RT-PCR和两个另外PCR回合恢复,接着桥接到小鼠IgG1恒定区且表达于HEK293细胞中。筛选来自HEK293细胞的上清液中PD-L1结合抗体的存在。这一方法在下文中被称为BCT。

[1895] 实例7-上清液筛选

[1896] 通过HTRF筛选BCT上清液,且选定初次命中通过SPR进一步筛选结合于细胞表达重组hPD-L1和PD-1结合的中和,以及结合于人类、食蟹猕猴和小鼠PD-L1重组蛋白的亲和性,如这个实例中所述。将对于人类,并在一些情况下还有食蟹猕猴PD-L1具有1nM或更佳亲和性的KM121抗体用于进一步特征化。对于KM122,采用能够中和结合于细胞表达PD-L1的PD-1的抗体,以及结合于人类和食蟹猕猴PD-L1的高亲和性(<1nM)。抗体未结合于小鼠PD-L1。

[1897] a)初级筛选-结合于重组人类PD-L1(BCT上清液)

[1898] 筛选从BCT表达收集的上清液中分泌抗体结合于表达为重组蛋白(自产)的hPD-L1的能力。通过HTRF®(均质时间分辨荧光,西斯拜欧)分析格式使用FluoProbes®647H(创新生物科学)标记的PD-L1来鉴定分泌抗体与重组人类和小鼠PD-L1的结合(针对由FluoProbes®647H标记的人类PD-L1和小鼠PD-L1,在本文中分别称作647hPD-L1或647mPD-L1)。将5μL BCT上清液转移到白色384孔、小体积、非结合表面聚苯乙烯培养板(葛莱娜)。将HTRF分析缓冲液中稀释的5μL的25nM 647hPD-L1或647mPD-L1添加到所有孔中。参考抗体在BCT培养基(吉毕科公司#A14351-01)中稀释到40nM并将5μL添加到培养板中。对于阴性对照

孔，添加在BCT培养基中稀释到40nM的5μL小鼠IgG1(西格玛M9269，在一些情况下被称为CM7)。通过添加10μL山羊抗小鼠IgG(南方生物技术)来检测分泌抗体与PD-L1的结合，所述山羊抗小鼠IgG直接由HTRF分析缓冲液中1/2000稀释的铕穴状化合物(西斯拜欧)标记。在使用Envision板式读取器(珀金埃尔默)读取620nm和665nm发射波长下的时间分辨荧光之前，将培养板静置以在暗处培育2小时。

[1899] 通过分别根据等式2和等式1来计算每一样本的665/620比率和效果％来分析数据。

[1900] 对于KM121，初次命中是基于大于或等于30％效果而选择，而对于KM122，初次命中是基于大于或等于40％效果而选择。

[1901] 二级筛选的进展是基于来自重组PD-L1结合的数据。

[1902] b)二级筛选-结合于细胞表达hPD-L1和中和结合于PD-1的hPD-L1(BCT上清液)

[1903] 测试BCT上清液的结合中结合于表达hPD-L1的CHO-S细胞的能力。将表达hPD-L1(自产)的CHO-S细胞以FACS缓冲液(PBS 1％BSA 0.1％叠氮化钠)稀释并以0.5-1×10^5个细胞/孔的密度分配到96孔V型底培养板(葛莱娜)。将细胞用150μL PBS洗涤并以300g离心3分钟。抽吸上清液并添加150μL PBS。重复这一洗涤步骤。

[1904] 将在BCT培养基中稀释到300nM的25μL BCT纯上清液、参考抗体或对照抗体添加到洗涤的细胞中。添加25μL 30 nM的生物素标记人类PD-1(自产)且将细胞在4℃下培育60分钟。添加150μL FACS缓冲液且如上文所述洗涤细胞。为检测生物素标记PD-1与抗PD-L1抗体结合，将抗生蛋白链菌素-647(杰克逊免疫研究)和抗小鼠PE(杰克逊免疫研究)在FACS缓冲液中各自稀释1/500并将50μL这一混合物添加到细胞中。将细胞在4℃下培育60分钟。将细胞用150μL FACS缓冲液洗涤两次，在每次洗涤步骤后以300 g离心3分钟且抽吸上清液。通过添加50μL 4％多聚甲醛来将细胞固定隔夜。将细胞如上所述洗涤一次且再悬浮于FACS缓冲液中用于分析。通过流式细胞测量术使用BD FACS阵列仪器来测量PE和APC信号强度(几何平均值)。数据标绘为几何平均值而无需进一步计算。

[1905] 对于KM121，二级命中是基于结合于人类PD-L1的高亲和性(<1nM)而选择。对于KM122，二级命中是基于结合人类和食蟹猕猴PD-L1的类似高亲和性(<1nM)和中和结合于细胞表达PD-L1的PD-1的能力而选择。结果概括于表4中。

[1906] 表4-BCT克隆筛选汇总

[1907]

实验 ID	筛选 BCT 上清液数量	樱桃选取的初次命中数量	确认的二级命中数量
KM121	984	162	7*
KM122	1312	263	45**

[1908] *这些二级命中中的三个不包括在初级筛选中且通过SPR和仅中和来筛选。

[1909] **一个命中是通过初级筛选鉴定，但材料不足够用于二级筛选。再次表达后，克隆示出以＜1nM的亲和性结合人类和食蟹猕猴PD-L1且正向进行。

[1910] c)通过表面等离子共振分析结合

[1911] 在ProteOn XPR36阵列系统上进行SPR分析。通过伯胺偶联来将抗小鼠IgG(通用电气医疗集团BR-1008-38)固定于GLM芯片上。从BCT上清液中直接地捕获抗体。人类、小鼠和食蟹猕猴PD-L1用作分析物且以单一浓度传递捕获抗体。结合传感图双重参考0 nM(即仅缓冲液)注射，并使用ProteOn分析软件固有1:1型来分析数据。在25℃下进行分析并使用HBS-

EP作为操作缓冲液。

[1912] 实例8-选定抗体的特征化

[1913] 选定命中由人类IgG1恒定区再次表达且在源生命科学处发送测序。V区使用在表5a中列出。随后以ELISA分析命中以测定其中和PD-L1/PD-1相互作用和PD-L1/CD80相互作用的能力。所有七个KM121命中中和PD-L1/CD80相互作用;然而,四个抗体不中和PD-L1/PD-1。五个KM122命中中的四个中和PD-L1/PD-1和PD-L1/CD80相互作用两种。结果示出于图8和9中。进一步筛选示出中和PD-1和CD80两个与PD-L1相互作用的抗体在自体性单核细胞-T细胞共培养分析中增强IFNγ的能力。

[1914] 材料和方法

[1915] a)PD-L1/PD-1和PD-L1/CD80中和ELISA

[1916] 在4℃下使稀释到2.5μg/mL的CD80(安迪生物公司)或PD-1(内部)吸附到96孔、低自动荧光、较高蛋白结合的培养板(科斯塔)隔夜。通过用PBS-Tween(0.1%v/v)洗涤来去除过量蛋白并在室温下通过含1%w/v牛血清白蛋白(BSA,西格玛)的PBS将孔阻塞1小时,此后如上用PBS-Tween洗涤培养板。将60μL抗体滴定(三倍连续稀释液)添加到ELISA分析缓冲液(PBS+0.1%BSA)中稀释的96孔、非结合培养板中。在添加60μL ELISA分析缓冲液时,将60μL 16nM工作浓度(8nM FAC)下的生物素标记PD-L1添加到不包括对照孔的培养板中。在将50μL转移到涂布的培养板之前将培养板培育30分钟。将涂布的培养板在室温下培育1小时。通过用PBS-Tween(0.1%v/v)洗涤来去除过量蛋白质。使用DELFIA分析缓冲液(珀金埃尔默)中1/1000稀释的抗生蛋白链菌素标记的铕(珀金埃尔默)来检测PD-L1结合。将培养板用TBS(三缓冲生理盐水)-Tween(0.1%v/v)洗涤且将50微升/孔的DELFIA增强溶液(珀金埃尔默)添加到培养板中。在Envision板式读取器(珀金埃尔默)上以615nm测量时间分辨荧光。如等式3中所限定来计算特异性结合百分比。使用GraphPad Prism软件通过使用四参数对数等式(等式4)的曲线拟合来测定IC_{50}值。结果示出于下文表4a中。KM121抗体的值是三个独立实验的平均值。KM122的值来自单一实验。由于可能未产生完整曲线,因此ND指示未确定IC_{50}值。

[1917] 表4a:中和PD-L1与PD-1和CD80相互作用的IC_{50}值

[1918]

方案	抗体克隆ID	PD-1/PD-L1 IC_{50}(nM)	CD80/PD-L1 IC_{50}(nM)
KM121	411B08	2.22	1.60
KM121	411C04	2.45	1.93
KM121	411D07	未检测到	9.06
KM121	385F01	2.25	1.76
KM121	386H03	未检测到	0.74
KM121	389A03	未检测到	13.18
KM122	416E01	1.72	0.98
KM122	413G05	2.02	1.10
KM122	414B06	1.84	1.00
KM122	413F09	未检测到	未检测到
KM122	413D08	1.20	0.67

[1919] 通过SPR在25℃和37℃下分析单核细胞-T细胞共培养分析(参看实例9)中的选定

前导抗体活性。前导抗体即使在37℃下也保留结合于PD-L1的低于纳摩尔的亲和性。抗体不结合于小鼠PD-L1。结果示出于表4b中。

[1920] 材料和方法

[1921] 根据实例4在以下修改下进行SPR分析:在37℃以及25℃下进行分析以增加分析的严格度。人类、食蟹猕猴和小鼠PD-L1(his标记)是自产大(分别地Seq ID No3、5和326,)。

[1922] 表4b-选定前导抗体的结合亲和力

[1923]

克隆 ID	温度	抗原	KD (nM)
413G05	25℃	人类	0.024 Kon = 2.57 μM Koff = 62.3 μM
414B06	25℃	人类	0.172 Kon = 4.09 μM Koff = 0.702 mM
416E01	25℃	人类	0.193 Kon = 2.34 μM Koff = 45.1 mM
413G05	25℃	食蟹猕猴	0.015 Kon = 2.66 μM Koff = 38.9 mM
414B06	25℃	食蟹猕猴	0.192 Kon = 3.78 μM Koff = 0.726 mM
416E01	25℃	食蟹猕猴	0.411 Kon = 2.44 μM Koff = 1.0 mM
413G05	37℃	人类	0.050 Kon = 4.67 μM Koff = 0.235 mM
414B06	37℃	人类	0.778 Kon = 5.88 μM Koff = 4.57 mM
416E01	37℃	人类	0.511 Kon = 4.34 μM Koff = 2.22 mM
413G05	37℃	食蟹猕猴	0.046 Kon = 4.31 μM Koff = 0.197 mM
414B06	37℃	食蟹猕猴	0.794 Kon = 5.02 μM Koff = 3.98 mM
416E01	37℃	食蟹猕猴	0.998 Kon = 4.03 μM Koff = 4.02 mM

[1924] 实例9-在自体共培养分析中测试前导抗PD-L1抗体

[1925] 在来自相同供体的纯化外周血液单核细胞和$CD45RO^+$记忆T细胞的共培养中分析抗PD-L1抗体对于IFNγ产生的作用。简单来说,通过负向选择使用磁性分离珠粒(美天旎生物技术公司)来分离单核细胞。$CD45RO^+$T细胞通过第一轮负向选择$CD3^+$T细胞,和一轮正向选择$CD45RO^+$细胞(美天旎生物技术公司)来分离。在存在抗CD3(UCHT1,电子生物科学)的情况下,细胞亚群以1:1比率共培养于RPMI 10%hiFBS中以提供TCR刺激和所研究的抗体。4天后采集上清液用于通过MSD(麦索斯盖尔发现(Meso Scale Discovery))来分析IFNγ。

[1926] 如所描述进行实验,除利用R&D systems™人类IFNγ Duoset® ELISA,使用DELFIA® Eu-N1抗生蛋白链菌素检测来测量IFNγ产生以外。

[1927] 对比615nM下的相对荧光反应绘制IFNγ标准的反应(pg/mL)。使用如等式4所限定

的4-参数对数拟合，以pg/mL为单位从标准曲线中内插IFNγ浓度。如等式6中所限定，相较于示出背景反应程度的孔的分析信号，抗体诱导IFNγ表示为倍数诱导。每一曲线代表对于个别供体的平均倍数诱导，其中至少2个不同供体对比抗体浓度Log(M)来表示。结果示出于图22和37中。

[1928] 等式6

[1929] 倍数诱导＝分析反应(pg/mL)/背景反应(pg/mL)。

[1930] 背景IFNγ反应＝含有与抗CD3刺激共培养的单核细胞-T细胞，而无抗体的孔的IFNγ浓度(pg/mL)。

[1931] 呈人类IgG1格式的全部五个抗体在与自体性单核细胞和抗CD3共培养4天后诱导由T细胞产生的IFNγ的特异性剂量依赖性增大(参看图22a和22b)。诱导细胞因子产生，413G05和414B06的最高增大的两个抗体被选定用于通过SPR来重复特征化(参看实例8)。呈人类IgG4(PE)格式(Seq ID No:199)的抗体416E01还在共培养分析中诱导IFNγ产生的特异性剂量依赖性增大。这一抗体还选定用于重复SPR分析。

[1932] 三个选定抗体还连同实例中4中选定的两个前导抗体(1D05和84G09)以及商业效应子启用基准抗体一起分析。抗体被格式化为人类IgG1。所有抗体在这一分析中诱导剂量依赖性IFNγ产生(图37和表5b)。

[1933] 表5a：用于抗体引导的V基因使用

[1934]

方案	抗体克隆ID	V基因	D基因	J基因	CDHR3长度(aa)	非生殖系CDRH3(aa)	V基因	J基因	CDRL3长度(aa)	非生殖系CDRL3(aa)
KM121	411B08	IGHV3-7*01	IGHD4-11*01	IGHJ4*02	12	7	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	1
KM121	411C04	IGHV3-7*01	IGHD4-11*01	IGHJ4*02	12	6	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	1
KM121	411D07	IGHV4-4*02	IGHD3-10*01	IGHJ4*02	8	1	IGKV4-1*01	IGKJ2*04	8	2
KM121	386H03	IGHV4-4*02	IGHD3-10*01	IGHJ4*02	8	2	IGKV4-1*01	IGKJ2*04	8	1
KM121	389A03	IGHV4-39*01	IGHD6-13*01	IGHJ1*01	13	6	IGKV4-1*01	IGKJ1*01	9	1
KM121	385F01	IGHV3-7*01	IGHD4-11*01	IGHJ4*02	12	7	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	1
KM122	413D08	IGHV3-33*01	IGHD5-18*01	IGHJ6*02	11	3	IGKV1-17*01	IGKJ1*01	9	1
KM122	413G05	IGHV3-11*01	IGHD1-20*01	IGHJ6*02	16	5	IGKV1D-12*02	IGKJ4*01	9	1
KM122	413F09	IGHV3-23*04	IGHD5-18*01	IGHJ4*02	16	8	IGKV1-9*d01	IGKJ5*01	9	3
KM122	414B06	IGHV3-7*01	IGHD5-24*01	IGHJ4*02	12	6	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	0
KM122	416E01	IGHV3-23*04	IGHD6-13*01	IGHJ4*02	14	10	IGKV1D-12*02	IGKJ5*01	9	2

[1935]

[1936] 表5b-来自单核细胞T细胞共培养实验的数据汇总

[1937]

抗体名称	平均EC50(nM)	平均倍增加IFNγ
1D05	0.21	3.04
84G09	0.081	3.60
413G05	0.082	2.85
414B06	0.012	3.33
416E01	0.064	2.23
基准2	0.057	2.30

[1938] 实例10-靶向PD-L1和TIGIT的双特异性FIT-Ig分子

[1939] 双特异性FIT-Ig构筑体大体上如国际申请WO2015/103072(以EpiMab生物治疗药物的名义,且以引用的方式并入本文中)的实例1中所描述来建构的。

[1940] 如WO2015/103072的图1中所述的具有FIT-Ig结构的双特异性构筑体以瞬时转染中的总DNA的构筑体1DNA:50％、构筑体2:DNA 25％:构筑体3DNA 25％的载体比率表达于CHO细胞中。通过标准蛋白A和尺寸排阻色谱来纯化双特异性分子。在这点上,构筑体1是WO2015/103072的图1中的由VL_A-CL-VH_B-CH1-CH2-CH3制成的多肽链。构筑体2是WO2015/103072的图1中由VH_A-CH1制成的多肽链,且构筑体3是WO2015/103072的图1中的由VL_B-CL制成的多肽链。

[1941] SPR分析用于测定具有双特异性的各种臂的亲和力且亲本单特异性抗体用于测定双特异性分子的亲和力是否已经改变。抗原的序列结合用于测试双特异性构筑体是否能够结合于具有双特异性的两个臂上。

[1942] 表6-双特异性抗体构筑体和对照单特异性抗体

[1943]

全称	别名	天然可变结构域[1]	额外结构域[2]
1D05/自产抗TIGIT	双特异性1	1D05(抗PD-L1)*	Kymab TIGIT
自产抗TIGIT/1D05	双特异性2	Kymab TIGIT	1D05(抗PD-L1)*
工具抗TIGIT/工具抗PD-L1	双特异性3	工具抗TIGIT	工具抗PD-L1
工具抗PD-L1/工具抗TIGIT	双特异性4	工具抗PD-L1	工具抗TIGIT
1D05	抗体1	自产抗PD-L1*	不适用
Kymab TIGIT	抗体2	自产抗TIGIT	不适用
工具PD-L1	抗体3	工具抗PD-L1	不适用
工具TIGIT	抗体4	工具抗TIGIT	不适用

[1944] *1D05具有Seq ID No:33的V_H序列和Seq ID No:43的V_L序列以及Seq ID No:205的重链恒定区。

[1945] [1]“天然可变结构域”对应于由WO2015/103072的图1中的VH_B和VL_B形成的抗原结合位点。

[1946] [2]“额外结构域”对应于由WO2015/103072的图1中的VHA和VLA形成的抗原结合位点。

[1947] a)动力分析

[1948] 抗人类IgG捕获表面是由通过伯胺偶联来将固定于GLC芯片上的3个抗人类Fc抗体(杰克逊实验室,109-005-008、109-006-008和309-006-008)的混合产生。对照单特异性抗体或双特异性抗体构筑体捕获于这一表面上且人类PD-L1或TIGIT以512nM、128nM、32nM、

8nM和2nM以及0nM(即,仅缓冲液)用作分析物用于双重参考结合传感图。分析是在25℃下,使用HBS-EP作为操作缓冲液来执行的。将传感图拟合到ProteOn分析软件固有的1:1模型。

[1949] 表7-TIGIT结合

[1950]

全称	别名	Ka	Kd	KD(nM)
1D05/自产抗TIGIT	双特异性1	2.38E+06	2.65E-03	1.11
自产抗TIGIT/1D05	双特异性2	1.12E+06	2.02E-03	1.8
工具抗TIGIT/工具抗PD-L1	双特异性3	2.10E+06	3.69E-03	1.75
工具抗PD-L1/工具抗TIGIT	双特异性4	3.22E+06	2.98E-03	0.93
1D05	抗体1	nbs	nbs	nbs
Kymab TIGIT	抗体2	1.58E+06	2.27E-03	1.44
工具PD-L1	抗体3	nbs	nbs	nbs
工具TIGIT	抗体4	3.16E+06	5.42E-03	1.72

[1951] 表8-PD-L1结合

[1952]

全称	别名	Ka	Kd	KD (nM)
1D05/自产抗 TIGIT	双特异性 1	6.03E+05	1.61E-04	0.27
内部抗 TIGIT/1D05	双特异性 2	1.04E+06	2.14E-04	0.21
工具抗 TIGIT/工具抗 PD-L1	双特异性 3	1.25E+06	1.22E-04	0.1
工具抗 PD-L1/工具抗 TIGIT	双特异性 4	7.36E+05	1.57E-04	0.21
1D05	抗体 1	9.71E+05	3.36E-04	0.35

[1953]

Kymab TIGIT	抗体 2	nbs	nbs	nbs
工具 PD-L1	抗体 3	1.05E+06	2.08E-04	0.2
工具 TIGIT	抗体 4	nbs	nbs	nbs

[1954] b)双特异性结合

[1955] 使用产生用于动力分析的相同抗人类IgG捕获表面,双特异性抗体构筑体捕获于这一表面上且重组PD-L1或TIGIT以512nM、128nM、32nM、8nM和2nM以及0nM(即,仅缓冲液)用作分析物用于双重参考结合传感图。通过注射PD-L1后接TIGIT且分析物注射之间无再生,且还伴随TIGIT后接PD-L1来进行分析。双重参考512nM的传感图示出于图10和11中。

[1956] c)双特异性FIT-Ig分子通过AlphaScreen®结合于PD-L1和TIGIT的特征化

[1957] AlphaScreen®结合分析经研发以评估PD-L1/TIGIT FIT-Ig分子的双特异性结合。使用分别由抗生蛋白链菌素供体珠粒和抗FLAG受体珠粒(都是珀金埃尔默,6760613)检测的生物素标记His-PD-L1(SEQ ID No:3)和His-FLAG-TIGIT(SEQ ID No:539)来设置分析。人类IgG1(西格玛I5154)和亲本单特异性抗体单独或以组合形式用作阴性对照,而抗His抗体(凯杰34660)用作阳性对照。

[1958] 创建两个方案来以不同严格度调查FIT-Ig分子促进TIGIT和PD-L1涂布的珠粒接近的能力。抗体在添加AlphaScreen®检测珠粒前与PD-L1和TIGIT蛋白一起培育(方法一),或与预涂布相应TIGIT和PD-L1蛋白的检测珠粒一起培育(方法二)。方法二被设计以模仿由双特异性抗体募集的细胞。

[1959] i)方法一

[1960] 双特异性抗体、亲本单特异性抗体和对照抗体是以150nM制备于缓冲液(PBS pH 7.4(吉毕科公司)和0.1%w/v BSA(西格玛))中且根据1:3系列稀释8个点。在384孔

AlphaLISA®分析培养板(珀金埃尔默6005350)中,将5μL每一连续稀释抗体与缓冲液中的50nM的5μL生物素标记His-PD-L1和5μL His-FLAG-TIGIT混合。同样如上文所描述从300nM开始制备亲本单特异性抗体以组合测试。将2.5μL第一抗体添加到相同体积第二抗体中,随后在分析培养板中将5μL亲本单特异性抗体的每一组合与缓冲液含中的50nM的5μL生物素标记His-PD-L1和5μL His-FLAG-TIGIT混合。在室温暗处下以0.1g/L添加5μL抗FLAG受体珠粒保持额外一小时前,将分析培养板在室温下培育1小时。最终,将5μL抗生蛋白链菌素供体珠粒以0.1g/L添加到分析培养板中保持2小时又30分钟。使用EnVision板式读取器(珀金埃尔默)以680/615nm的激励/发射波长读取分析培养板。在Prism中针对抗体滴定绘制测量的荧光数(α信号)。结果示出于图25中。FIT-Ig分子与PD-L1和TIGIT的结合随着抗体浓度高达10nM而增强。未观察到单特异性亲本抗体和同型对照的结合。

[1961] ii)方法二

[1962] 以0.05g/L制备于缓冲液(PBS pH 7.4(吉毕科公司14190169)和0.1%w/v BSA(西格玛))中的抗生蛋白链菌素供体珠粒涂布有25nM的生物素标记His-PD-L1(Seq ID No:3),而25nM的His-FLAG-TIGIT(Seq ID No:539)用于标记缓冲液中的0.05g/L的抗FLAG受体珠粒。将受体和供体珠粒两者在室温暗处下培育1小时。

[1963] 双特异性抗体、亲本单特异性抗体(单独和组合)以及对照抗体制备于300nM的缓冲液中并根据1:3系列稀释8个点。在384孔AlphaLISA®分析培养板(珀金埃尔默6005350)中将5μL每一连续稀释抗体与10μL预涂布的供体珠粒和10μL预涂布的受体珠粒混合。将分析培养板在室温暗处下培育4小时且接着如方法一所描述读取。在Prism中针对抗体滴定绘制测量的荧光数(α信号)。结果示出于图26中。FIT-Ig分子与PD-L1和TIGIT的结合随着抗体浓度高达20nM而增强。未观察到单特异性亲本抗体和同型对照的结合。

[1964] d)双特异性FIT-Ig分子通过流式细胞测量结合于PD-L1和TIGIT的特征化

[1965] 流式细胞测量术协方案经研发以评估FIT-Ig分子促进募集表达TIGIT和PD-L1的细胞的能力。为了这一目的,转染有人类PD-L1的CHO细胞用以661nm最大限度发射的CellTrace™深红色(英杰公司C34572)染色,而转染有人类TIGIT的HEK细胞用以450nm最大限度发射的CellTrace™紫色(英杰公司C34571)染色。

[1966] CHO人类PD-L1和HEK人类TIGIT细胞被采集、计数、洗涤并以1百万个细胞/毫升再悬浮于PBS(吉毕科公司14190169)中。根据制造商的建议,将CellTrace™深红色和CellTrace™紫色染料以1:2000稀释并在37℃暗处下与细胞一起培育20min。随后过量添加缓冲液(PBS(吉毕科公司14190169)、1%BSA(西格玛)、0.1%Na叠氮化合物(塞文生物技术(Severn Biotech)40-2010-01))用于再培育5分钟步骤。在继续进行结合方案之前,将细胞离心,以0.5百万个细胞/毫升再悬浮于缓冲液中并在37℃下培育至少10分钟。未染色细胞被保持并用于设置闸选策略。

[1967] 将双特异性抗体和人类IgG1制备于150nM的缓冲液中并根据1:3系列稀释8个点。将50μL每一连续稀释的抗体、50μL用CellTrace™深红标记的CHO人类PD-L1细胞和50μL用CellTrace™紫色标记的HEK人类添加到96孔,V型底部PS培养板(葛莱娜651901)中。在使用Attune NxT流式细胞仪(赛默飞世尔)读取前,将分析培养板在室温下轻缓搅拌(450rpm)培育1小时。使用紫色激光激发CellTrace™紫色且使用440/50带通滤波器在VL1通道中检测。使用红色激光激发CellTrace™深红色且使用670/14带通滤波器在RL1通道中检测。在不涡

旋样本的情况下进行样本收集。利用FlowJo®软件分析FCS文件。基于正向和侧向散射点阵图来闸控单细胞和细胞对。

[1968] 数据分析产生四个不同闸控的鉴别:对应于未染色CHO人类PD-L1和未染色HEK人类TIGIT的双重负象限;单一染色(在VL1或RL1通道中)的两个正象限;和由FIT-Ig分子招募的染色CHO人类PD-L1和染色HEK人类TIGIT构成的双染色(在VL1和RL1通道两者中)的正象限。在Prism中针对抗体滴定绘制双阳性细胞百分比。结果示出于图27中。双阳性细胞百分比随着FIT-Ig分子浓度达到1nM而增大。

[1969] 使用由以590nm最大限度发射的R藻红蛋白(PE)标记的单特异性抗体在染色细胞上确认测试分子与靶标的单特异性结合。PE标记抗体1、抗体2和人类IgG1以150nM稀释于缓冲液中。在96孔,V型底部PS培养板(葛莱娜651901)中,将50μL每一抗体与50μL染色CHO人类PD-L1和50μL染色HEK人类TIGIT混合。在室温下培育1小时后,将细胞用200微升/孔PBS洗涤3次且再悬浮于150微升/孔的缓冲液中。使用Attune NxT流式细胞仪(赛默飞世尔)来读取分析培养板以记录荧光。如上所陈述来检测细胞Trace™紫色和深红色。PE是使用黄色激光激发且使用585/16带通滤波器在YL1通道中检测。YL1通道的几何平均值用于测定结合于染色CHO人类PD-L1或染色HEK人类TIGIT的单特异性。

[1970] 实例11-抗PD-L1-IL-2免疫细胞因子构筑体的产生和表达

[1971] 免疫细胞因子是通过将野生型IL-2(SEQ ID No:301)或前九个氨基酸中含有删除的IL-2(参看SEQ ID No:303到323,稠合到Seq ID No:324)稠合到抗PD-L1抗体1D05的轻链(参看Seq ID No:45)来产生的。这些免疫细胞因子与1D05重链(Seq ID No:205)的IgG1效应子禁用变体配对。稠合到1D05的重链的野生型IL-2经产生以用作对照(SEQ ID No:302)且与1D05的未修饰轻链(Seq ID No:45)配对。二十二个免疫细胞因子被成功地表达且进一步特征化。未成功地表达一个轻链构筑体1D05 D1。

[1972] 材料和方法

[1973] 编码抗PD-L1(抗体1D05)免疫细胞因子(C端IL-2融合到轻链)的DNA序列经购买作为合成DNA串并使用Golden Gate克隆策略克隆到pTT5表达载体中。1D05的重链序列包括恒定区,所述恒定区是具有以粗体示出的野生型改变的禁用IgG1变体(Seq ID No:299)。抗体1D05的轻链具有稠合到κ恒定区(Seq ID No:300)的C端的全长野生型IL-2序列(带下划线)。使用合适寡核苷酸引物的重叠PCR用于产生IL-2的N端的变体(参看Seq IDNo:300,其中IL-2序列是带下划线的且待改变区域以粗体示出)。使用Golden Gate方法将变体序列克隆到pTT5表达载体中。将野生型且变体构筑体转染到Expi293™细胞以用于表达。

[1974] 实例12-产生IL-2R转染子细胞以用于筛选

[1975] 为区分高亲和性(αβγ)与中等亲和性(βγ)IL-2受体之间的免疫细胞因子活性,产生IL-2R转染子。表达内源性常见γ链的TF-1细胞由β或α以及β受体子单元转染来赋予IL-2反应。随后使用这些细胞分析对免疫细胞因子的增殖反应(参看实例13)。

[1976] 材料和方法

[1977] 产生两个重组细胞系系来区分通过高亲和性(αβγ)和中等亲和性(βγ)IL-2R之间的传信。红白血病细胞系TF-1(欧洲认证细胞培养收集(European Collection of Cell Cultures))示出对于粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)或介白素-3(IL-3)的完全生长依赖性。所产生的第一细胞系仅由全长人类IL-2Rβ(CD122)转染。第二细胞系是通过将全

长人类IL-2Rα(CD25)转染到第一细胞系中来产生的。

[1978] 转染序列是针对哺乳动物表达优化的密码子且克隆到CMV启动子侧接3'和5' piggyBac特异性端重复序列下的表达载体中,进而便于稳定整合到细胞基因组中(参看:"用于哺乳动物应用的高度活化的piggyBac转座酶";Yusa K.等人,《美国科学院院刊》,108(4):1531-6,2011年1月25日)。此外,用于每一子单元的表达载体含有不同选择盒以便于稳定的细胞系产生。β子单元是使用嘌呤霉素(西格玛)选定且α子单元使用遗传霉素(吉毕科公司)。将α子单元转染到已经表达β子单元的细胞中。

[1979] 通过使用龙沙4-D核转染转染X试剂盒系统的电穿孔法根据制造商说明书来将表达质粒与编码piggyBac转座酶的质粒一起共转染到TF1细胞系中。转染后24小时,整个培养基补充有合适选择且细胞生长至少3周来选择稳定系,其中每3到4天更换培养基。重组人类子单元的表达是通过流式细胞测量术使用抗人类CD122(IL-2Rβ)APC共轭抗体(电子生物科学)和抗人类CD25(IL-2Rα)PE共轭抗体(电子生物科学)评估。通过抗人类CD132(常见γ链)PE共轭抗体(电子生物科学)确认内源性常见γ链表达。由于表达较低,因此$CD122^{+}$细胞通过荧光激活细胞分选术(FACS)来分类并在选择下进一步培养。在转染后存在α链的均匀表达,且因此不分选这些细胞。

[1980] 完整TF1培养基由RPMI培养基1640(吉毕科公司)加上GM-CSF(2ng/mL)制成且补充有10%v/v热失活胎牛血清(hiFBS,吉毕科公司)。一旦确认对于IL-2的反应,就将转染细胞系维持在RPMI 1640、10%hiFBS和具有(αβ)或不具有(β)遗传霉素的5ng/mL重组人类IL-2中。

[1981] 实例13-评估免疫细胞因子构筑体通过IL-2R传信的能力。

[1982] 评估免疫细胞因子诱导TF1细胞系增殖的能力,所述TF1细胞系转染有β子单元或IL-2R的α和β子单元两种。使细胞缺乏细胞因子隔夜,随后通过滴定每一免疫细胞因子来刺激。CellTiter-Glo®用于基于ATP存在的数量来测定3天后培养物中的活细胞数量。IL-2Rβγ上存在宽范围的免疫细胞因子活性,相较于等摩尔量的自由IL-2,其中最大IL-2删除具有最大的增殖减小。对于αβγ活性的作用并不明显,但同样在最大IL-2删除下见到最大的增殖减小。删除IL-2的前几个N端氨基酸允许微调细胞因子活性。代表性实验示出于图12(a)和(b)中。

[1983] 材料和方法

[1984] 将IL-2R转染的TF1细胞常规地培养于RPMI+10%胎牛血清(培养基)中,其中针对β转染细胞系添加有5ng/mL的IL-2(派普泰克)且针对αβ转染细胞系添加有5ng/mL的IL-2和350μg/mL的遗传霉素(吉毕科公司)。在测试免疫细胞因子构筑体之前,细胞是通过离心采集且经抽吸以去除上清液。将细胞用PBS洗涤以去除细胞因子和抗生素。将细胞以10^{5}个细胞/毫升再悬浮于无补充剂的新制培养基中,且返回到培育箱隔夜。

[1985] 细胞是通过离心采集且抽吸以去除上清液。将细胞再悬浮于完全培养基中且将30μL细胞溶液添加到培养板(白色壁组织培养物处理的384孔培养板)孔中以实现1250个细胞/孔的初始细胞浓度。

[1986] 在培养基中,将IL-2配体从300ng/mL最终分析浓度(FAC)(600ng/mL工作)制备为连续四倍稀释液。免疫细胞因子构筑体从0.1μg/mL(三倍稀释液)滴定用于在αβγ细胞系上测试且从10μg/mL(三倍稀释液)滴定用于βγ细胞系。将30μL滴定添加到细胞培养板中。对

于对照孔，添加30μL不含IL-2的培养基。为减小蒸发作用，将培养板的最外行/列用80μL培养基填充。随后将培养板在37℃，5％CO_2下培育3天。随后通过将30μL Cell Titre Glo(普洛麦格(Promega))添加到所有孔来评估TF-1细胞的培养阶段增殖。将培养板在室温下培育10分钟，随后使用超灵敏发光滤波器读取。

[1987] 等式7:根据TF-1增殖分析计算相对于背景的倍数

[1988] $$\text{相对于背景的倍数}=\frac{\text{样本 RLU}}{\text{相对于背景 RLU 的平均值}}$$

[1989] RLU＝相对发光单位

[1990] 数据表达为相对于背景的倍数。背景限定为含有细胞但不含细胞因子的孔。

[1991] 实例14:免疫细胞因子与PD-L1的结合

[1992] 表面等离子共振用于证实免疫细胞因子构筑体结合PD-L1的能力。轻链上存在的IL-2对于结合并不具有任何不利的影响(表9)。具有一定范围IL-2活性的四个构筑体经候选用于进一步特征化-这些构筑体是1D05 D1-9 ICK、1D05 D1-8 ICK、1D05 D9-2 ICK和1D05 D9-7ICK。

[1993] 表9:如由表面等离子共振测量，1D05结合于PD-L1的亲和性不受IL-2与抗体融合的影响。所示出数据来自单一实验

[1994]

样本名称	KD(nM)
1D05	0.171
1D05HC-IL2	0.240
1D05LC-IL2	0.207
1D05IC45(D5-9)	0.203
1D05IC46(D1-9)	0.195
1D05IC64(D5-7)	0.214
1D05D1-2	0.187
1D05D1-3	0.199
1D05D1-4	0.186
1D05D1-5	0.203
1D05D1-6	0.211
1D05D1-7	0.178
1D05D1-8	0.190
1D05D9	0.205
1D05D9-8	0.225
1D05D9-7	0.200
1D05D9-6	0.211
1D05D9-4	0.175
1D05D9-3	0.171
1D05D9-2	0.189
1D05D2-6	0.201
1D05D3-7	0.203

1D05D4-8	0.208
基准	0.099

[1995] 材料和方法

[1996] 通过表面等离子共振分析免疫细胞因子

[1997] 在ProteOn XPR36(伯乐)阵列SPR机器上进行无标记表面等离子共振(SPR)分析。使用来自通用电气医疗集团的抗人类IgG的胺偶联来将抗人类IgG捕获表面创建于GLC生物传感器芯片上。在这一表面上捕获到测试抗体且人类PD-L1(自产)以64nM、16nM、4nM、1nM和0.25nM用作分析物。在25℃下使用HBS-EP(天惠华H8022)进行分析。仅缓冲液用于参考结合传感图。使用ProteOn XPR36分析软件固有1:1模型分析数据。

[1998] 实例15-评估免疫细胞因子中和PD-L1与PD-1/CD80的相互作用的能力

[1999] 为确保IL-2分子与抗体的融合不破坏其中和能力,在中和ELISA中测试候选免疫细胞因子。所测试的候选免疫细胞因子在中和PD-L1与PD-1以及PD-L1与CD80之间的相互作用的能力上与野生型抗体无异。结果示出于图13和表10中。表中的值是三个独立实验的平均值。

[2000] 表10:以三个独立实验的平均值表达的中和ELISA数据的汇总

[2001]

克隆	PD1-PD-L1中和IC_{50}(nM)	CD80-PD-L1中和IC_{50}(nM)
1D05	1.41	0.882
1D05LC-IL-2	0.833	0.505
1D05IC46(D1-9)	1.75	1.07
1D05D1-8	1.16	0.745
1D05D9-2	1.55	0.947
1D05D9-7	1.15	0.70
杂交体对照	N/A	N/A

[2002] 材料和方法

[2003] a)PD-L1/PD-1或PD-L1/CD80中和ELISA

[2004] 在4℃下将稀释到2.5μg/mL的CD80(安迪生物公司)或PD-1(内部)吸附到96孔、低自动荧光、较高蛋白结合的培养板(科斯塔)隔夜。通过用PBS-Tween(0.1%v/v)洗涤来去除过量蛋白并在室温下通过含1%w/v牛血清白蛋白(BSA,西格玛)的PBS将孔阻塞1小时,此后如先前所描述洗涤培养板。将60μL抗体滴定(从100nM三倍稀释)添加到ELISA分析缓冲液(PBS+0.1%BSA)中稀释的96孔,非结合培养板中。将60μL 16nM工作浓度(8nM FAC)的生物素标记PD-L1(自产,以Lightning Link生物素化试剂盒标记)添加到不包括添加60μL ELISA分析缓冲液的对照孔的培养板中。在将50μL转移到涂布的培养板之前将培养板培育30分钟。

[2005] 将涂布的培养板在室温下培育1小时。通过用PBS-Tween(0.1%v/v)洗涤来去除过量蛋白质。使用DELFIA分析缓冲液(珀金埃尔默)中1/1000稀释的抗生蛋白链菌素标记的铕(珀金埃尔默)来检测PD-L1结合。将培养板用TBS(三缓冲生理盐水)-Tween(0.1%v/v)洗涤且将50微升/孔的DELFIA增强溶液(珀金埃尔默)添加到培养板中。在Envision板式读取器(珀金埃尔默)上以615nm测量时间分辨荧光。如等式3中所限定来计算特异性结合百分比。

[2006] 使用GraphPad Prism软件通过使用来自特异性结合百分比(等式3)的四参数对数

等式(等式4)进行曲线拟合来测定IC_{50}值。

[2007] 实例16-抗PD-L1抗体的去免疫

[2008] 为减小抗PD-L1-免疫细胞因子周围的不利免疫反应类的可能性,产生具有预期较低免疫原性可能性的一系列1D05抗体突变体(Seq ID No:47到51),如通过T细胞表位分析软件测定。突变可以是单一或组合形式。在添加256nM的人类PD-L1分析物的情况下,如实例14中所描述,通过SPR评估突变体以与野生型分子相同亲和性结合PD-L1的能力。所研究的突变包括为Seq ID No:47到51,由带下划线的和粗体文本指示。V_H框架突变(Seq ID No:47和48)对于结合并不具有任何有害影响。CDRH2中的V到A的突变(Seq ID No:50)不利于结合,且因此将分析替代性突变(V到Y,Seq ID No:298)。结果示出于表11中。

[2009] 实例17-NOD/SCID:异种移植T细胞模型中通过含抗PD-L1抗体抑制肿瘤生长

[2010] NOD/SCID:异种移植T细胞模型中证实通过呈hIgG1 LAGA(Seq ID No:205)格式的前导抗体1D05抑制黑素瘤肿瘤生长。T细胞在存在A375,黑素瘤细胞系的情况下扩增,在存在IL-2和IL-7的情况下扩增20天。T细胞与新制A375细胞一起皮下共移植,接着1小时后经腹膜内给药抗体。监测肿瘤大小和动物存活率。用抗体1D05治疗的小鼠的肿瘤小于用同型对照治疗的动物的肿瘤。1D05治疗小鼠的存活时间也延长。

[2011] 材料和方法

[2012] 采用改进方法使用NOD/SCID小鼠的T细胞/异种移植模型进行疗效研究,所述方法概述于Stewart R等人(《癌症免疫研究(Cancer Immunol.Res.)》,2015年9月;3(9):1052-62)中。白细胞还原系统腔室获自NHSBT。通过染色未经分级血液使用PE标记的抗人类HLA-A2(博莱德,克隆:BB7.2)来选择HLA-A2阳性供体,

[2013] 表11:前导1D05抗体的去免疫突变

[2014]

重链	轻链	KD (nM)
1D05-IgG1 禁用 (LAGA) Seq ID No:299	1D05κ (Seq ID No:45)	0.29
1D05 V_H 中 V 到 A 的改变 (Seq ID No:47)、IgG1 禁用 (LAGA, Seq ID No:205)	1D05κ (Seq ID No:45)	0.33
1D05 V_H 中 F 到 S 的改变 (Seq ID No:48)、IgG1 禁用 (LAGA, Seq ID No:205)	1D05κ (Seq ID No:45)	0.23
1D05 V_H 中 V 到 A 和 F 到 S 的改变 (Seq ID No:342)、IgG1 禁用 (LAGA, Seq ID No:205)	1D05κ (Seq ID No:45)	0.23
1D05-IgG1 禁用 (LAGA) Seq ID No:299	1D05κ, V 到 A 的改变 (Seq ID No:50)	2.66
1D05 V_H 中 V 到 A 的改变 (Seq ID No:47)、IgG1 禁用 (LAGA, Seq ID No:205)	1D05κ, V 到 A 的改变 (Seq ID No:50)	2.8
1D05 V_H 中 F 到 S 的改变 (Seq ID No:48)、IgG1 禁用 (LAGA, Seq ID No:205)	1D05κ, V 到 A 的改变 (Seq ID No:50)	1.94
1D05 V_H 中 V 到 A 和 F 到 S 的改变 (Seq ID No:342)、IgG1 禁用 (LAGA, Seq ID No:205)	1D05κ, V 到 A 的改变 (Seq ID No:50)	1.94

[2015] 红细胞随后裂解,接着用4%PFA固定,之后在Attune流式细胞仪获取。在菲科尔(Ficoll)上通过密度梯度离心来分离PBMC。随后使用EasySep人类$CD4^+$和$CD8^+$T细胞富集试剂盒(干细胞技术,目录号19052和19053)分离原发人类$CD4^+$和$CD8^+$T细胞。随后在存在重组人类IL-2和IL-7(派普泰克)的情况下,将$CD4^+$和$CD8^+$T细胞分别培养在丝裂霉素C处理的A375细胞单层上20天(在第10天时,将T细胞再次涂覆在新制A375单层上)。在第20天时,将细胞冷冻于-80℃下的含90%hiFBS/10%DMSO的"Mr Frosty"(Nalgene)中并存储在液氮中

直到需要。在开始体内实验前一天，将细胞解冻并放置在培养物中。

[2016] 在植入当天，将$CD4^+$和$CD8^+$T细胞计数且以1:1比率混合在一起。随后将$CD4^+/CD8^+$混合物添加到A375肿瘤细胞中且从背部右侧皮下注射到小鼠体内。治疗群体在植入细胞后一小时接受其第一剂量的抗体或同型对照(全以10mg/kg腹膜内给药)。动物在植入后3、6、8和10天接受其它给药。使用以二维形式测量的数字卡尺(digital callipers)一周三次监测肿瘤发展直到研究结束。使用标准公式$(L\times W^2)/2$(L是肿瘤的较大直径，而W是较小直径)估算肿瘤体积(mm^3)。使小鼠保持研究直到其肿瘤发展到12mm平均直径或其达到研究方案中概述的人道终点中的一个。人道终点存活率统计数据是使用卡本-麦尔方法(Kaplan-Meier method)通过Prism计算的。这一方式用于确定PD-L1治疗是否与提高的存活率相关联。

[2017] 表12:治疗组

[2018]

组别	动物数量	细胞系
1	9	2×10^6 个 A375 细胞
2	9	1:6 比率的 T 细胞:A375 细胞（2×10^6 个 A375 细胞）
3	8	10 mg/kg 同型对照 hIgG1 1:6 比率的 T 细胞:A375 细胞（2×10^6 个 A375 细胞）
4	8	10 mg/kg 抗 PD-L1 1D05 hIgG1 LAGA（Seq ID No:205） 1:6 比率的 T 细胞:A375 细胞（2×10^6 个 A375 细胞）

[2019] 当相较于共注射$CD4^+/8^+$T细胞和肿瘤细胞的群体时，利用同型对照的治疗对肿瘤发展没有影响。而利用抗PDL1抗体1D05的治疗相较于同型对照时延缓肿瘤发展。这示出于图14中。

[2020] 当相较于仅肿瘤群体时，具有T细胞与肿瘤共注射的所有群体示出研究时间的延长。利用同型对照的治疗对研究时间没有影响，而利用抗PDL1抗体1D05的治疗相较于包括同型对照群体的所有其它群体时研究时间延长。结果示出于图15中。

[2021] 实例18:食蟹猕猴中免疫细胞因子的单一剂量研究

[2022] 为评估最相关动物模型体内的药效动力学和药代动力学(PK)参数，雄性食蟹猕猴接受1mg/kg单一剂量的免疫细胞因子(ICK)。观测动物的毒性的临床表现，并在7天时程内采集血液样本用于分析细胞因子的PK、产生和白细胞亚群的特征化。研究的存活期和血液学、流式细胞测量术和细胞因子分析是在英国Envigo(Envigo UK)处进行(研究编号GF13YC)。药代动力学分析是内部进行。

[2023] 材料和方法

[2024] 使用至少2岁的雄性食蟹猕猴进行研究并在开始研究前第4天和第7天记录体重。免疫细胞因子构筑体以1mg/mL调配于50mM醋酸钠pH 5.5中，并在生理盐水中稀释到0.2mg/mL用于以5毫升/公斤/小时的速率静脉内输液。在治疗前、给药结束后1小时和4小时监测血压和体温。每日两次观测动物的不健康迹象。在两个阶段-1D05 HC IL-2ICK和1D05 LC D9-7ICK的初始给药时进行研究以确保剂量水平和PK时间点是合适的，随后重复给药1D05 LC D9-7 ICK，除四个其它构筑体以外(参看表1)。通过紧靠构筑体名称的(2)指示1D05 LC D9-7ICK的阶段2给药。

[2025] 表13:治疗组和动物编号

[2026]

阶段	动物	测试物品

1	134	1D05 HC IL-2ICK
1	135	1D05 LC D9-7 ICK
2	136	1D05 LC IL-2ICK
2	137	1D05 LC D9-7 ICK(2)
2	138	1D05 LC D9-2 ICK
2	139	1D05 LC D1-8 ICK
2	140	1D05 LC D1-9 ICK

[2027] 对于血液分析,在治疗前和治疗后第2天、第5天和第7天将空腹血液样本采集到经EDTA处理的试管中。通过Bayer Advia 120测量常规血液学参数。结果示出于图16和17中。

[2028] 为分析细胞因子和可溶CD25,在治疗前和治疗后第3天将血液样本采集到经过EDTA处理的试管中,且将所提取血浆在2000g下离心10分钟。将样本冷冻直到利用多路复用MSD(细胞因子)或商购ELISA(可溶CD25)进行分析。结果示出于图18和19中。

[2029] 为免疫表型,在治疗前和治疗后第5天将血液样本采集到经过EDTA处理的试管中。血液样本由直接地共轭单克隆抗体的混合物染色,随后使红细胞裂解并在分析之前通过将样本再悬浮于含有1%甲醛的磷酸盐缓冲生理盐水中来将其固定。结果示出于图20中。

[2030] 对于PK分析,在治疗前、输液(EOI)结束时、EOI后2、4、8、16、24、32、40和48小时(对于阶段2延长到72小时和96小时)将血液样本采集到未处理试管中,且通过允许血液凝结,随后在2000g下离心10min来制备血清。将血清样本冷冻在干冰上用于运送到Kymab。结果示出于图21中。

[2031] 血清样本的药代动力学分析

[2032] a)用于检测抗PD-L1抗体的PK分析

[2033] 在4℃下使在PBS(西格玛,P3813-10PAK)中稀释到2μg/mL的50微升/孔人类PD-L1Flag His(Seq ID No:505,自产)吸附到96孔,较高蛋白质结合荧光培养板(葛莱娜)隔夜。通过用300微升/孔PBS-Tween(0.1%v/v)洗涤3次来去除过量蛋白并在室温下通过含1%w/v牛血清白蛋白(BSA,西格玛)的PBS将孔阻塞1小时,此后如先前所描述洗涤培养板。在合并食蟹猕猴血清(Seralab,CYNSRM)中将抗体从10,000ng/mL稀释到9.77ng/mL(1/2稀释)以得到12个包括空白组的标准物。将标准物、质量对照物和样本在ELISA分析缓冲液(PBS+0.1%BSA)中以1:50MRD(最小所需稀释)稀释且以50微升/孔添加到涂布的96孔较高结合培养板中。将培养板在室温下培育1小时,此后将培养板用PBS-Tween洗涤3次。以1μg/mL将50μL生物素标记山羊抗人类IgG(南方生物技术)添加到培养板中。将培养板在室温下培育1小时,此后将培养板用PBS-Tween洗涤3次。使用DELFIA分析缓冲液(珀金埃尔默)中1/1000稀释的抗生蛋白链菌素标记的铕(珀金埃尔默)来检测PD-L1结合。将培养板用TBS(三缓冲生理盐水)-Tween(0.1%v/v)洗涤且将50微升/孔的DELFIA增强溶液(珀金埃尔默)添加到培养板中。在Envision板式读取器(珀金埃尔默)上以615nm测量时间分辨荧光。使用GraphPad Prism软件通过从使用四参数对数等式(等式4)拟合的标准曲线内插来测定浓度。结果示出于图21a和21b中。

[2034] b)用于检测完整免疫细胞因子(稠合到IL-2的抗体)的PK分析

[2035] 在4℃下使在PBS(西格玛,P3813-10PAK)中稀释到3μg/mL的人类PD-L1 Flag His(Seq ID No:505,内部)以50微升/孔吸附到96孔,低自动荧光,较高蛋白结合培养板(科斯

塔)中隔夜。通过用300微升/孔PBS-Tween(0.1％v/v)洗涤3次来去除过量蛋白并在室温下通过含1％w/v牛血清白蛋白(BSA,西格玛)的PBS将孔阻塞1小时,此后用PBS-Tween洗涤培养板3次。将抗体在合并食蟹猕猴血清(Seralab,CYNSRM)中从50,000ng/mL稀释到617.3ng/mL以得到10个包括空白的标准物。将标准物、质量对照物和样本在ELISA分析缓冲液(PBS+0.1％BSA)中以1:20MRD稀释并以50微升/孔添加到涂布的96孔较高结合培养板中。将培养板在室温下培育1小时,此后将培养板用PBS-Tween洗涤3次。将50μL生物素标记抗人类IL-2(派普泰克)以2μg/mL添加到培养板中。将培养板在室温下培育1小时,此后如先前所描述洗涤培养板。使用DELFIA分析缓冲液(珀金埃尔默)中1/1000稀释的抗生蛋白链菌素标记的铕(珀金埃尔默)来检测结合。将培养板用TBS(三缓冲生理盐水)-Tween(0.1％v/v)洗涤且将50微升/孔的DELFIA增强溶液(珀金埃尔默)添加到培养板中。在Envision板式读取器(珀金埃尔默)上以615nm测量时间分辨荧光。使用GraphPad Prism软件通过从使用四参数对数等式拟合的标准曲线内插来测定浓度。结果示出于图21c和21d中。

[2036] 结果汇总

[2037] 在给药后未观测到明显IL-2介导的毒性迹象(发热、血管渗漏、腹泻)。淋巴细胞数量在不同免疫细胞因子构筑体的研究持续时间内增加。具有最大截断的构筑体诱导最低水平的淋巴细胞扩增;在七天时段内观测到1D05 LC D1-9 ICK或1D05 LC D1-8 ICK的极小扩增,而1D05 LC D9-7 ICK和全长IL-2诱导明显扩增。利用一些构筑体在第2天观测到的淋巴细胞减少指示循环外的淋巴细胞边缘化。接下来在第5天可发现反弹的淋巴细胞增多(图16)。

[2038] 给药免疫细胞因子构筑体并不引起明显贫血(图17)。在第7天观测到最活性构筑体(1D05HC IL-2ICK、1D05 LC IL2 ICK和1D05 LC D9-7 ICK)的血红蛋白、血球比容(haematocrit)和红细胞含量减小大约20％,且利用其它构筑体减小大约10％。这与利用IL-2重链免疫细胞因子研究的铁事证据一致。未观测到血小板减少(减小的血小板数)。

[2039] 给药后第3天IL-2在很大程度上增加,指示由活化T细胞产生。然而,可能分析对人类IL-2具有交叉反应且因此也可检测免疫细胞因子。给药后其它细胞因子中的任一个无明显上调或下调,但IL-8水平存在下调的趋势(图18)。作为T细胞活化的生物标记物,可溶CD25的量在给药免疫细胞因子后第3天很大程度上增加(图19)。与免疫细胞因子的体外刺激活性相关的可溶CD25的含量描述于实例13中。

[2040] 给药免疫细胞因子增大血液中活化T细胞的数量(图20)。当给药1D05 LC IL-2ICK时,总$CD4^+$和$CD8^+$细胞数量增加,但$CD69^+$(早期活化)和$CD25^+$(后期活化)亚群相较于治疗前含量极大地增大。对于截断构筑体,细胞数量增加不明显。未观测到B细胞、NK细胞或嗜中性白细胞数量的明显变化,其中单核细胞数量中度增大。由于样本凝固,因此给药1D05LC D9-7 ICK的动物的数据不可用。

[2041] 轻链(LC)融合体具有比重链(HC)融合体更长的半衰期,这与小鼠的先前数据一致(Gillies SD,《蛋白质工程、设计和选择》,26:10:561-569,2013)。1D05 LC IL-2ICK的半衰期是大约8小时,且截断IL-2构筑体的半衰期是大约两倍更长(图21a和21b)。相较于全长IL-2,具有截断IL-2的免疫细胞因子的延长半衰期可以反映减少结合于IL-2受体。

[2042] 修改的分析用于检测完整免疫细胞因子,即稠合到IL-2的抗体(图21c和21d)。这一结果示出分子的IL-2部分在体内保持稠合且并未裂解。

[2043] 实例19-食蟹猕猴的延长的单次剂量研究

[2044] 为测定淋巴细胞增多的持续时间并获得T细胞亚群的更详细分析，将进行延长的单次剂量研究(研究编号HQ52PV)。根据实例18向雌性食蟹猕猴给药1mg/kg的免疫细胞因子并在至少14天内进行监测。将在第1天、第3天、第7天、第10天和第14天以及治疗前分析细胞因子。将在第2天、第5天、第7天、第10天和第14天以及治疗前进行血液学测量。将在第3天、第7天和第10天以及治疗前进行可溶CD25的检测。CD127将添加到免疫表型组中以允许检测调节T细胞($CD3^{+}CD4^{+}CD25^{hi}CD127^{lo}$)，且将在第1天、第5天、第7天、第10天和第14天以及治疗前进行分析。将如前所述进行PK分析。治疗组示出于表14中。

[2045] 表14:治疗组和动物数量

[2046]

阶段	动物	测试物品
3	378	1D05 LC IL-2ICK
3	379	1D05 LC D9-7 ICK
3	380	1D05 LC D9-2 ICK
3	381	1D05 LC D1-8 ICK
3	382	1D05 LC D5-9 ICK

[2047] 在给药后未观测到明显IL-2介导的毒性迹象(发热、血管渗漏、腹泻)。利用所有免疫细胞因子构筑体的淋巴细胞数量在第7天达到峰值。具有最大截断的构筑体诱导最低水平的淋巴细胞扩增;观测到1D05 LC D1-8 ICK的最小扩增，而1D05 LC D9-7 ICK和全长IL-2诱导最大扩增。利用一些构筑体在第2天观测到的淋巴细胞减少指示循环外的淋巴细胞边缘化。接下来是反弹的淋巴细胞增多(图28)。作为T细胞活化的生物标记物，可溶CD25的含量在给药免疫细胞因子后第3天达到峰值(图29)。与免疫细胞因子的体外刺激活性相关的可溶CD25的含量描述于实例13中。

[2048] 给药免疫细胞因子构筑体并不引起明显贫血(图30)。利用免疫细胞因子构筑体观测到血红蛋白、血球比容和红细胞含量减小10-20％。血红蛋白含量在给药1D05 LC D1-8 ICK的动物的整个时程内保持降低。利用两个最活性构筑体在第5天观测到轻度血小板减少，但含量在这一时间点之后恢复。IL-2在给药后第3天在很大程度上增加，指示由活化T细胞产生。然而，可能的是分析对于人类IL-2具有交叉反应且因此这些含量反映免疫细胞因子的存在。给药后其它细胞因子中的任一个无明显上调或下调(图31)。

[2049] 如先前在实例18中观测到，1D05 LC IL-2ICK的半衰期是大约8小时，且截断IL-2构筑体的半衰期与截断的大小相关(图32)。含有最长截断的免疫细胞因子构筑体D1-8具有大约24小时的最长半衰期。相较于全长IL-2，具有截断IL-2的免疫细胞因子的延长半衰期可反映减少结合于IL-2受体。

[2050] $CD4^{+}$和$CD8^{+}$T细胞的扩增示出于图33中。如针对自动化细胞计数观测到，扩增程度使孔与IL-2截断的大小相关，在给药1D05 LC ICK D9-7的动物中观测到两个T细胞亚群的最大扩增。

[2051] 实例20-结合于细胞内源性表达hPD-L1且中和结合于PD-1和CD80的hPD-L1

[2052] 测试前导抗体结合于内源性表达hPD-L1的ES2细胞以及中和PD-L1/PD-1相互作用和PD-L1/CD80相互作用的能力。将内源性表达hPD-L1(ATCC)的ES2细胞在FACS缓冲液(PBS 1％BSA 0.1％叠氮化钠)中稀释并以$0.5\text{-}1\times10^{5}$个细胞/孔的密度分配到三个96孔，V型底

部培养板(葛莱娜)中。将细胞用150μL PBS洗涤并在300g下离心3分钟。抽吸上清液并添加150μL PBS。重复这一洗涤步骤。

[2053] 对于培养板1(PD-L1结合),将FACS缓冲液中稀释的25μL前导抗体、参考抗体或对照抗体添加到洗涤细胞中。添加25μL FACS缓冲液且将细胞在4℃下培育60分钟。添加150μL FACS缓冲液并如上文所述洗涤细胞。为检测抗PD-L1抗体结合,将抗人类PE(杰克逊免疫研究)在FACS缓冲液中稀释1/500并将50μL这一混合物添加到细胞中。将细胞在4℃下培育60分钟。将细胞用150μL FACS缓冲液洗涤两次,在每次洗涤步骤后在300g下离心3分钟并抽吸上清液。通过添加50μL 4%多聚甲醛固定细胞并在4℃下培育隔夜。将细胞如上所述洗涤一次且再悬浮于FACS缓冲液中用于分析。通过流式细胞测量术使用贝克曼库尔特公司(Beckman Coulter)Cytoflex仪器来测量PE信号强度(几何平均值)。数据标绘为几何平均值而无需进一步计算。

[2054] 对于培养板2(PD-1中和),将FACS缓冲液中稀释的25μL前导抗体、参考抗体或对照抗体添加到洗涤细胞中。添加25μL生物素标记的人类PD-1(自产,Fc标记,SEQ ID No:6)并将细胞在4℃下培育60分钟。使用Lightning Link轭合试剂盒(创新生物科学)根据制造商的说明书来内部进行生物素化。添加150μL FACS缓冲液并如上文所述洗涤细胞。为检测生物素标记PD-1,将抗生蛋白链菌素-Alexa荧光剂647(AF647,杰克逊免疫研究)在FACS缓冲液中稀释1/500并将50μL这一混合物添加到细胞中。将细胞在4℃下培育60分钟。将细胞用150μL FACS缓冲液洗涤两次,在每次洗涤步骤后在300g下离心3分钟并抽吸上清液。将细胞固定、洗涤以及再悬浮以用于如上分析。通过流式细胞测量术测量APC信号强度(几何平均值)。数据标绘为几何平均值而无需进一步计算。

[2055] 对于培养板3(CD80中和),将FACS缓冲液中稀释的25μL前导抗体、参考抗体或对照抗体添加到洗涤细胞中。添加25μL生物素标记的人类CD80(Fc标记,安迪生物公司,140-B1)并将细胞在4℃下培育60分钟。根据培养板2进行所有其它步骤。

[2056] 可替换的是,为同时检测结合和中和,将表达hPD-L1的ES2细胞在FACS缓冲液稀释中并以0.5-1×10^5个细胞/孔的密度分配到两个96孔,V型底部培养板(葛莱娜)。将细胞用150μL PBS洗涤并在300g下离心3分钟。抽吸上清液并添加150μL PBS。重复这一洗涤步骤。

[2057] 将FACS缓冲液中稀释的25μL前导抗体、参考抗体或对照抗体添加到洗涤细胞中。添加25μL生物素标记的人类PD-1(安迪生物公司,8986-PD-100,his标记)或CD80(安迪生物公司,9050-B1-100,his标记)并将细胞在4℃下培育60分钟。添加150μL FACS缓冲液并如上文所述洗涤细胞。为检测生物素标记PD-1或CD80和抗PD-L1抗体结合,将抗生蛋白链菌素-AF647和抗人类PE在FACS缓冲液中各自稀释1:500并将50μL这一混合物添加到细胞中。将细胞在4℃下培育60分钟。将细胞用150μL FACS缓冲液洗涤两次,在每次洗涤步骤后在300g下离心3分钟并抽吸上清液。将细胞固定、洗涤以及再悬浮以用于如上分析。通过流式细胞测量术测量PE和APC信号强度(几何平均值)。数据标绘为几何平均值而无需进一步计算。可替换的是,共轭到APC(安迪生物公司)的抗his标签抗体可用于检测PD-1或CD80,或PD-1和CD80可直接地由AF647标记。

[2058] 实例21-在报导体细胞生物分析中测试前导抗PD-L1抗体

[2059] 将使用基于生物发光细胞的分析(Promega®)测定抗PDL1抗体中和细胞上的PD-L1/PD-1相互作用的能力。通过PD-L1和设计成促进TCR活化的细胞表面蛋白质转染的PD-

L1aAPC/CHO-K1细胞与表达杰卡特(Jurkat)细胞的PD-1一起共培养。这些细胞还存在NFAT诱导荧光素酶反应性元素。在存在能够阻断PD-1-PD-L1相互作用的抗体的情况下,两种细胞类型的共培养激发TCR信号传递和NFAT介导的荧光素酶活性。

[2060] 根据制造商的建议执行分析。简单来说,将PD-L1 aAPC/CHO-K1细胞在补充有10%hiFBS的Hams F12培养基中培养隔夜。次日,去除培养基,在37℃下补充有1%hiFBS的RPMI 1640中将效应子PD-1杰卡特细胞和抗PD-L1抗体添加到分析培养板中保持6小时。在与Bio-Glo™一起培育10分钟后在使用发光设置的Envision板式读取器上读取培养板。相较于示出如由等式8限定的背景反应水平的孔的分析信号,抗体诱导荧光素酶活性表示为倍数诱导。使用4-参数对数拟合(等式4)计算EC_{50}值。

[2061] 等式8

[2062] 倍数诱导=样本孔/基本荧光素酶反应

[2063] 基本荧光素酶反应=来自含有PD-L1 CHO-K1细胞和PD-1杰卡特细胞的孔的值

[2064] 实例22-hPD-L1表达小鼠体内的前导抗体的药代动力学研究

[2065] 将呈人类IgG1效应子启用格式(即,具有野生型IgG1恒定区,Seq ID No:341)的前导抗体以10mg/kg腹膜内给药到表达人类PD-L1的小鼠体内,八个小鼠/抗体。在治疗前以及在2、4、8、12、24、48、72、96、192、336、508和672小时时采集血液样本。制备血清并冷冻样本直到分析。将根据实例18中描述用于检测抗体的方法来分析样本,具有以下例外:来自C57BL/6小鼠的血清将用作制备标准曲线和空白的媒剂。由于较大给药剂量,最小所需稀释将不同于实例18;这将凭经验测定。

[2066] 实例23-非人类灵长类动物体内的前导抗体的药代动力学研究

[2067] 将呈人类IgG1效应子启用格式(即具有野生型IgG1恒定区,Seq ID No:341)的前导抗体以10mg/kg静脉内给药到雄性食蟹猕猴体内,三个动物/抗体。在治疗前以及在2、4、8、12、24、48、72、96、192、336、508和672小时时采集血液样本。制备血清并冷冻样本直到分析。将根据实例18中描述用于检测抗体的方法分析样本。由于较大给药剂量,最小所需稀释将不同于实例18;这将凭经验测定。

[2068] 实例24:小鼠B细胞:T细胞杂交瘤分析中的前导抗体活性。

[2069] 在鼠类B细胞:T细胞杂交瘤共培养分析中测试抗体以评估IL-2诱导。将补充有1%胎牛血清(吉毕科公司)的DMEM(吉毕科公司)中制备50μL人类PD-L1(SEQ ID No:1)转染LK35.2小鼠B淋巴细胞杂交瘤细胞(ATCC)用10μM $Ovalbumin_{323-329}$肽(赛默科技)治疗并以2×10^4个细胞/孔的密度分配到96孔组织培养物处理的培养板(科斯塔)中。随后将卵白蛋白肽装载细胞与呈mAb^{2TM}格式的30nM到9个浓度点的抗PD-L1抗体或抗ICOS/PD-L1双特异性抗体的50μL 1:3滴定系列混合于补充有1%胎牛血清的DMEM中。

[2070] 在37℃,5%CO_2下培育1小时后,将在补充有1%胎牛血清(吉毕科公司)的DMEM(吉毕科公司)中培养隔夜的100μL鼠类T-辅助杂交瘤细胞系DO-11-10(国立犹太医学中心(National Jewish Health))以2×10^4个细胞/孔添加到分析板中。在收集上清液之前将共培养的LK35.2/DO-11-10在37℃,5%CO_2下培育隔夜以评估小鼠IL-2的产生。将用1或0.1倍细胞刺激混合液的工作储备液(电子生物科学)处理的细胞用作鼠类IL-2产生的阳性对照。

[2071] 使用小鼠IL-2Duoset ELISA试剂盒(安迪生物公司)遵循制造商的方案,修改以包括抗生蛋白链菌素铕作为检测试剂(DELFIA®)来进行小鼠IL-2量化。简单来说,在4℃下在

以1μg/mL提供PBS中制备的捕捉抗体下涂布分析培养板保持隔夜。在室温下将200μL 1%w/v牛血清白蛋白(BSA,西格玛)添加到PBS中保持1小时之前,将培养板用PBS-吐温(0.1%v/v)洗涤三次。如先前所描述进行洗涤步骤之后将50μL细胞上清液添加到分析培养板中。一小时培育之后,添加以200μg/mL制备于含0.1%w/v BSA的PBS中的50μL提供的检测抗体并将培养板再培育一小时。如上文所描述洗涤培养板并将利用储备溶液以1:500稀释于DELFIA®分析缓冲液(珀金埃尔默)的50μL DELFIA® Eu-N1抗生蛋白链菌素添加到所有孔中保持1小时。在添加50μL DELFIA®增强溶液(珀金埃尔默)之前,使用DELFIA洗涤缓冲液(0.5M Tris HCL(吉毕科公司),1%Tween v/v(西格玛))进行额外洗涤步骤。将培养板在室温下避光培育5分钟并在Envision板式读取器(珀金埃尔默)上以615nm使用对于DELFIA®时间分辨荧光的合适设置读取。从沿测试样本延展的标准曲线中内插小鼠IL-2的浓度。最终绘制值是使用等式9计算,其中背景信号是使用仅用50μL培养基处理的共培养细胞的分析信号计算的。结果示出于图23中。所有抗体强力地增强这一共培养系统中IL-2的产生。

[2072] 等式9=小鼠IL-2(pg/mL)-背景

[2073] 表15:鼠类T细胞杂交瘤分析中利用PD-L1抗体诱导IL-2的EC_{50}值

[2074]

抗体名称	EC_{50} (nM)		
	n=1	n=2	n=3
1D05	0.33	0.21	0.21
84G09	0.24	0.14	0.17
413G05	0.29	0.11	0.29
414B06	0.59	0.30	0.18
416E01	0.19	0.15	0.14
基准 2	0.26	0.13	0.13

[2075] 表16:在鼠类T细胞杂交瘤分析中利用ICOS/PD-L1双特异性mAb^{2TM}抗体诱导IL-2的EC_{50}值

[2076]

双特异性抗体名称	EC_{50} (nM)		
	n=1	n=2	n=3
ICOS/PD-L1 双特异性 1	0.386	n/a	0.888
杂交体对照/PD-L1 双特异性	0.247	0.311	0.162
ICOS/PD-L1 双特异性 2	0.338	0.217	0.229
PD-L1 基准	0.122	0.128	0.123

[2077] 实例25-测试活化DC-T细胞混合淋巴细胞反应中的前导抗体

[2078] 利用负向选择方法使用单核细胞隔离分离试剂盒和$MACS^{TM}$磁性分离系统(美天旎生物技术公司)将单核细胞与冷冻保存的PBMC分离。将单核细胞再悬浮于含有10%hiFBS和100ng/mL GM-CSF和IL-4(都是派普泰克)的RPMI 1640培养基中。在添加100ng/mL来自大肠杆菌O55:B5(西格玛)的脂多糖以活化DC之前,将细胞在非TC处理的6孔培养板(葛莱娜)中培养5天来诱导DC分化。在24小时活化后采集细胞,并用PBS洗涤一次以去除LPS,且以10^6/mL再悬浮于RPMI 10%hiFBS中。使用如上的泛T细胞分离试剂盒和MACS系统将同种异体$CD3^+$T细胞与冷冻保存的PBMC分离,并以2×10^6/mL再悬浮于RPMI 10%hiFBS中。将10nM的选定抗体的连续稀释液(1:3)制备于RPMI 10%hiFBS中并将50μL添加到96孔、平坦底部TC培养板中一式三份。将DC(100μL)和T细胞(50μL)添加到培养板中并在37℃,5%CO_2下培育五天。三天后去除上清液以测量IL-2,且五天后以测量IFNγ。将上清液存储在-20℃下直到使用。

利用安迪生物公司人类IFNγ和IL-2Duoset®ELISA,使用DELFIA®Eu-N1抗生蛋白链菌素检测来测量细胞因子产生。结果示出于图24中。

[2079] 实例26-食蟹猕猴体内的免疫细胞因子的多剂量研究

[2080] 将在食蟹猕猴的多剂量研究中评估两种免疫细胞因子1D05 D9-7 ICK和1D05 D1-8 ICK(如实例14中所述)的药理学和毒性。根据两种不同方案以1毫克/公斤/剂量向雄性幼年猴给药:方案1-在第0天和第14天向动物给药;方案2-在第0天、第2天、第14天和第16天向动物给药。每组将向两个动物给药并监测28天。治疗组示出于表17中。

[2081] 表17:用于多剂量研究的治疗组

[2082]

治疗组	构筑体	方案	动物/组
1	1D05 D9-7 ICK	1	2
2	1D05 D9-7 ICK	2	2
3	1D05 D1-8 ICK	1	2
4	1D05 D1-8 ICK	2	2

[2083] 将在给药后1小时和4小时测量心跳速率、体温、呼吸速率和血压。将每日监测体重。将在第2天、第5天、第7天、第10天、第14天、第16天、第19天、第21天、第24天和第28天以及治疗前分析细胞因子。将在第2天、第5天、第7天、第10天、第14天、第16天、第19天、第21天、第24天和第28天以及治疗前进行血液学测量。将在第3天、第7天和第10天、第17天、第21天、第24天以及治疗前进行可溶CD25的检测。将在第7天、第10天、第14天、第24天和第28天以及治疗前,根据实例19中描述的组进行免疫表型分析。将在以下时间点:每次输液时、治疗前、输液结束以及8、16、24、32、40、48、72和96小时采取用于药代动力学(PK)分析的样本。

[2084] 实例27:同基因肿瘤模型的免疫细胞因子疗效研究

[2085] 将使用CT-26小鼠肿瘤模型进行疗效研究以将替代性免疫细胞因子活性与未修饰抗体进行比较,并评估效应子功能的作用。在移植当天,将BALB/c小鼠以1×10^5个CT-26细胞/动物在背部右侧皮下注射到小鼠中。治疗组将在移植肿瘤细胞后第6天接受其第一剂量的抗体或相关对照(全部以10mg/kg腹膜内给药)且将一周三次给药持续总计两周。将使用以二维形式测量的数字卡尺一周三次监测肿瘤发展直到研究结束。将使用标准公式$(L\times W^2)/2$(L是肿瘤的较大直径,而W是较小直径)估算肿瘤体积(mm^3)。使小鼠保持研究直到其肿瘤发展到12mm平均直径或其达到研究方案中概述的人道终点中的一个。人道终点存活率统计数据是使用卡本-麦尔方法通过Prism计算的。

[2086] 表18:用于疗效研究的治疗组

[2087]

组	动物数量	治疗
1	10	10mg/kg杂交体对照huIgG1$_{LAGA}$(恒定区SEQ ID No:205)
2	10	10mg/kg杂交体对照huIgG1$_{LAGA}$ IL-2
3	10	10mg/kg抗PD-L1 huIgG1$_{LAGA}$
4	10	10mg/kg抗PD-L1 huIgG1$_{LAGA}$ IL-2
5	10	10mg/kg抗PD-L1 huIgG1(恒定区SEQ ID No:340)
6	10	10mg/kg抗PD-L1 huIgG1 IL-2

[2088] 实例28:T细胞:黑素瘤细胞系异种移植模型中的免疫细胞因子疗效研究

[2089] 将采用改进方法使用NOD/SCID小鼠的T细胞:A375细胞系异种移植模型进行疗效研究,所述方法概述于R.Stewart等人中。简单来说,通过使用PE标记抗人类HLA-A2抗体(博莱德)染色全血来选择HLA-A2阳性供体,紧接着红细胞裂解并通过流式细胞测量术分析。随后将使用EasySep人类$CD4^+$或$CD8^+$T细胞富集试剂盒(干细胞科技,目录19052/3)来分离原代人类$CD4^+$和$CD8^+$T细胞。随后在存在IL-2和IL-7的情况下将$CD4^+$和$CD8^+$细胞在丝裂霉素C处理的A375细胞单层上分别培养20天。在第10天时将T细胞涂覆于新制A375饲养层上。在第20天时,将细胞冷冻保存并存储在液氮中直到需要。在移植前一天,将T细胞解冻并培养于培养基加上细胞因子中隔夜。在植入当天,将$CD4^+$和$CD8^+$细胞计数且以1:1比率混合在一起。以1:6的比率将T细胞与新制A375肿瘤细胞混合并从背部右侧皮下注射到小鼠体内。治疗组将在T细胞和肿瘤细胞的移植后一小时接受其抗体、免疫细胞因子或相关对照剂量(全部以10mg/kg腹膜内给药)。将使用以二维形式测量的数字卡尺一周三次监测肿瘤发展直到研究结束。将使用标准公式$(L\times W^2)/2$(L是肿瘤的较大直径,而W是较小直径)估算肿瘤体积(mm^3)。使小鼠保持研究直到其肿瘤发展到12mm平均直径或其达到研究方案中概述的人道终点中的一个。人道终点存活率统计数据是使用卡本-麦尔方法通过Prism计算的。这一方式将用于确定何种治疗与提高的存活率相关联。后续研究将免疫细胞因子构筑体与不同IL-2活性进行比较。

[2090] 表19:用于疗效研究的治疗组

[2091]

组	动物数量	治疗
1	10	$2x10^6$ 个 A375 细胞
2	10	$CD4^+/CD8^+$ T 细胞: A375 细胞
3	10	10 mg/kg 杂交体对照 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞: A375 细胞
4	10	10 mg/kg 杂交体对照 IL-2 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞: A375 细胞
5	10	200,000 IU 重组合人类 IL-2 $CD4^+/CD8^+$T 细胞: A375 细胞 ($2x10^6$ 个 A375 细胞)
6	10	10 mg/kg 1D05 $CD4^+/CD8^+$T 细胞: A375 细胞 ($2x10^6$ 个 A375 细胞)
7	10	10 mg/kg 1D05 LC IL-2 $CD4^+/CD8^+$T 细胞: A375 细胞 ($2x10^6$ 个 A375 细胞)

[2092] 实例29:效应子功能的报导体分析中的前导抗体的活性

[2093] 使用ADCC报导体生物分析评估选定抗体的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性。在存在ADCC-启用抗体的情况下,内源性表达人类PD-L1的ES2细胞(ATCC CRL-1978)与以浓度依赖性方式产生荧光素酶的效应细胞(稳定表达人类Fc γ RIIIa受体-V158的工程化杰卡特细胞,普洛麦格公司(Promega))一起共培育。通过测量随着荧光素酶将发光底物转移到发光产物中产生的发光来评估可溶荧光素酶活性。

[2094] 在分析之前,即刻将靶细胞(ES2)离心并再悬浮于RPMI 1640+10%超低IgG FBS(赛默飞世尔科技)中并以30,000个细胞/孔(10微升/孔)涂覆于384孔白色底部培养板中。将杰卡特NFAT荧光素酶报导体(效应子)细胞再悬浮于RPMI 1640+10%超低IgG FBS中并以10,000个细胞/孔(10微升/孔)添加到靶细胞中。自2.2nM制备十一个三倍连续稀释液抗体于RPMI 1640+10%超低IgG FBS中并添加到靶细胞中(10微升/孔)。将培养板在37℃,5% CO_2下培育隔夜,之后将发光BioGlo底物直接地添加到孔(30微升/孔)且在Envision(珀金埃尔默)板式读取器上量化发光。

[2095] 使用下式将来自原始数据(Envision读数)的相对光单位(RLU)值标准化为诱导倍数：

[2096] 等式10：

[2097] $$\text{诱导倍数}=\frac{(\text{RLU（诱导）-RLU（背景）})}{\text{RLU（背景）}}$$

[2098] 数据是在GraphPad Prism中使用4-参数对数拟合绘制的，且代表性实验示出于图34中。结果概括于表20中。所测试的全部抗体诱导发光，表明全部具有通过ADCC诱导杀灭靶细胞的能力。虽然EC_{50}值通常类似，但是416E01诱导最高最大水平的发光。

[2099] 表20：来自报导体细胞分析的数据汇总

[2100]

抗体名称	EC_{50}（pM）			最大倍数诱导		
	n=1	n=2	n=3	n=1	n=2	n=3
1D05	24.14	21.53	34.71	13.70	16.69	25.04
84G09	24.95	15.30	25.90	16.33	22.21	33.82
413G05	21.92	20.87	27.52	13.22	16.41	23.45
414B06	19.08	15.02	24.24	10.94	20.15	31.51
416E01	79.98	10.58	22.86	32.11	33.76	60.16
基准 2	24.81	10.56	24.93	19.55	31.88	43.23

[2101] 实例30：前导抗体与细胞表达食蟹猕猴PD-L1的结合

[2102] 将食蟹猕猴PD-L1转染的CHO-S细胞在FACS缓冲液(PBS+1％w/v BSA+0.1％w/v叠氮化钠)中稀释并以1×10^5个细胞/孔的密度分配到96孔V型底部培养板(葛莱娜)。自133nM工作浓度制备抗体滴定作为FACS缓冲液中的1/3稀释系列。培养板在300×g下离心3分钟并抽吸上清液。将50微升/孔抗体滴定添加到细胞中并在4℃下培育1小时。将细胞用150μL PBS洗涤并在300g下离心3分钟。抽吸上清液并每孔添加150μL PBS。重复这一洗涤步骤。通过添加FACS缓冲液中1/500稀释的50微升/孔抗人类IgG AlexaFluor 647(杰克逊免疫研究)来检测结合的抗体的存在。将细胞在4℃暗处下培育1小时。如先前描述洗涤细胞。为固定细胞，添加50微升/孔4％v/v多聚甲醛并将细胞在4℃下培育20分钟，细胞通过在300×g下离心而粒化且将培养板再悬浮于75μL PBS中。通过流式细胞测量术使用贝克曼库尔特公司CytoFLEX仪器来测量几何平均值。通过637nm激光激发Alexa荧光剂647并用660/20带通滤波器在红色通道中检测。数据是使用FlowJo软件分析并示出于图35中。所有抗体结合于细胞上表达的食蟹猕猴PD-L1。

[2103] 实例31：结合于CHO表达hPD-L1并中和结合于PD-1和CD80的hPD-L1

[2104] 将未转染(被称为WT)或由表达重组人类PD-L1的hPD-L1转染的CHO细胞在FACS缓冲液(PBS 1％BSA 0.1％叠氮化钠)中稀释并以1×10^5个细胞/孔的密度分配到三个96孔，V型底部培养板(葛莱娜)中。将细胞用150μL PBS洗涤并在300g下离心3分钟。抽吸上清液并添加150μL PBS。重复这一洗涤步骤。

[2105] 对于培养板1(PD-L1结合)，自150nM工作浓度制备前导抗体、参考抗体或对照抗体滴定作为FACS缓冲液中的1/3稀释系列。将FACS缓冲液中稀释的50μL抗体添加到洗涤细胞中并在4℃下培育60分钟。添加150μL FACS缓冲液并如上文所述洗涤细胞。为检测抗PD-L1抗体结合，将抗人类PE(杰克逊免疫研究)在FACS缓冲液中稀释1/500并将50μL这一混合物添加到细胞中。将细胞在4℃下培育60分钟。将细胞用150μL FACS缓冲液洗涤两次，在每次洗涤步骤后在300g下离心3分钟并抽吸上清液。通过添加100μL 4％多聚甲醛来将细胞固定

并在4℃下保持30分钟。将细胞如上所述洗涤一次并再悬浮于100μL FACS缓冲液中用于分析。通过流式细胞测量术使用贝克曼库尔特公司Cytoflex仪器来测量PE信号强度(几何平均值)。数据标绘为几何平均值而无需进一步计算。

[2106] 对于培养板2(PD-1中和),生物素标记的人类PD-1-Fc(内部表达,Seq ID No:6)从1μM最终分析浓度(FAC),在FACS缓冲液中1/2稀释系列制备为滴定。从300nM工作浓度、150nM FAC,在FACS缓冲液中1/3稀释系列制备前导抗体、参考抗体或对照抗体滴定。将生物素标记PD-1在FACS缓冲液稀释到60nM工作浓度,30nM FAC。将25μL PD-1和25μL抗体溶液(或50μL PD1滴定)添加到细胞中并在4℃下培育1小时。使用Lightning Link轭合试剂盒(创新生物科学)根据制造商的说明书来内部进行生物素化。添加150μL FACS缓冲液并如上文所述洗涤细胞。为检测生物素标记PD-1,将抗生蛋白链菌素-Alexa荧光剂647(AF647,杰克逊免疫研究)在FACS缓冲液中稀释1/500并将50μL这一混合物添加到细胞中。将细胞在4℃下培育60分钟。将细胞用150μL FACS缓冲液洗涤两次,在每次洗涤步骤后在300g下离心3分钟并抽吸上清液。将细胞固定、洗涤以及再悬浮以用于如上分析。通过流式细胞测量术使用贝克曼库尔特公司CYTOFLEX仪器来测量APC信号强度(几何平均值)。数据绘制为受体结合百分比。

[2107] 对于培养板3(CD80中和),生物素标记的人类CD80(Fc标记,安迪生物公司,140-B1)从1μM最终分析浓度(FAC),在FACS缓冲液中1/2稀释系列制备为滴定。从300nM工作浓度、150nM FAC,在FACS缓冲液中1/3稀释系列制备前导抗体、参考抗体或对照抗体滴定。将生物素标记CD80在FACS缓冲液稀释到60nM工作浓度,30nM FAC。将25μL CD80和25μL抗体溶液(或50μL CD80滴定)添加到细胞中并在4℃下培育1小时。根据培养板2进行所有其它步骤。

[2108] 等式11:受体结合百分比(流式细胞测量术)

[2109] 以几何平均荧光计

[2110] $$\text{特异性结合\%}=\frac{\text{样本值-非特异性结合}}{\text{总结合-非特异性结合}}\times 100$$

[2111] 总结合=仅生物素标记PD-1或CD80(150nM FAC下的杂交体对照)

[2112] 非特异性结合=无PDL1结合,(150nM FAC下的基准2)

[2113] 结果显示于图36和表21中。所有前导抗体中和PD-L1与PD-1和CD80两种的相互作用。

[2114] 表21:PD-1和CD80与PD-L1相互作用的中和汇总

[2115]

抗体名称	PD-1 IC_{50} (nM)		CD80 IC_{50} (nM)	
	n=1	n=2	n=1	n=2
1D05	1.27	1.46	1.15	1.46
84G09	0.89	1.41	1.11	1.41
413G05	1.07	1.17	1.09	1.17
414B06	0.95	1.22	1.26	1.22
416E01	0.81	0.89	1.04	0.89
基准 2	1.36	1.46	1.27	1.46

[2116] 实例32:原代NK细胞ADCC分析中前导抗体的效应子功能

[2117] 通过DELFIA细胞毒性分析(珀金埃尔默)使用人类原代NK细胞作为效应子和ES2作为PD-$L1^+$靶细胞来测量抗体经由ADCC(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性)杀死表达靶细胞

的PD-L1的活性。

[2118] 这一方法是基于使靶细胞装载有快速穿透细胞膜的荧光增强配体乙酰氧基甲基酯(BATDA)。在细胞内,酯键水解以形成不再穿过膜的亲水性配体(TDA)。细胞溶解后,配体释放且可以通过添加铕来检测,所述铕与BATDA形成高度萤光和稳定的螯合物(EuTDA)。测量信号与细胞裂解程度直接地相关。

[2119] ES2细胞以10^6/mL再悬浮于分析培养基(RPMI+10%超低IgG FBS,来自吉毕科公司)中并在37℃下装载有5μL/mL BATDA试剂(珀金埃尔默)保持30min。随后将细胞用50mL PBS洗涤3次(300×g下5min)且以8×10^5/mL再悬浮于补充有2mM丙磺舒(生命技术)的分析培养基中以减少从细胞中自发释放BATDA。紧接在最终再悬浮于分析培养基中之后,来自ES2细胞的上清液用作背景对照。

[2120] 以4μg/mL(4×最终浓度)将七个连续三倍稀释PD-L1抗体和同型对照制备于分析培养基+2mM丙磺舒中。使用人类NK细胞分离试剂盒(美天旎生物技术公司)根据制造商的说明书将NK细胞与新制PBMC负向分离并以4×10^6/mL再悬浮于分析培养基+2mM丙磺舒中。将50μL稀释Ab、50μL BATDA装载靶细胞、50μL NK细胞和50μL分析培养基+2mM丙磺舒(200微升/孔最终体积)添加于每一孔中以得到5:1的效应子:靶标比率。含有仅ES细胞或ES2细胞+DELFIA裂解缓冲液(珀金埃尔默)的孔用于分别测定自发释放和最大值释放。

[2121] 在将培养板在500×g下离心5min之前将细胞在37℃,5%CO_2下培育4小时,并将50μL无细胞上清液转移到DELFIA微量滴定培养板(珀金埃尔默)中。将200μL DELFIA铕溶液(珀金埃尔默)添加到上清液中并在室温下培育15min。随后通过Envision板式读取器(珀金埃尔默)量化荧光信号。

[2122] 从所有实验计数减去背景计数。根据下式计算特异性释放:

[2123] 等式12:

[2124]
$$\text{特异性释放\%}=\frac{(\text{实验释放}-\text{自发释放})\times100}{(\text{最大释放}-\text{自发释放})}$$

[2125] 以引用的方式并入

[2126] 本文中列举所有参考(包括专利、专利申请、论文、文本等等以及其中列举的参考(在一定程度上其并没有引入))以全文引用的方式由此并入本文中。

[2127] 等效物

[2128] 前述书面说明书被视为足够使所属领域的技术人员实践本发明。前述描述和实例详述本发明的特定优选实施例。然而,将了解本发明可以多种方式实践且应根据所附权利要求书和其任何等效物解释本发明。

[2129] 应理解,本文中所描述的具体配置、方面、实例、条款和实施例是借助于说明展示但并不意欲限制本发明。除非从上下文显而易见,否则本公开的任何部分可结合本公开的任何其它部分理解。

[2130]

表 23- 序列表

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
1	人类PD-L1	NCBI编号 NP 054862.1（ECD以**粗体**突显，细胞质结构域带下划线）	MRIFAVFIFMTYWHLLNA**FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAA LIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQI TDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSE HELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRIN TTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERT**HLVILGAILLCLGVA LTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET
2	猕猴PD-L1	NCBI编号：XP_014973154.1，（ECD以**粗体**突显）	MGWSCIILFLVATATGVHSM**FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDL TSLIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSNYRQRAQLLKDQLSLGNAAL RITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVT SEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLLNVTSTLR INTTANEIFYCIFRRLDPEENHTAELVIPELPLALPPNERT**
3	人类PD-L1 His	具有C端His标记的人类PD-L1 ECD	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYW EMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYR CMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSS DHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPE LPLAHPPNER**THHHHHH**
4	人类PD-L1 Fc	具有C端Fc融合物（粗体）的人类PD-L1 ECD	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYW EMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYR CMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSS DHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPE LPLAHPPNER**TIEGREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**
5	猕猴PD-L1 FLAG	具有N端FLAG标记的猕猴PD-L1 ECD	MGWSCIILFLVATATGVHSMFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLTSLIV YWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSNYRQRAQLLKDQLSLGNAALRITDVKLQDAG VYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVI WTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLLNVTSTLRINTTANEIFYCIFRRLDPEENHTAE LVIPELPLALPPNERT**DYKDDDDK**

[2131]

6	人类PD-L1 Fc	来源于作为人类Fc融合物的cDNA的人类PD-1全长序列	MGWSCIILFLVATATGVHSLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSE SFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARR NDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQ**KLENLY FQGIEGRMDEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP**
7	84G09 – CDRH1 (IMGT)	使用IMGT的84G09的CDRH1的氨基酸序列	GFTFDDYA
8	84G09 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的84G09的CDRH2的氨基酸序列	ISWKSNII
9	84G09 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的84G09的CDRH3的氨基酸序列	ARDITGSGSYGWFDP
10	84G09 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的84G09的CDRH1的氨基酸序列	DYAMH
11	84G09 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的84G09的CDRH2的氨基酸序列	GISWKSNIIGYADSVKG
12	84G09 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的84G09的CDRH3的氨基酸序列	DITGSGSYGWFDP
13	84G09—重链可变区	84G09的V_H的氨基酸序列（来自生殖系的突变以粗体字母显示）	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ**T**PGKGLEWVSGISW**K** SN**I**IGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDITGSGSYGWFD PWGQGTLVTVSS
14	84G09—重链可变区	84G09的V_H的核酸序列	CAaGAAAAAGCTTGCCGCCACCATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGATTTTCCTTTT GGCTATTTTAAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTACAATTGGTGGAGTCCGGGGGAG GCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGACAAACTCCAGGGAAGGGCCTGG AGTGGGTCTCAGGTATAAGTTGGAAGAGTAATATCATAGGCTATGCGGACTCTG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGC AAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTATTGTGCAAGAGATA TAACGGGTTCGGGGAGTTATGGCTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCCTG AATCTGCTAAAACTCAGCCTCCG
15	84G09—完整重链序列	84G09重链的氨基酸序列（来自生殖系的突变以粗体字母显示）	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQTPGKGLEWVSGISWK SNIIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDITGSGSYGWFD PWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

[2132]

	生殖系以粗体字母展示）	ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
16	84G09—完整重链序列	84G09重链的核酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAGATCCCT GAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGCTATGCACTG GGTGCGACAGACCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGGCATCTCCTGGA AGTCCAACATCATCGGCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGG ACACCGCCCTGTACTACTGCGCCAGAGACATCACCGGCTCCGGCTCCTACGGAT GGTTCGATCCTTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCTGCCAGCACCA AGGGCCCCTCTGTGTTCCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAA CAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGT CCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGC AGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTG TCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCC CAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGA TGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCG GGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCA GGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCT ACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACT ACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCC CGGCAAG
17	84G09 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的84G09的CDRL1的氨基酸序列	QSISSY
18	84G09 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的84G09的CDRL2的氨基酸序列	VAS

[2133]

19	84G09 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的84G09的CDRL3的氨基酸序列	QQSYSNPIT
20	84G09 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的84G09的CDRL1的氨基酸序列	RASQSISSYLN
21	84G09 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的84G09的CDRL2的氨基酸序列	VASSLQS
22	84G09 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的84G09的CDRL3的氨基酸序列	QQSYSNPIT
23	84G09—轻链可变区	84G09的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKPLIYVASSLQS GVPSSFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSNPITFGQGTRLEIK
24	84G09—完整轻链序列	84G09的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGTTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGA GTTACAGTAATCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAA
25	84G09—完整轻链序列	84G09轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKPLIYVASSLQS GVPSSFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSNPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
26		84G09轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGTTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGA GTTACAGTAATCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAACGTA CGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGT CCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCG TGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCC TGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACC AGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
27	1D05 – CDRH1 (IMGT)	使用IMGT的1D05的CDRH1的氨基酸序列	GFTFDDYA
28	1D05 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的1D05的CDRH2的氨基酸序列	ISWIRTGI

[2134]

29	1D05 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的1D05的CDRH3的氨基酸序列	AKDMKGSGTYGGWFDT
30	1D05 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的1D05的CDRH1的氨基酸序列	DYAMH
31	1D05 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的1D05的CDRH2的氨基酸序列	GISWIRTGIGYADSVKG
32	1D05 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的1D05的CDRH3的氨基酸序列	DMKGSGTYGGWFDT
33	1D05—重链可变区	1D05的V_H的氨基酸序列（来自生殖系的突变以粗体字母显示）	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ**V**PGKGLEWVSGISW**I** **RTGI**GYADSVKGR**FTIF**RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGG WFDTWGQGTLVTVSS
34	1D05—重链可变区	1D05的V_H的核酸序列	AAGCTTGCCGCCACCATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGATTTTCCTTTTGGCTATT TTAAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGT GCAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGA TGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGTTCCAGGGAAGGGCCTGGAATGGG TCTCAGGCATTAGTTGGATTCGTACTGGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGG GCCGATTCACCATTTTCAGAGACAACGCCAAGAATTCCCTGTATCTGCAAATGAA CAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAAGATATGAAGGG TTCGGGGACTTATGGGGGGTGGTTCGACACCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA CCGTCTCCTCAGCCAAAACAACAGCCCCATCGGTCTATCCACTGGCCCCTGC
35	1D05—完整重链序列	1D05重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWI RTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGW FDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK
36	1D05—完整重链序列	1D05重链的核酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAGATCCCT GAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGCTATGCACTG GGTGCGACAGGTGCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGGCATCTCTTGGA TCCGGACCGGCATCGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTTCC GGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGG ACACCGCCCTGTACTACTGCGCCAAGGACATGAAGGGCTCCGGCACCTACGGCG GATGGTTCGATACTTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCTGCCAGCA

[2135]

37	1D05 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的1D05的CDRL1的氨基酸序列	QSISSY
38	1D05 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的1D05的CDRL2的氨基酸序列	VAS
39	1D05 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的1D05的CDRL3的氨基酸序列	QQSYSTPIT
40	1D05 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的1D05的CDRL1的氨基酸序列	RASQSISSYLN
41	1D05 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的1D05的CDRL2的氨基酸序列	VASSLQS
42	1D05 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的1D05的CDRL3的氨基酸序列	QQSYSTPIT
43	1D05—轻链可变区	1D05的V_L的氨基酸序列（来自生殖系的突变以粗体字母显示）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY**V**ASSLQS GVPS**R**FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK
44	1D05—轻链可变区	1D05的V_L的核酸序列	AAAGCTTGCCGCCACCATGAGGCTCCCTGCTCAGCTTCTGGGGCTCCTGCTACT CTGGCTCCGAGGTGCCAGATGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT

[2136]

			GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCAT TAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCT GATCTATGTTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGATCACCTTCGGCCAAGGG ACACGTCTGGAGATCAAACGTACGGATGCTGCACCAACT
45	1D05—完整轻链序列	1D05轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
46	1D05—完整轻链序列	1D05轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGA GTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCTCCTCCTACCTGAACTGGTATC AGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCTCTCTGC AGTCCGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCC TGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGT CCTACTCCACCCCTATCACCTTCGGCCAGGGCACCCGGCTGGAAATCAAACGTA CGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGT CCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCG TGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCC TGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACC AGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACGGGGGCGAGTGT
47	突变1D05—HC突变体1	具有用IgG1禁用（LAGA）恒定区突显的生殖系构架区中V到A反向突变的1D05重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ**A**PGKGLEWVSGISWI RTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGW FDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPE**LAGA**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK
48	突变1D05-HC突变体2	具有用IgG1禁用（LAGA）恒定区突显的生殖系构架区中F到S反向突变的1D05重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWI RTGIGYADSVKGRFTI**S**RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGW FDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPE**LAGA**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP

[2137]

			SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK
49		具有突显生殖系恒定区中ELLG到-PVA反向突变的1D05重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWI RTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGW FDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAP- PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
50	突变1D05-LC突变体1	具有突显生殖系的CDRL2中V到A反向突变的的1D05 κ轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	突变1D05-LC突变体2	具有突显生殖系的构架中L到F反向突变的1D05 κ轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLFIYVASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	411B08 – CDRH1 (IMGT)	使用IMGT的411B08的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSSYW
53	411B08 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的411B08的CDRH2的氨基酸序列	IKEDGSEK
54	411B08 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的411B08的CDRH3的氨基酸序列	ARNRLYSDFLDN
55	411B08 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的411B08的CDRH1的氨基酸序列	SYWMS
56	411B08 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的411B08的CDRH2的氨基酸序列	NIKEDGSEKYYVDSVKG
57	411B08 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的411B08的CDRH3的氨基酸序列	NRLYSDFLDN
58	411B08—重链可变区	411B08的V_H的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKED GSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARNRLYSDFLDNW GQGTLVTVSS

[2138]

59	411B08—重链可变区	411B08的V_H的核酸序列
		GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAAGAAG ATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACAA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
60	411B08—完整重链序列	411B08重链的氨基酸序列
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKED GSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARNRLYSDFLDNW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
61	411B08—完整重链序列	411B08重链的核酸序列
		GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAAGAAG ATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACAA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCACCAAGGGCCCCTC TGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCT GGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTC TGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGG CCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAA GGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCC TGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGA

[2139]

			TATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGT GGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
62	411B08 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的411B08的CDRL1的氨基酸序列	QGVSSW
63	411B08 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的411B08的CDRL2的氨基酸序列	GAS
64	411B08 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的411B08的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT
65	411B08 – CDRL1 (Kabat)	A使用Kabat的411B08的CDRL1的氨基酸序列	RASQGVSSWLA
66	411B08 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的411B08的CDRL2的氨基酸序列	GASSLQS
67	411B08 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的411B08的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT
68	411B08—轻链可变区	411B08的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIK
69	411B08—轻链可变区	411B08的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
70	411B08—完整轻链序列	411B08轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
71	4411B08—完整轻链序列	411B08轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC GGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTC CGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAA

[2140]

			GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGT GACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCA GGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
72	411C04 – CDRH1 (IMGT)	使用IMGT的411C04的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSSYW
73	411C04 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的411C04的CDRH2的氨基酸序列	IKEDGSEK
74	411C04 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的411C04的CDRH3的氨基酸序列	ARVRLYSDFLDY
75	411C04 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的411C04的CDRH1的氨基酸序列	SYWMS
76	411C04 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的411C04的CDRH2的氨基酸序列	NIKEDGSEKYYVDSLKG
77	411C04 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的411C04的CDRH3的氨基酸序列	VRLYSDFLDY
78	411C04—重链可变区	411C04的V_H的氨基酸序列	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKED GSEKYYVDSLKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARVRLYSDFLDYWG QGTLVTVSS
79	411C04—重链可变区	411C04的V_H的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGACTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGAAG ATGGAAGTGAGAAATACTATGTAGACTCTTTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAGTTCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
80	411C04—完整重链序列	411C04重链的氨基酸序列	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKED GSEKYYVDSLKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARVRLYSDFLDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK

[2141]

81	411C04—完整重链序列	411C04重链的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAAGAAG ATGGAAGTGAGAAATACTATGTAGACTCTTTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAGTTCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCACCAAGGGCCCCTC TGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCT GGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTC TGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGG CCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAA GGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCC TGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGA TATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGT GGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
82	411C04 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的411C04的CDRL1的氨基酸序列	QGVSSW
83	411C04 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的411C04的CDRL2的氨基酸序列	GAS
84	411C04 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的411C04的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT
85	411C04 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的411C04的CDRL1的氨基酸序列	RASQGVSSWLA
86	411C04 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的411C04的CDRL2的氨基酸序列	GASSLQS
87	411C04 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的411C04的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT

[2142]

88	411C04—轻链可变区	411C04的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFILSISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIK
89	411C04—轻链可变区	411C04的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCCTCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATT CTCAGCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
90	411C04—完整轻链序列	411C04轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFILSISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
91	411C04—完整轻链序列	411C04轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCCTCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATT CTCAGCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC GGTGGCCGCTCCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTC CGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGT GACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCA GGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
92	411D07 – CDRH1 (IMGT)	使用IMGT的411D07的CDRH1的氨基酸序列	GGSITSSDW
93	411D07 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的411D07的CDRH2的氨基酸序列	IFHSGRT
94	411D07 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的411D07的CDRH3的氨基酸序列	ARDGSGSY
95	411D07 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的411D07的CDRH1的氨基酸序列	SSDWWN
96	411D07 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的411D07的CDRH2的氨基酸序列	EIFHSGRTNYNPSLKS
97	411D07 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的411D07的CDRH3的氨基酸序列	DGSGSY

[2143]

98	411D07—重链可变区	411D07的V_H的氨基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCIVSGGSIISSDWWNWVRQPPGKGLEWIGEIFHS GRTNYNPSLKSRVTISIDKSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARDGSGSYWGQGTLV TVSS
99	411D07—重链可变区	411D07的V_H的核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGCATTGTCTCTGGTGGCTCCATCATCAGTAGTGACTGGTGGAA TTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGAAATCTTTC ATAGTGGGAGGACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAA TAGACAAGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
100	411D07—完整重链序列	411D07重链的氨基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCIVSGGSIISSDWWNWVRQPPGKGLEWIGEIFHS GRTNYNPSLKSRVTISIDKSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARDGSGSYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
101	411D07—完整重链序列	411D07重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGCATTGTCTCTGGTGGCTCCATCATCAGTAGTGACTGGTGGAA TTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGAAATCTTTC ATAGTGGGAGGACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAA TAGACAAGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCACCAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCT CTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTC GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTG ACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCC CTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCC AAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTG GGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC TCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCT GAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCC

[2144]

			CGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAAC CAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTG GAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCC CGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
102	411D07 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的411D07的CDRL1的氨基酸序列	QSVLYSSNNKNY
103	411D07 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的411D07的CDRL2的氨基酸序列	WAS
104	411D07 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的411D07的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSNRS
105	411D07 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的411D07的CDRL1的氨基酸序列	KSSQSVLYSSNNKNYLA
106	411D07 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的411D07的CDRL2的氨基酸序列	WASTRES
107	411D07 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的411D07的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSNRS
108	411D07—轻链可变区	411D07的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKSGQPPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQTEDVAVYYCQQYYSNRSFGQGTKLEIK
109	411D07—轻链可变区	411D07的V_L的核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGA ATTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAATCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGT CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGACTGAAGATGTGGCAG TTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTAATCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAAC
110	411D07—完整轻链序列	411D07轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKSGQPPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQTEDVAVYYCQQYYSNRSFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	411D07—完整轻链序列	411D07轻链的核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGA ATTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAATCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGT CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGACTGAAGATGTGGCAG

[2145]

			TTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTAATCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGA CGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTA CCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCA ACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGT CCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGG GCGAGTGT
112	385F01 – CDRH1 (IMGT)	使用IMGT的385F01的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSSYW
113	385F01 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的385F01的CDRH2的氨基酸序列	IKEDGSEK
114	385F01 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的385F01的CDRH3的氨基酸序列	ARNRLYSDFLDN
115	385F01 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的385F01的CDRH1的氨基酸序列	SYWMS
116	385F01 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的385F01的CDRH2的氨基酸序列	NIKEDGSEKYYVDSVKG
117	385F01 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的385F01的CDRH3的氨基酸序列	NRLYSDFLDN
118	385F01—重链可变区	385F01的V_H的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKED GSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARNRLYSDFLDNW GQGTLVTVSS
119	385F01—重链可变区	385F01的V_H的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAAGAAG ATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACAA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
120	385F01—完整重链序列	385F01重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKED GSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARNRLYSDFLDNW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP

[2146]

			IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
121	385F01—完整重链序列	385F01重链的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAAGAAG ATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACAA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCACCAAGGGCCCCTC TGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCT GGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTC TGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGG CCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAA GGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCC TGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCA CGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTC CGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGA TATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGT GGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
122	385F01 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的385F01的CDRL1的氨基酸序列	QGVSSW
123	385F01 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的385F01的CDRL2的氨基酸序列	GAS
124	385F01 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的385F01的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT
125	385F01 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的385F01的CDRL1的氨基酸序列	RASQGVSSWLA

[2147]

126	385F01 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的385F01的CDRL2的氨基酸序列	GASSLQS
127	385F01 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的385F01的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT
128	385F01—轻链可变区	385F01的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIK
129	385F01—轻链可变区	385F01的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
130	385F01—完整轻链序列	385F01轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
131	385F01—完整轻链序列	385F01轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC GGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTC CGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGT GACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCA GGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
132	413D08 – CDRH1 (IMGT)	使用IMGT的413D08的CDRH1的氨基酸序列	GFTFRIYG
133	413D08 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的413D08的CDRH2的氨基酸序列	IWYDGSNK
134	413D08 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的413D08的CDRH3的氨基酸序列	ARDMDYFGMDV
135	413D08 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的413D08的CDRH1的氨基酸序列	IYGMH

[2148]

136	413D08 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的413D08的CDRH2的氨基酸序列	VIWYDGSNKYYADSVKG
137	413D08 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的413D08的CDRH3的氨基酸序列	DMDYFGMDV
138	413D08—重链可变区	413D08的V_H的氨基酸序列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRIYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSDNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDMDYFGMDVW GQGTTVTVSS
139	413D08—重链可变区	413D08的V_H的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCCGTATTTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGGAAGTAATAAATACTATGCTGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATTCCGACAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATATGGACTACTTCGGTATGGACGTCT GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG
140	413D08—完整重链序列	413D08重链的氨基酸序列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRIYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSDNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDMDYFGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
141	413D08—完整重链序列	413D08重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCCGTATTTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGGAAGTAATAAATACTATGCTGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATTCCGACAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATATGGACTACTTCGGTATGGACGTCT GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTCCACCAAGGGCCCATCTG TGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGG GCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTG GCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCC TGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGG TGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGA ACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCT

[2149]

			GATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGA GGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGT GCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGT GTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGG CCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCC CCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGA CAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGC CCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
142	413D08 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的413D08的CDRL1的氨基酸序列	QGIRND
143	413D08 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的413D08的CDRL2的氨基酸序列	AAS
144	413D08 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的413D08的CDRL3的氨基酸序列	LQHNSYPRT
145	413D08 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的413D08的CDRL1的氨基酸序列	RASQGIRNDLG
146	413D08 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的413D08的CDRL2的氨基酸序列	AASSLQS
147	413D08 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的413D08的CDRL3的氨基酸序列	LQHNSYPRT
148	413D08—轻链可变区	413D08的V_L的氨基酸序列	DLQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIK
149	413D08—轻链可变区	413D08的V_L的核酸序列	GACCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGC ATAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC
150	413D08—完整轻链序列	413D08轻链的氨基酸序列	DLQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[2150]

151	413D08—完整轻链序列	413D08轻链的核酸序列	GACCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGC ATAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTA CGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGT CCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCG TGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCC TGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACC AGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
152	386H03 – CDRH1 (IMGT)	使用IMGT的386H03的CDRH1的氨基酸序列	GGSISSSDW
153	386H03 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的386H03的CDRH2的氨基	IFHSGNT
154	386H03 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的386H03的CDRH3的氨基酸序列	VRDGSGSY
155	386H03 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的386H03的CDRH1的氨基酸序列	SSDWWS
156	386H03 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的386H03的CDRH2的氨基酸序列	EIFHSGNTNYNPSLKS
157	386H03 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的386H03的CDRH3的氨基酸序列	DGSGSY
158	386H03—重链可变区	386H03的V_H的氨基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSDWWSWVRQPPGKGLEWIGEIFHS GNTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQISLRLNSVTAADTAVYYCVRDGSGSYWGQGTL VTVSS
159	386H03—重链可变区	386H03的V_H的核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTGGTGGAG TTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTTTC ATAGTGGGAACACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGT AGACAAGTCCAAGAACCAGATCTCCCTGAGGCTGAACTCTGTGACCGCCGCGGA CACGGCCGTGTATTACTGTGTGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
160	386H03—完整重链序列	386H03重链的氨基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSDWWSWVRQPPGKGLEWIGEIFHS GNTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQISLRLNSVTAADTAVYYCVRDGSGSYWGQGTL

[2151]

			VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
161	386H03—完整重链序列	386H03重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCT GTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTGGTGGAG TTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTTTC ATAGTGGGAACACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGT AGACAAGTCCAAGAACCAGATCTCCCTGAGGCTGAACTCTGTGACCGCCGCGGA CACGGCCGTGTATTACTGTGTGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTC TGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCG TGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGA CCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCC TGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCA AGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGG GCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCT CCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCT GAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCC CGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAAC CAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTG GAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCC CGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
162	386H03 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的386H03的CDRL1的氨基酸序列	QSVLYSSNNKNY
163	386H03 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的386H03的CDRL2的氨基酸序列	WAS
164	386H03 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的386H03的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSTRS

[2152]

165	386H03 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的386H03的CDRL1的氨基酸序列	KSSQSVLYSSNNKNYLA
166	386H03 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的386H03的CDRL2的氨基酸序列	WASTRES
167	386H03 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的386H03的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSTRS
168	386H03—轻链可变区	386H03的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTRSFGQGTKLEIK
169	386H03—轻链可变区	386H03的V_L的核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACACAATAAGA ACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAACTGCTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGT CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAG TTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAAC
170	386H03—完整轻链序列	386H03轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTRSFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
171	386H03—完整轻链序列	386H03轻链的核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACACAATAAGA ACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAACTGCTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGT CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAG TTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGA CGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTA CCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCA ACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGT CCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGG GCGAGTGT
172	389A03 – CDRH1 (IMGT)	使用IMGT的389A03的CDRH1的氨基酸序列	GGSISSSSYY
173	389A03 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的389A03的CDRH2的氨基酸序列	IYSTGYT

[2153]

174	389A03 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的389A03的CDRH3的氨基酸序列	AISTAAGPEYFHR
175	389A03 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的389A03的CDRH1的氨基酸序列	SSSYYCG
176	389A03 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的389A03的CDRH2的氨基酸序列	SIYSTGYTYYNPSLKS
177	389A03 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的389A03的CDRH3的氨基酸序列	STAAGPEYFHR
178	389A03—重链可变区	389A03的V_H的氨基酸序列	QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYCGWIRQPPGKGLDWIGSIYSTGYT YYNPSLKSRVTISIDTSKNQFSCLILTSVTAADTAVYYCAISTAAGPEYFHRWGQGT LVTVSS
179	389A03—重链可变区	389A03的V_H的核酸序列	CAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTTATTACTGCGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCTGGGAAGGGGCTGGACTGGATTGGGAGTATCTATTCTACT GGGTACACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTCCATAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCATGCCTGATACTGACCTCTGTGACCGCCGCAGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGATAAGTACAGCAGCTGGCCCTGAATACTTCCATC GCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
180	389A03—完整重链序列	389A03重链的氨基酸序列	QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYCGWIRQPPGKGLDWIGSIYSTGYT YYNPSLKSRVTISIDTSKNQFSCLILTSVTAADTAVYYCAISTAAGPEYFHRWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
181	389A03—完整重链序列	389A03重链的核酸序列	CAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTTATTACTGCGGCTGG ATCCGCCAGCCCCCTGGGAAGGGGCTGGACTGGATTGGGAGTATCTATTCTACT GGGTACACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTCCATAGACA CGTCCAAGAACCAGTTCTCATGCCTGATACTGACCTCTGTGACCGCCGCAGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGATAAGTACAGCAGCTGGCCCTGAATACTTCCATC GCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCACCAAGGGCCCCT CTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTC TGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACT CTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCG

[2154]

			GCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCC CTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCC ACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCA AGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGC TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCA CCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAG TGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
182	389A03 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的389A03的CDRL1的氨基酸序列	QSVLYSSNSKNF
183	389A03 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的389A03的CDRL2的氨基酸序列	WAS
184	389A03 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的389A03的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSTPRT
185	389A03 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的389A03的CDRL1的氨基酸序列	KSSQSVLYSSNSKNFLA
186	389A03 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的389A03的CDRL2的氨基酸序列	WASTRGS
187	389A03 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的389A03的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSTPRT
188	389A03—轻链可变区	389A03的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNSKNFLAWYQQKPGQPPKLFIYW ASTRGSGVPDRISGSGSGTDFNLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEI K
189	389A03—轻链可变区	389A03的V_L的核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAGTAAGA ACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAGCCTCCTAAGCTGTTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGGATCCGGGGTCCCTGACCGAATCAGTGGCAGCGGGT CTGGGACAGATTTCAATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAG

[2155]

				TTTATTACTGTCAACAATATTATAGTACTCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAGATCAAAC
190			389A03轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNSKNFLAWYQQKPGQPPKLFIYW ASTRGSGVPDRISGSGSGTDFNLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
191	389A03—完整轻链序列		389A03轻链的核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAGTAAGA ACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAGCCTCCTAAGCTGTTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGGATCCGGGGTCCCTGACCGAATCAGTGGCAGCGGGT CTGGGACAGATTTCAATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAG TTTATTACTGTCAACAATATTATAGTACTCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTC CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTT CTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCG GCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCC TGTCCTCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACC GGGGCGAGTGT
192	人类IgG4重链恒定区#1	IGHG4*01 & IGHG4*04	重链恒定区核苷酸序列	gcttccaccaagggcccatcgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac cagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccg tgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggg accatcagtcttcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtg cgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggttcagttcaactggtacgtggatggcgtgagg tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca ccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccgt cctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccc catcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccccagcg acatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg gactccgacggctccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaat gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctg ggtaaa

[2156]

193			重链恒定区氨基酸序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
194	人类IgG4重链恒定区#2	IGHG4*02	重链恒定区核苷酸序列	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac cagcggcgtgcacaccttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccg tgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggg accatcagtcttcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtg cgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggagg tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca ccgtcgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccg tcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgccc ccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgct ggactccgacggctccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggga atgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctct gggtaaa
195			重链恒定区氨基酸序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
196	人类IgG4重链恒定区#3	IGHG4*03	重链恒定区核苷酸序列	gcttccaccaagggcccatcgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac cagcggcgtgcacaccttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccg tgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggg accatcagtcttcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtg cgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggagg tgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctca ccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccgt cctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccc

[2157]

	197			重链恒定区氨基酸序列	catcccaggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccagcg acatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg gactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctctg ggtaaa ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
	198	IgG4重链恒定区 -IgG4-PE	IGHG4-PE	重链恒定区核苷酸序列-合成形式A	gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgcg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac cagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccg tgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccaccatgcccagcacctgaatttgaggggg gaccatcagtcttcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgt gcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggag gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctccc gtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaccacaggtgtacaccctgc ccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccca gcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt gctggactccgacggatccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggg gaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtc tctgggtaaa ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEF **E**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
	199	IgG4重链恒定区 -IgG4-PE		重链恒定区氨基酸序列-由合成形式A、B和C编码（不同于野生型序列的两个残基以粗体辨识）	
	200	IgG4重链恒定区 -IgG4-PE		重链恒定区核苷酸序列-合成形式B	Gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgcg cctcggctgtctggtgaaagactacttccccgaaccgtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacct ccggcgtgcacacatttcccggctgctcagagcagcggactgtatagcctgagcagcgtggtgaccgt gcccagctccagcctcggcaccaaaacctacacctgcaacgtggaccacaagcccctccaacaccaaggt ggacaagcgggtggagagcaagtacggcccccctgcccctcttgtcctgccctgagttcgagggagg

[2158]

				accctccgtgttcctgttcccccaaacccaaggacaccctgatgatctcccggacacccgaggtgacct gtgtggtcgtggacgtcagccaggaggaccccgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggag gtgcacaatgccaaaaccaagcccgggaggagcagttcaattccactacaggtggtgagcgtgct gaccgtcctgcatcaggattggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaggactgc ccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggctaagggccagccgaggggagcccaggtgtatacctg cctccctagccaggaagagatgaccaagaaccaagtgtcctgacctgcctggtgaaggattctaccct ccgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagcccgagaacaactacaaaacaccctcccgtg ctcgatagcgacggcagcttctttctctacagccggctgacagtggacaagagcaggtggcaggaggc aacgtgttctcctgttccgtgatgcacgaggccctgcacaatcactacacccagaagagcctctccctgtcc ctgggcaag
201	IgG4重链恒定区 -IgG4-PE		重链恒定区核苷酸序列-合成形式C	gccagcaccaagggcccttccgtgttccccctggcccctgcagcaggagcacctccgaatccacagctg ccctgggctgtctggtgaaggactactttccgagcccgtgaccgtggagctggaacagcggcgctctgac atccggcgtccacacctttccctgccgtcctgcagtcctccggcctctactccctgtcctccgtggtgaccgtg cctagctcctccctcggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacacaaaccctccaacaccaaggtgg acaaacgggtcgagagcaagtacggccctccctcccctgccctcctttgtcctgccccgagttcgaaggcgggacc cagcgtgttcctgttccctccctaagcccaaggacaccctcatgatcagccggacacccgaggtgacctgc gtggtggtggatgtgagccaggaggaccctgaggttcaagttcaactggtatgtggatggcgtggaggtg cacaacgccaagacaaagcccccgggaagagcagttcaactccacctacagggtggtcagcgtgctgac cgtgctgcatcaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctgcccca gcagcatcgagaaaaccatctccaaggctaaagggcagccccgaggaacctcaggtgtacaccctgcctc ccagccaggaggagatgaccaagaaccaggtgagcctgacctgcctggtgaaggattctaccctccg acatcgccgtggagtgggagtccaacgggcagcccgagaacaattataagaccacccctcccgtcctg acagcgacggatcctttctttctgtactccaggctgaccgtggataagtccaggtggcaggaaggcaacgt gttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaatcactacacccagaagtccctgagcctgtccctgg gaaag
202	IgG4重链恒定区-未活化		重链恒定区核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagggccg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac cagcggcgtgcacaccttccggctgtcctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtggtgaccg tgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccaccatgcccagcacctgagttcgaggggg gaccatcagtcttcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgt gcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggttcagttcaactggtacgtggatggcgtggag gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctccc gtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgc ccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccca gcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt

[2159]

203			重链恒定区氨基酸序列（以粗体显示的来自人类WT IgG4突变体未活化）	gctggactccgacggatccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggg gaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtc tctgggtaaa ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPP **VA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
204	禁用人类IgG4重链恒定区	禁用IGHG1	重链恒定区核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcgg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac cagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccg tgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaac tcgcgggggcaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtgg tcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaaca aagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg tacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggct tctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccac gcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc agcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcct ctccctgtctccgggtaaa
205			重链恒定区氨基酸序列（不同于野生型序列的两个残基以粗体辨识）	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEL**AGA**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
206	人类Cκ恒定区	IGKC*01	Cκ轻链恒定区核苷酸序列	cgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccacctccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctg cagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctcca ccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccacgggc ctgtctagcccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
207			Cκ轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[2160]

208	人类Cκ恒定区	IGKC*02	Cκ轻链恒定区核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctg ttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcca atcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagc accctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcaggg cctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
209			Cκ轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQESKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAGEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
210	人类Cκ恒定区	IGKC*03	Cκ轻链恒定区核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatctttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctg ttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcca atcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagc accctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcaggg cctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
211			Cκ轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQRKVDNALQSGNSQESV TEQESKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
212	人类Cκ恒定区	IGKC*04	Cκ轻链恒定区核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatctttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctg ttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcca atcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagcaaggacagcacctacagcctcagcagc accctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcaggg cctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
213			Cκ轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
214	人类Cκ恒定区	IGKC*05	Cκ轻链恒定区核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatctttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctg ttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcca atcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagcaaggacagcacctacagcctcagcaac accctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcaggg cctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgc
215			Cκ轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSNTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
216	人类Cλ恒定区	IGLC1*01	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	cccaaggccaaccccacggtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagccaacaaggccacac tagtgtgtctgatcagtgacttctaccgggagctgtgacagtggcttggaaggcagatggcagccccgt caaggcgggagtggagacgaccaaaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagcta cctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggga gcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca
217			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	PKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[2161]

218	人类Cλ恒定区	IGLC1*02	Cλ轻链恒定区核苷酸序列-形式A	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagcccccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacagagcaacacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttca
219			Cλ轻链恒定区氨基酸序列-由形式A或B编码	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
220			Cλ轻链恒定区核苷酸序列-形式B	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagcccccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacagagcaacacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttca
221	人类Cλ恒定区	IGLC2*01	Cλ轻链恒定区核苷酸-形式A	ggccagcctaaggccgctccttctgtgaccctgttcccccatcctccgaggaactgcaggctaacaaggccaccctcgtgtgcctgatcagcgacttctacctggtgccgtgaccgtggcctggaaggctgatagctcttcctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccttccaagcagtccaacaacaaatacgccgcctcctcctacctgtccctgaccctgagcagtggaagtcccaccggtcctacagctgccaagtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtggctcctaccgagtgctcc
222			Cλ轻链恒定区核苷酸序列-形式B	ggccagcctaaagctgccccagcgtcaccctgtttcctcccctccagcgaggagctccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctgatctccgacttctatccgggcgctgtgaccgtggcttggaaagccgatctccagcctgtcaaagccggcgtggaggaccaccacacccctccaagcagtccaacaacaagtacgccgcctccagctatctctcctgaccctgagcagtggaagtcccaccggtcctactcctgtcaggtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtgcctctgttcctcccctccagcgaggagctccaggccaacaaggGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
223			Cλ轻链恒定区氨基酸序列-由形式A或B编码	
224	人类Cλ恒定区	IGLC2*02 & IGLC2*03	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagcccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaaagcaacacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaaagacagtggccctacagaatgttca
225			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
226	人类Cλ恒定区	IGLC3*01	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	cccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagttgcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggggtggagaccaccacacccctccaaacaaagcaacacaagtacgcggccagcagctacc

[2162]

				tgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagc accgtggagaagacagttgcccctacggaatgttca	
227			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	
228	人类Cλ恒定区	IGLC3*02	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccacccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggc cacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggccagtgacagttgcctggaaggcagatagcagc cccgtcaaggcgggggtggagaccaccacacccttccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagca gctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaag ggaagcaccgtggagaaagacagtggcccctacggaatgttca	
229			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGPVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	
230	人类Cλ恒定区	IGLC3*03	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccacccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggc cacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcag cccccgtcaaggcgggagtggagaccacccacacccttccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagc agctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaa gggagcaccgtggagaaagacagtggcccctacagaatgttca	
231			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	
232	人类Cλ恒定区	IGLC3*04	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggc cacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcag cccccgtcaaggcgggagtggagaccacccacacccttccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagc agctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaa gggagcaccgtggagaaagacagtggcccctacagaatgttca	
233			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	
234	人类Cλ恒定区	IGLC6*01	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggc cacactggtgtgcctgatcagtgacttctacccgggagctgtgaaagtggcctggaaggcagatggcag ccccgtcaacacgggagtggagaccaccacacccttccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagc agctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaa gggagcaccgtggagaaagacagtggcccctgcagaatgttca	
235			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVKVAWKADGSPVNTGVETT TPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAECS	
236	人类Cλ恒定区	IGLC7*01 &	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccacccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggc cacactggtgtgtctcgtaagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatggcag ccccgtcaaggtgggagtggagaccacccaaacccctccaaacaaagcaacaacaagtatgcggccagc	

[2163]

		IGLC7*02		agctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccgggtcacgcatga agggagcaccgtggagaagacagtggcccctgcagaatgctct
237			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGAVTVAWKADGSPVKVGVETT KPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS
238	413G05 – CDRH1 (IMGT)		使用IMGT的413G05的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSDYY
239	413G05 – CDRH2 (IMGT)		使用IMGT的413G05的CDRH2的氨基酸序列	ISTSGSTI
240	413G05 – CDRH3 (IMGT)		使用IMGT的413G05的CDRH3的氨基酸序列	ARGITGTNFYHYGLGV
241	413G05 – CDRH1 (Kabat)		使用Kabat的413G05的CDRH1的氨基酸序列	DYYMS
242	413G05 – CDRH2 (Kabat)		使用Kabat的413G05的CDRH2的氨基酸序列	YISTSGSTIYYADSVKG
243	413G05 – CDRH3 (Kabat)		使用Kabat的413G05的CDRH3的氨基酸序列	GITGTNFYHYGLGV
244	413G05—重链可变区		413G05的V_H的氨基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQVPGKGLEWVSYISTSG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDAAVYHCARGITGTNFYHYGLG VWGQGTTVTVSS
245	413G05—重链可变区		413G05的V_H的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTACTAG TGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG GGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CGCGGCCGTGTATCACTGTGCGAGAGGTATAACTGGAACTAACTTCTACCACTA CGGTTTGGGCGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG
246	413G05—完整重链序列		413G05重链的氨基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQVPGKGLEWVSYISTSG STIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDAAVYHCARGITGTNFYHYGLG VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

[2164]

247	413G05—完整重链序列	413G05重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTACTAG TGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG GGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CGCGGCCGTGTATCACTGTGCGAGAGGTATAACTGGAACTAACTTCTACCACTA CGGTTTGGGCGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCAC CAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGG AACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGT GTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCT GCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTC TCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAG GTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCT TGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGA GTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCAT CTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAG CAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTT CTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGC AAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGC CCCGGCAAG
248	413G05 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的413G05的CDRL1的氨基酸序列	QGINSW
249	413G05 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的413G05的CDRL2的氨基酸序列	AAS
250	413G05 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的413G05的CDRL3的氨基酸序列	QQVNSFPLT
251	413G05 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的413G05的CDRL1的氨基酸序列	RASQGINSWLA
252	413G05 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的413G05的CDRL2的氨基酸序列	AASTLQS

[2165]

253	413G05 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的413G05的CDRL3的氨基酸序列	QQVNSFPLT
254	413G05—轻链可变区	413G05的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGINSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQS GVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNSFPLTFGGGTKVEIK
255	413G05—轻链可变区	413G05的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAACAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCTGGGGCAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG TTAACAGTTTCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
256	413G05—完整轻链序列	413G05轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGINSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQS GVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNSFPLTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
257	413G05—完整轻链序列	413G05轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAACAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCTGGGGCAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG TTAACAGTTTCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTA CGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGT CCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCG TGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCC TGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACC AGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
258	413F09 – CDRH1 (IMGT)	使用IMGT的413F09的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSYYA
259	413F09 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的413F09的CDRH2的氨基酸序列	ISGGGGNT
260	413F09 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的413F09的CDRH3的氨基酸序列	AKDRMKQLVRAYYFDY
261	413F09 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的413F09的CDRH1的氨基酸序列	YYAMS
262	413F09 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的413F09的CDRH2的氨基酸序列	TISGGGGNTHYADSVKG

[2166]

263	413F09 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的413F09的CDRH3的氨基酸序列	DRMKQLVRAYYFDY
264	413F09—重链可变区	413F09的V_H的氨基酸序列	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYAMSWVRQAPGKGLDWVSTISGGG GNTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAKDRMKQLVRAYYF DYWGQGTLVTVSS
265	413F09—重链可变区	413F09的V_H的核酸序列	GAGGTGCCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGCTACTATGCCATGAGCTG GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGACTGGGTCTCAACTATTAGTGGTG GTGGTGGTAACACACACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACTATATCCA GAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGCCGAAG ACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAAGGATCGGATGAAACAGCTCGTCCGGGCCT ACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
266	413F09—完整重链序列	413F09重链的氨基酸序列	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYAMSWVRQAPGKGLDWVSTISGGG GNTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAKDRMKQLVRAYYF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
267	413F09—完整重链序列	413F09重链的核酸序列	GAGGTGCCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGCTACTATGCCATGAGCTG GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGACTGGGTCTCAACTATTAGTGGTG GTGGTGGTAACACACACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACTATATCCA GAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGCCGAAG ACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAAGGATCGGATGAAACAGCTCGTCCGGGCCT ACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCA CCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCG GAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCG TGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGC TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCT CTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAA GGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCC TTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGT GGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT

[2167]

			GGAAGTGCACAACGCCAAGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCA TCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTA GCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCT TCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAG CAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTC CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAG CCCCGGCAAG
268	413F09 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的413F09的CDRL1的氨基酸序列	QDISTY
269	413F09 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的413F09的CDRL2的氨基酸序列	GTS
270	413F09 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的413F09的CDRL3的氨基酸序列	QQLHTDPIT
271	413F09 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的413F09的CDRL1的氨基酸序列	WASQDISTYLG
272	413F09 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的413F09的CDRL2的氨基酸序列	GTSSLQS
273	413F09 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的413F09的CDRL3的氨基酸序列	QQLHTDPIT
274	413F09—轻链可变区	413F09的V_L的氨基酸序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCWASQDISTYLGWYQQKPGKAPKLLIYGTSSLQS GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLHTDPITFGQGTRLEIK
275	413F09—轻链可变区	413F09的V_L的核酸序列	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCTGGGCCAGTCAGGACATTAGCACTTATTTAGGCTGGTAT CAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGC TTCATACTGACCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAAC
276	413F09—完整轻链序列	413F09轻链的氨基酸序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCWASQDISTYLGWYQQKPGKAPKLLIYGTSSLQS GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLHTDPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
277	413F09—完整轻链序列	413F09轻链的核酸序列	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCTGGGCCAGTCAGGACATTAGCACTTATTTAGGCTGGTAT

[2168]

278	414B06 – CDRH1 (IMGT)	使用IMGT的414B06的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSSYW
279	414B06 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的414B06的CDRH2的氨基酸序列	IKQDGSEK
280	414B06 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的414B06的CDRH3的氨基酸序列	ARVRQWSDYSDY
281	414B06 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的414B06的CDRH1的氨基酸序列	SYWMN
282	414B06 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的414B06的CDRH2的氨基酸序列	NIKQDGSEKYYVDSVKG
283	414B06 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的414B06的CDRH3的氨基酸序列	VRQWSDYSDY
284	414B06—重链可变区	414B06的V_H的氨基酸序列	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVANIKQD GSEKYYVDSVKGRFTVSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRQWSDYSDY WGQGTPVTVSS
285	414B06—重链可变区	414B06的V_H的核酸序列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAAG ATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGCTTCACCGTCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGTTCGACAATGGTCCGACTACTCTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCCGGTCACCGTCTCCTCAG
286	414B06—完整重链序列	414B06重链的氨基酸序列	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVANIKQD GSEKYYVDSVKGRFTVSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRQWSDYSDY WGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS

[2169]

			CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
287	414B06—完整重链序列	414B06重链的核酸序列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAAG ATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGCTTCACCGTCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGTTCGACAATGGTCCGACTACTCTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCCGGTCACCGTCTCCTCAGCCACCAAGGGCCCCT CTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTC TGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACT CTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCG GCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCC CTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCC ACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCA AGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGC TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCA CCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAG TGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
288	414B06 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的414B06的CDRL1的氨基酸序列	QGISSW
289	414B06 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的414B06的CDRL2的氨基酸序列	AAS
290	414B06 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的414B06的CDRL3的氨基酸序列	QQANSFPFT

[2170]

291	414B06 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的414B06的CDRL1的氨基酸序列	RASQGISSWLA
292	414B06 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的414B06的CDRL2的氨基酸序列	AASSLQS
293	414B06 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的414B06的CDRL3的氨基酸序列	QQANSFPFT
294	414B06—轻链可变区	414B06的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGTKVDIK
295	414B06—轻链可变区	414B06的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTTTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
296	414B06—完整轻链序列	414B06轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
297	414B06—完整轻链序列	414B06轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTTTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC GGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTC CGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGT GACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCT GTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCA GGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
298	突变1D05-LC突变体3	在突显的CDRL2中具有V到Y突变的1D05 κ轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY**Y**ASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
299	1D05-重链禁用IgG1 Fc	1D05的IgG1禁用变体的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWI RTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGW

[2171]

			FDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPE**LAGA**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
300	1D05-轻链IL-2融合物	融合到野生型人类IL-2序列的1D05轻链序列（IL-2氨基酸序列带下划线且待变化区以粗体显示）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**APTSSSTKKT** **QLQLEHLLLLD**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPL EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF CQSIISTLT
301	人类IL-2	Uniprot编号：P60568 人类IL-2的全长氨基酸序列（减去信号序列）	**APTSSSTKKTQLQLEHLLLD**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFCQSIISTLT
302	对照1D05免疫细胞因子HC C端融合物	在N端处融合到野生型人类IL2序列（对照）的重链1D05 IgG1变体	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWI RTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGW FDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPE**LAGA**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGKAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
303	IL-2 D5-9	IL-2 IC45（Del 5-9）N端IL-2序列	**APTSTQLQLELLLD**
304	IL-2 D1-9	IL-2 IC46（Del 1-9）N端IL-2序列	**TQLQLEHLLLD**
305	IL-2 D5-7	IL-2 IC64（Del 5-7）N端IL-2序列	**APTSKKTQLQLEHLLLD**

[2172]

306	IL-2 D1	IL-2 D1 N端IL-2序列	**PTSSSTKKTQLQLEHLLLD**
307	IL-2 D1-2	I IL-2 D1-2 N端IL-2序列	**TSSSTKKTQLQLEHLLLD**
308	IL-2 D1-3	IL-2 D1-3 N端IL-2序列	**SSSTKKTQLQLEHLLLD**
309	IL-2 D1-4	IL-2 D1-4 N端IL-2序列	**SSTKKTQLQLEHLLLD**
310	IL-2 D1-5	IL-2 D1-5 N端IL-2序列	**STKKTQLQLEHLLLD**
311	IL-2 D1-6	IL-2 D1-5 N端IL-2序列	**TKKTQLQLEHLLLD**
312	IL-2 D1-7	IL-2 D1-7 N端IL-2序列	**KKTQLQLEHLLLD**
313	IL-2 D1-8	IL-2 D1-8 N端IL-2序列	**KTQLQLEHLLLD**
314	IL-2 D9	IL-2 D9 N端IL-2序列	**APTSSSTKTQLQLEHLLLD**
315	IL-2 D9-8	IL-2 D9-8 N端IL-2序列	**APTSSSTTQLQLEHLLLD**
316	IL-2 D9-7	IL-2 D9-7 N端IL-2序列	**APTSSSTQLQLEHLLLD**
317	IL-2 D9-6	IL-2 D9-6 N端IL-2序列	**APTSSTQLQLEHLLLD**
318	IL-2 D9-4	IL-2 D9-4 N端IL-2序列	**APTTQLQLEHLLLD**
319	IL-2 D9-3	IL-2 D9-3 N端IL-2序列	**APTQLQLEHLLLD**
320	IL-2 D9-2	IL-2 D9-2 N端IL-2序列	**ATQLQLEHLLLD**
321	IL-2 D2-6	IL-2 D2-6 N端IL-2序列	**ATKKTQLQLEHLLLD**
322	IL-2 D3-7	IL-2 D3-7 N端IL-2序列	**APKKTQLQLEHLLLD**
323	IL-2 D4-8	IL-2 D4-8 N端IL-2序列	**APTKTQLQLEHLLLD**

[2173]

324	hIL-2的C端氨基酸序列	hIL-2的氨基酸21到133	LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKN FHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
325	小鼠PD-L1	Uniprot编号：Q9EP73（ECD以**粗体**突显，且细胞质结构域带下划线）	MRIFAGIIFTACCHLLRA**FTITAPKDLYVVEYGSNVTMECRFPVERELDLLAL VVYWEKEDEQVIQFVAGEEDLKPQHSNFRGRASLPKDQLLKGNAALQIT DVKLQDAGVYCCIISYGGADYKRITLKVNAPYRKINQRISVDPATSEHELICQAEGYPEAEVIWTNSDHQPVSGKRSVTTSRTEG ICQAEGYPEAEVIWTNSDHQPVSGKRSVTTSRTEGMLLNVTSSLRVNAT ANDVFYCTFWRSQPGQNHTAELIIPELPATHPPQNRT**HWVLLGSILLFLIVV STVLLFLRKQVRMLDVEKCGVEDTSSKNRNDTQFEET
326	小鼠PD-L1 ECD His	具有his标记的小鼠PD-L1胞外结构域	FTITAPKDLYVVEYGSNVTMECRFPVERELDLLALVVYWEKEDEQVIQFVAGEEDLK PQHSNFRGRASLPKDQLLKGNAALQITDVKLQDAGVYCCIISYGGADYKRITLKVN APYRKINQRISVDPATSEHELICQAEGYPEAEVIWTNSDHQPVSGKRSVTTSRTEG MLLNVTSSLRVNATANDVFYCTFWRSQPGQNHTAELIIPELPATHPPQNRT**HHHH HH**
327	人类IL-2Rα链	人类IL-2受体α链	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSW DNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPP WENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLIC TGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ VAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI
328	人类IL-2Rβ链	人类IL-2受体β链	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVS QASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPI SLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAAALGKDTIPWLGH LLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKW LSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTN QGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDA YCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLG PPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARL PLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV
329	人类IL-2Rγ链	人类IL-2受体共用γ链	LNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSS EPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQD PREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQY RTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSH PIHWGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLV TEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSP YWAPPCYTLKPET

[2174]

330	IL-7	人类IL-7氨基酸序列	DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGMFL FRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQPTKS
331	IL-15	人类IL-15氨基酸序列	LEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH GIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT AMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS
332	IL-21	人类IL-21氨基酸序列	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQL KSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFK SLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS
333	GM-CSF	人类GM-CSF氨基酸序列	APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARRLLNLSRDTAAEMNETVEVISEMFDLQEPTCLQ TRLELYKQGLRGSLTKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSCATQIITFESFKENLKDF LLVIPFDCWEPVQE
334	IFNα	人类IFN-α氨基酸序列	CDLPQNHGLLSRNTLVLLHQMRRISPFLCLKDRRDFRFPQEMVKGSQLQKAHVMS VLHEMLQQIFSLFHTERSSAAWNMTLLDQLHTELHQQLQHLETCLLQVVGEGESA GAISSPALTLRRYFQGIRVYLKEKKYSDCAWEVVRMEIMKSLFLSTNMQERLRSKD RDLGS
335	TNFα	人类TNF-α氨基酸序列的胞外部分	GPQREEFPRDLSLISPLAQAVRSSSRTPSDKPVAHVVANPQAEGQLQWLNRRANAL LANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNL LSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQV YFGIIAL
336	IL-12α	人类IL-12氨基酸序列的α链	RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQ VEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKT KIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
337	IL-12β	人类IL-12氨基酸序列的β链	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTI QVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEA KNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYE YSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPL KNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS
338	CXCL9	人类CXCL-9氨基酸序列	TPVVRKGRCSCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSCEKIEIIATLKNGVQTCLNPDSA DVKELIKKWEKQVSQKKKQKNGKKHQKKKVLKVRKSQRSRQKKTT
339	CXCL10	人类CXCL-10氨基酸序列	VPLSRTVRCTCISISNQPVNPRSLEKLEIIPASQFCPRVEIIATMKKKGEKRCLNPESK AIKNLLKAVSKERSKRSP
340	人类WT IgG1恒定区	IGHG1*01 &	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP

[2175]

	恒定区	IGHG1*02 & IGHG1*05 (IgG1)		APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
341			WT人类IgG1核酸序列	GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCCTTCCAGCAAGTCCACC TCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCT GTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCT GCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCT TCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCA ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCT GTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCC CCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCG TGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACT CCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAA AGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGC CCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGA AAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTG AGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCT GTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTC CCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
342	突变1D05-HC突变体2		在用IgG1禁用（LAGA）恒定区突显的生殖系构架区中具有V到A和F到S反向突变的1D05重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWI RTGIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGW FDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPELLAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK
343	416E01 – CDRH1 (IMGT)		使用IMGT的416E01的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSNYA

[2176]

344	416E01 – CDRH2 (IMGT)	使用IMGT的416E01的CDRH2的氨基酸序列	ISFSGGTT
345	416E01 – CDRH3 (IMGT)	使用IMGT的416E01的CDRH3的氨基酸序列	AKDEAPAGATFFDS
346	416E01 – CDRH1 (Kabat)	使用Kabat的416E01的CDRH1的氨基酸序列	NYAMS
347	416E01 – CDRH2 (Kabat)	使用Kabat的416E01的CDRH2的氨基酸序列	AISFSGGTTYYADSVKG
348	416E01 – CDRH3 (Kabat)	使用Kabat的416E01的CDRH3的氨基酸序列	DEAPAGATFFDS
349	416E01—重链可变区	416E01的VH的氨基酸序列（来自生殖系的突变以粗体字母显示）	EVQL**A**ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**N**YAMSWVRQ**T**PGKGLEWVSAIS**F**SG GTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL**H**M**N**SLRA**D**DTAVYYCAK**DEA**PA**GATF**FD **S**WGQGTLVTVSS
350	416E01—重链可变区	416E01的VH的核酸序列	GAAGTGCAACTGGCGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGAGTTG GGTCCGCCAGACTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTTTTAG TGGTGGTACTACATACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATTTGCACATGAACAGCCTGAGAGCCGATGA CACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATGAGGCACCAGCTGGCGCAACCTTCTT TGACTCCTGGGGCCAGGGAACGCTGGTCACCGTCTCCTCAG
351	416E01—完整重链序列	416E01重链的氨基酸序列	EVQLAESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQTPGKGLEWVSAISFSG GTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRADDTAVYYCAKDEAPAGATFFDS WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG K
352	416E01—完整重链序列	416E01重链的核酸序列	GAAGTGCAACTGGCGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGAGTTG GGTCCGCCAGACTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTTTTAG TGGTGGTACTACATACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATTTGCACATGAACAGCCTGAGAGCCGATGA CACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATGAGGCACCAGCTGGCGCAACCTTCTT

[2177]

			TGACTCCTGGGGCCAGGGAACGCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGG CCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGC TGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTG GAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCGTCCACACCTTTCCTGCCGTCCTGCAGTC CTCCGGCCTCTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCCTCCTCGG CACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAACCCTCCAACACCAAGGTGGAC AAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCCGAG TTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCTAAGCCCAAGGACACCCTC ATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCAGGA GGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAACG CCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCG TGCTGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCAGCAATAAGGGACTGCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAA GGCCAGCCCCGGGAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAATTATAAGACCACC CCTCCCGTCCTCGACAGCGACGGATCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTG GATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCCCTGGGAAAG
353	416E01 – CDRL1 (IMGT)	使用IMGT的416E01的CDRL1的氨基酸序列	QGIRRW
354	416E01 – CDRL2 (IMGT)	使用IMGT的416E01的CDRL2的氨基酸序列	GAS
355	416E01 – CDRL3 (IMGT)	使用IMGT的416E01的CDRL3的氨基酸序列	QQANSFPIT
356	416E01 – CDRL1 (Kabat)	使用Kabat的416E01的CDRL1的氨基酸序列	RASQGIRRWLA
357	416E01 – CDRL2 (Kabat)	使用Kabat的416E01的CDRL2的氨基酸序列	GASSLQS
358	416E01 – CDRL3 (Kabat)	使用Kabat的416E01的CDRL3的氨基酸序列	QQANSFPIT
359	416E01—轻链可变区	416E01的VL的氨基酸序列（来自生殖系的突变以粗体字母显示）	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGI**RR**WLAWYQQKPGKAPKLLI**SG**ASSLQ SGVPS**R**FSGSGSGTDFTL**LI**TSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK

[2178]

360	416E01—轻链可变区	416E01的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGGAGGTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTCTGGTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCATCATTACCAGTCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTTTCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAAC
361	416E01—完整轻链序列	416E01轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRRWLAWYQQKPGKAPKLLISGASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLIITSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
362	416E01—完整轻链序列	416E01轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGGAGGTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTCTGGTGCATCCAGTTTG CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCATCATTACCAGTCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGG CTAACAGTTTCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAACGTA CGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGT CCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCG TGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCC TGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACC AGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
363	STIM001 - CDRH1	使用IMGT的STIM001的CDRH1的氨基酸序列	GYTFSTFG
364	STIM001 - CDRH2	使用IMGT的STIM001的CDRH2的氨基酸序列	ISAYNGDT
365	STIM001 - CDRH3	使用IMGT的STIM001的CDRH3的氨基酸序列	ARSSGHYYYYGMDV
366	STIM001—重链可变区	STIM001的VH的氨基酸序列	QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTFGITWVRQAPGQGLEWMGWISAY NGDTNYAQNLQGRVIMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSSGHYYYYGM DVWGQGTTVTVSS
367	STIM001—重链可变区	STIM001的VH的核酸序列	CAGGTTCAGGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCCACCTTTGGTATCACCTGG GTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAATGGATGGGATGGATCAGCGCTTA CAATGGTGACACAAACTATGCACAGAATCTCCAGGGCAGAGTCATCATGACCAC AGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGA

[2179]

			CACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGGAGCAGTGGCCACTACTACTACGGTAT GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
368	STIM001—完整重链序列	STIM001重链的氨基酸序列	QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTFGITWVRQAPGQGLEWMGWISAY NGDTNYAQNLQGRVIMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSSGHYYYYGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
369	STIM001—完整重链序列	STIM001重链的核酸序列	CAGGTTCAGGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCCACCTTTGGTATCACCTGG GTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAATGGATGGGATGGATCAGCGCTTA CAATGGTGACACAAACTATGCACAGAATCTCCAGGGCAGAGTCATCATGACCAC AGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGA CACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGGAGCAGTGGCCACTACTACTACGGTAT GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCACACCAAGGG CCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGC CGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTG GAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTC CTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGG CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGAC AAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCT GCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG TCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAG GCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGAC GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCC TCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC AAGTGATGA

[2180]

370	STIM001 - CDRL1	使用IMGT的STIM001的CDRL1的氨基酸序列	QSLLHSNEYNY
371	STIM001 - CDRL2	使用IMGT的STIM001的CDRL2的氨基酸序列	LGS
372	STIM001 - CDRL3	使用IMGT的STIM001的CDRL3的氨基酸序列	MQSLQTPLT
373	STIM001—轻链可变区	STIM001的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNEYNYLDWYLQKPGQSPQLLIFLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKITRVEAEDVGIYYCMQSLQTPLTFGGGTKVEIK
374	STIM001—轻链可变区	STIM001的V_L的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGAATACAACT ATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTTTT TGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATT TATTACTGCATGCAATCTCTACAAACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAG GTGGAGATCAAA
375	S STIM001—完整轻链序列	STIM001轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNEYNYLDWYLQKPGQSPQLLIFLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKITRVEAEDVGIYYCMQSLQTPLTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
376	STIM001—完整轻链序列	STIM001轻链的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGAATACAACT ATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTTTT TGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATT TATTACTGCATGCAATCTCTACAAACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAG GTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctcctccttcgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaa gtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtgcagtggaag gtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcac ctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccaggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccgggcgagtgt
377	STIM002 - CDRH1	使用IMGT的STIM002的CDRH1的氨基酸序列	GYTFTSYG
378	STIM002 - CDRH2	使用IMGT的STIM002的CDRH2	ISAYNGNT
379	STIM002 - CDRH3	使用IMGT的STIM002的CDRH3的氨基酸序列	ARSTYFYGSGTLYGMDV

[2181]

380	STIM002—重链可变区	STIM002的V_H的氨基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAY NGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYGSGTLY GMDVWGQGTTVTVSS
381	STIM002—重链可变区	STIM002的V_H的核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAGCTG GGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTT ACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCA CAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTATGGTTCGGGGACCC TCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
382	STIM002—完整重链序列	STIM002重链的氨基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAY NGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYGSGTLY GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
383	STIM002—完整重链序列	STIM002重链的核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAGCTG GGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTT ACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCA CAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTATGGTTCGGGGACCC TCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTTCCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACC TCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCT GTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCT GCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCT TCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCA ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCT GTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCC CCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCG TGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACT CCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG

[2182]

			GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAA AGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGC CCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGA AAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTG AGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCT GTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTC CCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
384	STIM002 - CDRL1	使用IMGT的STIM002的CDRL1的氨基酸序列	QSLLHSDGYNY
385	STIM002 - CDRL2	使用IMGT的STIM002的CDRL2的氨基酸序列	LGS
386	STIM002 - CDRL3	使用IMGT的STIM002的CDRL3的氨基酸序列	MQALQTPLS
387	STIM002—轻链可变区	STIM002的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS TRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLSFGQGTKLEIK
388	STIM002—轻链可变区	STIM002的V_L的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAAC TGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAA
389	STIM002—完整轻链序列	STIM002轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS TRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLSFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
390	STIM002—完整轻链序列	STIM002轻链的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAAC TGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccacctccgacgagcagctgaa gtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtgcagtggaag gtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcac

[2183]

			ctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
391	STIM002-B - CDRH1	使用IMGT的STIM002-B的CDRH1的氨基酸序列	GYTFTSYG
392	STIM002-B - CDRH2	使用IMGT的STIM002-B的CDRH2的氨基酸序列	ISAYNGNT
393	STIM002-B - CDRH3	使用IMGT的STIM002-B的CDRH3的氨基酸序列	ARSTYFYGSGTLYGMDV
394	STIM002-B—重链可变区	STIM002-B的V_H的氨基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAY NGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYGSGTLY GMDVWGQGTTVTVSS
395	STIM002-B—重链可变区	STIM002-B的V_H的核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAGCTG GGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGGATGGGATCAGCGCTT ACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCA CAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTATGGTTCGGGGACCC TCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
396	STIM002-B—完整重链序列	STIM002-B重链的氨基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAY NGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYGSGTLY GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
397	STIM002-B—完整重链序列	STIM002-B重链的核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAGCTG GGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGGATGGGATCAGCGCTT ACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCA CAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTATGGTTCGGGGACCC TCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCA GCACCAAGGGCCCCTCTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGA

[2184]

			CCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTG TGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCA GCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCC CCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCC AAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGT GGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCA AAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGA CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCC CTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGA ACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTA CAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCT GAGCCCCGGCAAGTGATGA
398	STIM002-B - CDRL1	使用IMGT的STIM002-B的CDRL1的氨基酸序列	QSLLHSDGYNC
399	STIM002-B - CDRL2	使用IMGT的STIM002-B的CDRL2的氨基酸序列	LGS
400	STIM002-B - CDRL3	使用IMGT的STIM002-B的CDRL3的氨基酸序列	MQALQTPCS
401	STIM002-B—轻链可变区	STIM002-B的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNCLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS TRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPCSFGQGTKLEIK
402	STIM002-B—轻链可变区	STIM002-B的V_L的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAAC TGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAA
403	STIM002-B—完整轻链序列	STIM002-B轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNCLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS TRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPCSFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[2185]

404	STIM002-B—完整轻链序列	STIM002-B轻链的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAAC TGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctcctccgtgttcatcttcccacctccgacgagcagctgaa gtccggcaccgcttctgtgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaag gtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcac ctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagcccgtgaccaagtctttcaaccgggcgagtgt
405	STIM003 - CDRH1	使用IMGT的STIM003的CDRH1的氨基酸序列	GVTFDDYG
406	STIM003 - CDRH2	使用IMGT的STIM003的CDRH2的氨基酸序列	INWNGGDT
407	STIM003 - CDRH3	使用IMGT的STIM003的CDRH3的氨基酸序列	ARDFYGSGSYYHVPFDY
408	STIM003—重链可变区	STIM003的V_H的氨基酸序列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCVASGVTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWN GGDTDYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDFYGSGSYYHV PFDYWGQGILVTVSS
409	STIM003—重链可变区	STIM003的V_H的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTGATGATTATGCATGAGCTG GGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGARTGGGTCTCTGGTATTAATTGGA ATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATGGTTCGGGGAGTTATTATC ACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
410	STIM003—完整重链序列	STIM003重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCVASGVTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWN GGDTDYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDFYGSGSYYHV PFDYWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK

[2186]

411	STIM003—完整重链序列	STIM003重链的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTG GGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGARTGGGTCTCTGGTATTAATTGGA ATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATGGTTCGGGGAGTTATTATC ACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCA GCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGA CCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTG TGCTGCAGTCCTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACCGTGCCTTCCA GCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCC CCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCC AAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGT GGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCA AAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGA CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCC CTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGA ACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTA CAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCT GAGCCCCGGCAAGTGATGA
412	STIM003 - CDRL1	使用IMGT的STIM003的CDRL1的氨基酸序列	QSVSRSY
413	STIM003 - CDRL2	使用IMGT的STIM003的CDRL2的氨基酸序列	GAS
414	STIM003 - CDRL3	使用IMGT的STIM003的CDRL3的氨基酸序列	HQYDMSPFT
415	STIM003—轻链可变区	STIM003的V_L的氨基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKRGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGDGSGTDFTLSISRLEPEDFAVYYCHQYDMSPFTFGPGTKVDIK
416	STIM003—轻链可变区	STIM003的V_L的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGGACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGAAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACGTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGC

[2187]

			AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCGATGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCTCCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCACC AGTATGATATGTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
417	STIM003的V_L的核酸序列	STIM003轻链的氨基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKRGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGDGSGTDFTLSISRLEPEDFAVYYCHQYDMSPFTFGPGTKVDIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
418	STIM003—完整轻链序列	STIM003轻链的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGGACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGAAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACGTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCGATGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCTCCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCACC AGTATGATATGTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAcg tacggtggccgctccttccgtgttcatcttccacctttccgacgagctgaagtccggcaccgcttctgtc gtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag tccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccc tgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgt ctagcccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
419	STIM004 - CDRH1	使用IMGT的STIM004的CDRH1的氨基酸序列	GLTFDDYG
420	STIM004 - CDRH2	使用IMGT的STIM004的CDRH2的氨基酸序列	INWNGDNT
421	STIM004 - CDRH3	使用IMGT的STIM004的CDRH3的氨基酸序列	ARDYYGSGSYYNVPFDY
422	STIM004—重链可变区	STIM004的V_H的氨基酸序列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGLTFDDYGMSWVRQVPGKGLEWVSGINWN GDNTDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDYYGSGSYYNV PFDYWGQGTLVTVSS
423	STIM004—重链可变区	STIM004的V_H的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTG GGTCCGCCAAGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGA ATGGTGATAACACAGATTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTACTATGGTTCGGGGAGTTATTATA ACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
424	STIM004—完整重链序列	STIM004重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGLTFDDYGMSWVRQVPGKGLEWVSGINWN GDNTDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDYYGSGSYYNV

[2188]

			PFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
425	STIM004—完整重链序列	STIM004重链的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTG GGTCCGCCAAGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGA ATGGTGATAACACAGATTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTACTATGGTTCGGGGAGTTATTATA ACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCA GCACCAAGGGCCCATCTGTCTTCCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGA CCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTG TGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCA GCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCC CCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCC AAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGT GGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCA AAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGA CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCC CTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGGCCAGCCTGAGA ACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTA CAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCT GAGCCCCGGCAAGTGATGA
426	STIM004 - CDRL1	使用IMGT的STIM004的CDRL1的氨基酸序列	QSVSSSY
427	STIM004 - CDRL2	使用IMGT的STIM004的CDRL2的氨基酸序列	GAS

[2189]

428	STIM004 - CDRL3	使用IMGT的STIM004的CDRL3的氨基酸序列	QQYGSSPF
429	STIM004-经校正的轻链可变区	STIM004的经校正的V_L的氨基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFFGPGTKVDIK
430	STIM004-经校正的轻链可变区	STIM004的经校正的V_L的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAG CAGTATGGTAGTTCACCATTCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
431	STIM004—轻链可变区	STIM004的V_L的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAG CAGTATGGTAGTTCACCATTCACTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
432	STIM004-完整的经校正的轻链序列	STIM004轻链的氨基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFFGPGTKVDIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
433	STIM004-完整的经校正的轻链序列	经校正的STIM004轻链的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAG CAGTATGGTAGTTCACCATTCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAcgta cggtggccgctcccttccgtgttcatcttcccacttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgttcg tgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagt ccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccct gaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgt ctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
434	STIM004—完整轻链序列	STIM004轻链的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAG

[2190]

			CAGTATGGTAGTTCACCATTCACTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAcg tacggtggccgctccctccctcgttcatctccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtc gtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag tccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccc tgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgt ctagcccctgtaccaagtctttcaaccgggcgagtgt
435	STIM005 - CDRH1	使用IMGT的STIM005的CDRH1的氨基酸序列	GYTFNSYG
436	STIM005 - CDRH2	使用IMGT的STIM005的CDRH2的氨基酸序列	ISVHNGNT
437	STIM005 - CDRH3	使用IMGT的STIM005的CDRH3的氨基酸序列	ARAGYDILTDFSDAFDI
438	STIM005—重链可变区	STIM005的V_H的氨基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYGIIWVRQAPGQGLEWMGWISVH NGNTNCAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRTDDTAVYYCARAGYDILTDFSD AFDIWGHGTMVTVSS
439	STIM005—重链可变区	STIM005的V_H的核酸序列	CAGGTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTAATAGTTATGGTATCATCTG GGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGGATGGGATCAGCGTTC ACAATGGTAACACAAACTGTGCACAGAAGCTCCAGGGTAGAGTCACCATGACCA CAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGAACTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGTTACGATATTTTGACTGATTTTT CCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCACGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
440	STIM005—完整重链序列	STIM005重链的氨基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYGIIWVRQAPGQGLEWMGWISVH NGNTNCAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRTDDTAVYYCARAGYDILTDFSD AFDIWGHGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
441	STIM005—完整重链序列	STIM005重链的核酸序列	CAGGTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTAATAGTTATGGTATCATCTG GGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGGATGGGATCAGCGTTC ACAATGGTAACACAAACTGTGCACAGAAGCTCCAGGGTAGAGTCACCATGACCA CAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGAACTGACG

[2191]

			ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGTTACGATATTTTGACTGATTTTT CCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCACGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACC TCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCT GTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCT GCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCT TCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCA ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCT GTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCC CCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCG TGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACT CCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAA AGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGC CCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGA AAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTG AGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCT GTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTC CCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
442	STIM005 - CDRL1	使用IMGT的STIM005的CDRL1的氨基酸序列	QNINNF
443	STIM005 - CDRL2	使用IMGT的STIM005的CDRL2的氨基酸序列	AAS
444	STIM005 - CDRL3	使用IMGT的STIM005的CDRL3的氨基酸序列	QQSYGIPW
445	STIM005—轻链可变区	STIM005的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINNFLNWYQQKEGKGPKLLIYAASSLQR GIPSTFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYICQQSYGIPWVGQGTKVEIK
446	STIM005—轻链可变区	STIM005的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTAATAACTTTTTAAATTGGTATC AGCAGAAAGAAGGGAAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGC AAAGAGGGATACCATCAACGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTC TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACATCTGTCAACAGAG CTACGGTATCCCGTGGGTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
447	STIM005—完整轻链序列	STIM005轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINNFLNWYQQKEGKGPKLLIYAASSLQR GIPSTFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYICQQSYGIPWVGQGTKVEIK

[2192]

			RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
448	STIM005—完整轻链序列	STIM005轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTAATAACTTTTTAAATTGGTATC AGCAGAAAGAAGGGAAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGC AAAGAGGGATACCATCAACGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTC TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACATCTGTCAACAGAG CTACGGTATCCCGTGGGTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAcgtacggtgg ccgctcccttccgtgttcatcttcccacctttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtgtgcct gctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggca actcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctcaccctgaccct gtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagcc ccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
449	STIM006 - CDRH1	使用IMGT的STIM006的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSDYF
450	STIM006 - CDRH2	使用IMGT的STIM006的CDRH2的氨基酸序列	ISSSGSTI
451	STIM006 - CDRH3	使用IMGT的STIM006的CDRH3的氨基酸序列	ARDHYDGSGIYPLYYYYGLDV
452	STIM006—重链可变区	STIM006的V_H的氨基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYFMSWIRQAPGKGLEWISYISSSGS TIYYADSVRGRFTISRDNAKYSLYLQMNSLRSEDTAVYYCARDHYDGSGIYPLYYYY GLDVWGQGTTVTVSS
453	STIM006—重链可变区	STIM006的V_H的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTTCATGAGCTG GATCCGCCAGGCGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTCATACATTAGTTCTAG TGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG GGACAACGCCAAGTACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGATCCGAGGA CACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACTACGATGGTTCGGGGATTTATCC CCTCTACTACTATTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAGGGGACCACGGTCACCGT CTCCTCA
454	STIM006—完整重链序列	STIM006重链的氨基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYFMSWIRQAPGKGLEWISYISSSGS TIYYADSVRGRFTISRDNAKYSLYLQMNSLRSEDTAVYYCARDHYDGSGIYPLYYYY GLDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN

[2193]

			KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
455	STIM006—完整重链序列	STIM006重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTTCATGAGCTG GATCCGCCAGGCGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTCATACATTAGTTCTAG TGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAGGGGCCGATTCACCATCTCCAG GGACAACGCCAAGTACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGATCCGAGGA CACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACTACGATGGTTCGGGGATTTATCC CCTCTACTACTATTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAGGGGACCACGGTCACCGT CTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAA GTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACAC CTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGAC CGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAA GCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGAC CCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTT CCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTG GTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAAC AGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCGCC CCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGT ACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACG GCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCT CATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCA ACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
456	STIM006 - CDRL1	使用IMGT的STIM006的CDRL1的氨基酸序列	QSLLHSNGYNY
457	STIM006 - CDRL2	使用IMGT的STIM006的CDRL2的氨基酸序列	LGS
458	STIM006 - CDRL3	使用IMGT的STIM006的CDRL3的氨基酸序列	MQALQTPRS
459	STIM006—轻链可变区	STIM006的V_L的氨基酸序列	IVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDYYLQKPGQSPQLLIYLGSY RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRSFGQGTTLEIK

[2194]

460	STIM006—轻链可变区	STIM006的V_L的核酸序列	ATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTACCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCC TCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATT TGGATTATTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGG GTTCTTATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCA CAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATT ACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCACGCTGG AGATCAAA
461	STIM006—完整轻链序列	STIM006轻链的氨基酸序列	IVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDYYLQKPGQSPQLLIYLGSY RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRSFGQGTTLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
462	STIM006—完整轻链序列	STIM006轻链的核酸序列	ATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTACCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCC TCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATT TGGATTATTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGG GTTCTTATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCA CAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATT ACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCACGCTGG AGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccacctttccgacgagcagctgaagtccg gcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgagccaaggtgcagtggaaggtgga caacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactc cctgtcctcccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc caccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
463	STIM007 - CDRH1	使用IMGT的STIM007的CDRH1的氨基酸序列	GFSLSTTGVG
464	STIM007 - CDRH2	使用IMGT的STIM007的CDRH2的氨基酸序列	IYWDDDK
465	STIM007 - CDRH3	使用IMGT的STIM007的CDRH3的氨基酸序列	THGYGSASYYHYGMDV
466	STIM007—重链可变区	STIM007的V_H的氨基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTTGVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWD DDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCTHGYGSASYYHYGM DVWGQGTTVTVSS
467	STIM007—重链可变区	STIM007的V_H的核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTC ACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTACTGGAGTGGGTGTG GGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTTAT TGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGACTCACCATCACC AAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTG

[2195]

			GACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCGAGTTATTACCACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
468	STIM007—完整重链序列	STIM007重链的氨基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTTGVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWD DDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCTHGYGSASYYHYGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
469	STIM007—完整重链序列	STIM007重链的核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTC ACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTACTGGAGTGGGTGTG GGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTTAT TGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGACTCACCATCACC AAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCGAGTTATTACCACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACC TCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCT GTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCT GCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCT TCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCA ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCT GTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCC CCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCG TGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACT CCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAA AGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGC CCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGA AAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTG AGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCT GTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTC CCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA

[2196]

470	STIM007- CDRL1	使用IMGT的STIM007的CDRL1的氨基酸序列	QSVTNY
471	STIM007- CDRL2	使用IMGT的STIM007的CDRL2的氨基酸序列	DAS
472	STIM007- CDRL3	使用IMGT的STIM007的CDRL3的氨基酸序列	QHRSNWPLT
473	STIM007—轻链可变区	STIM007的V_L的氨基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHRSNWPLTFGGGTKVEIK
474	STIM007—轻链可变区	STIM007的V_L的核酸序列	GAAATTGTATTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGCAC CAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGG GCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAC GTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
475	STIM007—完整轻链序列	STIM007轻链的氨基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
476	STIM007—完整轻链序列	STIM007轻链的核酸序列	GAAATTGTATTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGCAC CAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGG GCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAC GTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACcgta cggtggccgctcctccttccgtgttcatcttcccacttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcg tgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgagccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagt ccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctcaccct gaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgt ctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
477	STIM008- CDRH1	使用IMGT的STIM008的CDRH1的氨基酸序列	GFSLSTSGVG
478	STIM008-CDRH2	使用IMGT的STIM008的CDRH2的氨基酸序列	IYWDDDK
479	STIM008- CDRH3	使用IMGT的STIM008的CDRH3的氨基酸序列	THGYGSASYYHYGMDV

[2197]

480	STIM008—重链可变区	STIM008的V_H的氨基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWD DDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCTHGYGSASYYHYGM DVWGQGTTVTVSS
481	STIM008—重链可变区	STIM008的V_H的核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTC ACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTG GGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTTAT TGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACC AAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCGAGTTATTACCACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
482	STIM008—完整重链序列	STIM008重链的氨基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWD DDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCTHGYGSASYYHYGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
483	STIM008—完整重链序列	STIM008重链的核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTC ACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTG GGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTTAT TGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACC AAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCGAGTTATTACCACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCA CCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCG GAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCG TGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGC TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCT CTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAA GGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCC TTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGT GGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT GGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG

[2198]

			AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCA TCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTA GCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCT TCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAG CAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTC CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAG CCCCGGCAAGTGATGA
484	STIM008- CDRL1	使用IMGT的STIM008的CDRL1的氨基酸序列	QSVTNY
485	STIM008- CDRL2	使用IMGT的STIM008的CDRL2的氨基酸序列	DAS
486	STIM008- CDRL3	使用IMGT的STIM008的CDRL3的氨基酸序列	QQRSNWPLT
487	STIM008—轻链可变区	STIM008的V_L的氨基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK
488	STIM008—轻链可变区	STIM008的V_L的核酸序列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGCAC CAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGG GCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGC GTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
489	STIM008—完整轻链序列	STIM008轻链的氨基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
490	STIM008—完整轻链序列	STIM008轻链的核酸序列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGCAC CAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGG GCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGC GTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAcgtac ggtggccgctcccctccgtgttcatcttccacctttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgt gtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtc cggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactcctgtcctcaccctg

[2199]

			accctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtct agccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
491	STIM009- CDRH1	使用IMGT的STIM009的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSDYY
492	STIM009-CDRH2	使用IMGT的STIM009的CDRH2的氨基酸序列	ISSSGSTI
493	STIM009- CDRH3	使用IMGT的STIM009的CDRH3的氨基酸序列	ARDFYDILTDSPYFYYGVDV
494	STIM009—重链可变区	STIM009的V_H的氨基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQINSLRAEDTAVYYCARDFYDILTDSPYFYYG VDVWGQGTTVTVSS
495	STIM009—重链可变区	STIM009的V_H的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTA GTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATTAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTTTACGATATTTTGACTGATAGTC CGTACTTCTACTACGGTGTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT CCTCA
496	STIM009—完整重链序列	STIM009重链的氨基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQINSLRAEDTAVYYCARDFYDILTDSPYFYYG VDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
497	STIM009—完整重链序列	STIM009重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTA GTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATTAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTTTACGATATTTTGACTGATAGTC CGTACTTCTACTACGGTGTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT CCTCAGCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCCCCCTTCCAGCAAGT

[2200]

			CCACCTCTGGCGGAACAGCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCG AGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCT TCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCG TGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCC CTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCA CACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCT GTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGAC CTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGT ACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCA TCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACA CACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTC TCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCAT TCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACG TGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGT CCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
498	STIM009- CDRL1	使用IMGT的STIM009的CDRL1的氨基酸序列	QSLLHSNGYNY
499	STIM009- CDRL2	使用IMGT的STIM009的CDRL2的氨基酸序列	LGS
500	STIM009- CDRL3	使用IMGT的STIM009的CDRL3的氨基酸序列	MQALQTPRT
501	STIM009—轻链可变区	STIM009的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTKVEIK
502	STIM009—轻链可变区	STIM009的V_L的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACT ATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT TGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAA
503	STIM009—完整轻链序列	STIM009轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[2201]

504	STIM009—完整轻链序列	STIM009轻链的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACT ATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT TGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAAcgtacggtggccgctcctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaa gtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaag gtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcac ctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccgggcgagtgt
505	人类PD-L1 Flag His（KYPROT286）	具有粗体和带下划线的**FLAG标记**和粗体的**组胺酸标记**的KYPROT286的氨基酸序列	FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLK VQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKV NAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKR EEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERTIEGR**D** **YKDDDDKHHHHHH**
506	成熟人类ICOS	人类ICOS的成熟氨基酸序列	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNTVSI KSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYYFCNLSIFDPPPFKVTLTGGYLHIYESQL CCQLKFWLPIGCAAFVVVCILGCILICWLTKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKK SRLTDVTL
507	人类ICOS胞外结构域	人类ICOS胞外结构域的氨基酸序列	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNTVSI KSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYYFCNLSIFDPPPFKVTLTGGYLHIYESQL CCQLKF
508	具有信号肽的人类ICOS	人类ICOS的氨基酸序列（信号肽带下划线）	MKSGLWYFFLFCLRIKVLTGEINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLK GGQILCDLTKTKGSGNTVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYYFCNLSIF DPPPFKVTLTGGYLHIYESQLCCQLKFWLPIGCAAFVVVCILGCILICWLTKKKYSSS VHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL
509	人类ICOS的同种型（Q9Y6W8-2）	人类ICOS同种型的氨基酸序列	The sequence of this isoform differs from the canonical sequence in its cytoplasmic domain as follows: 168-199: KYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTLM
510	成熟小鼠ICOS	小鼠ICOS的成熟氨基酸序列	EINGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPETVQQLKMRLFRREVLCELTKTKGSGNAVS IKNPMLCLYHLSNNSVSFFLNNPDSSQGSYYFCSLSIFDPPPFQERNLSGGYLHIYES QLCCQLKIVVQVTE
511	小鼠ICOS胞外结构域	小鼠ICOS的胞外结构域的氨基酸序列	EINGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPETVQQLKMRLFRREVLCELTKTKGSGNAVS IKNPMLCLYHLSNNSVSFFLNNPDSSQGSYYFCSLSIFDPPPFQERNLSGGYLHIYES QLCCQLK

[2202]

512	具有信号肽的小鼠ICOS	小鼠ICOS的氨基酸序列（信号肽带下划线）	MGWSCIILFLVATATGVHSEINGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPETVQQLKMRLFR EREVLCELTKTKGSGNAVSIKNPMLCLYHLSNNSVSFFLNNPDSSQGSYYFCSLSIF DPPPFQERNLSGGYLHIYESQLCCQLKIVVQVTE
513	具有信号肽的猕猴ICOS	猕猴ICOS的氨基酸序列（信号肽带下划线）	MKSGLWYFFL FCLHMKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYPDIVQQ FKMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNKVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLD RSHANYYFCNLSIFDPPPFKVTLTGGYLHIYESQLCCQLKFWLPIGCATF VVCIFGCILICWLTKKKYSSTVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTGTTP
514	猕猴ICOS胞外结构域	猕猴ICOS胞外结构域的氨基酸序列	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLKGGQILCDLTKTKG SGNKVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDRSHANYYFCNLSIFDPPPFK VTLTGGYLHIYESQLCCQLK
515	人类ICOS配体	包含胞外结构域的人类ICOS配体的氨基酸序列	DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSL ENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVE VTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQ NDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLLQQNLTVGSQTGNDIGERDK ITENPVSTGEKNAATWS
516	人类ICOS配体		MRLGSPGLLFLFSSLRADTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQT SESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFH CLVLSQSLGFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNV YWINKTDNSLLDQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLLQQN LTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEKNAATWSILAVLCLLVVVAVAIGWVCRDRC LQHSYAGAWAVSPETELTGHV
517	hIL-2的C端氨基酸序列	具有R38W突变（**粗体**且带下划线）的hIL-2的氨基酸21到133ed)	LQMILNGINNYKNPKLT**W**MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKN FHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
518	hIL-2的C端氨基酸序列	具有R38Q突变（**粗体**且带下划线）的hIL-2的氨基酸21到133	LQMILNGINNYKNPKLT**Q**MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKN FHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
519	STIM002-经校正的轻链可变区	STIM002的经校正V_L的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAAC TATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAA

[2203]

520	STIM002-经校正的完整轻链序列	经校正的STIM002轻链的核酸序列
		GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAAC TATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TTGGGTTCTACTCGGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctcccttccgtgttcatcttcccacttccgacgagcagctgaa gtccggcaccgcttctgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtgcagtggaag gtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcac ctactccctgtcctcaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
521	STIM003-经校正的重链可变区	STIM003的经校正V_H的核酸序列
		GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTG GGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGA ATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATGGTTCGGGGAGTTATTATC ACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCA
522	STIM003-经校正的完整重链序列	经校正STIM003重链的核酸序列
		GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTG GGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGA ATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATGGTTCGGGGAGTTATTATC ACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCA GCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGA CCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTG TGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACCGTGCCTTCCA GCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCC CCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCC AAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGT GGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCA AAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGA

[2204]

				CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCC CTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGA ACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTA CAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCT GAGCCCCGGCAAGTGATGA
523	人类IgG1恒定区	IGHG1*03	人类重链恒定区（IGHG1*03）核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcgg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac cagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccg tgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaact cctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctg aggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggt cagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaa agccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgt acaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggct tctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccac gcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc agcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcct ctccctgtccccgggtaaa
524			人类重链恒定区（IGHG1*03）蛋白质序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
525	人类IgG1恒定区	IGHG1*04	人类重链恒定区（IGHG1*04）核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcgg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac cagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccg tgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaact

[2205]

				cctgggggacccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctg aggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggt cagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaa agcccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgt acaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggctt ctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacg cctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca gcaggggaacatcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc tccctgtctccgggtaaa
526			人类重链恒定区（IGHG1*04）蛋白质序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
527	人类IgG2恒定区	IGHG2*01 & IGHG2*03 & IGHG2*05	人类重链恒定区（IGHG2*01）核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgac cagcggcgtgcacaccttcccagctgtcctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtggtgaccg tgccctccagcaacttcggcacccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagacagttgagcgcaaatgttgtgtcgagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggac cgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacgtgcg tggtggtggacgtgagccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtg cataatgccaagacaaagccacgcgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcacc gttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccagc ccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccc catcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccagcg acatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcccatgctg gactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccg ggtaaa
528			人类重链恒定区（IGHG2*01）蛋白质序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[2206]

529	人类IgG2恒定区	IGHG2*02	人类重链恒定区（IGHG2*02）核苷酸序列	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACC TCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGACC TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGT GCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCATGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA
530			人类重链恒定区（IGHG2*02）蛋白质序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
531	人类IgG2恒定区	IGHG2*04	人类重链恒定区（IGHG2*04）核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagcg gccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctga ccagcggcgtgcacaccttccagctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacc gtgccctccagcagcttgggcacccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaag gtggacaagacagttgagcgcaaatgttgtgtcgagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcagga ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgc gtggtggtggacgtgagccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtggaggt gcataatgccaagacaaagccacgcgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcac cgttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccag ccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccc ccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacctcccatgct

[2207]

532			人类重链恒定区（IGHG2*04）蛋白质序列	ggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctcc gggtaaa ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
533	人类IgG2恒定区	IGHG2*06	人类重链恒定区（IGHG2*06）核苷酸序列	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACC TCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGT GCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCC CAGCGACATCTCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA
534			人类重链恒定区（IGHG2*06）蛋白质序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
535	人类Cλ恒定区	IGLC7*03	Cλ轻链恒定区（IGLC7*03）核苷酸序列	GGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCCTCTGAGGAG CTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCGTAAGTGACTTCAACCCGGGA GCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGTGGGAGTGGA

[2208]

536			Cλ轻链恒定区（IGLC7*03）氨基酸序列	GACCACCAAACCCTCCAACAAAGCAACAACAAGTATGCGGCCAGCAGCTACCT GAGCCTGACGCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCGGGTCAC GCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTGCAGAATGCTCT GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFNPGAVTVAWKADGSPVKVGVETT KPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS
537	人类WT IgG1恒定区	IGHG1*01 & IGHG1*05 (IgG1)	WT 人类IgG1核苷酸序列#2	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcgg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgac cagcggcgtgcacaccttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccg tgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg tggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaact cctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctg aggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggt cagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaa agccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgt acaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggctt ctatccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacg cctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc tccctgtctccgggtaaa
538	人类Cλ恒定区	IGLC2*01	Cλ轻链恒定区氨基酸序列#2—由核苷酸序列形式A和B编码	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
539	人类TIGIT-His/Flag		NCBI存取编号NM_173799.3 Uniprot 存取编号Q495A1-1表达蛋白质仅对应于ECD：Met 22 - Pro 141 每一全长序列。标注的蛋白质结构域：Campath前导(双线)，胞外结构域（**粗体**）连接子& Flag/His标记（*斜体*）	MGWSCIILFLVATATGVHS**MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQV** **TQVNWEQQDQLLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVND** **TGEYFCTYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIP***IEGRDYKDDDDKH* *HHHHH*

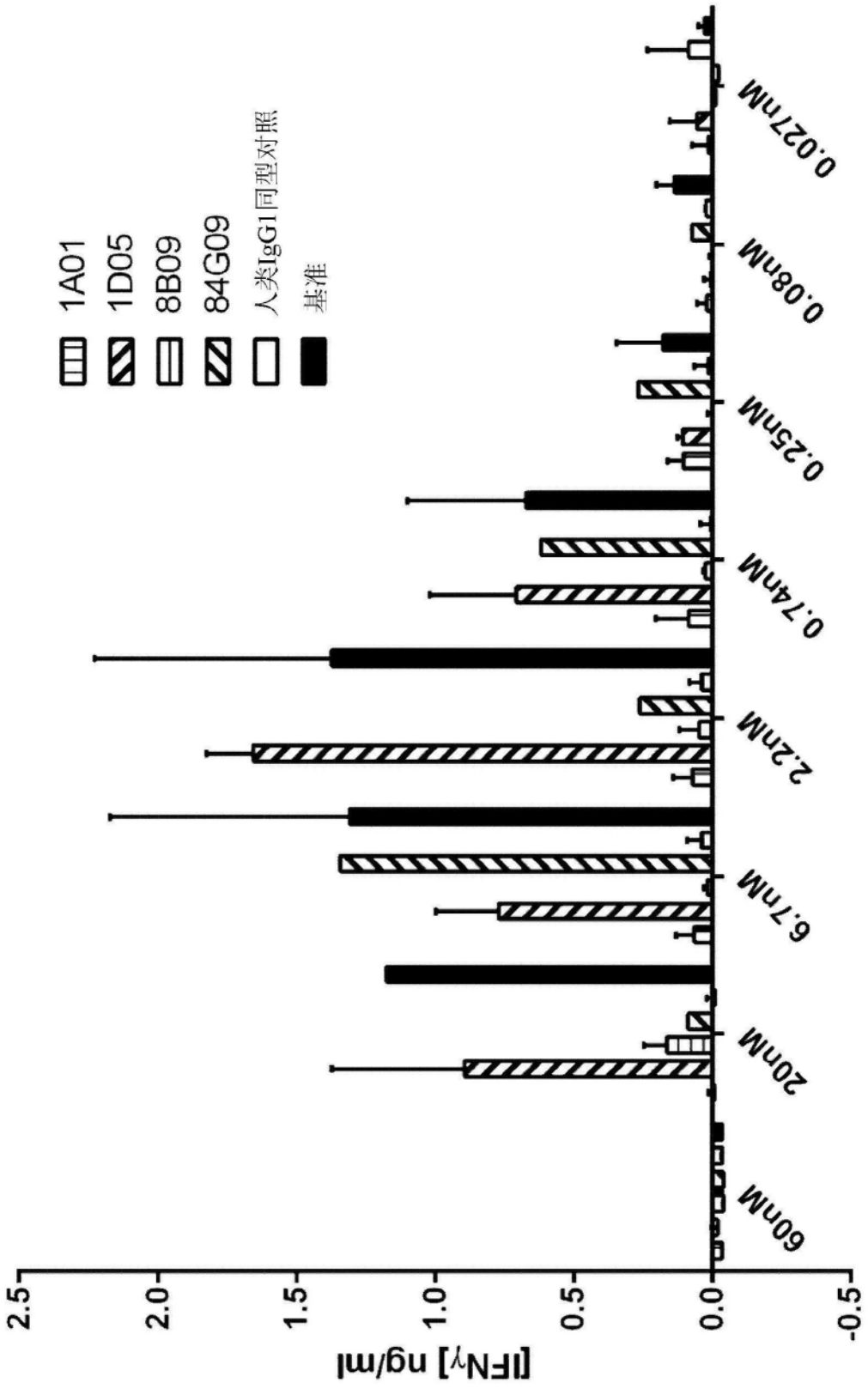

1A01
1D05
8B09
84G09
人类IgG1同型对照
基准
0.027nM
0.08nM
0.25nM
0.74nM
2.2nM
6.7nM
20nM
60nM
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
[IFNγ] ng/ml

图1

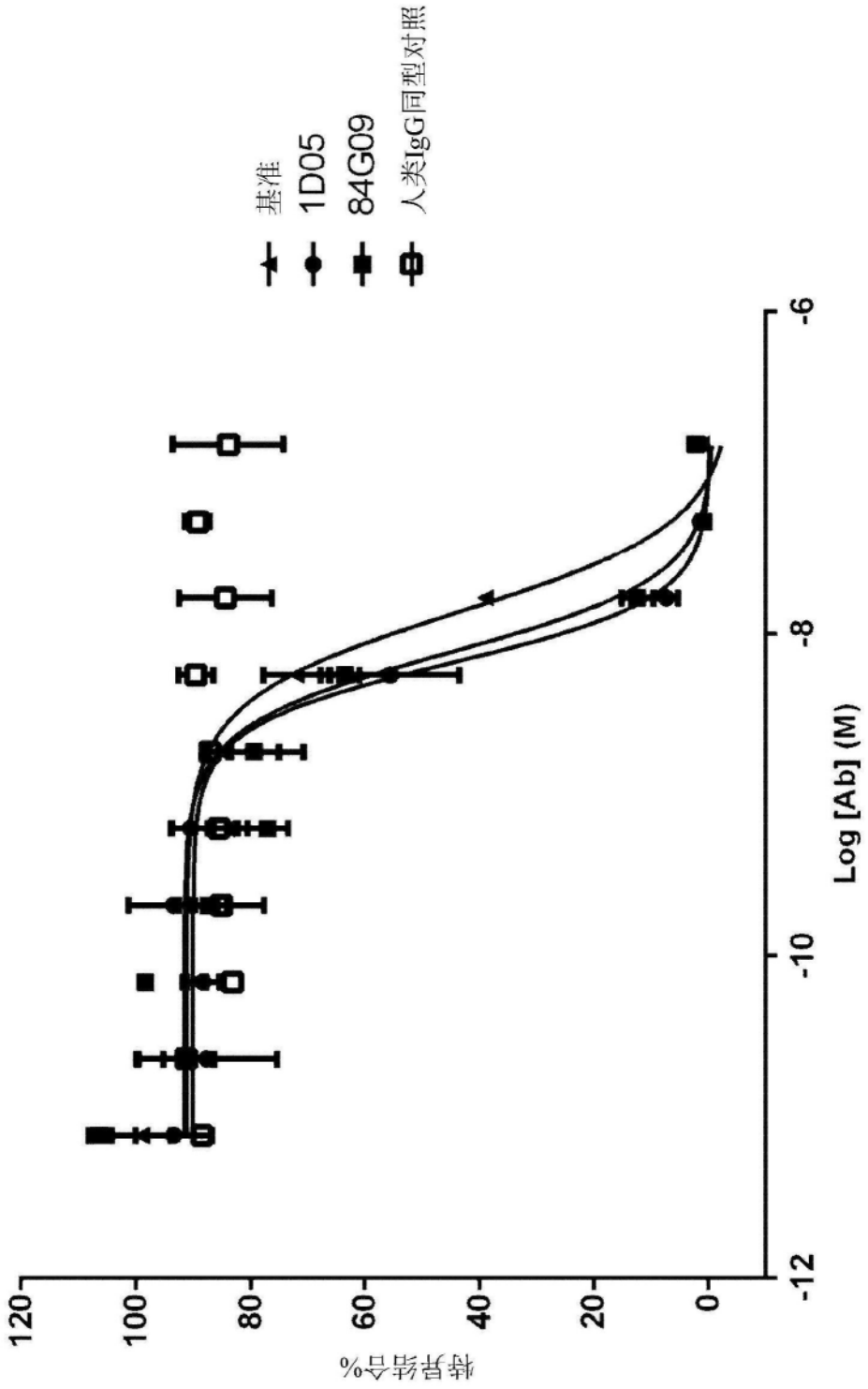

基准
1D05
84G09
人类IgG同型对照
特异结合%
120
100
80
60
40
20
0
-12
-10
-8
-6
Log [Ab] (M)

图2

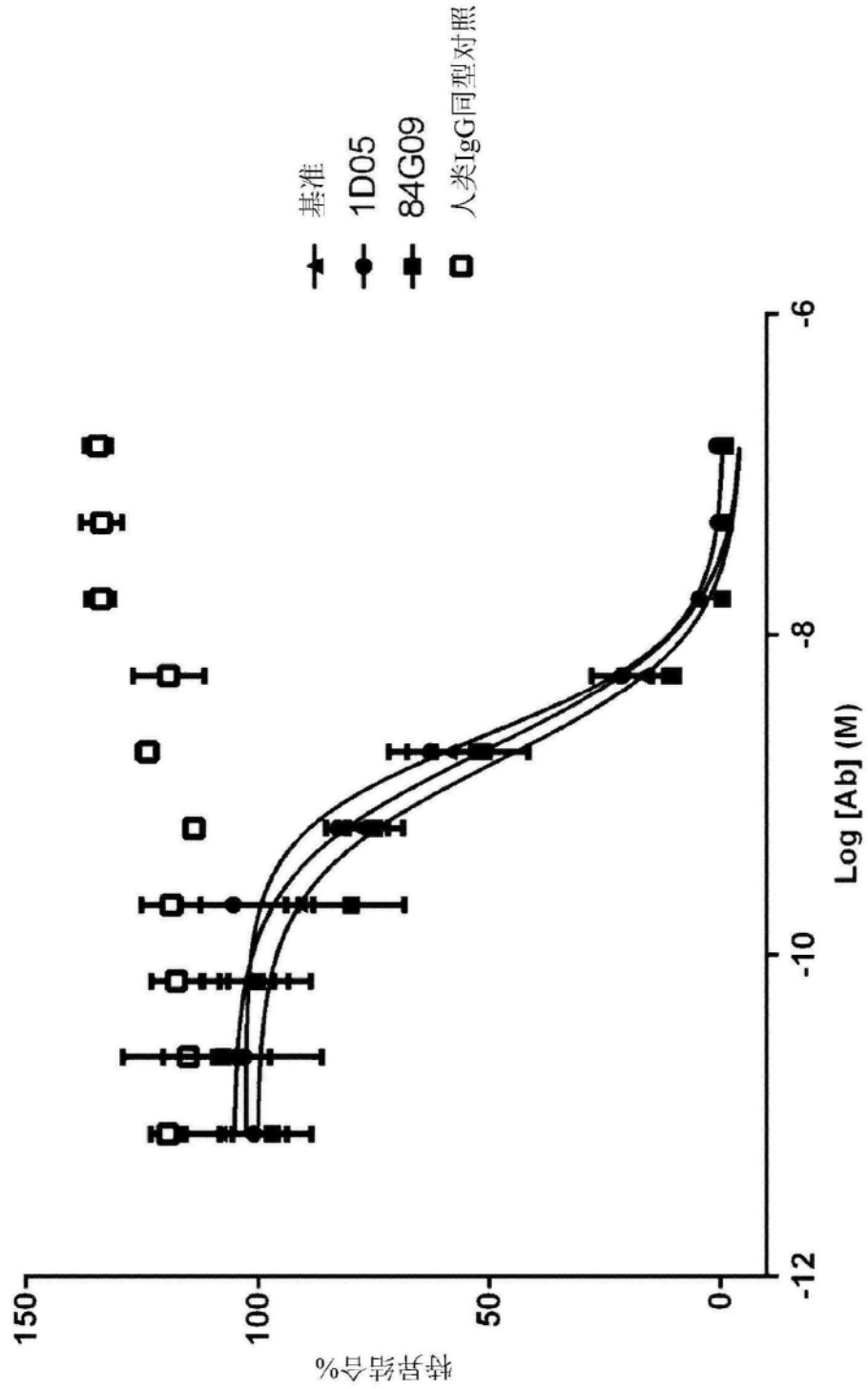


图3

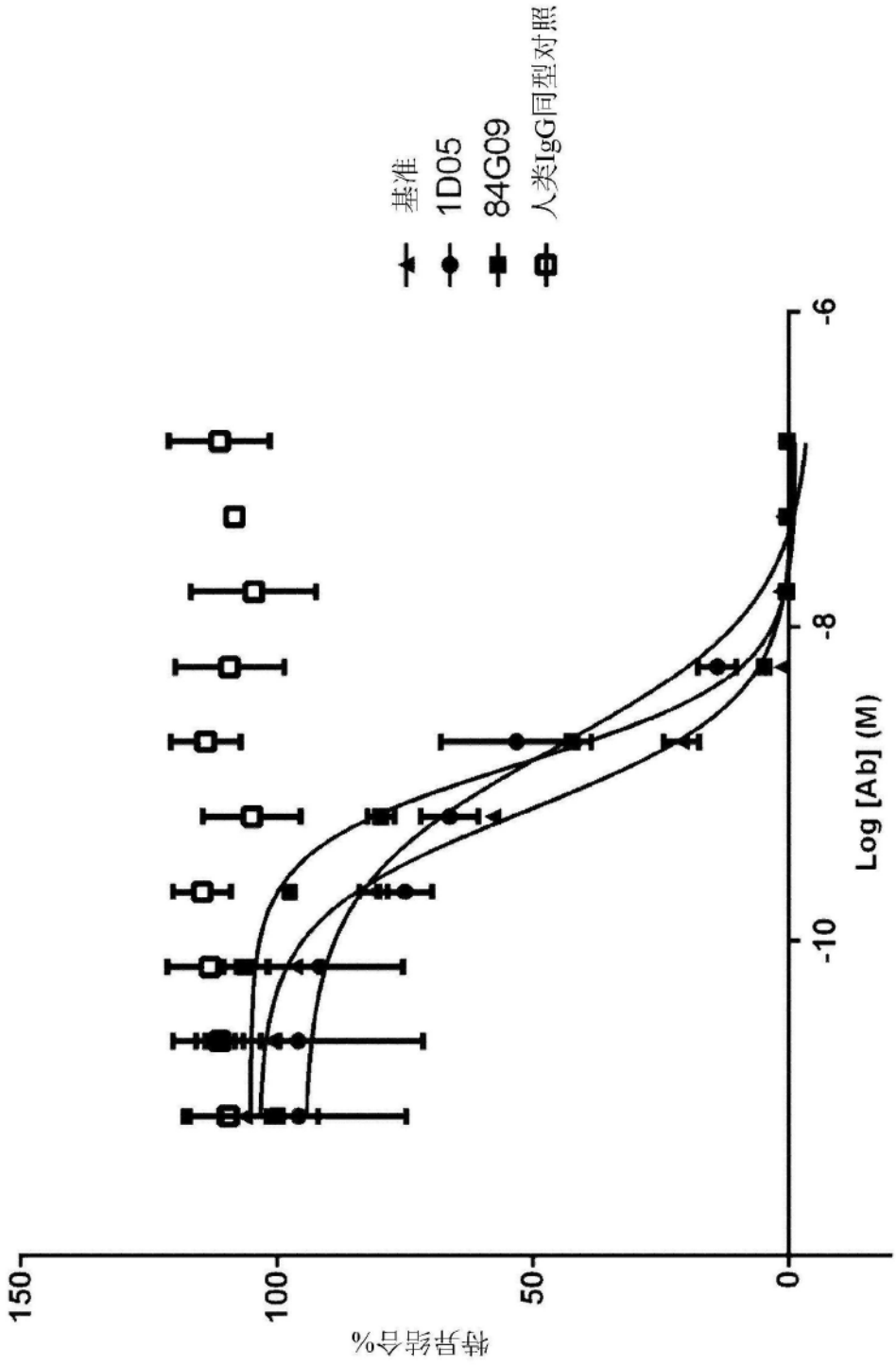


图4

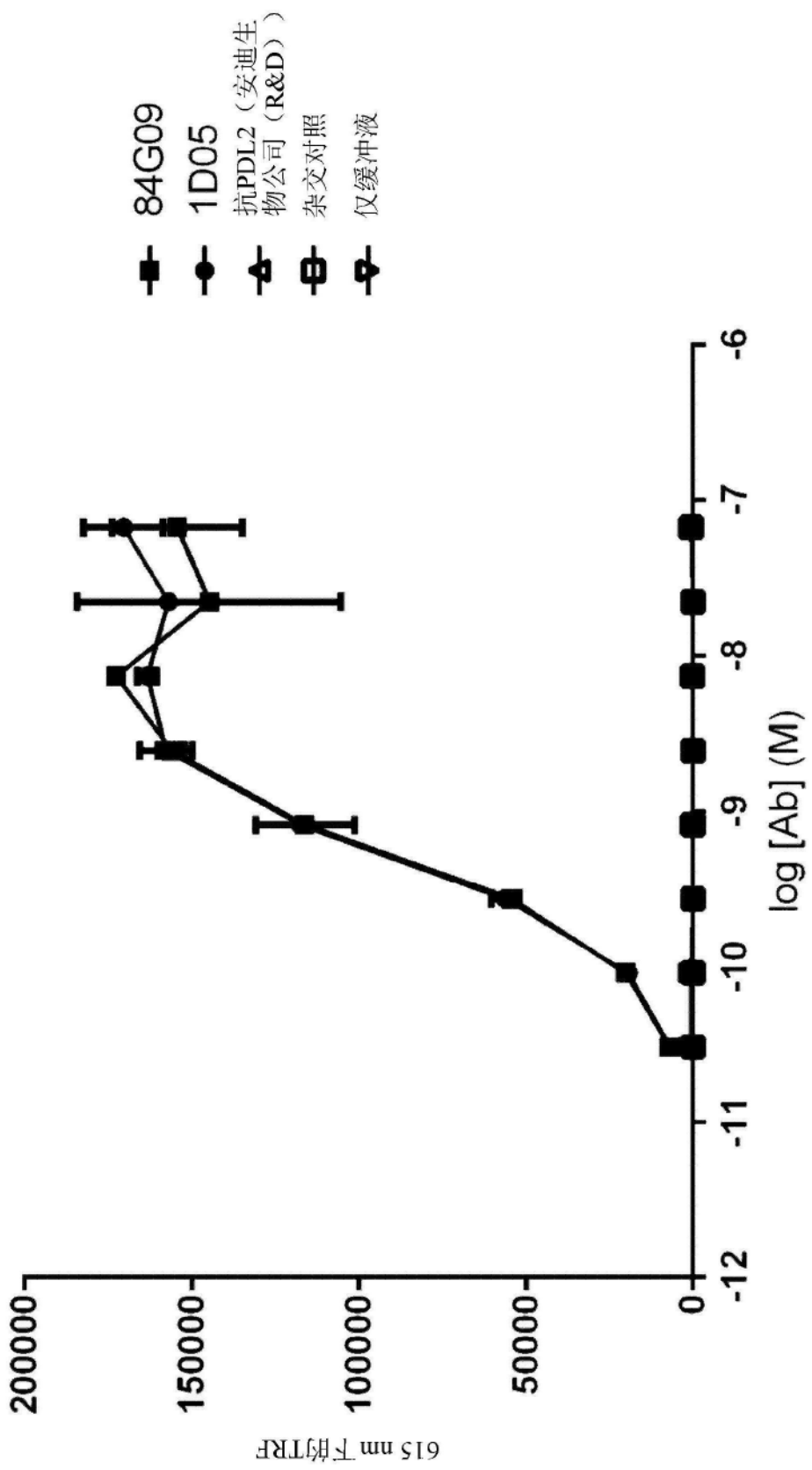

84G09
1D05
抗PDL2（安迪生物公司（R&D））
杂交对照
仅缓冲液
615 nm下的TRF
200000
150000
100000
50000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
log [Ab] (M)

图5a

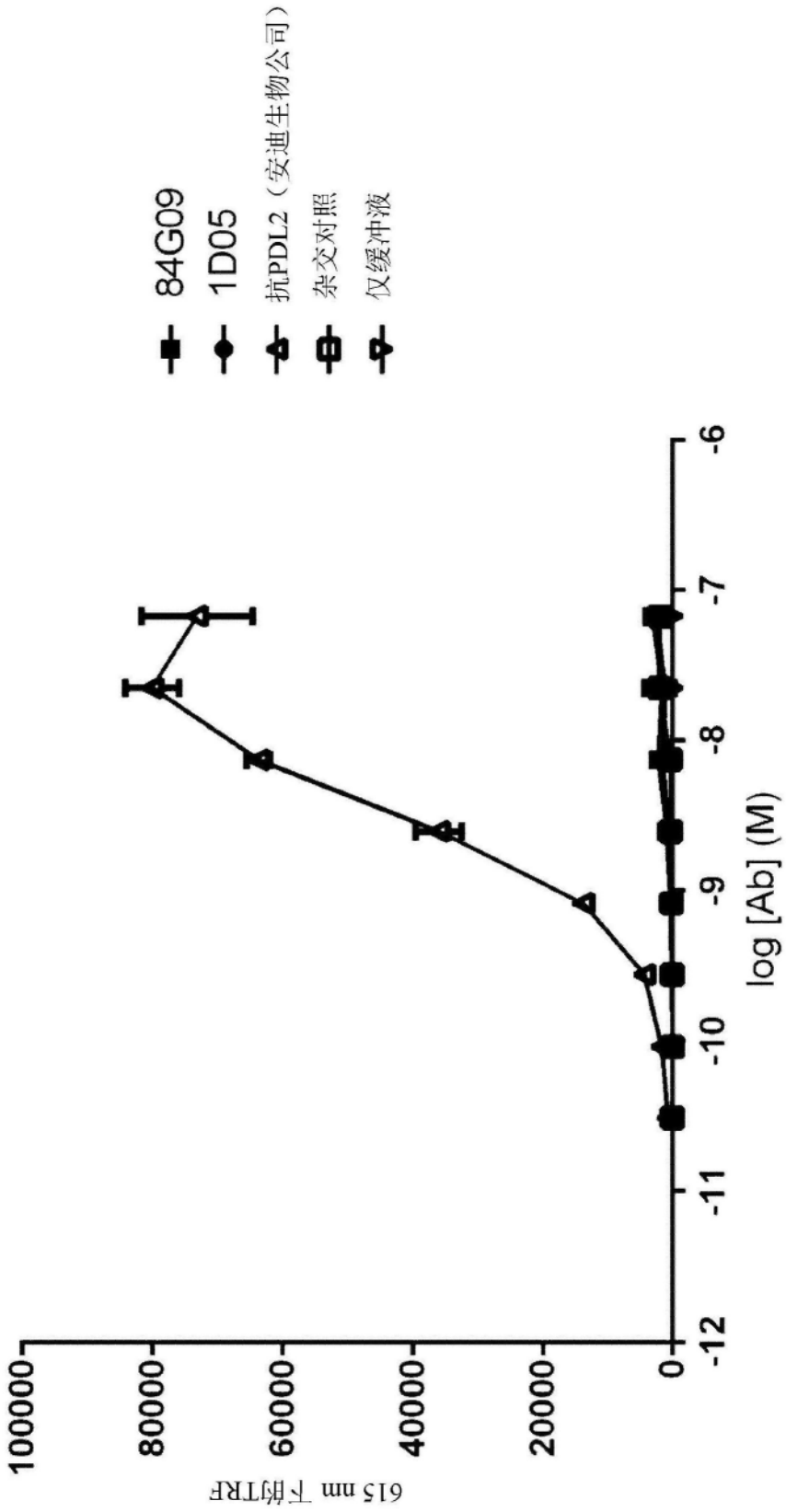

84G09
1D05
抗PDL2（安迪生物公司）
杂交对照
仅缓冲液
615 nm 下的TRF
100000
80000
60000
40000
20000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
log [Ab] (M)

图5b

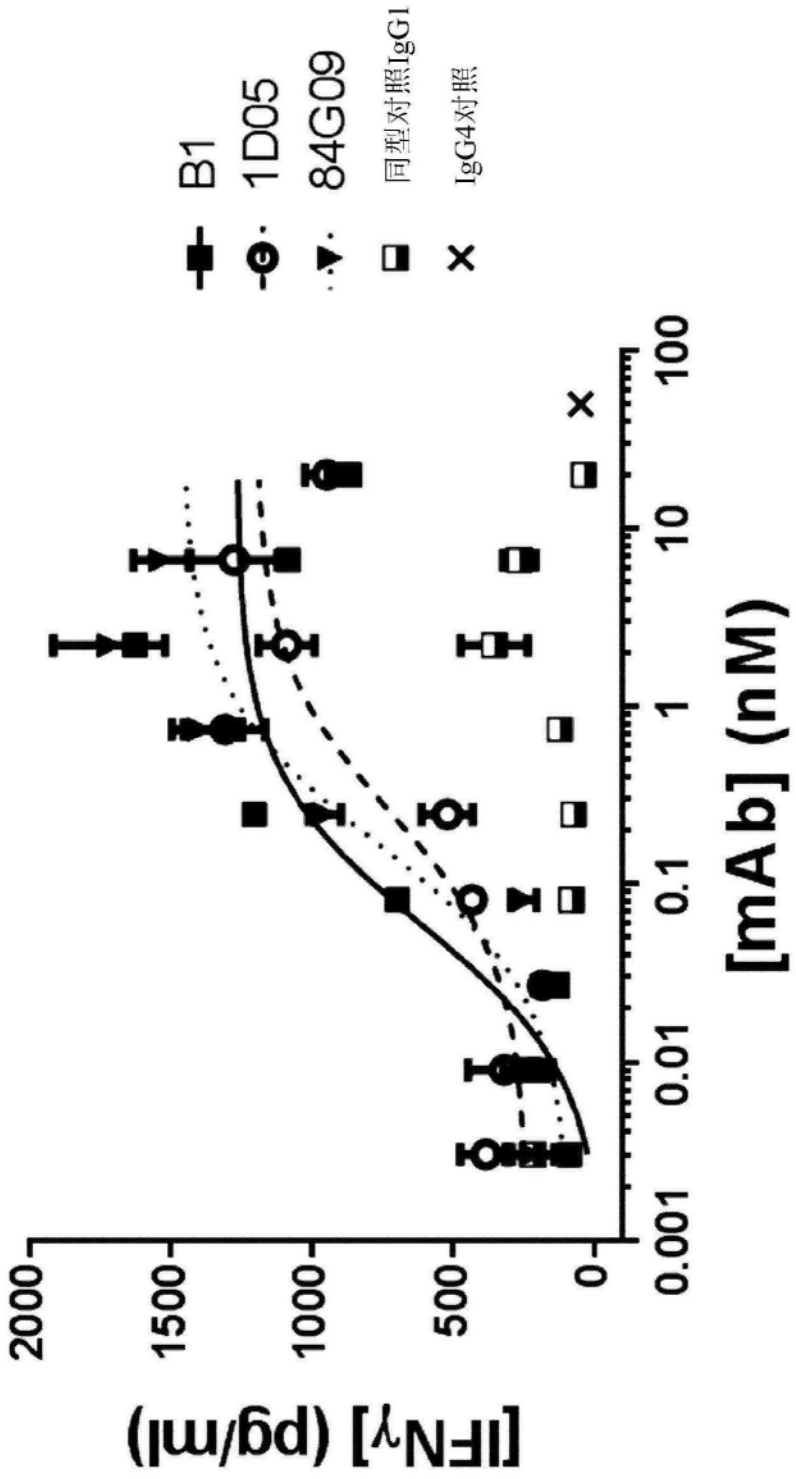

B1
1D05
84G09
同型对照IgG1
IgG4对照
[IFNγ] (pg/ml)
2000
1500
1000
500
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[mAb] (nM)

图6

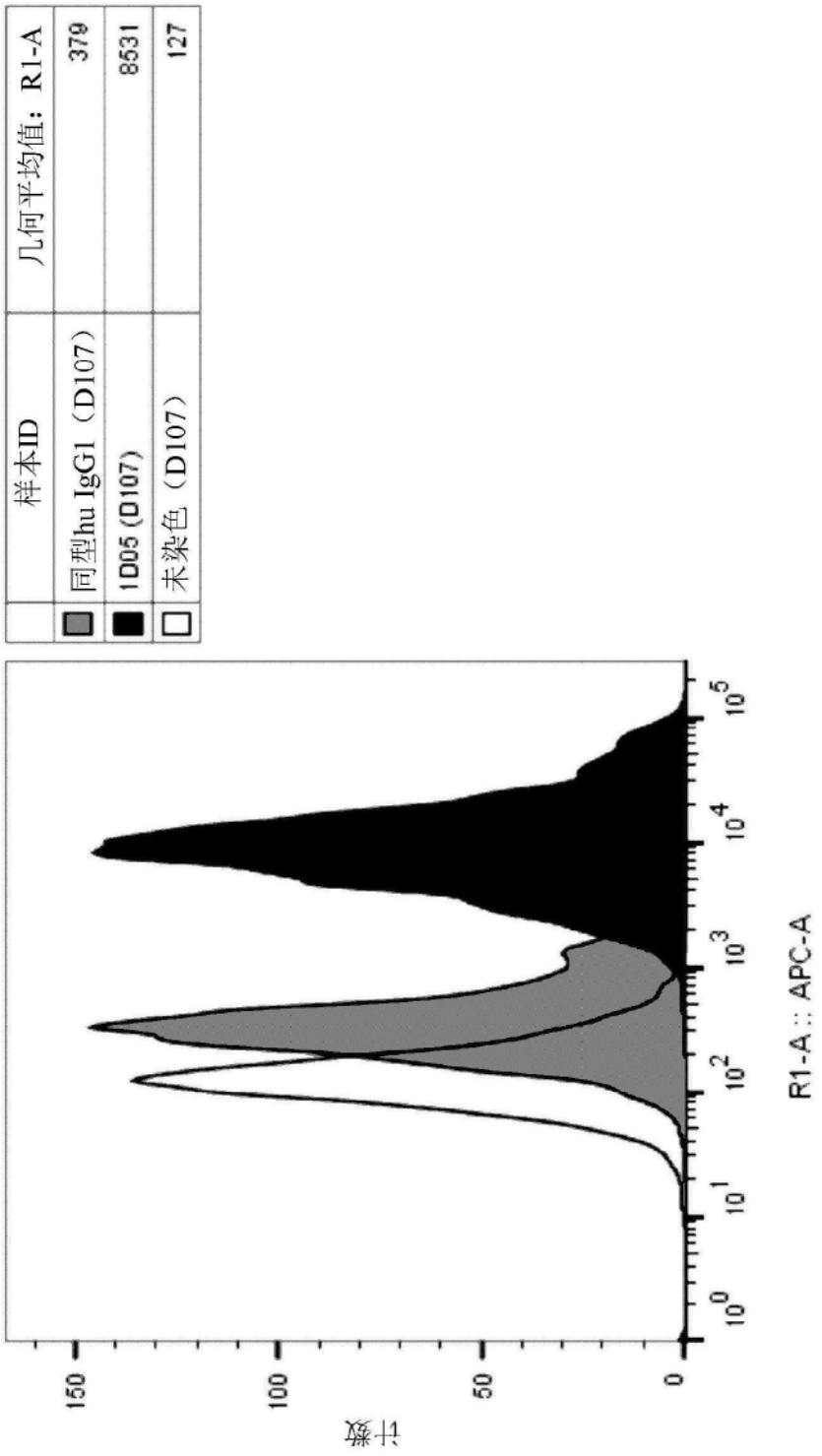

样本ID
几何平均值：R1-A
同型hu IgG1（D107）
379
1D05 (D107)
8531
未染色（D107）
127
计数
150
100
50
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
R1-A :: APC-A

图7a

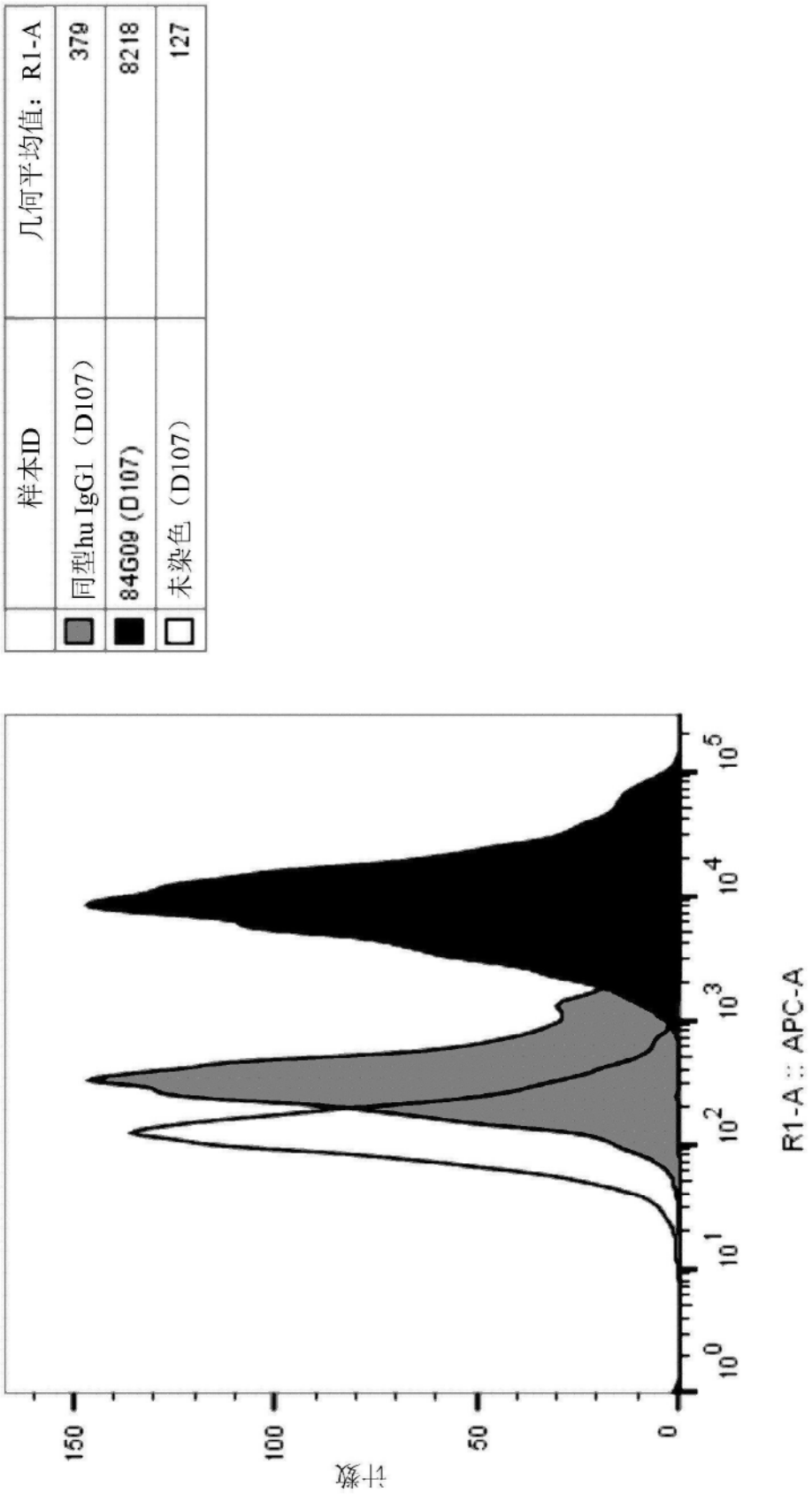

样本ID
几何平均值：R1-A
同型hu IgG1（D107）
379
84G09 (D107)
8218
未染色（D107）
127
计数
150
100
50
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
R1-A :: APC-A

图7b

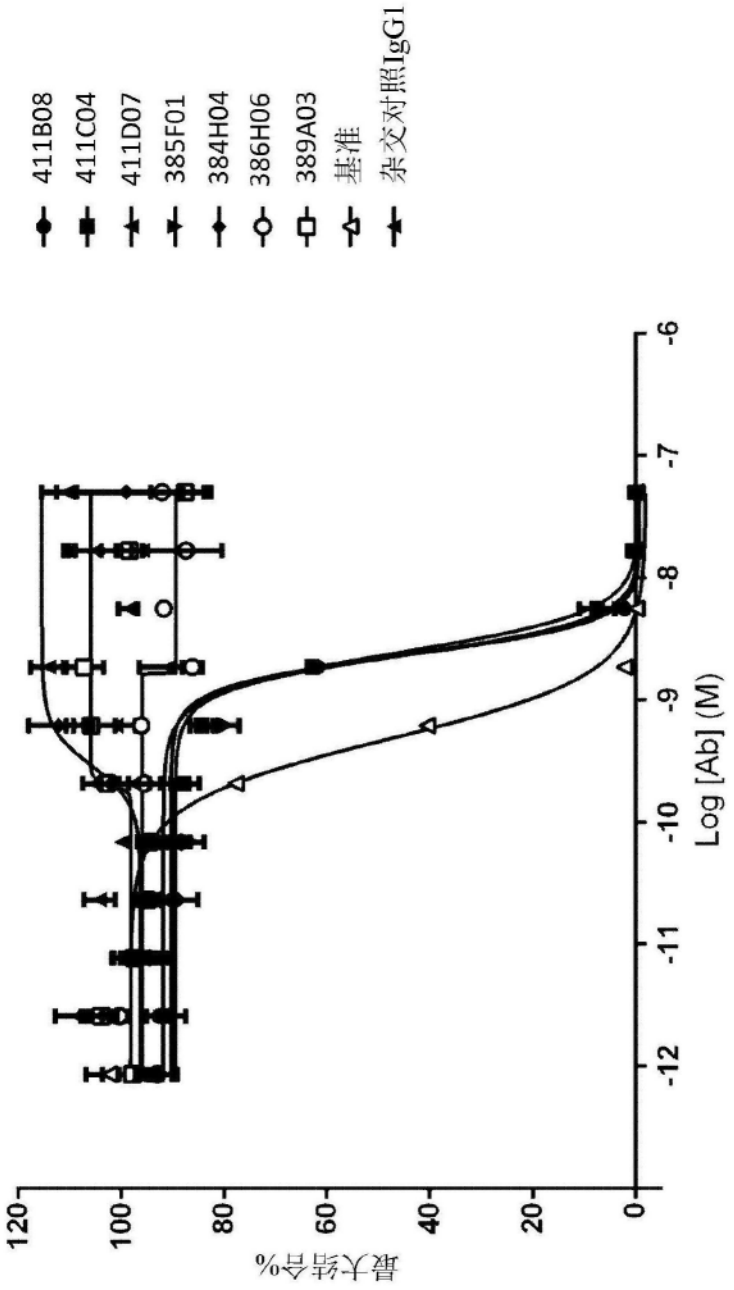

411B08
411C04
411D07
385F01
384H04
386H06
389A03
基准
杂交对照IgG1
最大结合%
120
100
80
60
40
20
0
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12
Log [Ab] (M)

图8a

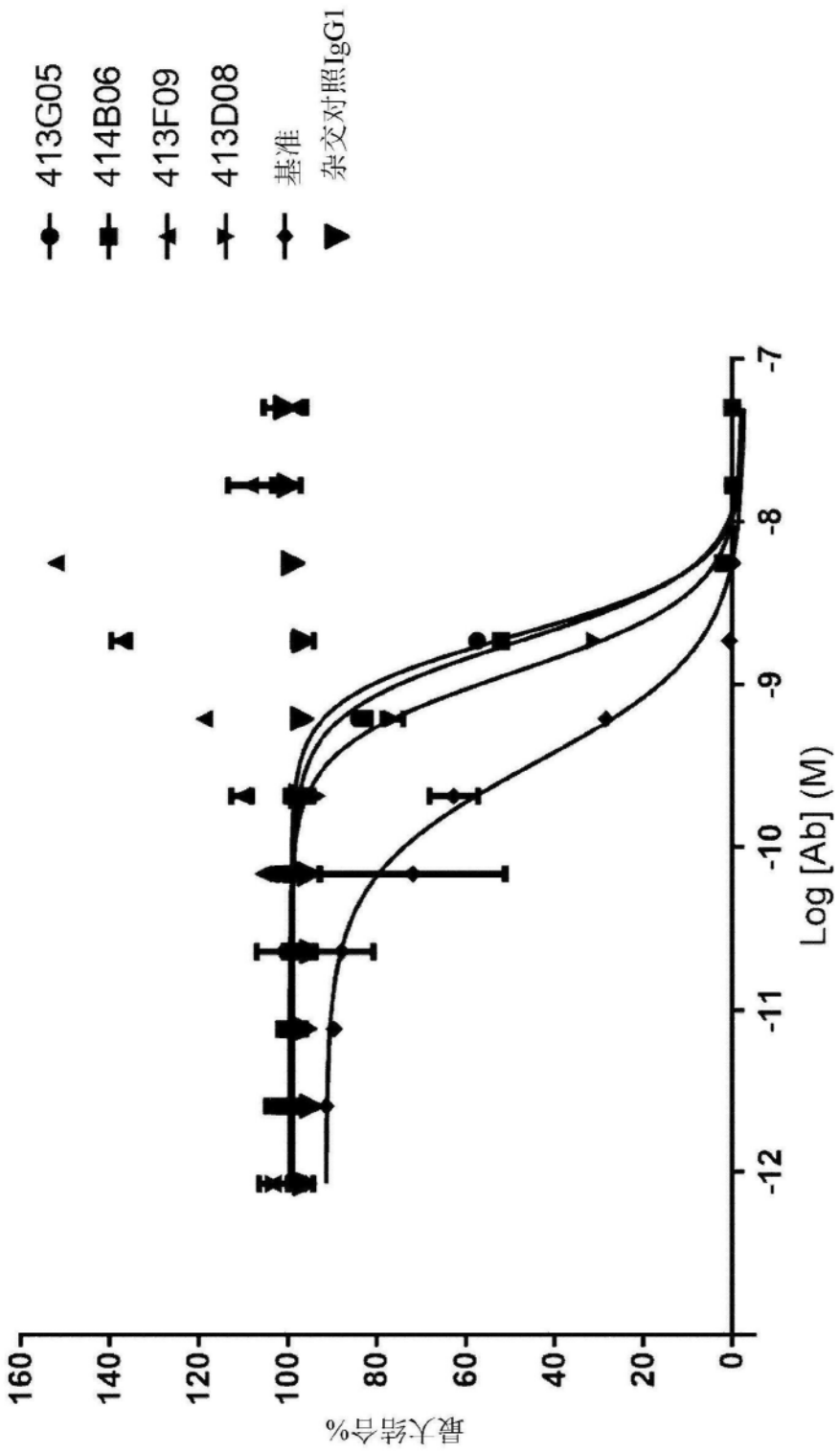

413G05
414B06
413F09
413D08
基准
杂交对照IgG1
最大结合%
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-7
-8
-9
-10
-11
-12
Log [Ab] (M)

图8b

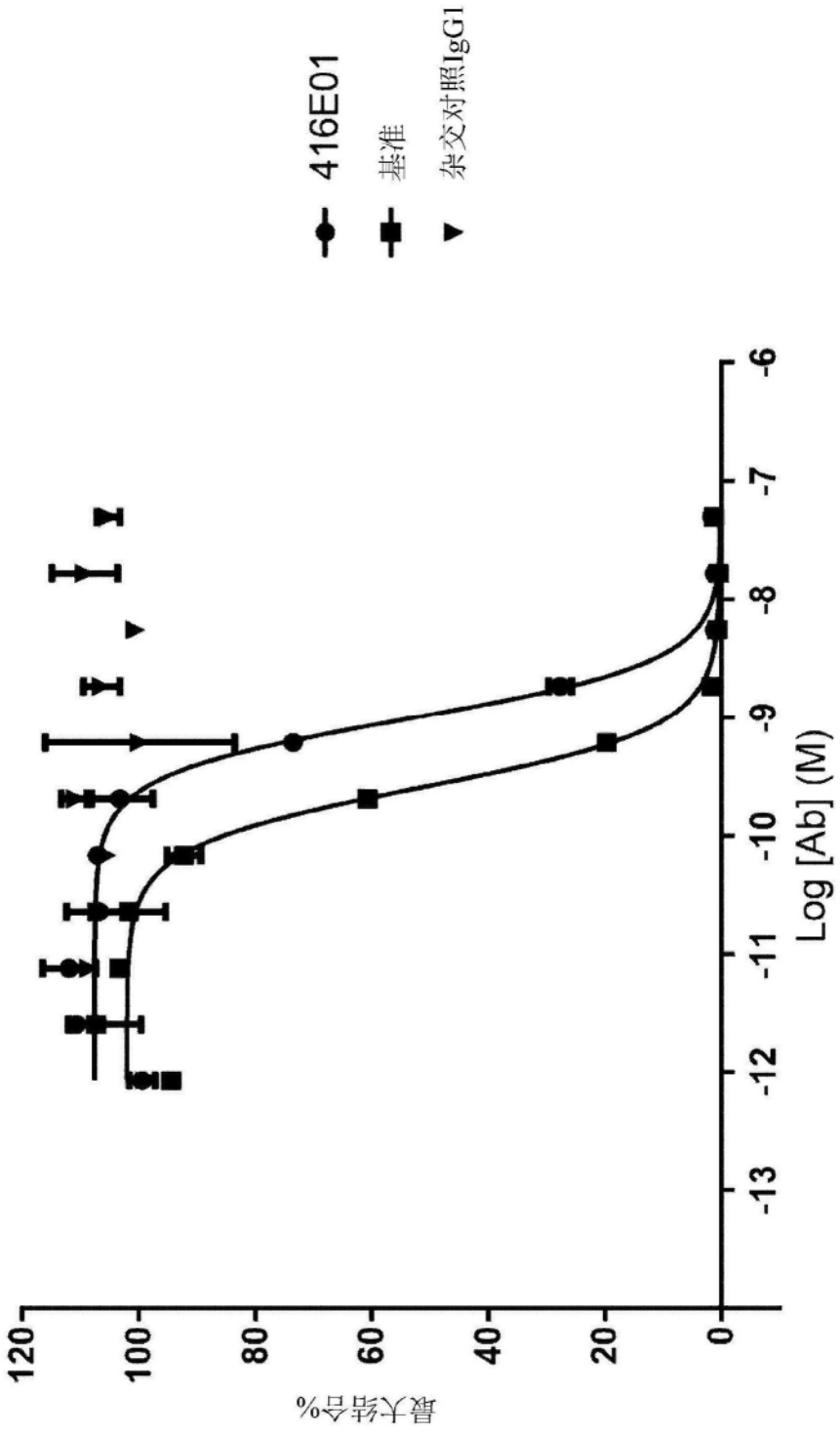

416E01
基准
杂交对照IgG1
最大结合%
120
100
80
60
40
20
0
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12
-13
Log [Ab] (M)

图8c

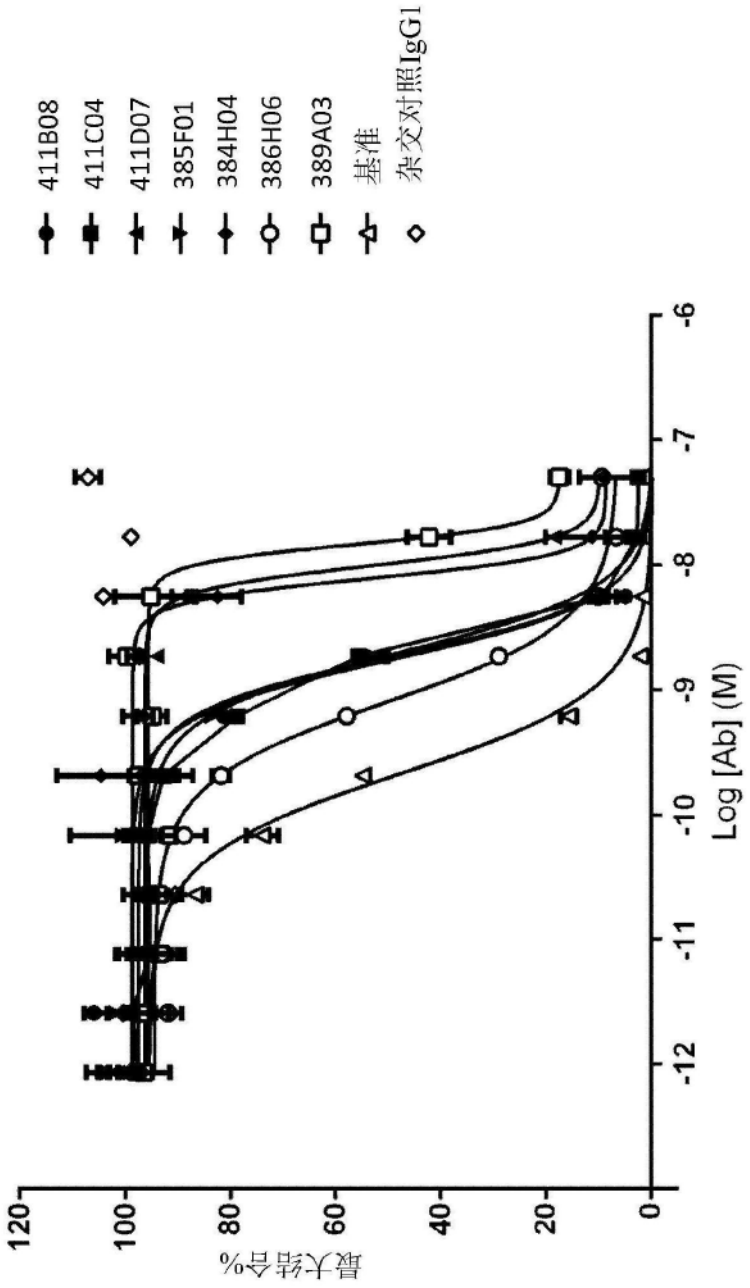

411B08
411C04
411D07
385F01
384H04
386H06
389A03
基准
杂交对照IgG1
最大结合%
120
100
80
60
40
20
0
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12
Log [Ab] (M)

图9a

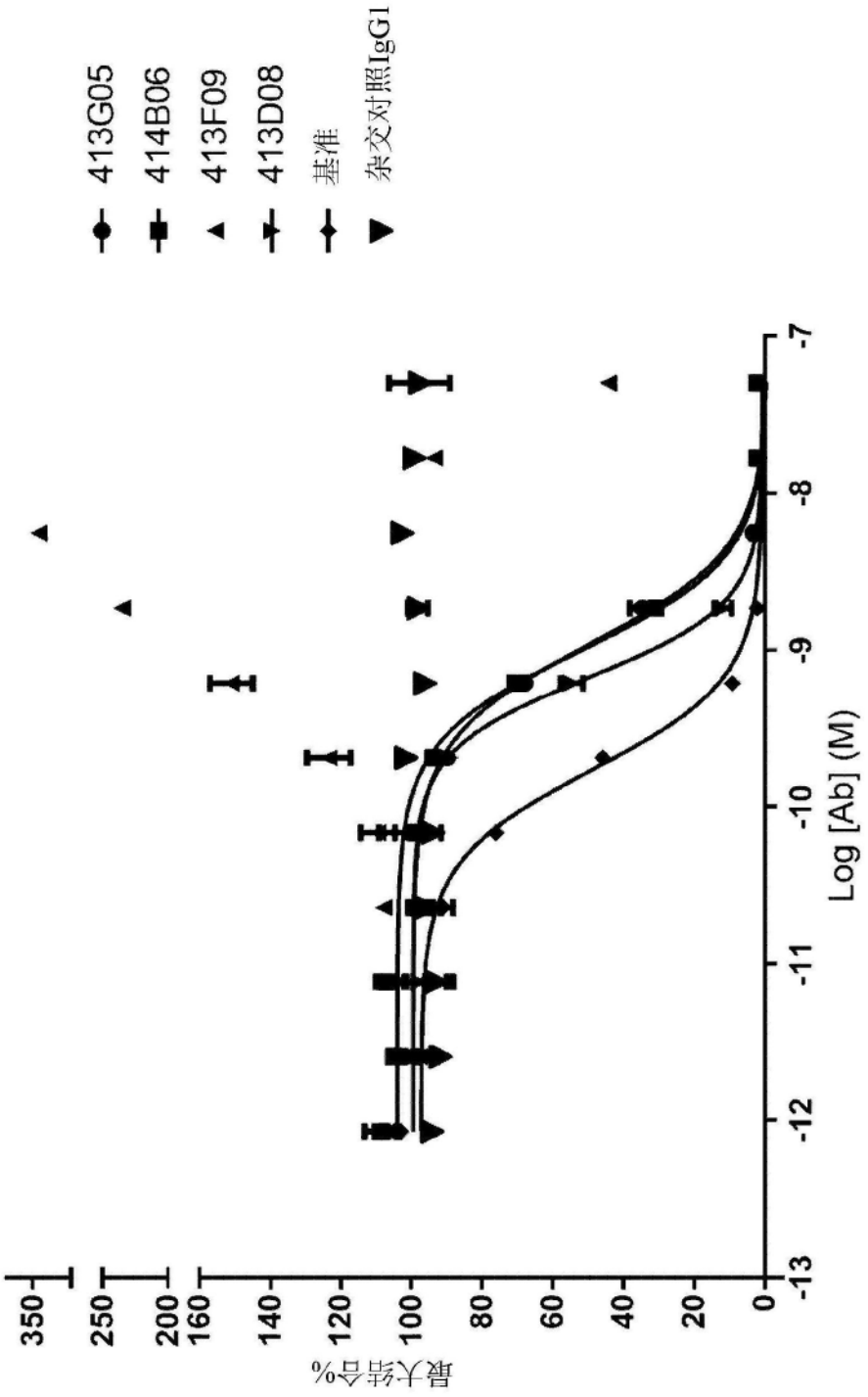

413G05
414B06
413F09
413D08
基准
杂交对照IgG1
最大结合%
350
250
200
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
Log [Ab] (M)

图9b

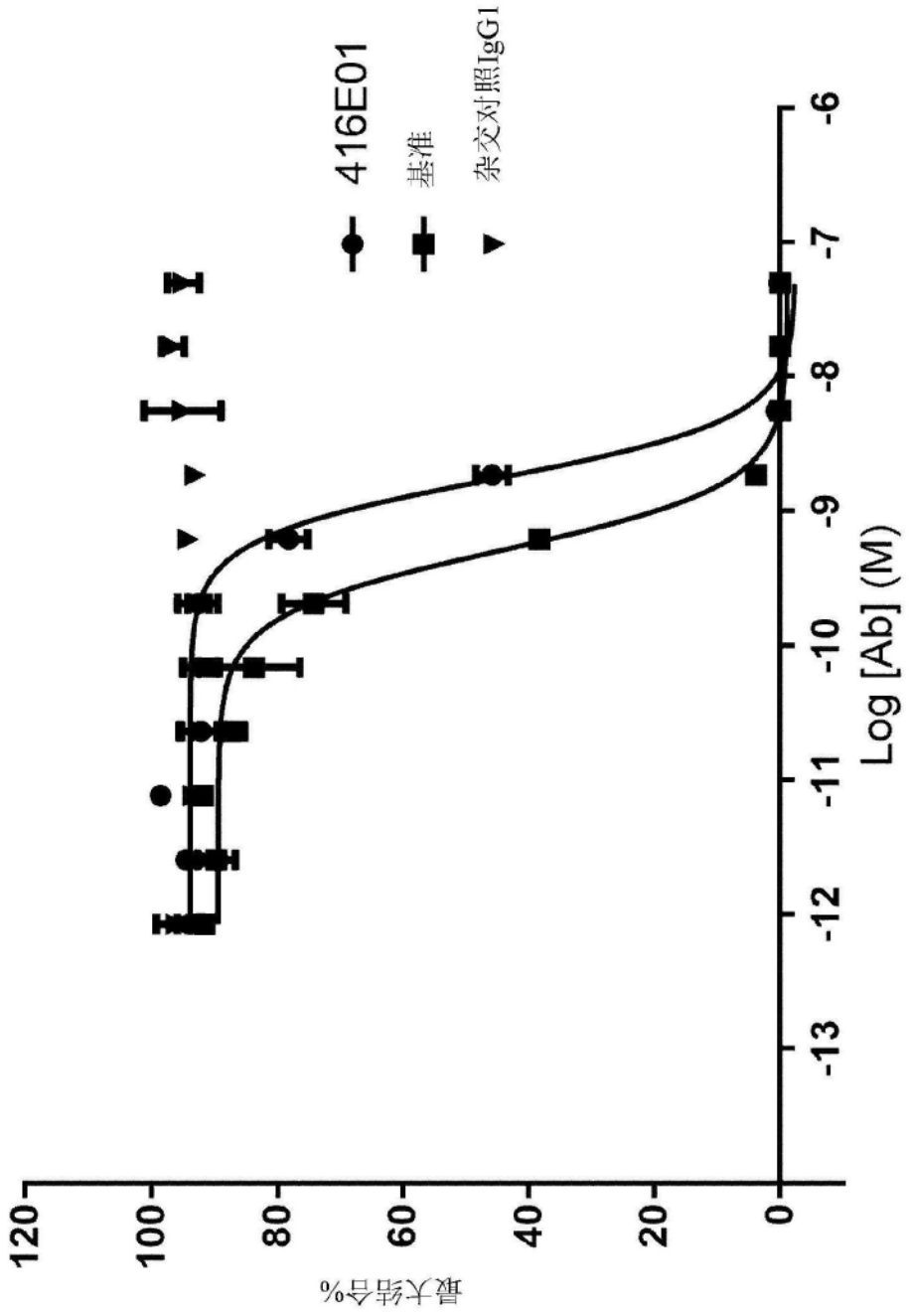

416E01
基准
杂交对照IgG1
最大结合%
120
100
80
60
40
20
0
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12
-13
Log [Ab] (M)

图9c

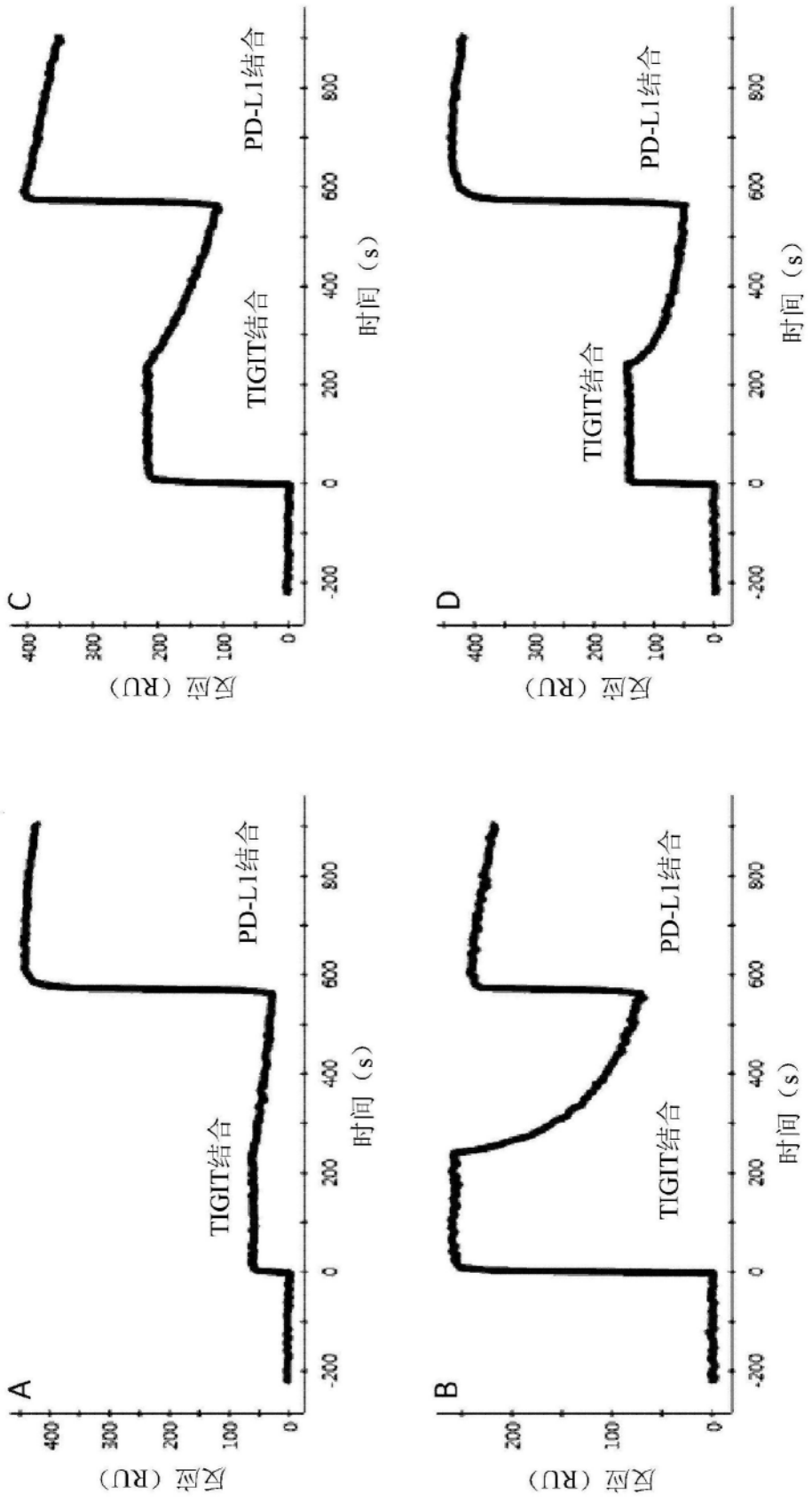

A
B
C
D
反应（RU）
时间（s）
TIGIT结合
PD-L1结合
-200
0
200
400
600
800
100
200
300
400

图10

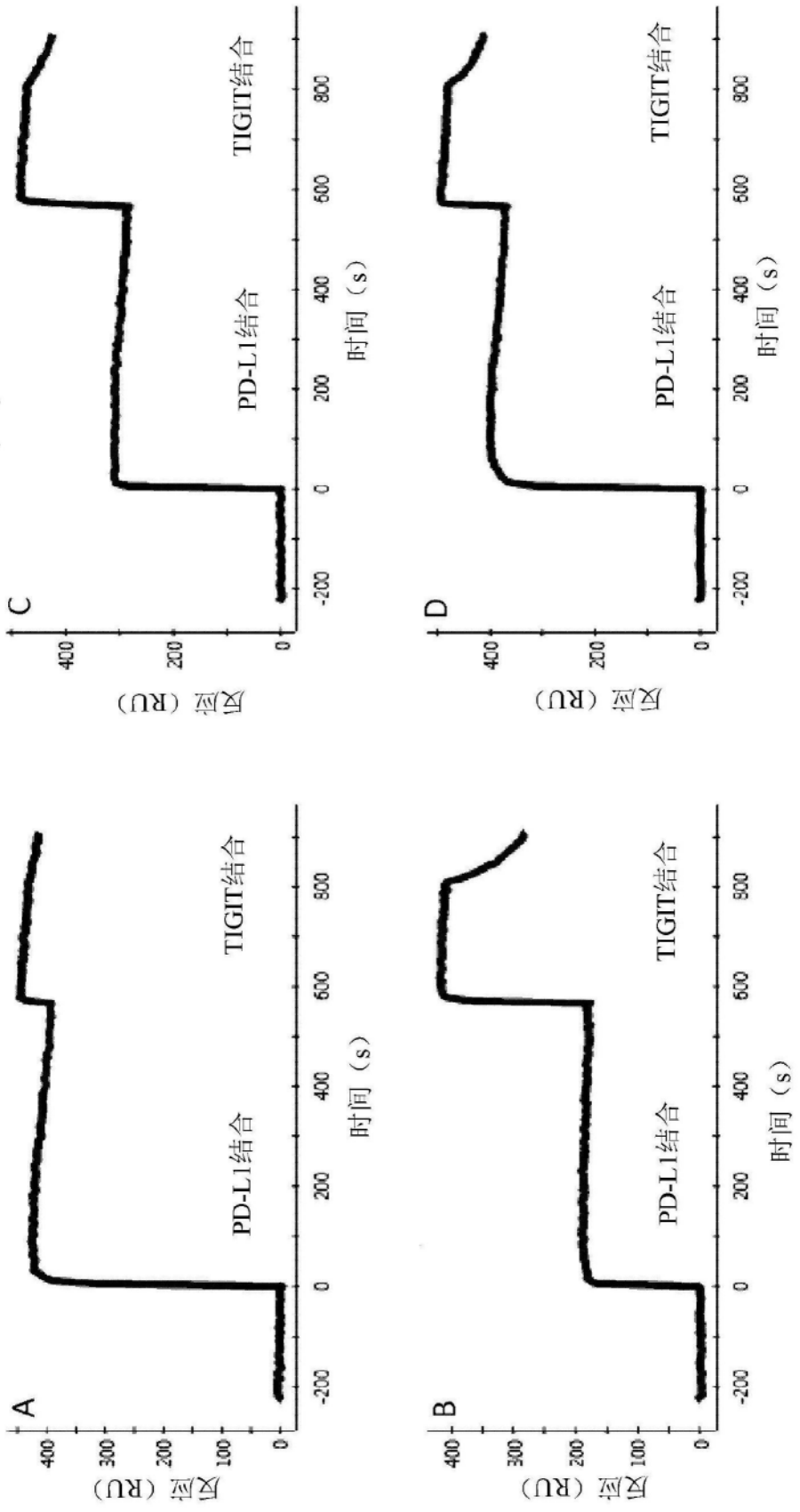
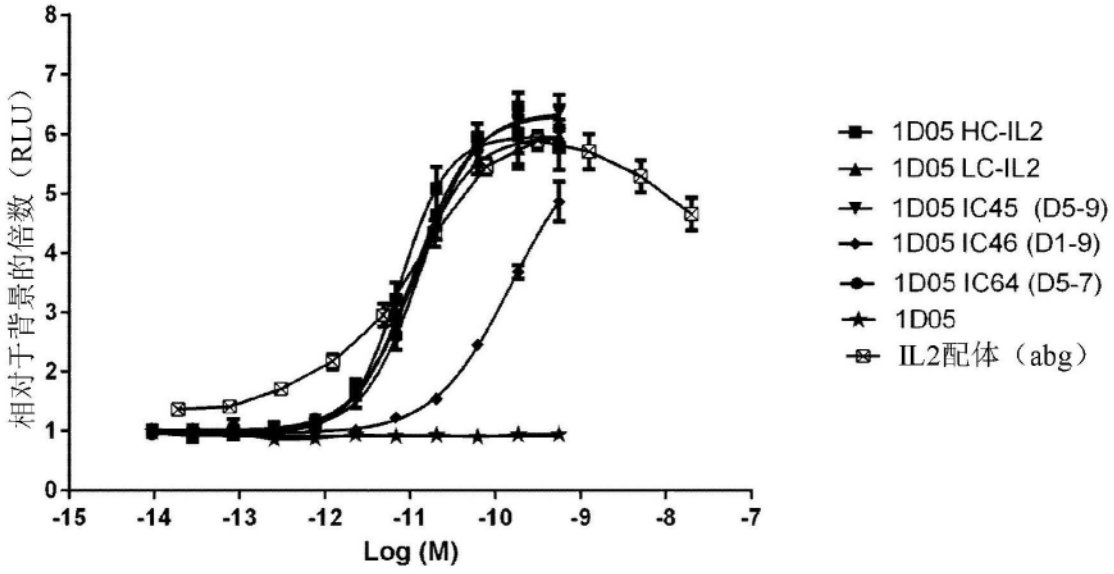


图11



1D05-IL2构筑体对TF1αβγ细胞（II）增殖的作用

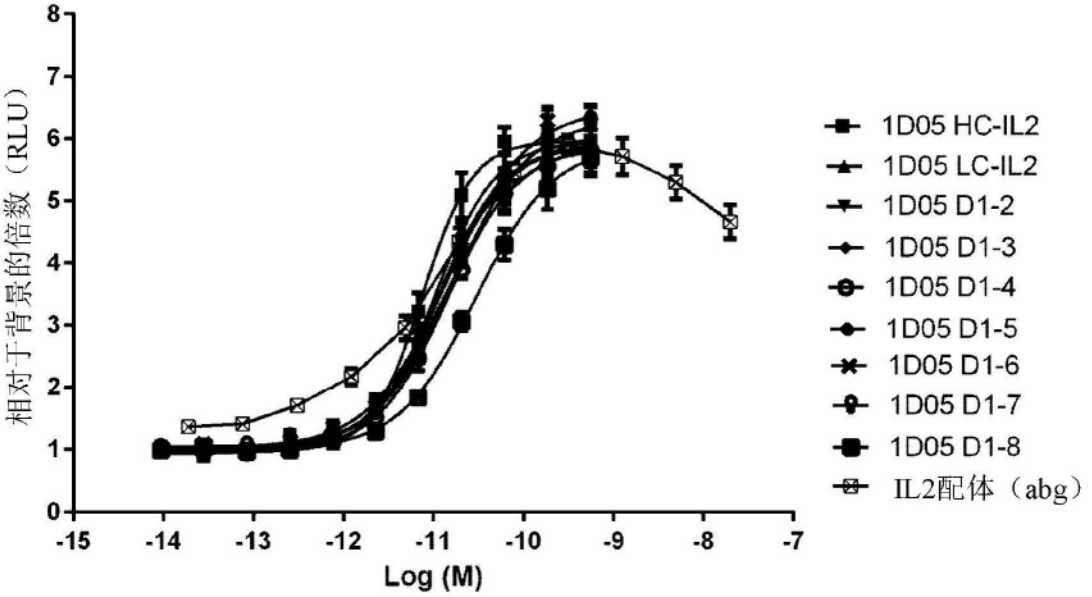


图12(a)

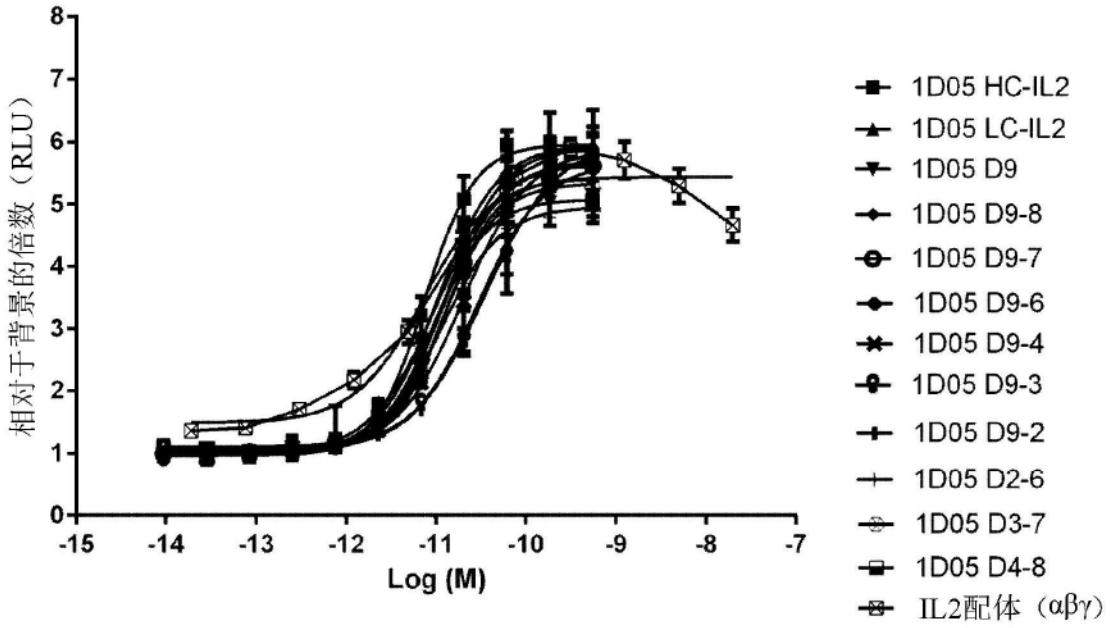
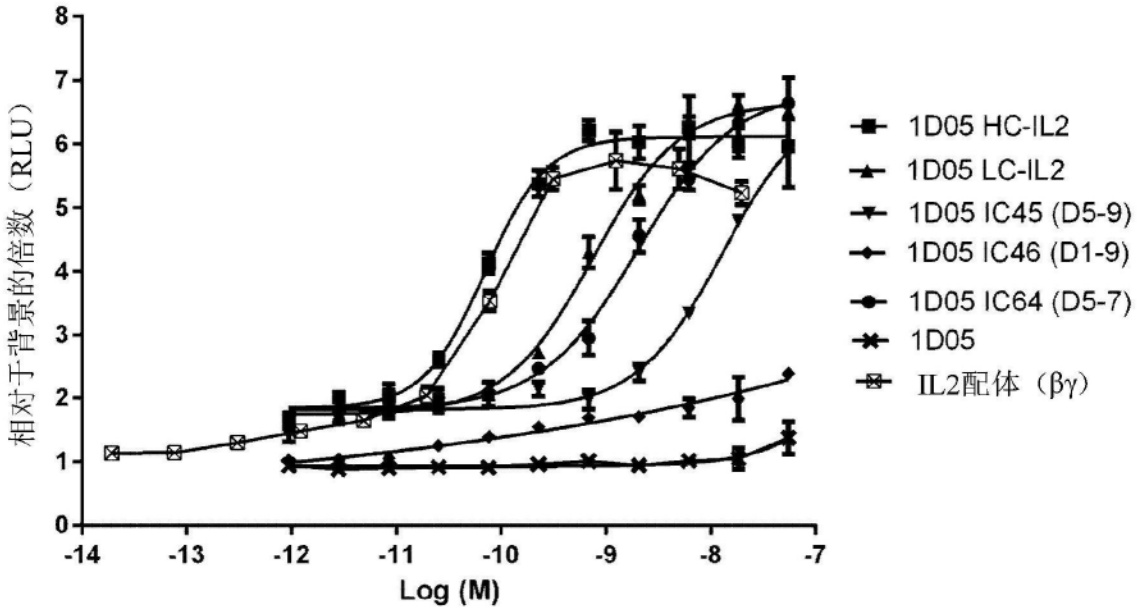

相对于背景的倍数（RLU）
Log (M)
1D05 HC-IL2
1D05 LC-IL2
1D05 D9
1D05 D9-8
1D05 D9-7
1D05 D9-6
1D05 D9-4
1D05 D9-3
1D05 D9-2
1D05 D2-6
1D05 D3-7
1D05 D4-8
IL2配体（αβγ）

图12(a)继续



1D05-IL2构筑体对TF1βγ细胞
（II）增殖的作用

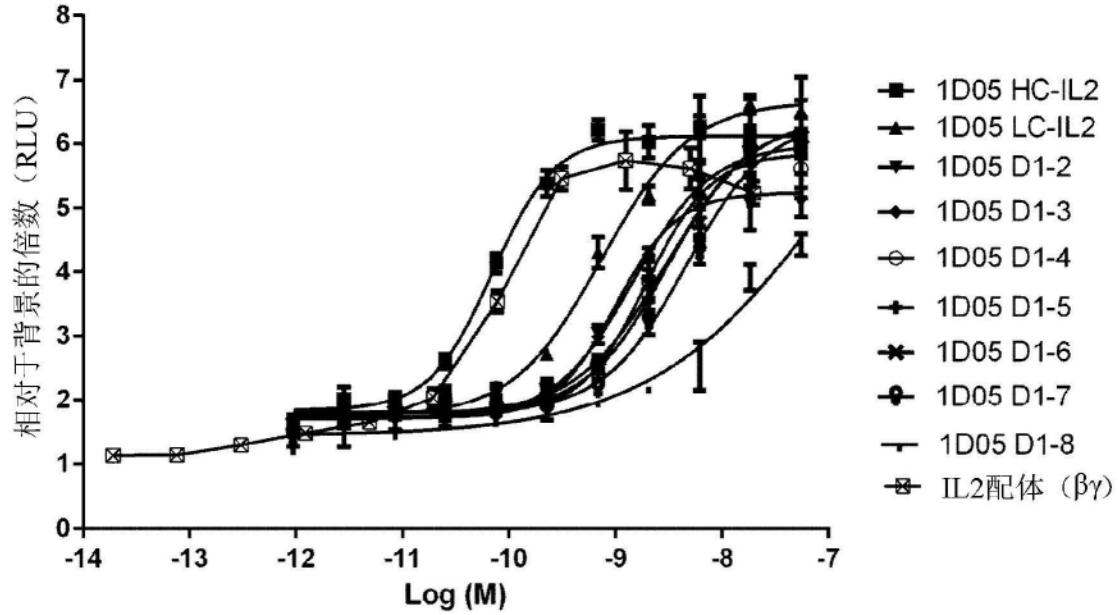


图12(b)

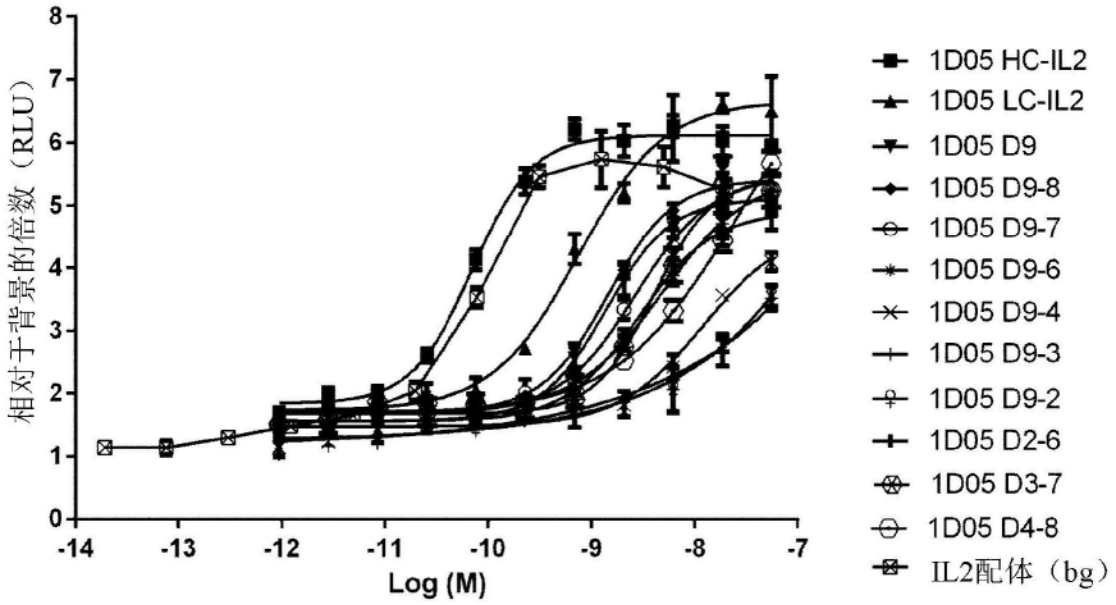

相对于背景的倍数（RLU）
Log (M)
1D05 HC-IL2
1D05 LC-IL2
1D05 D9
1D05 D9-8
1D05 D9-7
1D05 D9-6
1D05 D9-4
1D05 D9-3
1D05 D9-2
1D05 D2-6
1D05 D3-7
1D05 D4-8
IL2配体（bg）

图12(b)继续

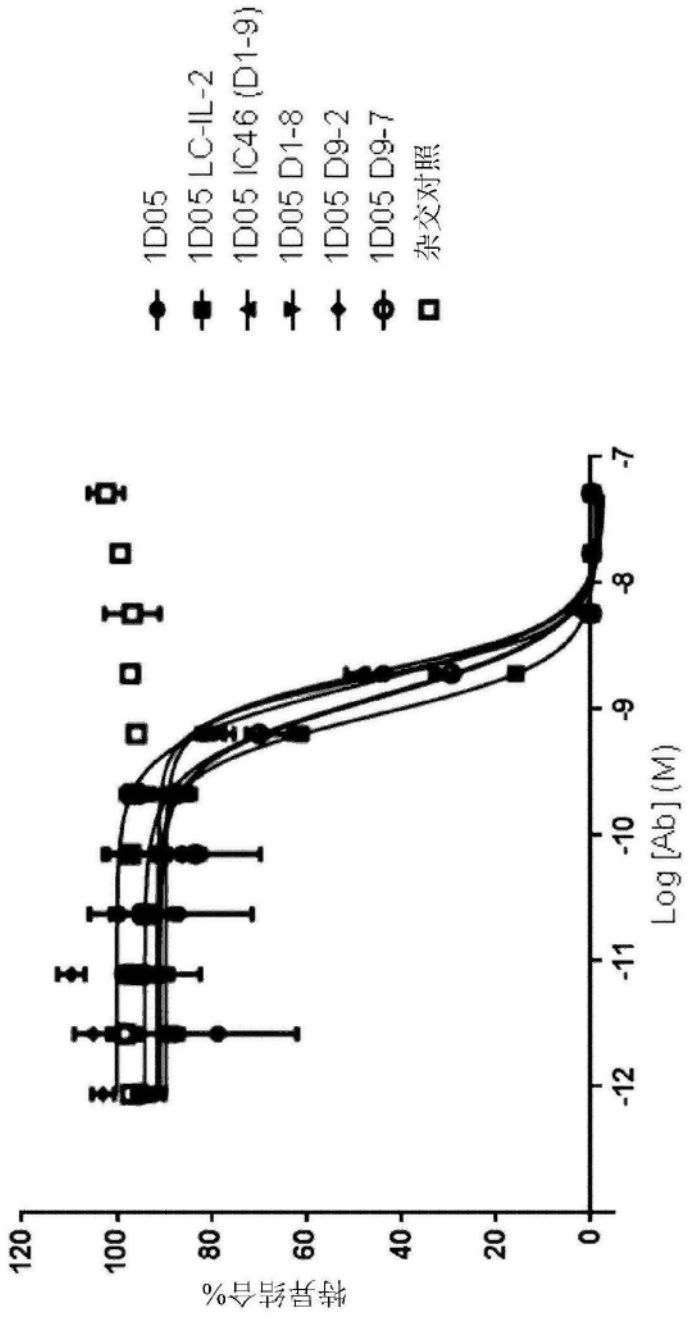

1D05
1D05 LC-IL-2
1D05 IC46 (D1-9)
1D05 D1-8
1D05 D9-2
1D05 D9-7
杂交对照
特异结合%
120
100
80
60
40
20
0
-7
-8
-9
-10
-11
-12
Log [Ab] (M)

图13(a)

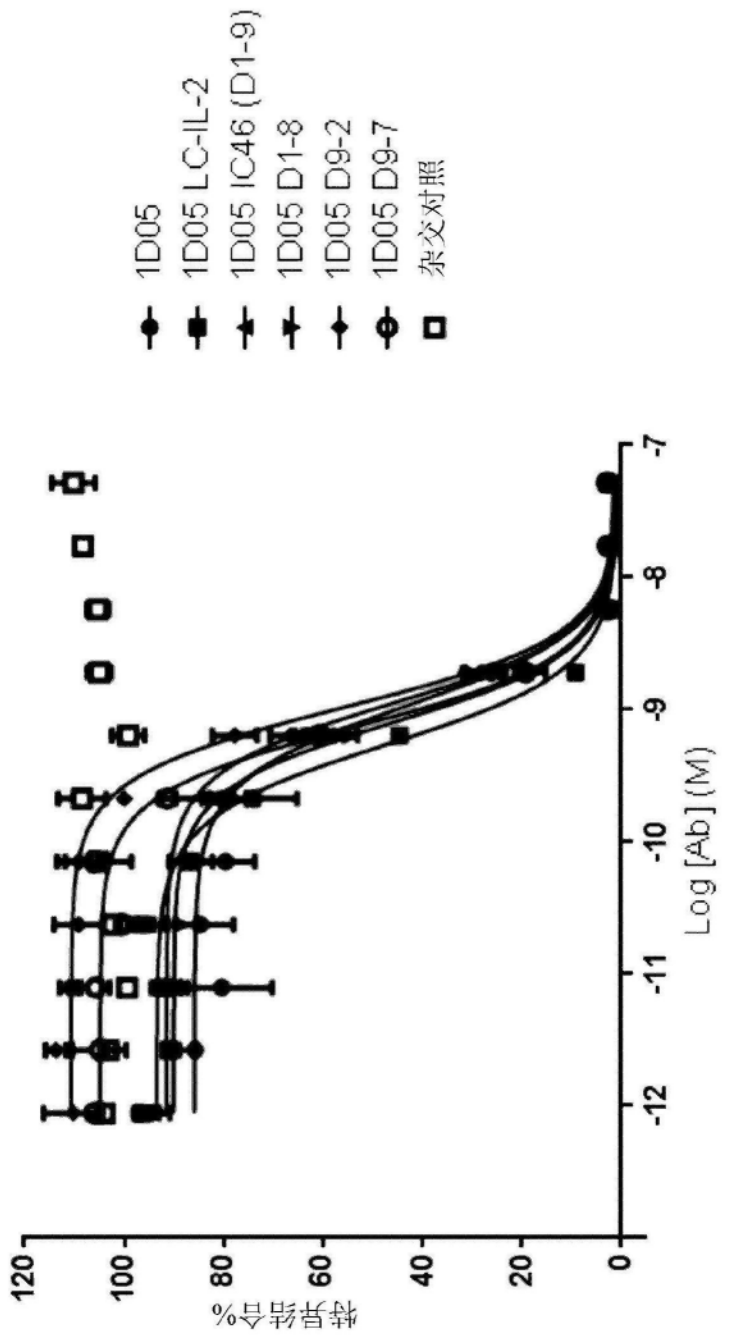

1D05
1D05 LC-IL-2
1D05 IC46 (D1-9)
1D05 D1-8
1D05 D9-2
1D05 D9-7
杂交对照
特异结合%
120
100
80
60
40
20
0
-7
-8
-9
-10
-11
-12
Log [Ab] (M)

图13(b)

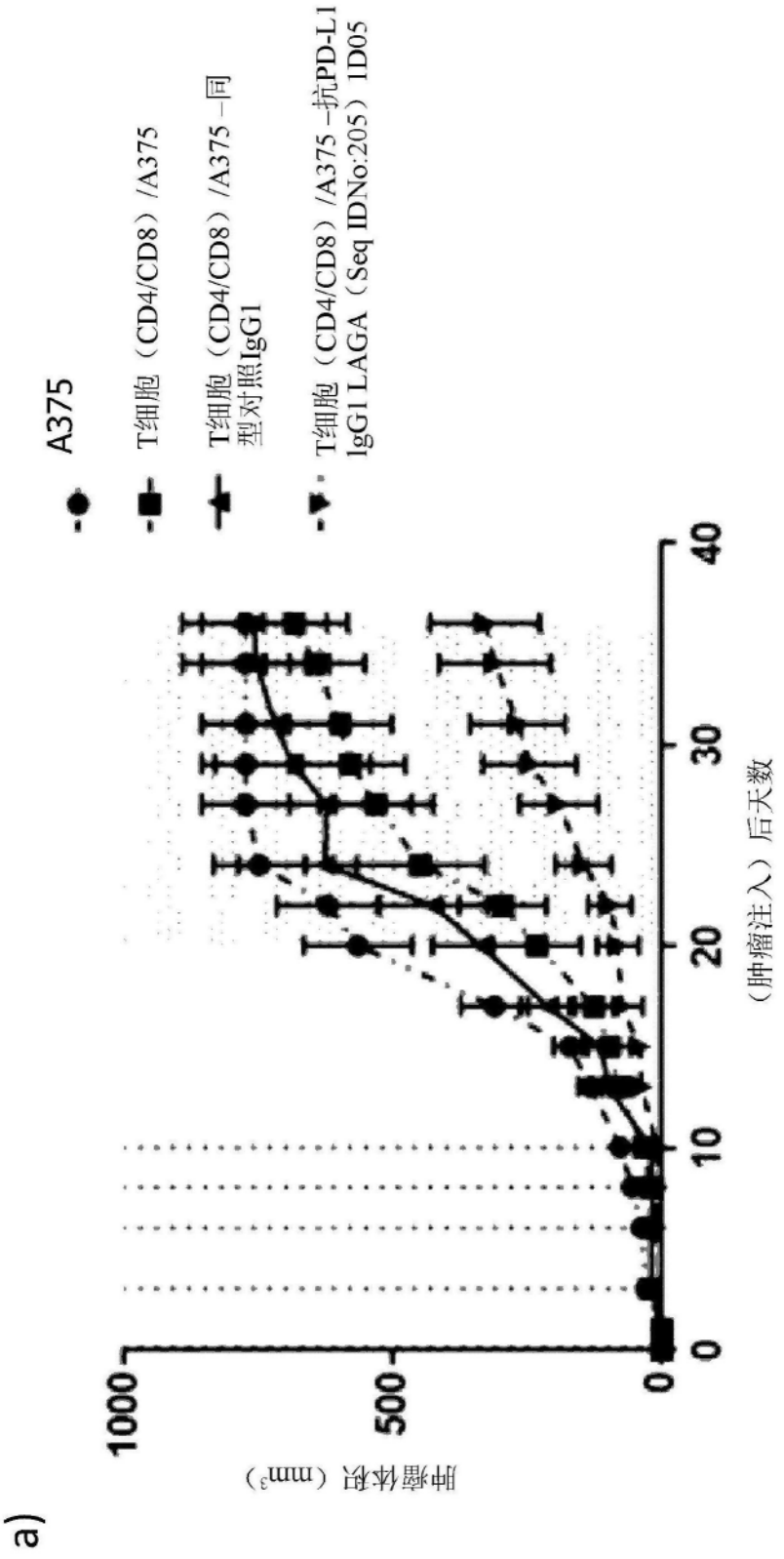

a)
A375
T细胞（CD4/CD8）/A375
T细胞（CD4/CD8）/A375 –同型对照IgG1
T细胞（CD4/CD8）/A375 –抗PD-L1 lgG1 LAGA（Seq IDNo:205）1D05
肿瘤体积（mm³）
1000
500
0
0
10
20
30
40
（肿瘤注入）后天数

图14

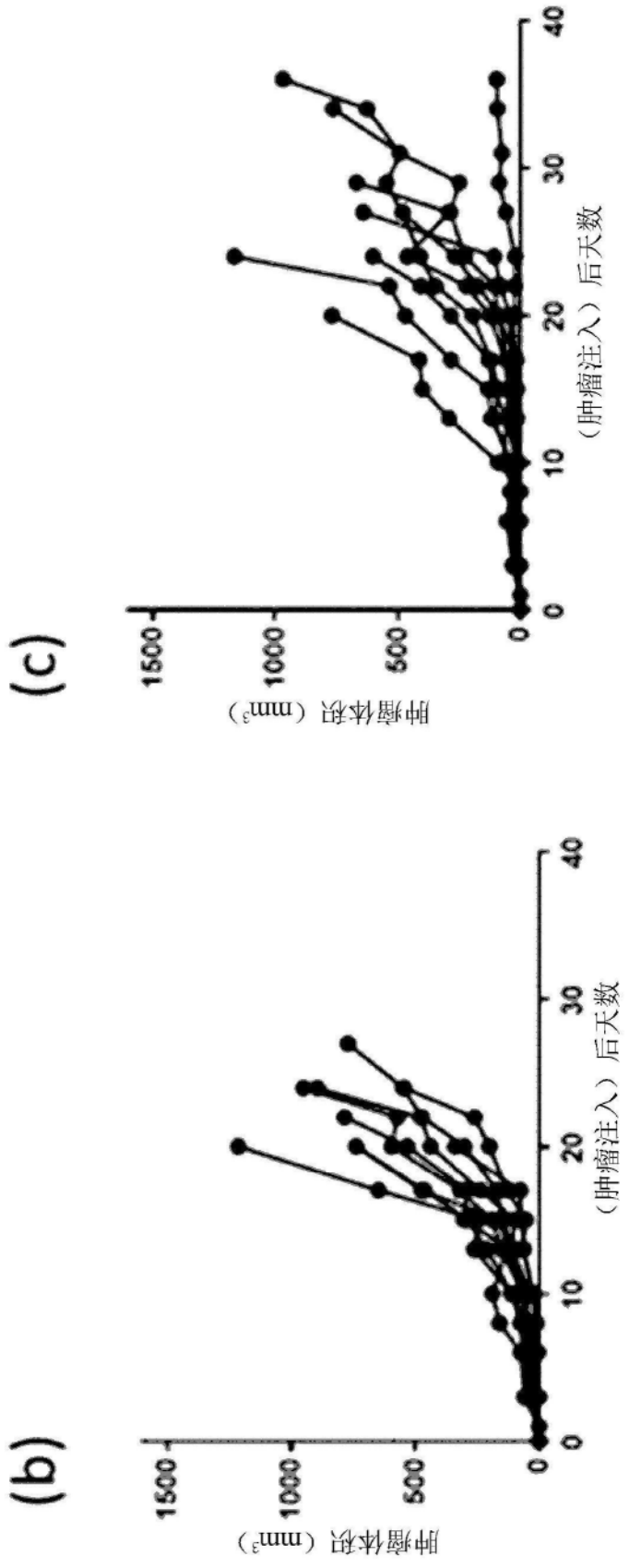

(c)
肿瘤体积（mm³）
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
（肿瘤注入）后天数
(b)
肿瘤体积（mm³）
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
（肿瘤注入）后天数

图14继续

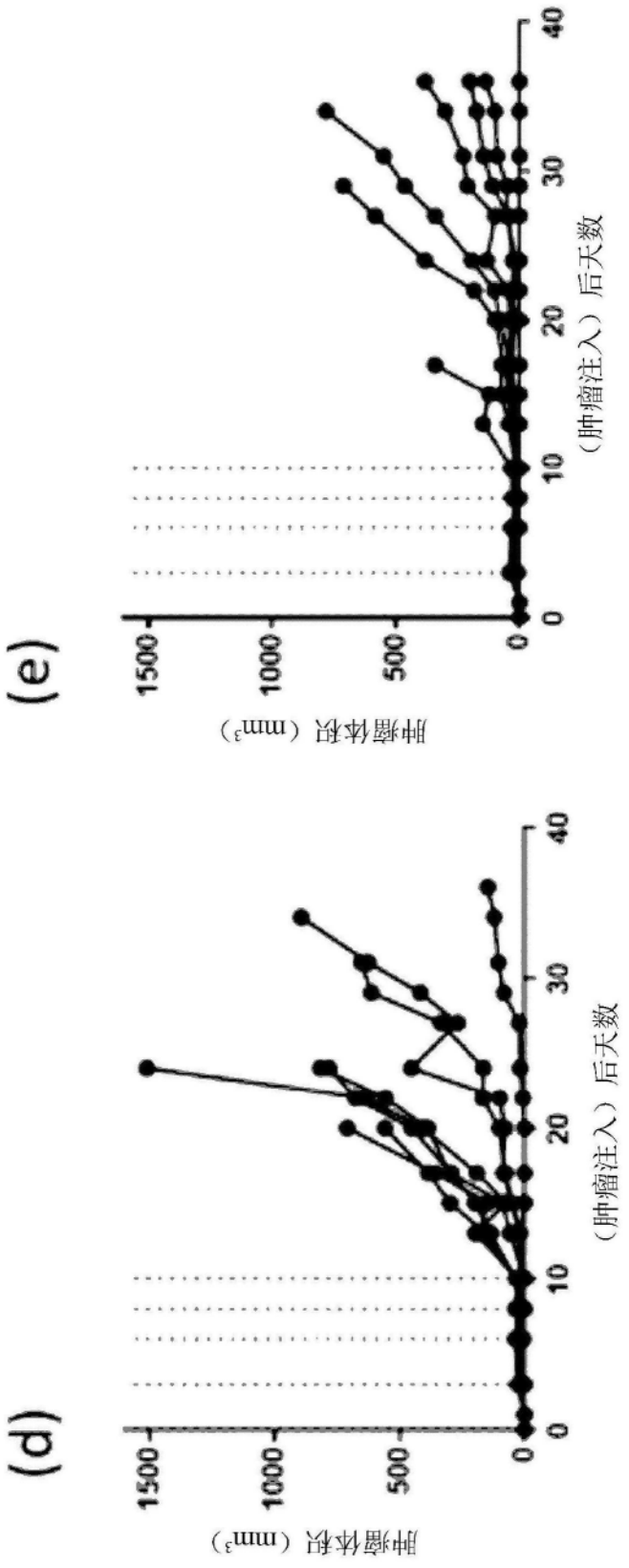

(e)
肿瘤体积（mm³）
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
（肿瘤注入）后天数
(d)
肿瘤体积（mm³）
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
（肿瘤注入）后天数

图14继续

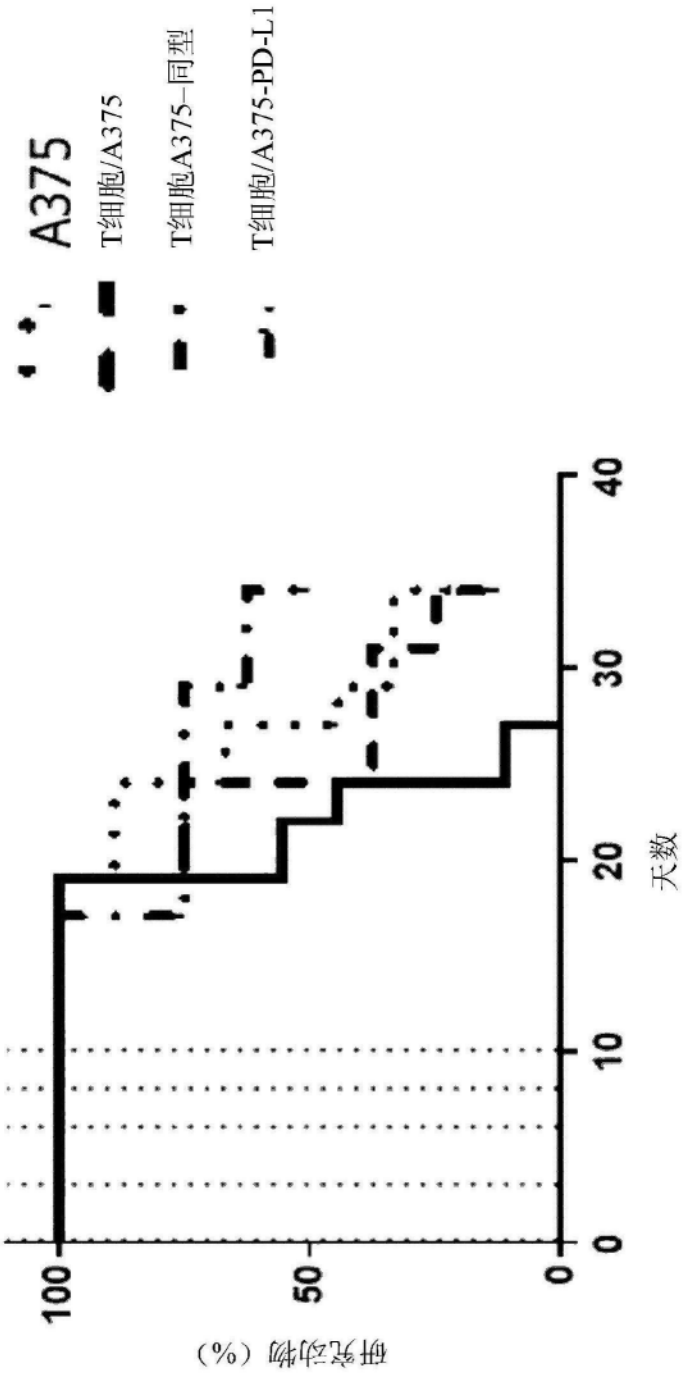

A375
T细胞/A375
T细胞A375–同型
T细胞/A375-PD-L1
研究动物（%）
100
50
0
0
10
20
30
40
天数

图15

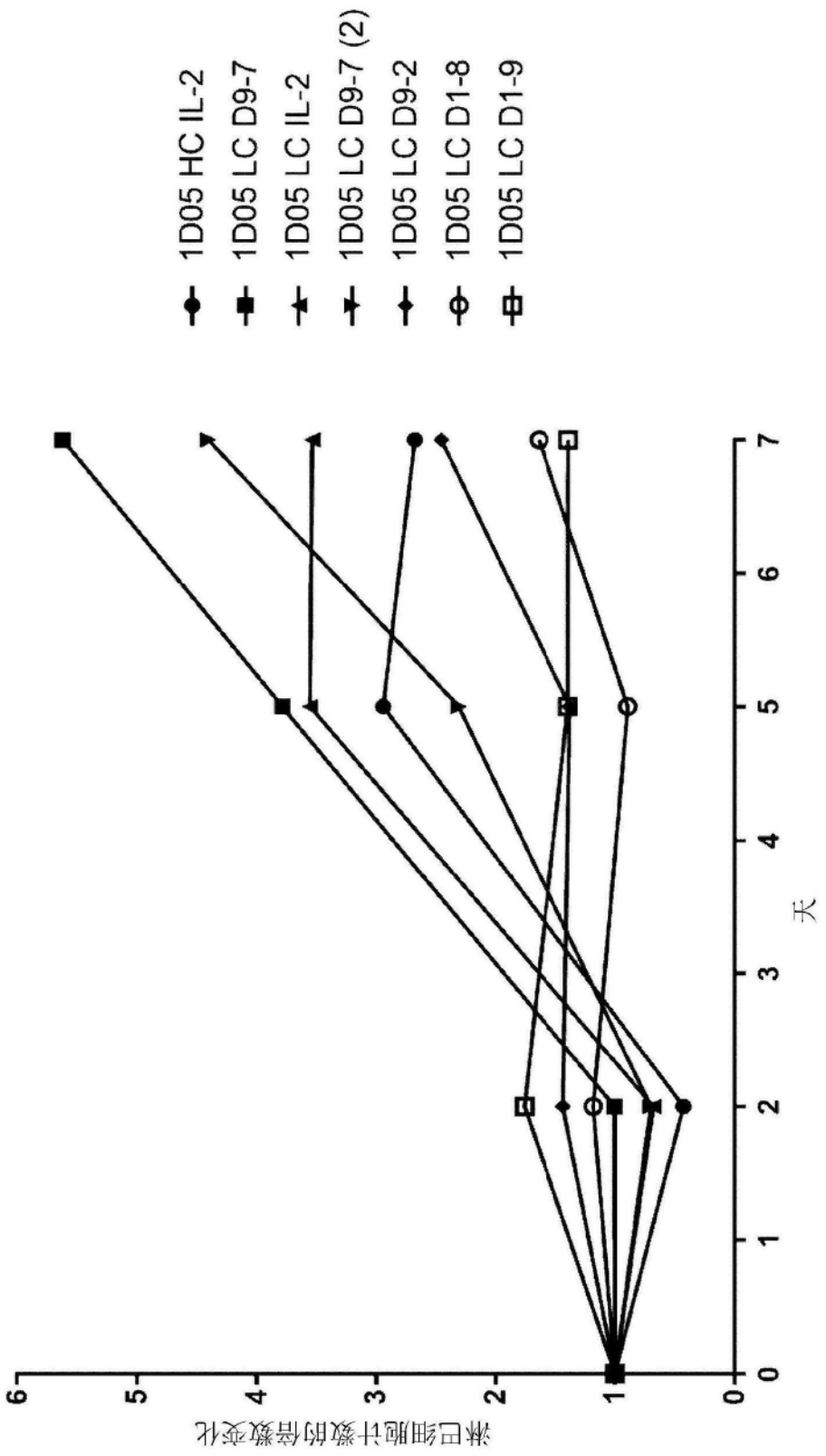

1D05 HC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7 (2)
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9
淋巴细胞计数的倍数变化
天
0
1
2
3
4
5
6
7

图16

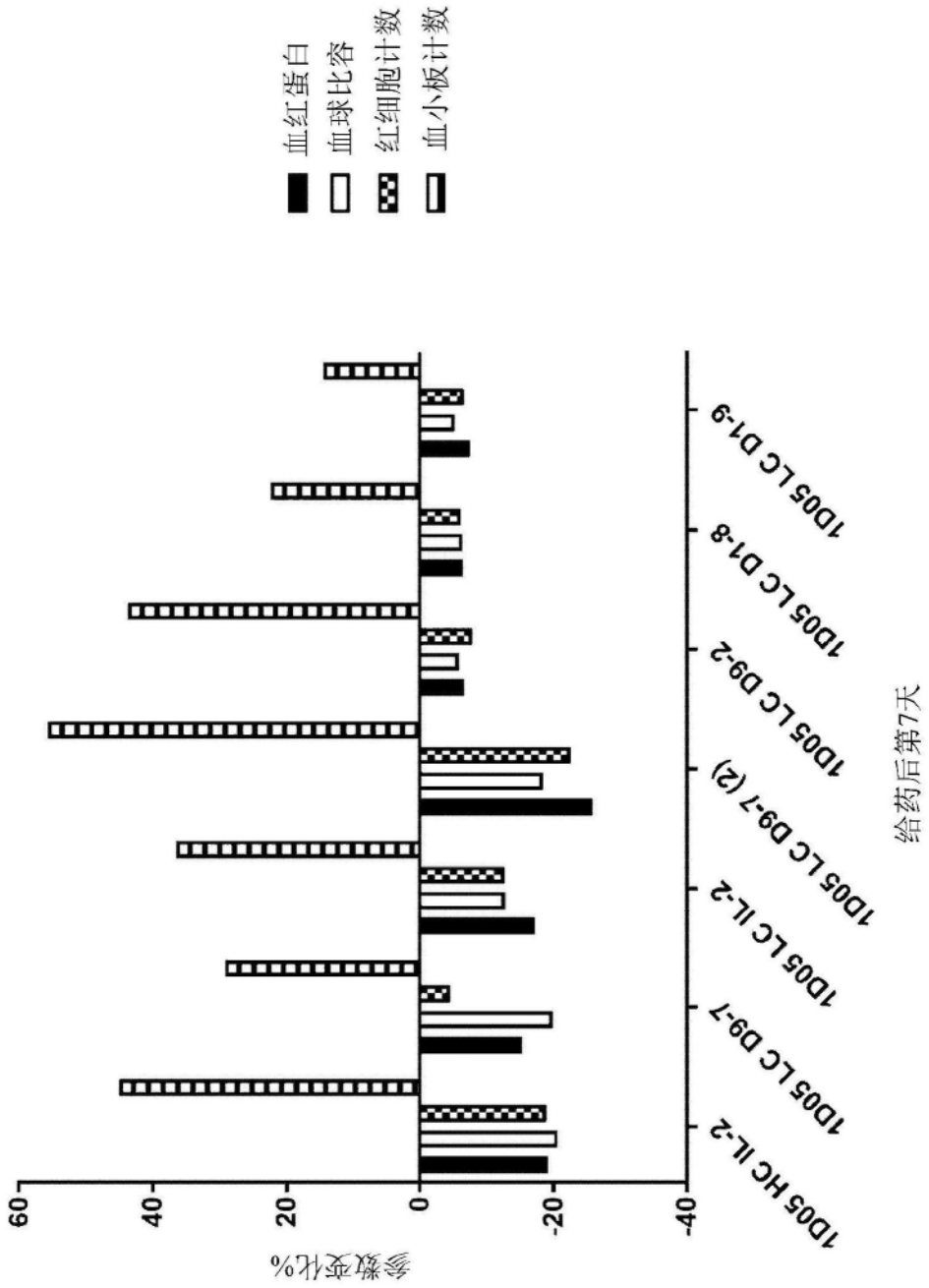

血红蛋白
血球比容
红细胞计数
血小板计数
60
40
20
0
-20
-40
参数变化%
1D05 HC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7 (2)
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9
给药后第7天

图17

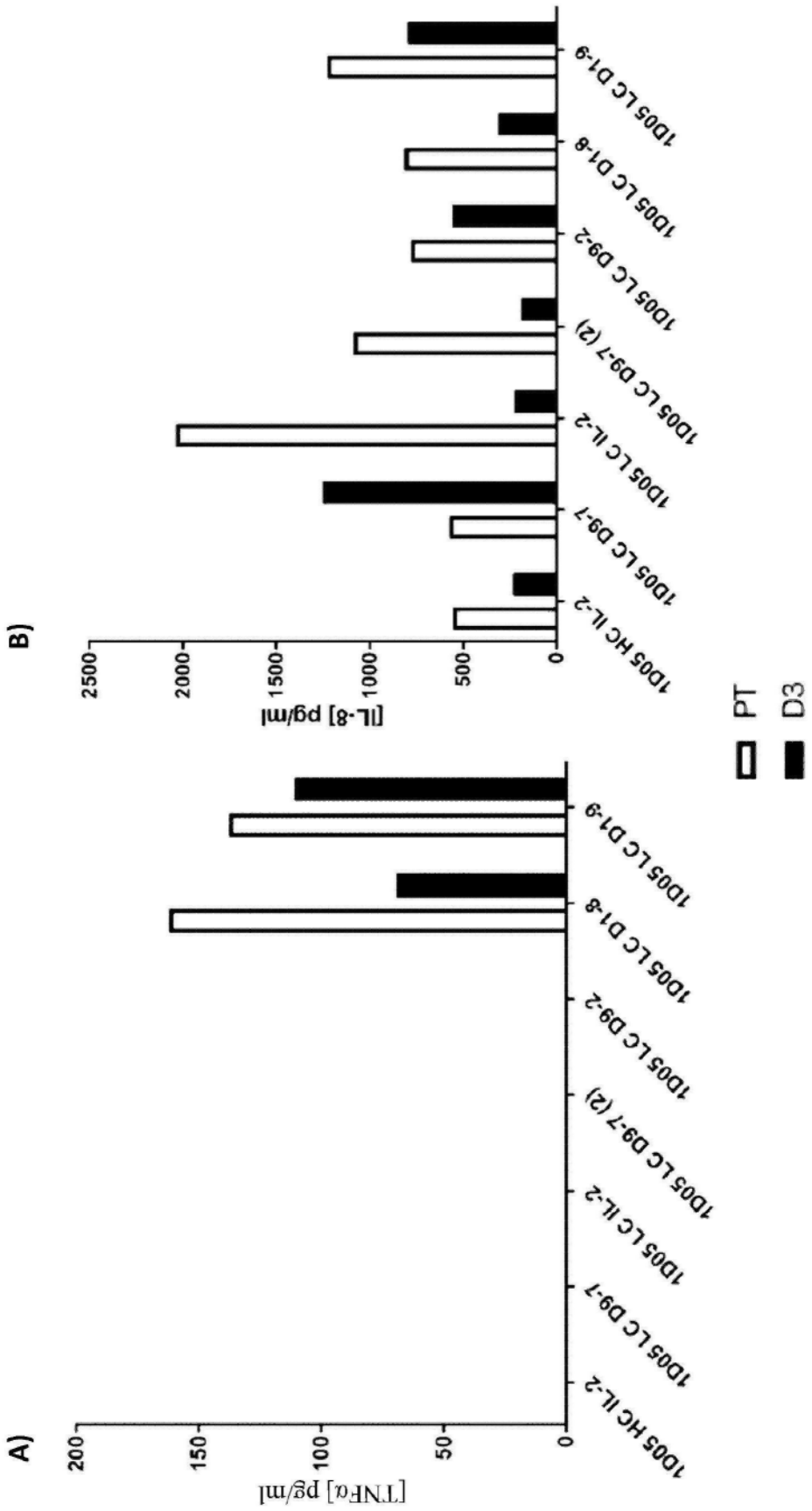

A)
[TNFα] pg/ml
200
150
100
50
0
1D05 HC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7 (2)
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9
B)
[IL-8] pg/ml
2500
2000
1500
1000
500
0
1D05 HC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7 (2)
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9
PT
D3

图18

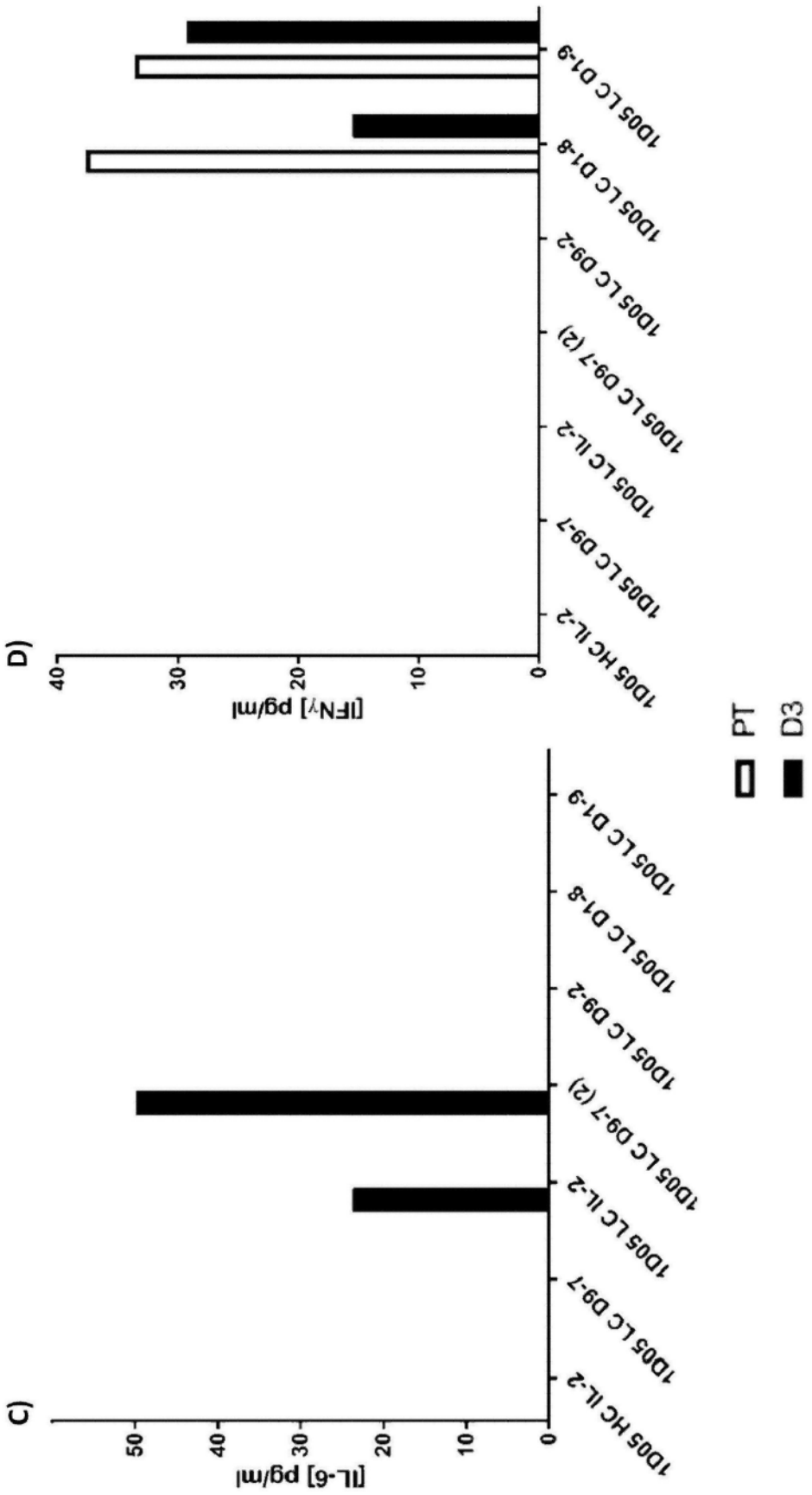

D)
[IFNγ] pg/ml
0
10
20
30
40
1D05 HC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7 (2)
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9
C)
[IL-6] pg/ml
0
10
20
30
40
50
1D05 HC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7 (2)
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9
PT
D3

图18继续

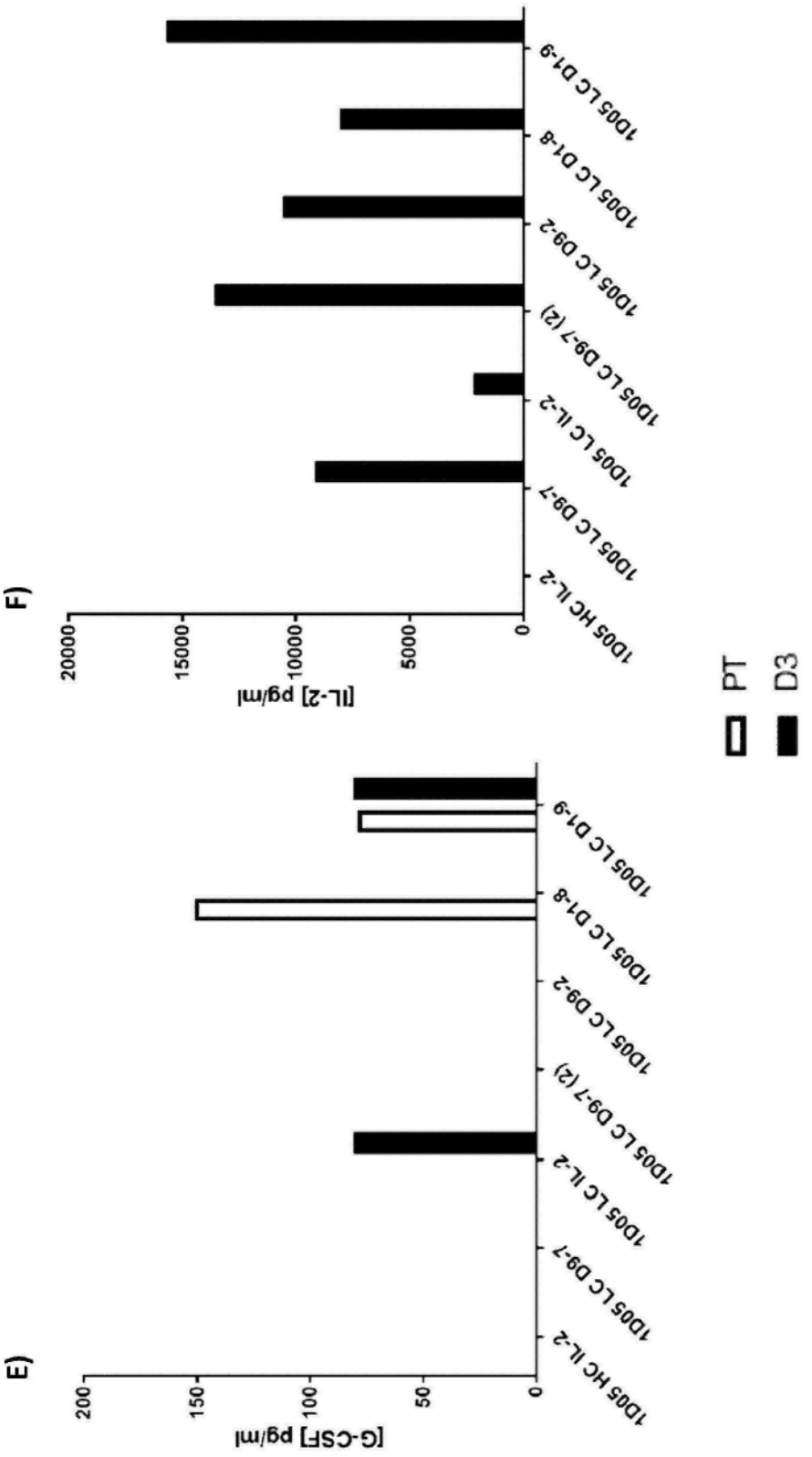

F)
[IL-2] pg/ml
20000
15000
10000
5000
0
1D05 HC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7 (2)
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9
PT
D3
E)
[G-CSF] pg/ml
200
150
100
50
0
1D05 HC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7 (2)
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9

图18继续

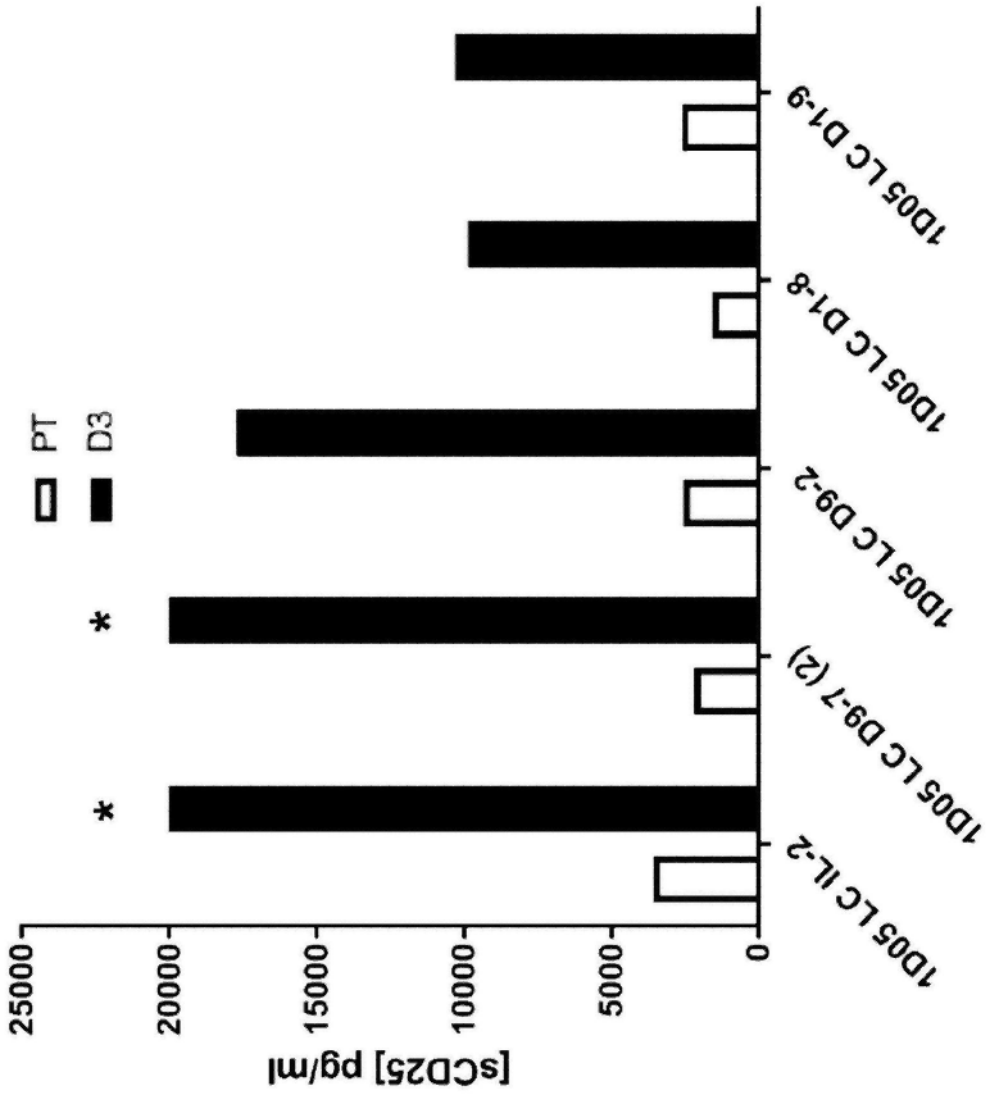

PT
D3
*
*
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7 (2)
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9
0
5000
10000
15000
20000
25000
[sCD25] pg/ml

图19

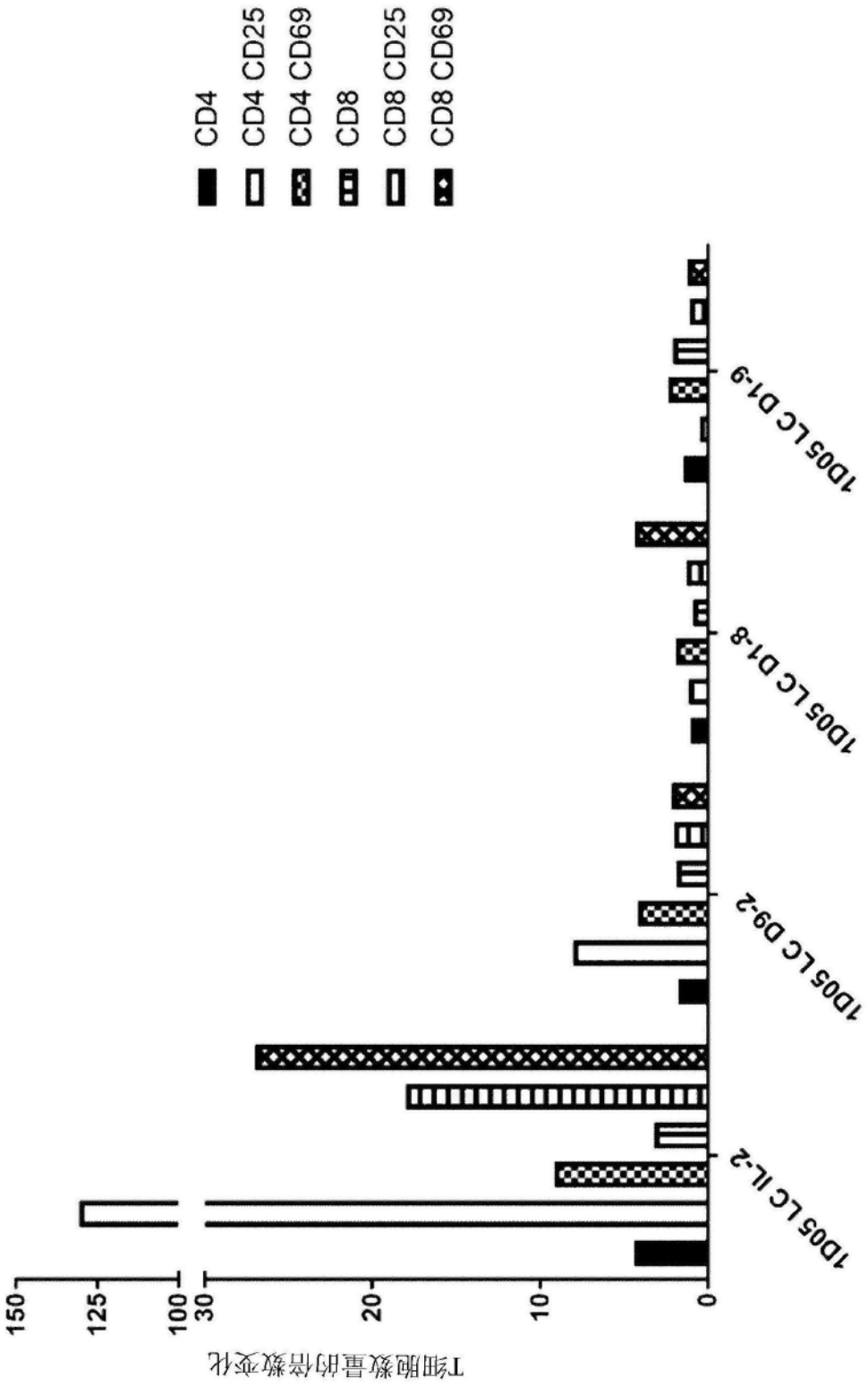

CD4
CD4 CD25
CD4 CD69
CD8
CD8 CD25
CD8 CD69
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9
0
10
20
30
100
125
150
T细胞数量的倍数变化

图20a

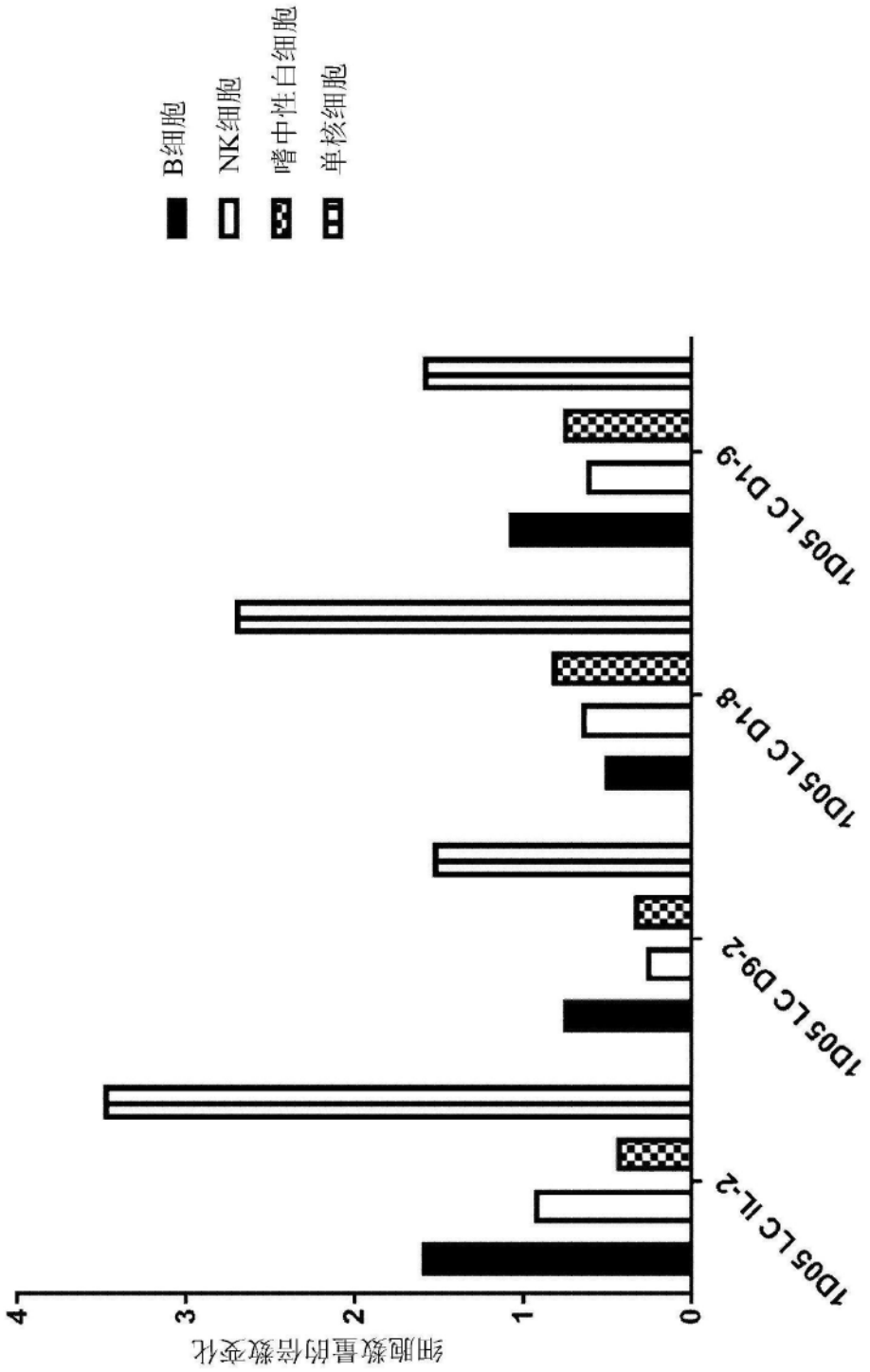

B细胞
NK细胞
嗜中性白细胞
单核细胞
1D05LC IL-2
1D05LC D9-2
1D05LC D1-8
1D05LC D1-9
0
1
2
3
4
细胞数量的倍数变化

图20b

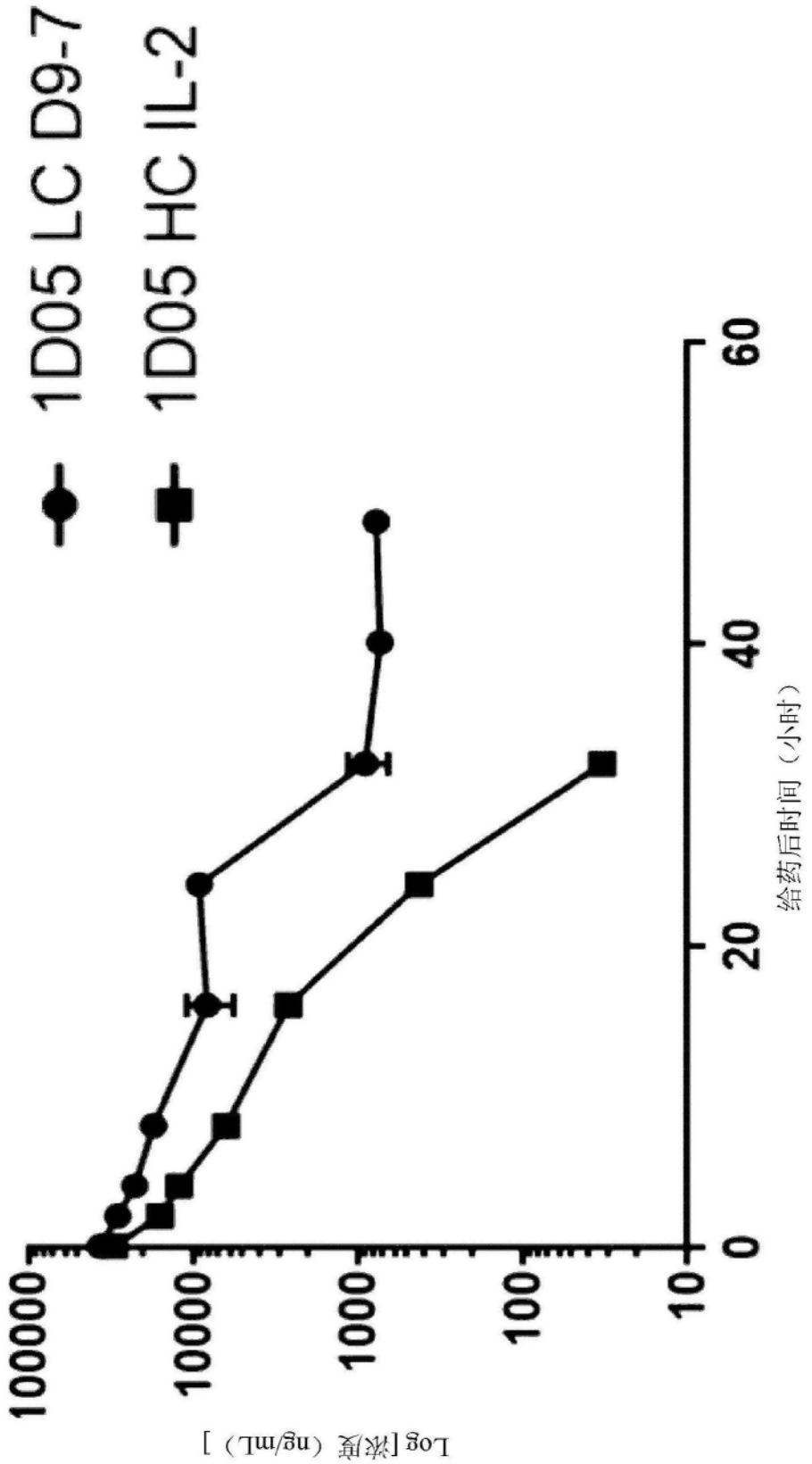

1D05 LC D9-7
1D05 HC IL-2
100000
10000
1000
100
10
0
20
40
60
给药后时间（小时）
Log [浓度 (ng/mL)]

图21a

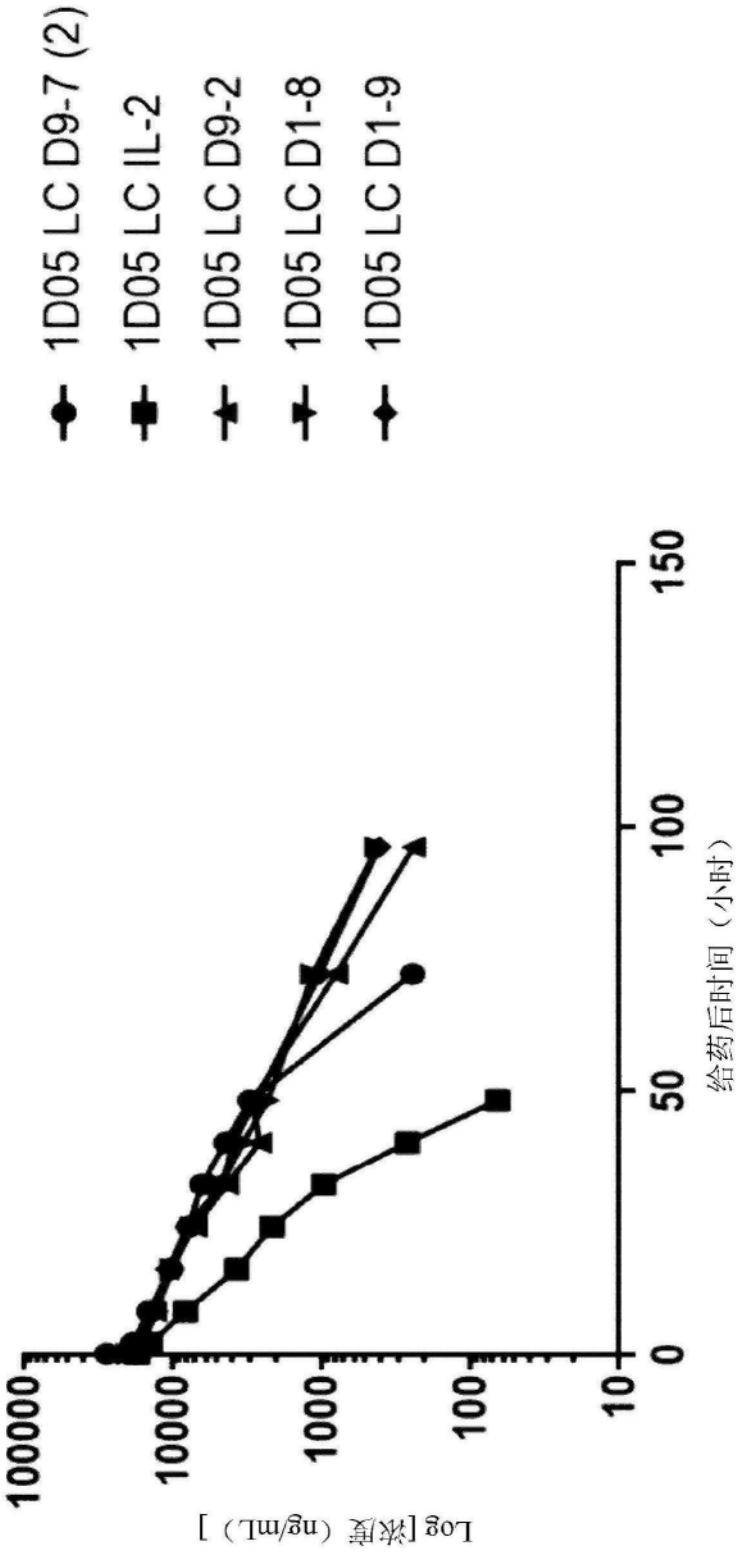

1D05 LC D9-7 (2)
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9
100000
10000
1000
100
10
0
50
100
150
给药后时间（小时）
Log [浓度 (ng/mL)]

图21b

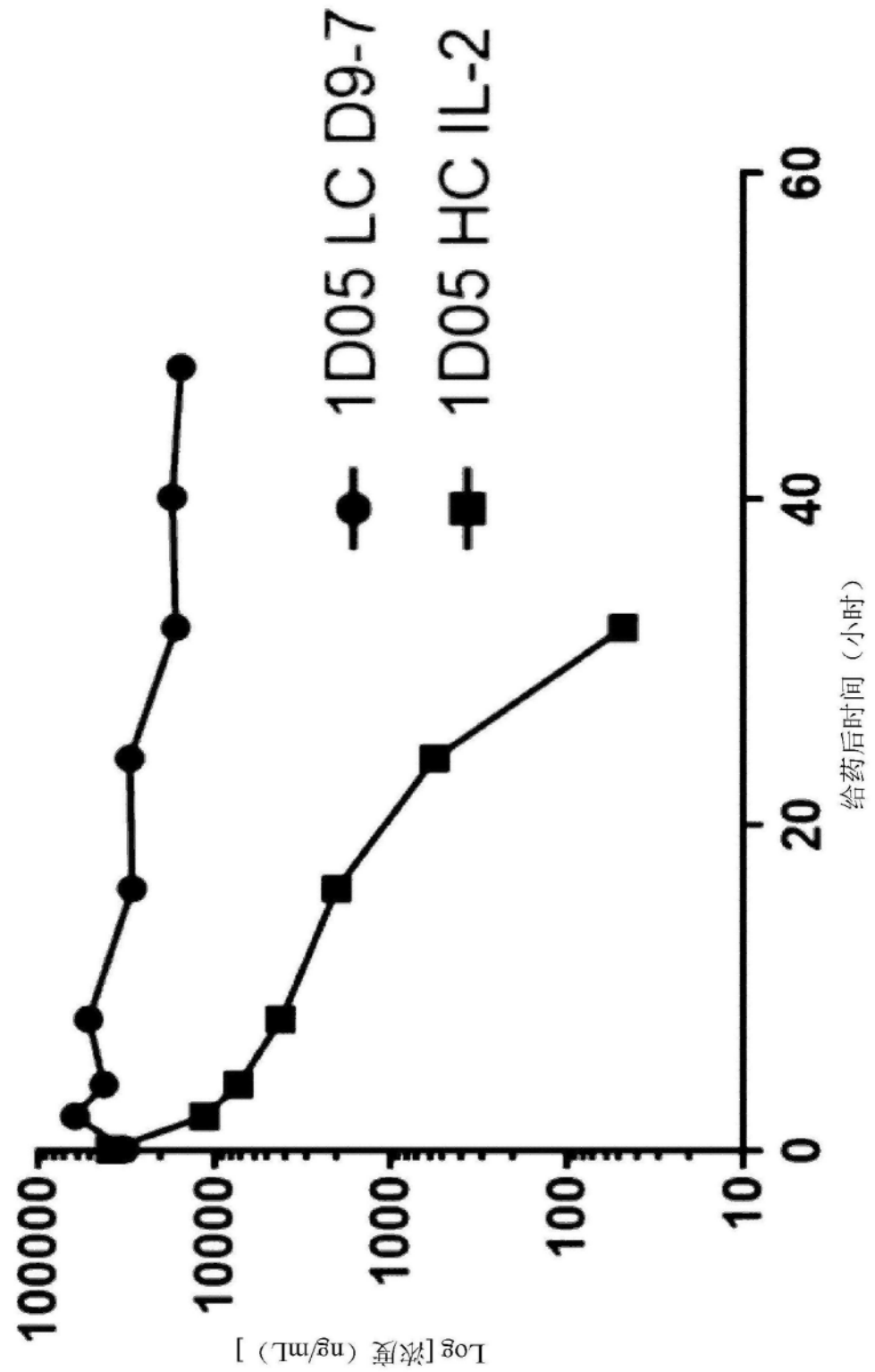

1D05 LC D9-7
1D05 HC IL-2
Log [浓度 (ng/mL)]
100000
10000
1000
100
10
0
20
40
60
给药后时间（小时）

图21c

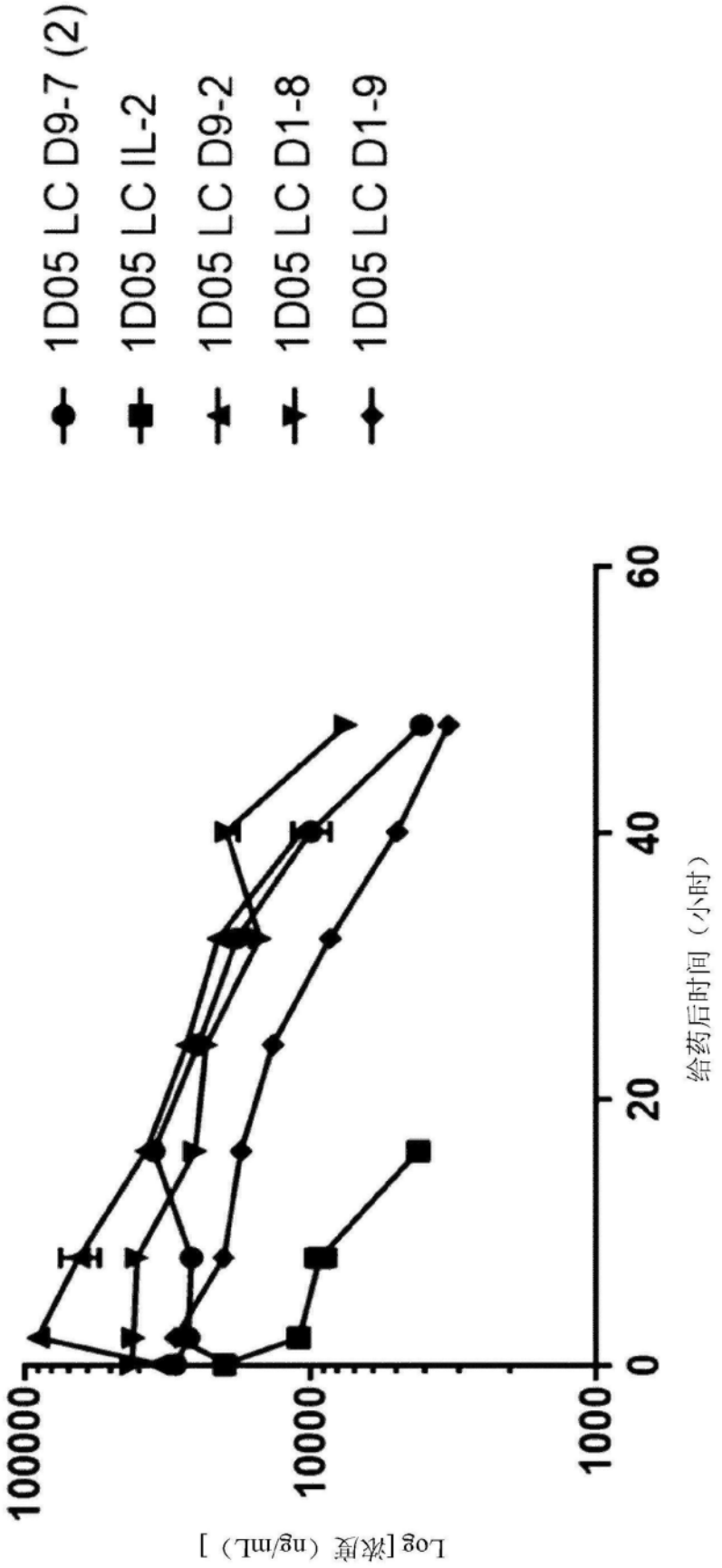

1D05 LC D9-7 (2)
1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D1-9
100000
10000
1000
0
20
40
60
Log [浓度 (ng/mL)]
给药后时间（小时）

图21d

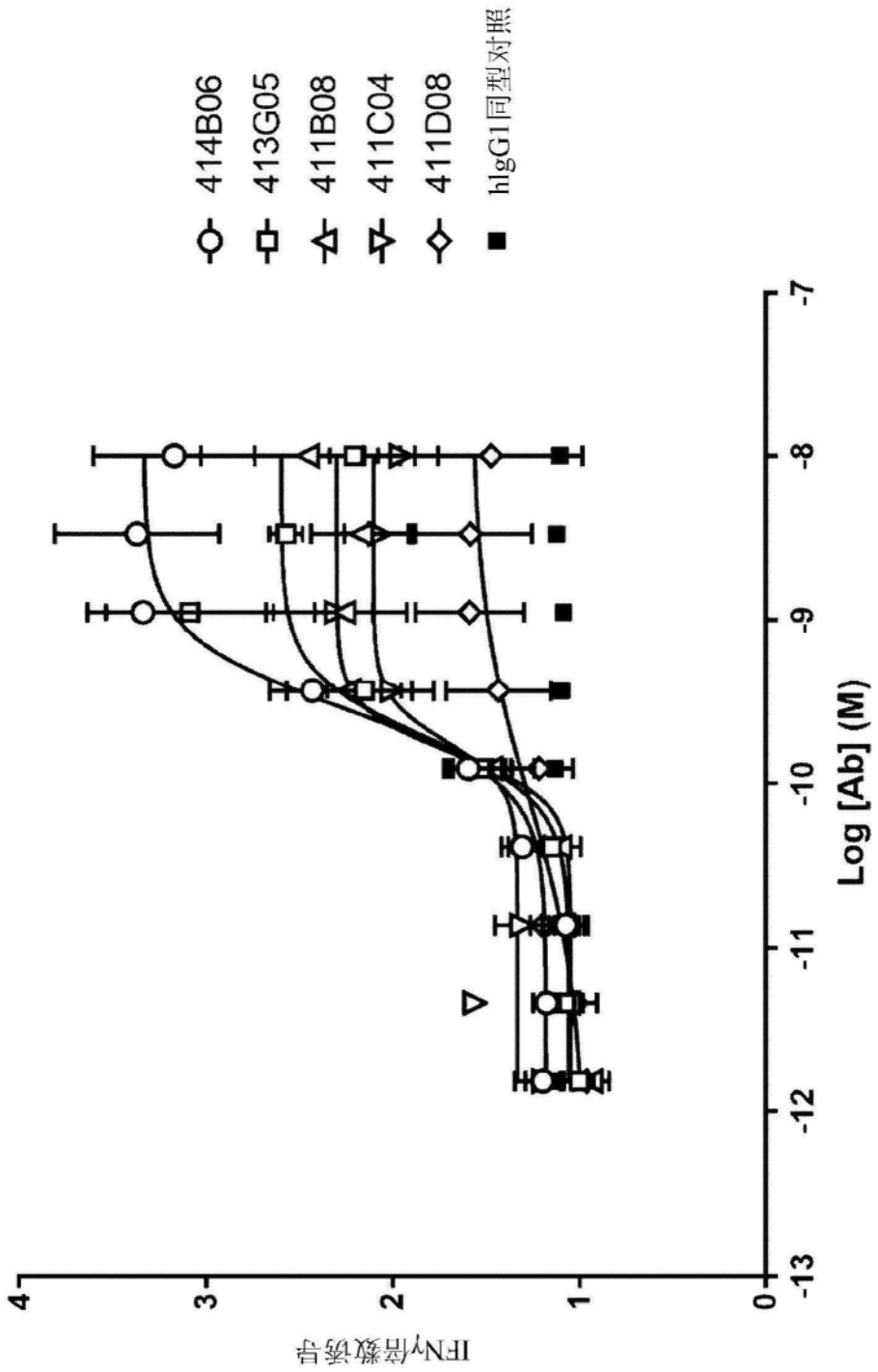

414B06
413G05
411B08
411C04
411D08
hIgG1同型对照
IFNγ倍数诱导
Log [Ab] (M)
4
3
2
1
0
-7
-8
-9
-10
-11
-12
-13

图22a

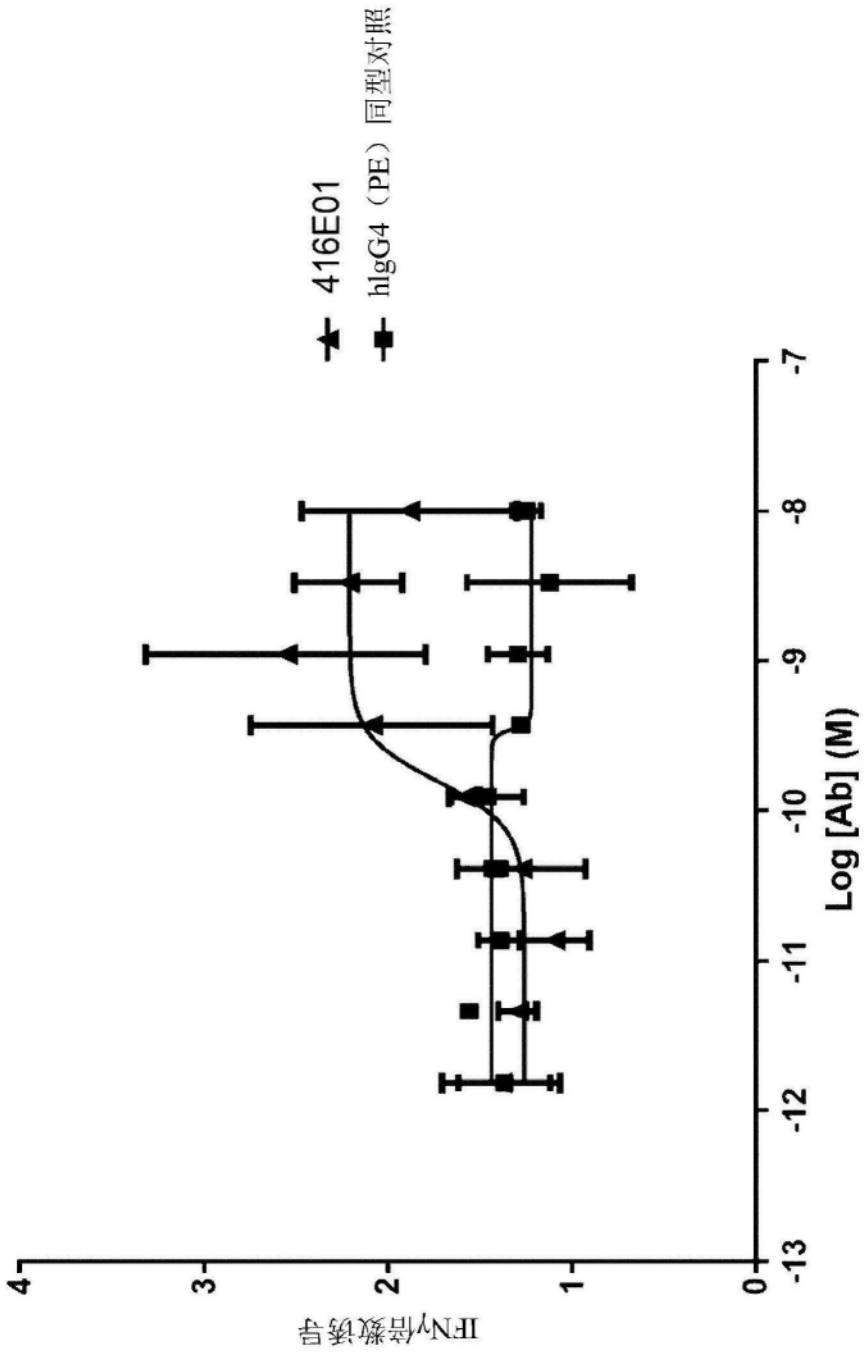


图22b

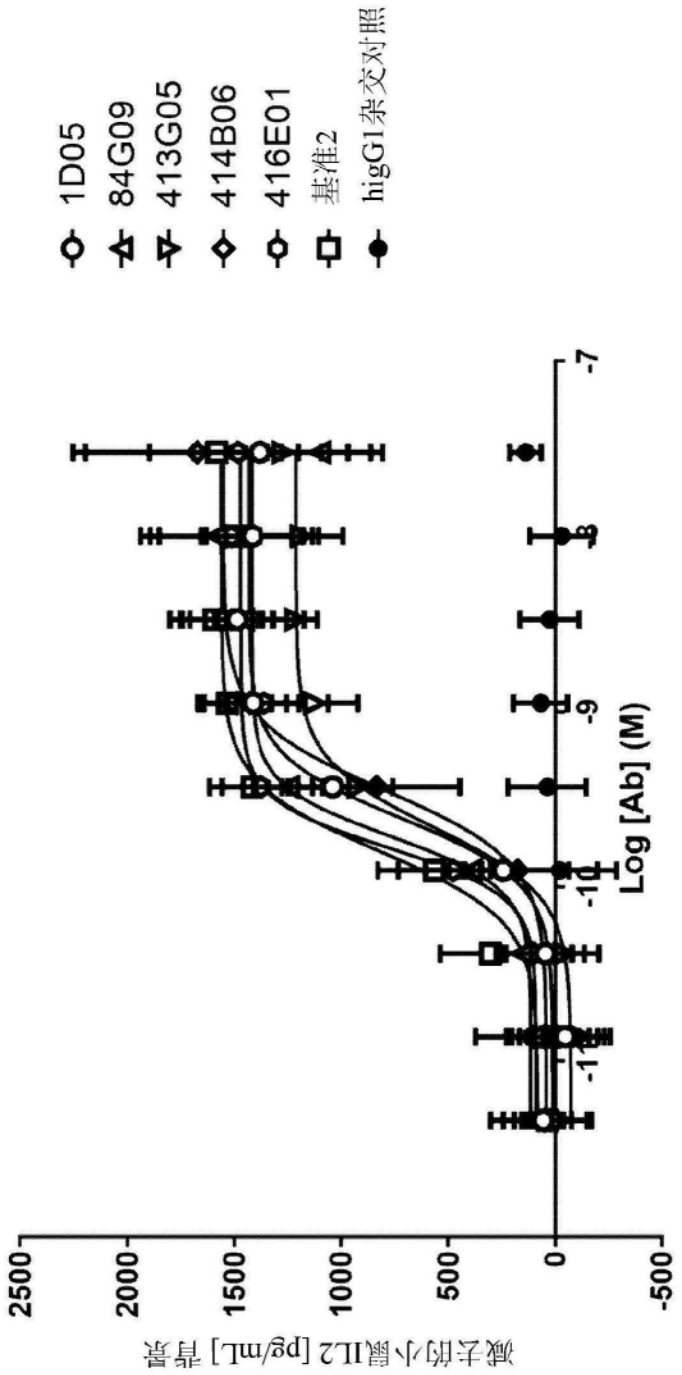

1D05
84G09
413G05
414B06
416E01
基准2
higG1杂交对照
减去的小鼠IL2 [pg/mL] 背景
2500
2000
1500
1000
500
0
-500
-7
-8
-9
-10
-11
Log [Ab] (M)

图23(a)

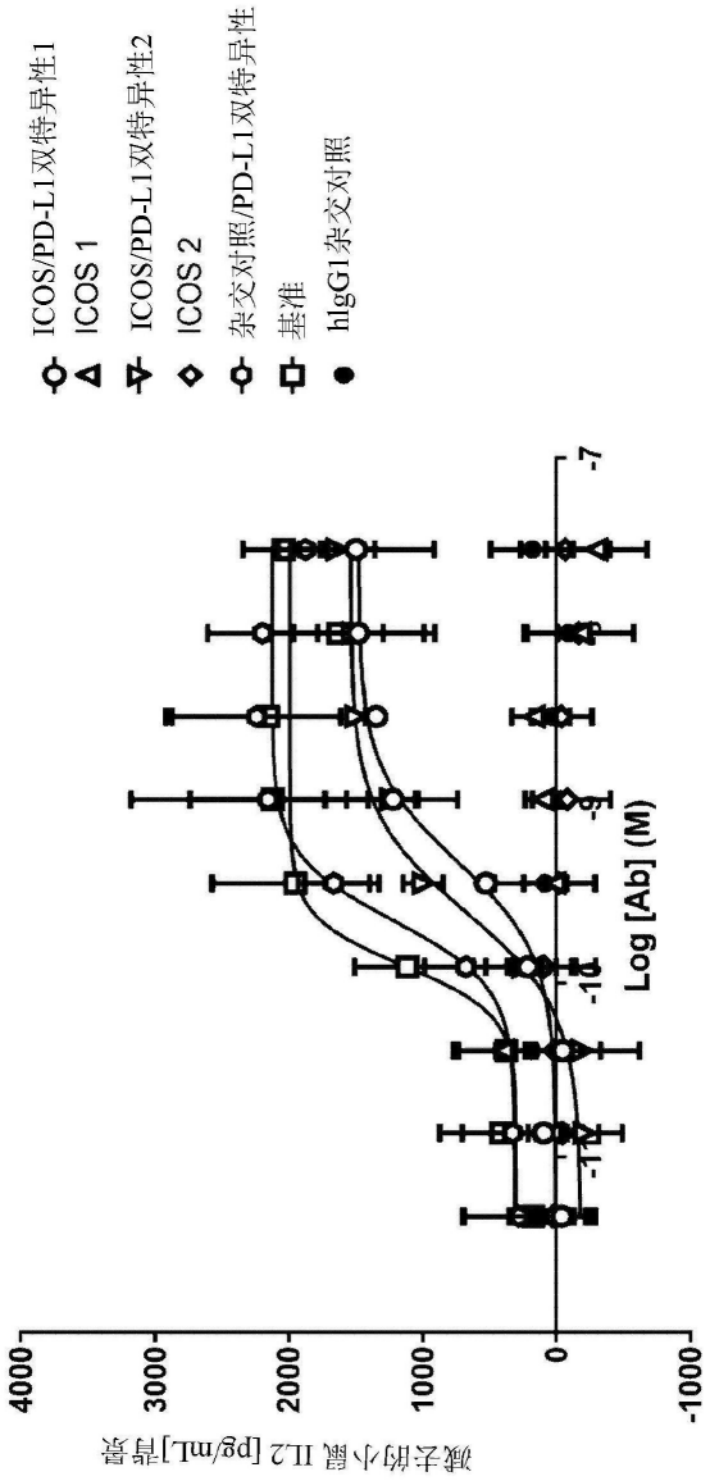

ICOS/PD-L1双特异性1
ICOS 1
ICOS/PD-L1双特异性2
ICOS 2
杂交对照/PD-L1双特异性
基准
hIgG1杂交对照
4000
3000
2000
1000
0
-1000
-7
-8
-9
-10
-11
Log [Ab] (M)
减去的小鼠 IL2 [pg/mL]背景

图23(b)

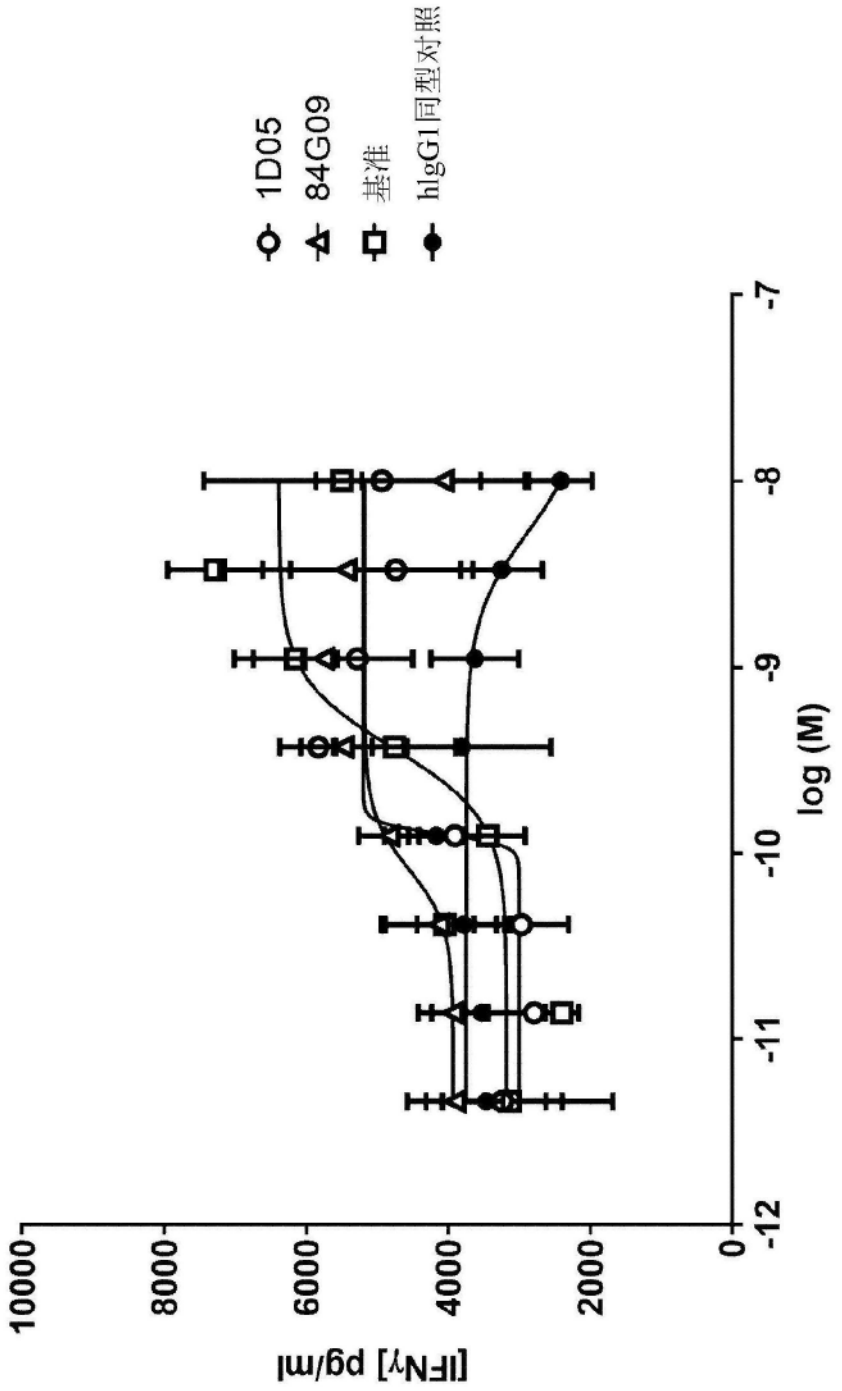

1D05
84G09
基准
hIgG1同型对照
[IFNγ] pg/ml
10000
8000
6000
4000
2000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log (M)

图24(a)

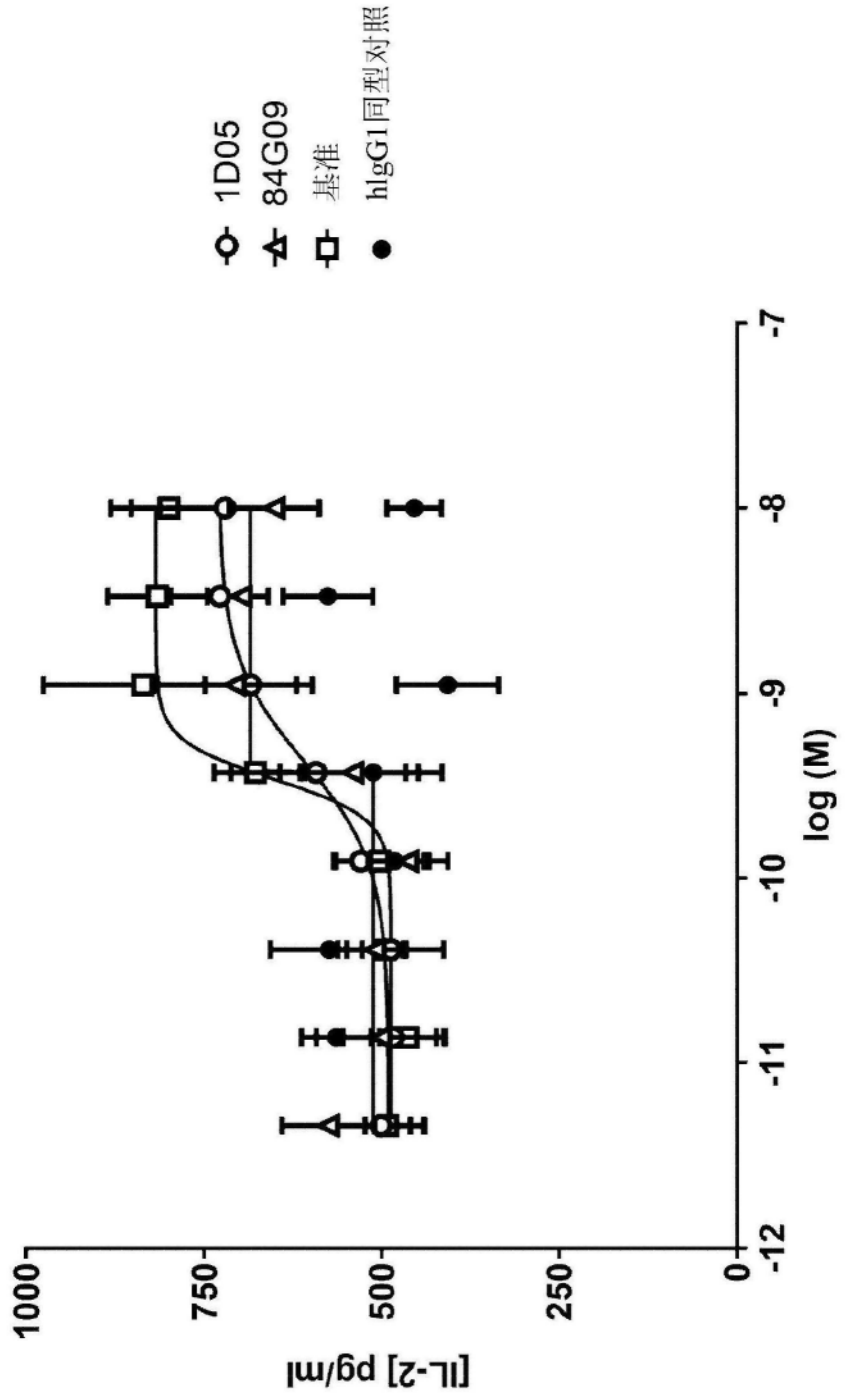

1D05
84G09
基准
hIgG1同型对照
[IL-2] pg/ml
1000
750
500
250
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log (M)

图24(b)

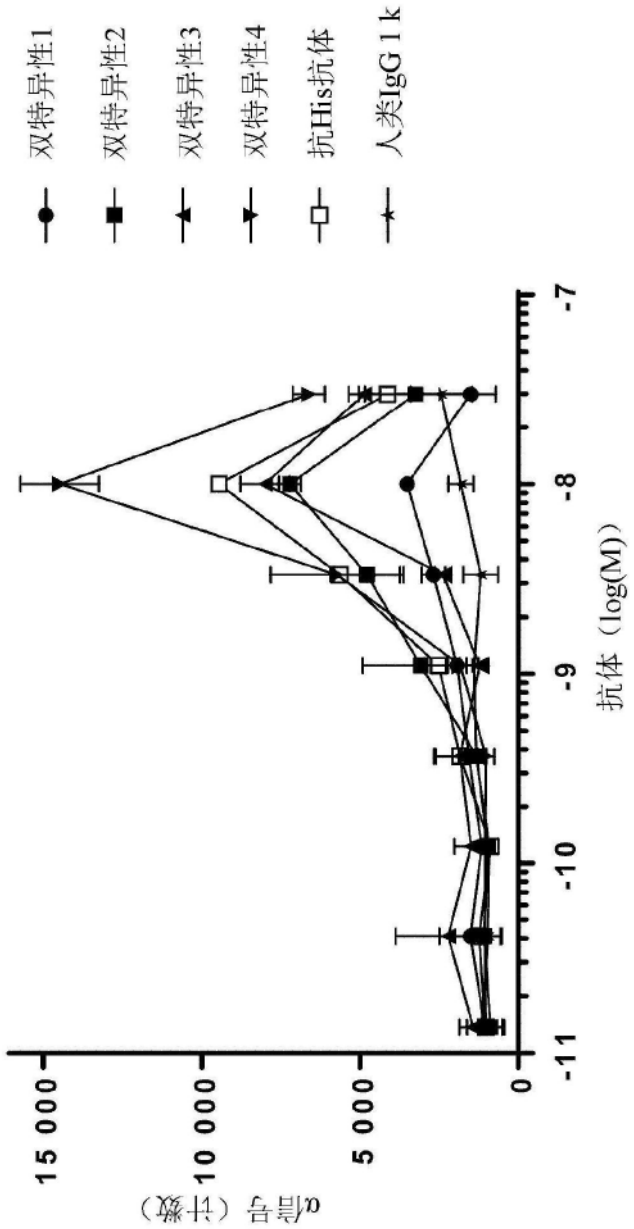

双特异性1
双特异性2
双特异性3
双特异性4
抗His抗体
人类IgG 1 k
15 000
10 000
5 000
0
-11
-10
-9
-8
-7
抗体（log(M)）
α信号（计数）

图25(a)

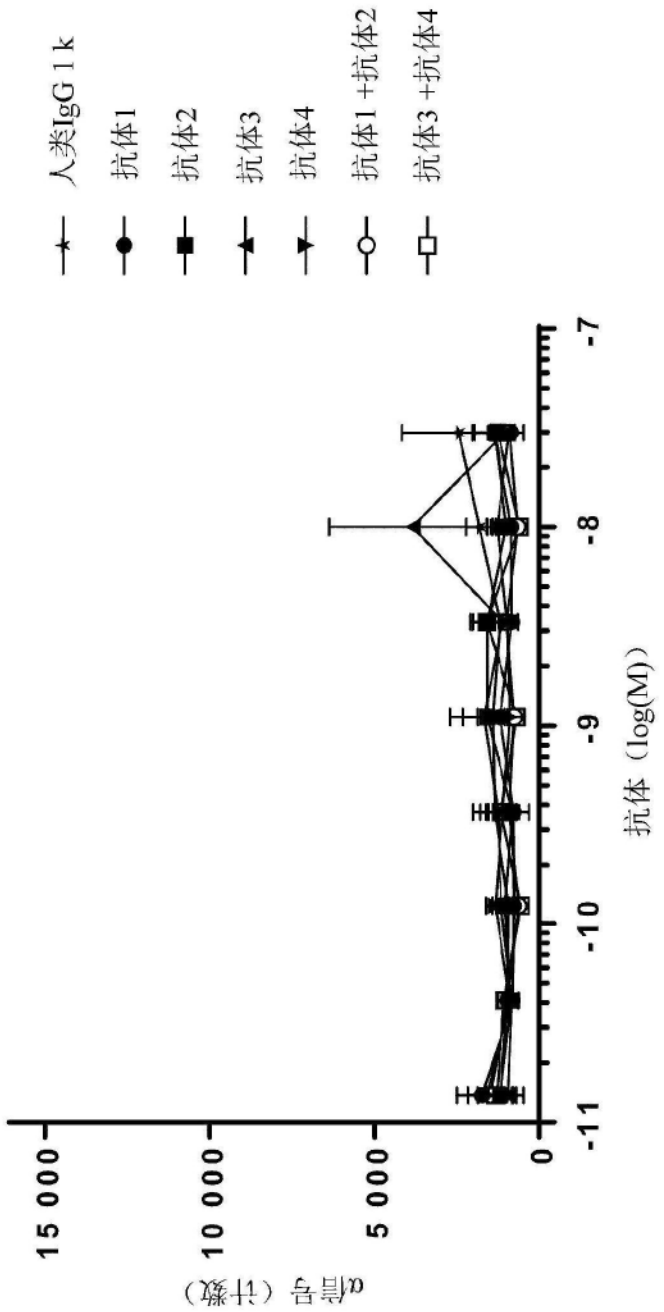

人类IgG 1 k
抗体1
抗体2
抗体3
抗体4
抗体1 +抗体2
抗体3 +抗体4
15 000
10 000
5 000
0
-11
-10
-9
-8
-7
抗体（log(M)）
α信号（计数）

图25(b)

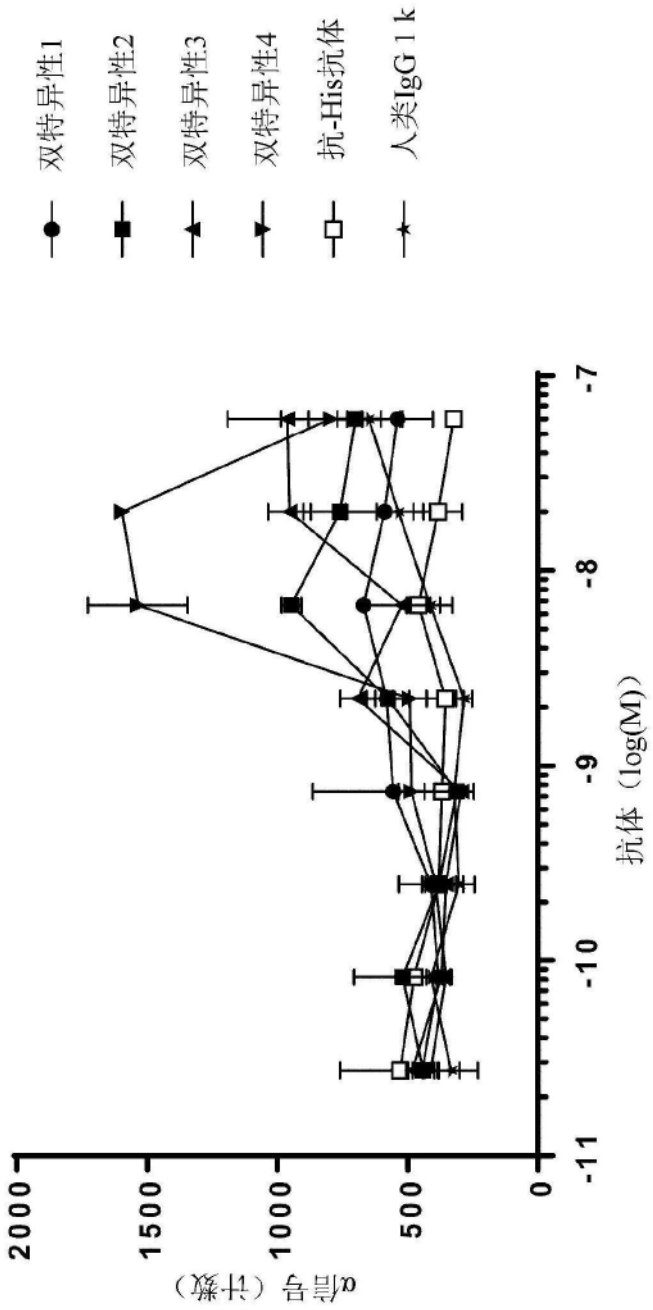

双特异性1
双特异性2
双特异性3
双特异性4
抗-His抗体
人类IgG 1 k
α信号（计数）
2000
1500
1000
500
0
-11
-10
-9
-8
-7
抗体（log(M)）

图26(a)

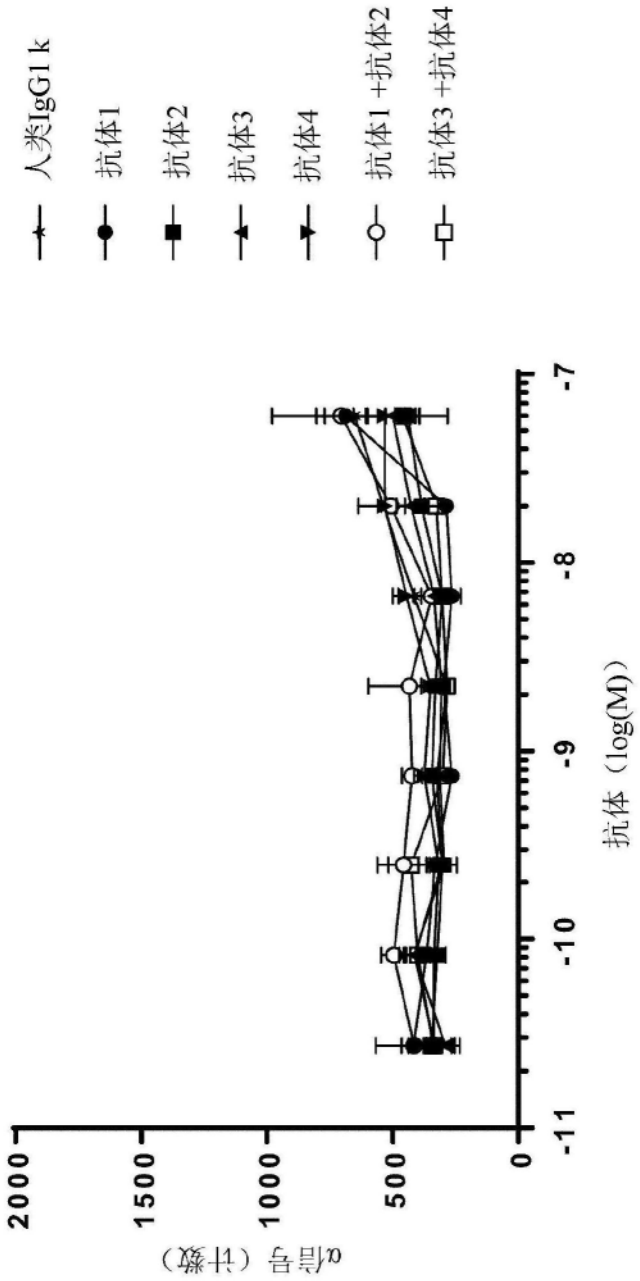

人类IgG1 k
抗体1
抗体2
抗体3
抗体4
抗体1 +抗体2
抗体3 +抗体4
2000
1500
1000
500
0
-7
-8
-9
-10
-11
抗体（log(M)）
α信号（计数）

图26(b)

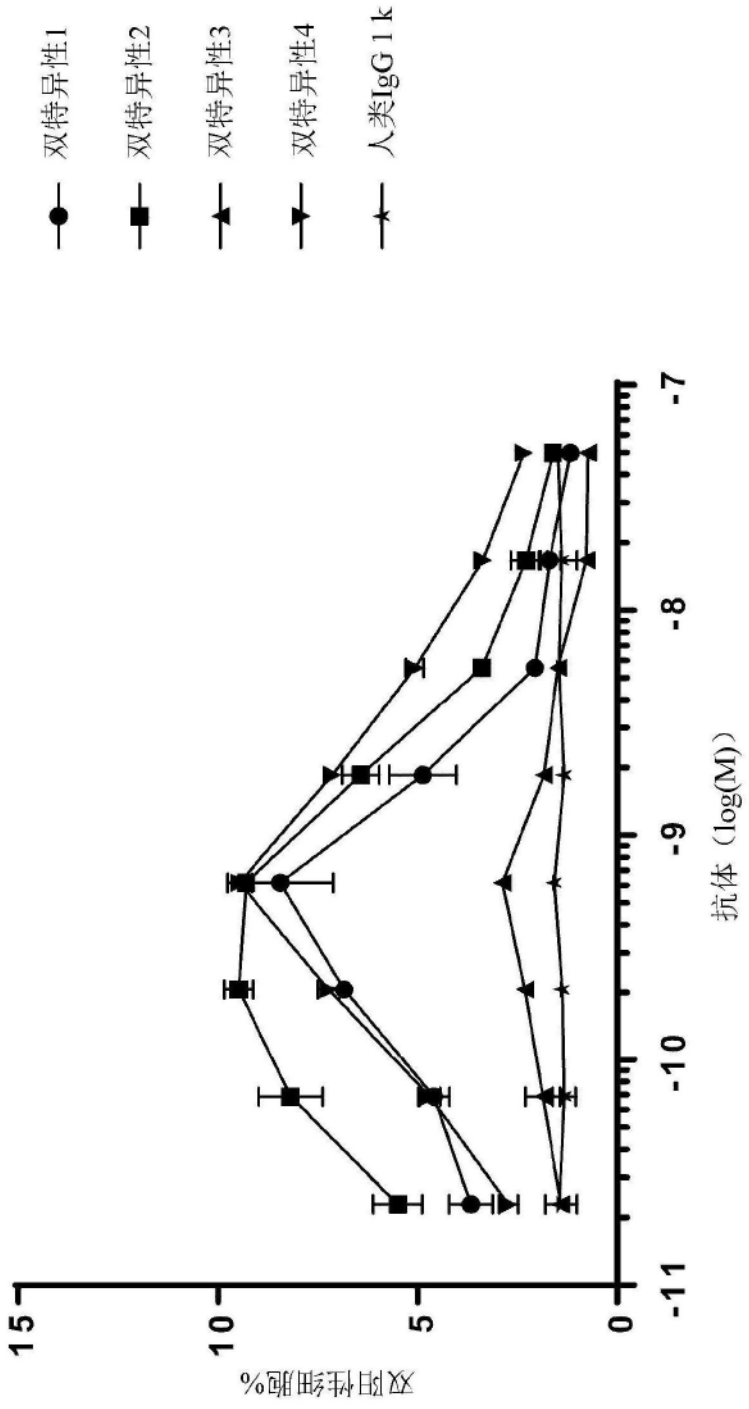

双特异性1
双特异性2
双特异性3
双特异性4
人类IgG 1 k
双阳性细胞%
15
10
5
0
-11
-10
-9
-8
-7
抗体（log(M)）

图27

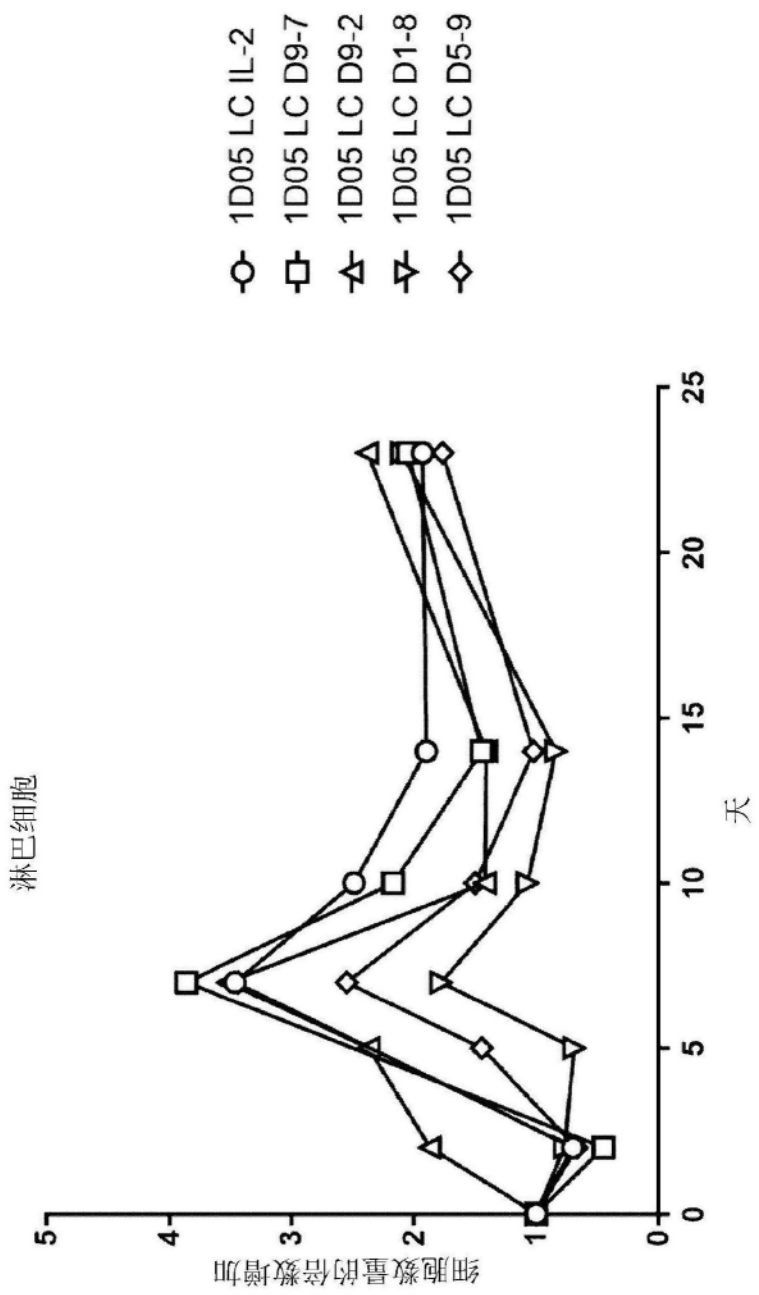

1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
淋巴细胞
细胞数量的倍数增加
天
0
5
10
15
20
25
1
2
3
4
5

图28

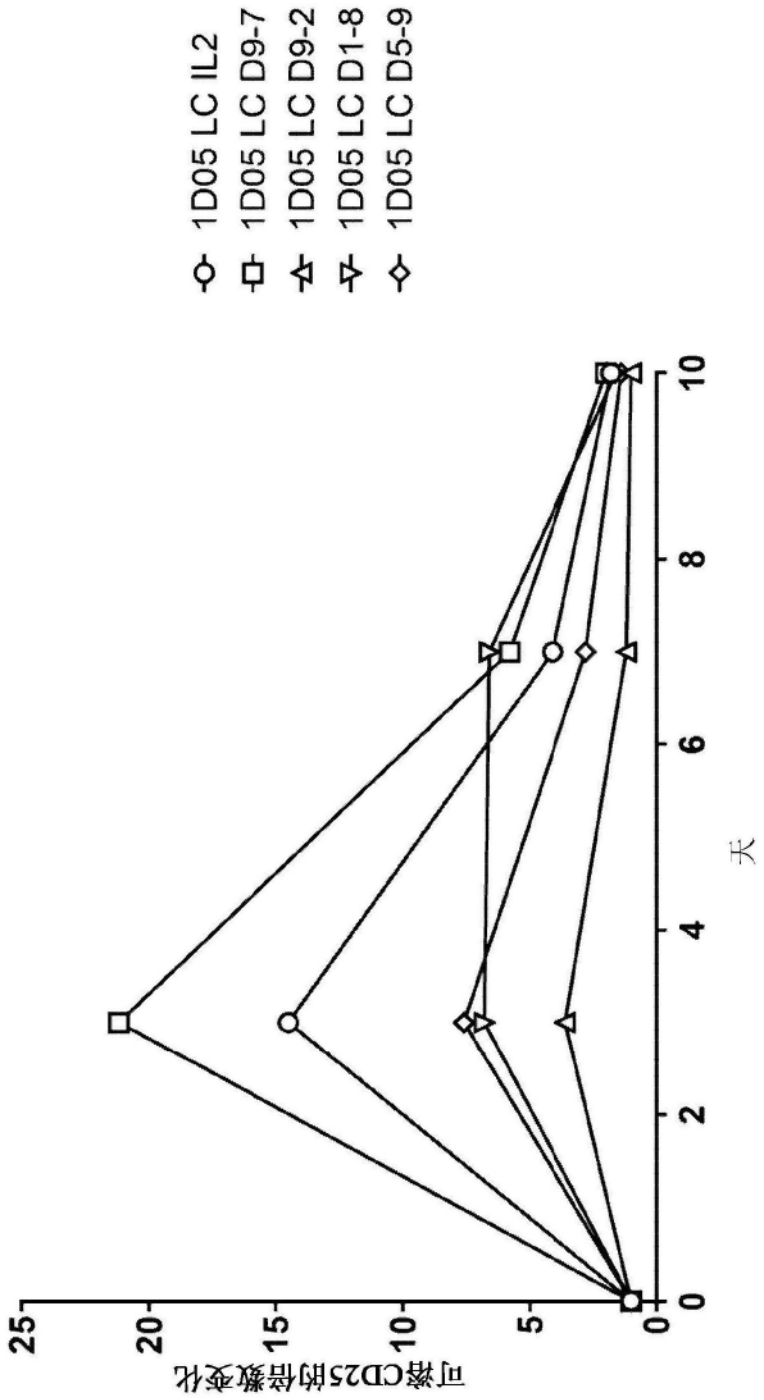

1D05 LC IL2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
可溶CD25的倍数变化
0
5
10
15
20
25
0
2
4
6
8
10
天

图29

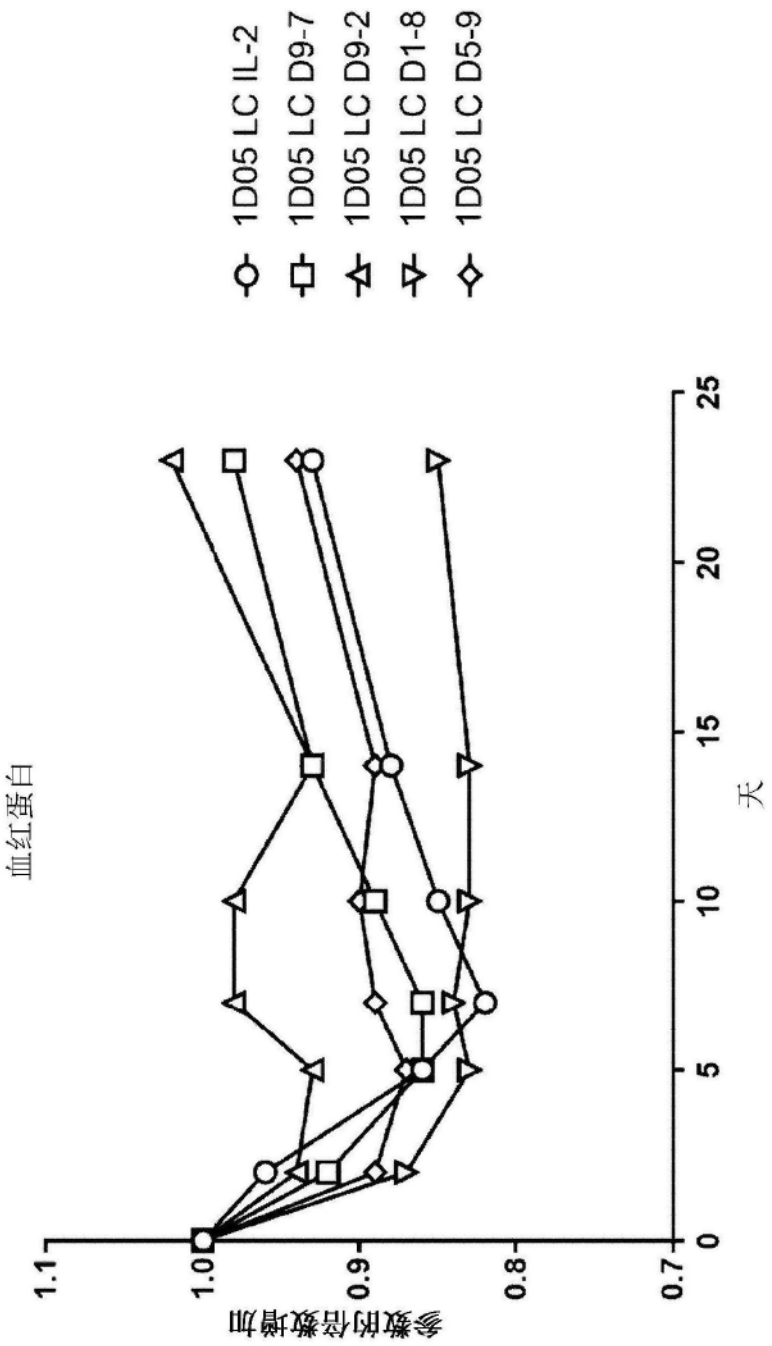

1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
血红蛋白
参数的倍数增加
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0
5
10
15
20
25
天

图30(a)

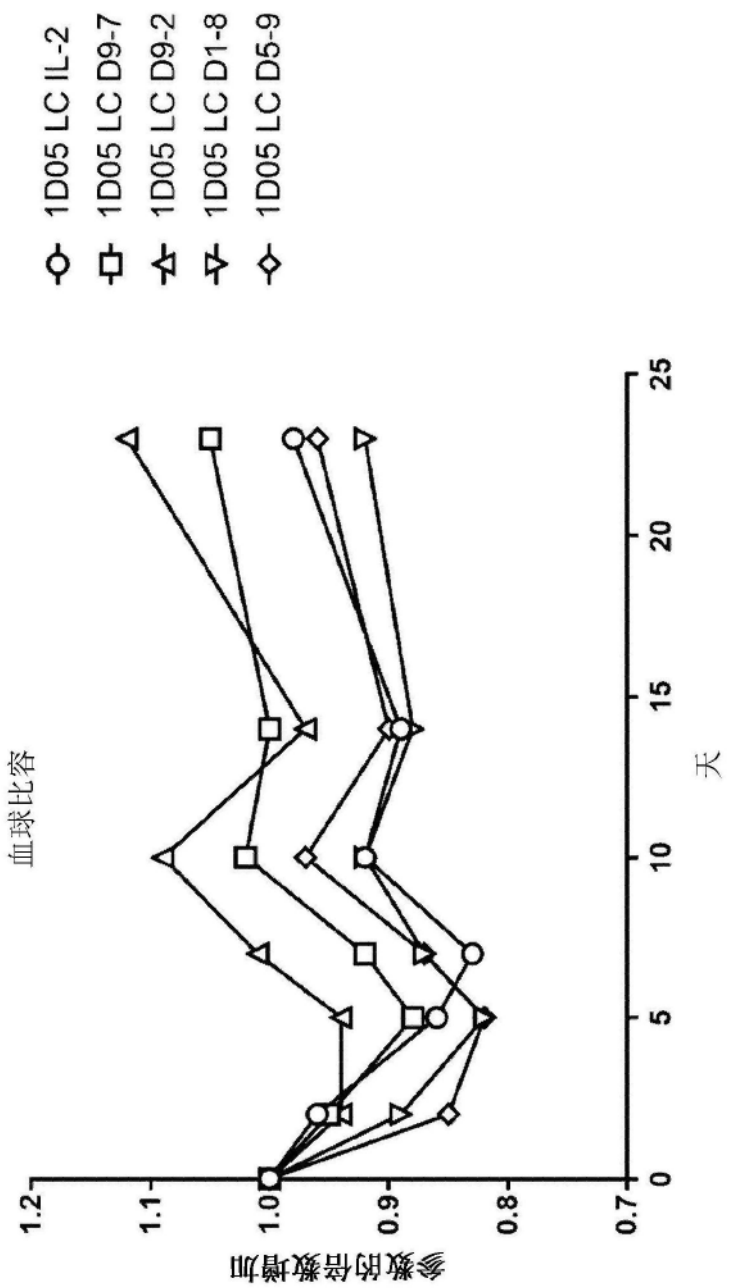

1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
血球比容
参数的倍数增加
天
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0
5
10
15
20
25

图30(b)

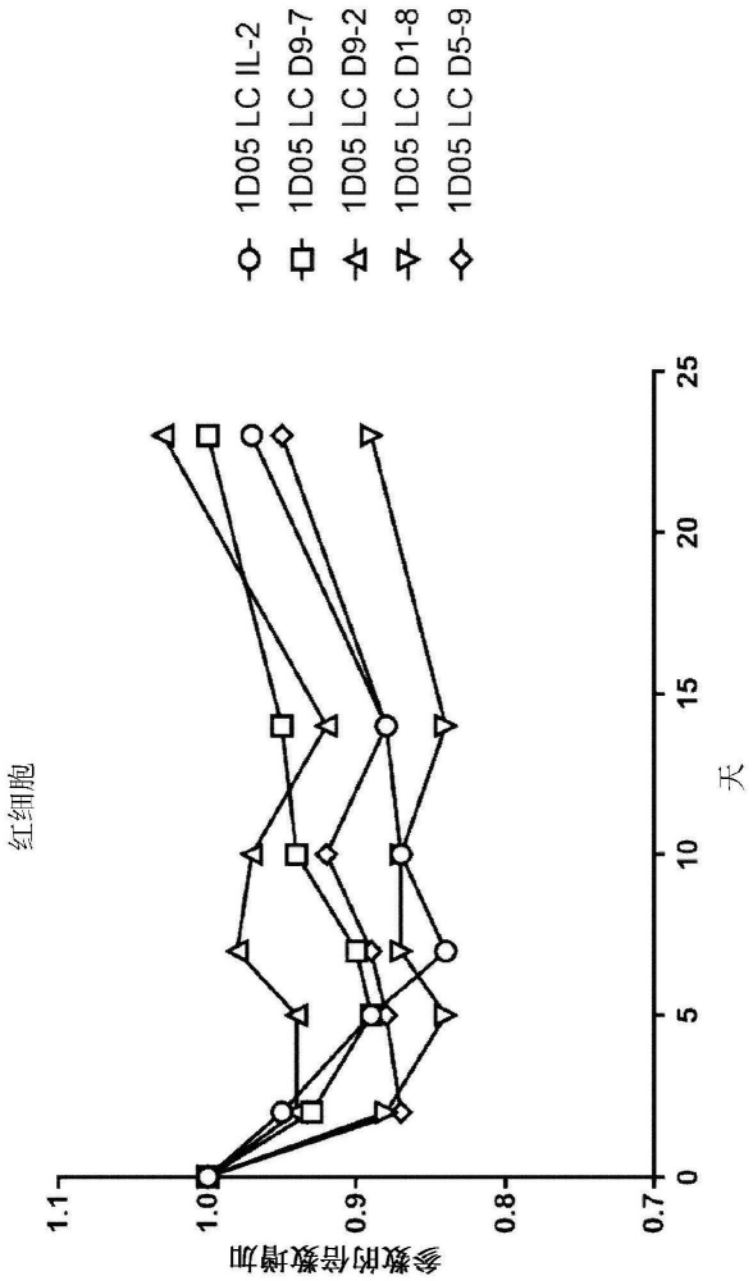

1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
红细胞
参数的倍数增加
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0
5
10
15
20
25
天

图30(c)

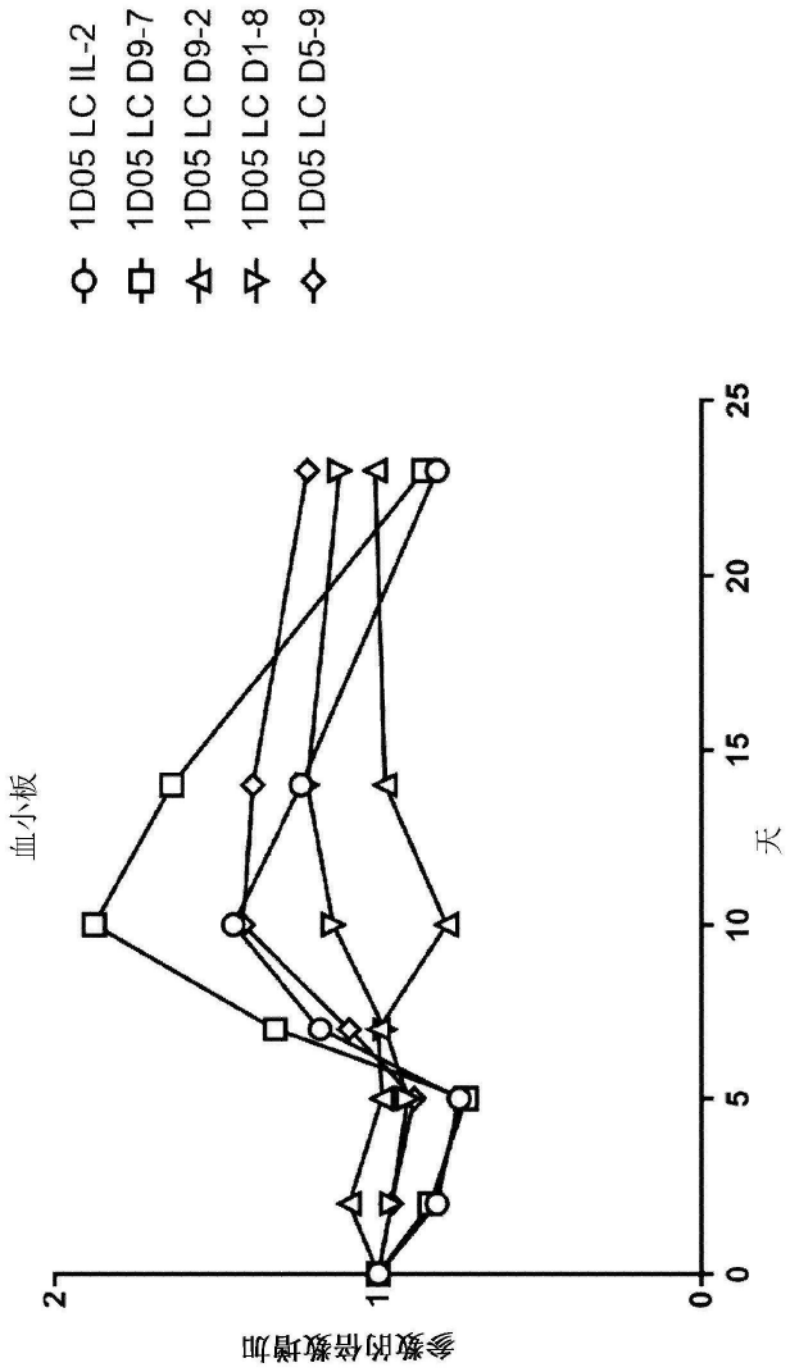

1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
血小板
参数的倍数增加
天
0
5
10
15
20
25
1
2

图30(d)

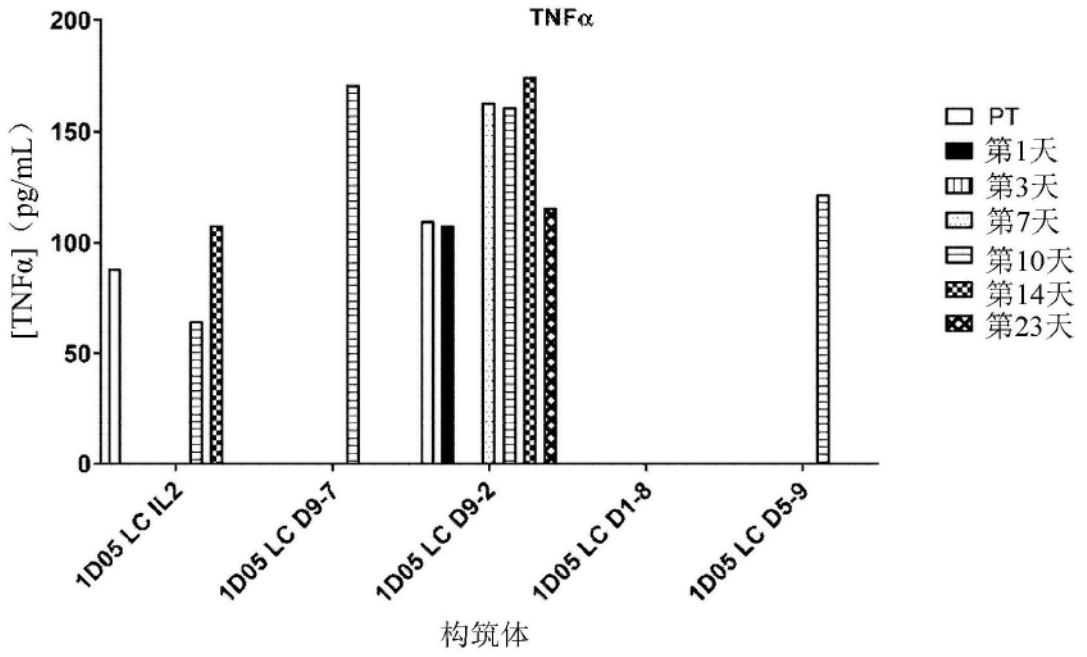

TNFα
[TNFα]（pg/mL）
200
150
100
50
0
1D05 LC IL2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
构筑体
PT
第1天
第3天
第7天
第10天
第14天
第23天

图31(a)

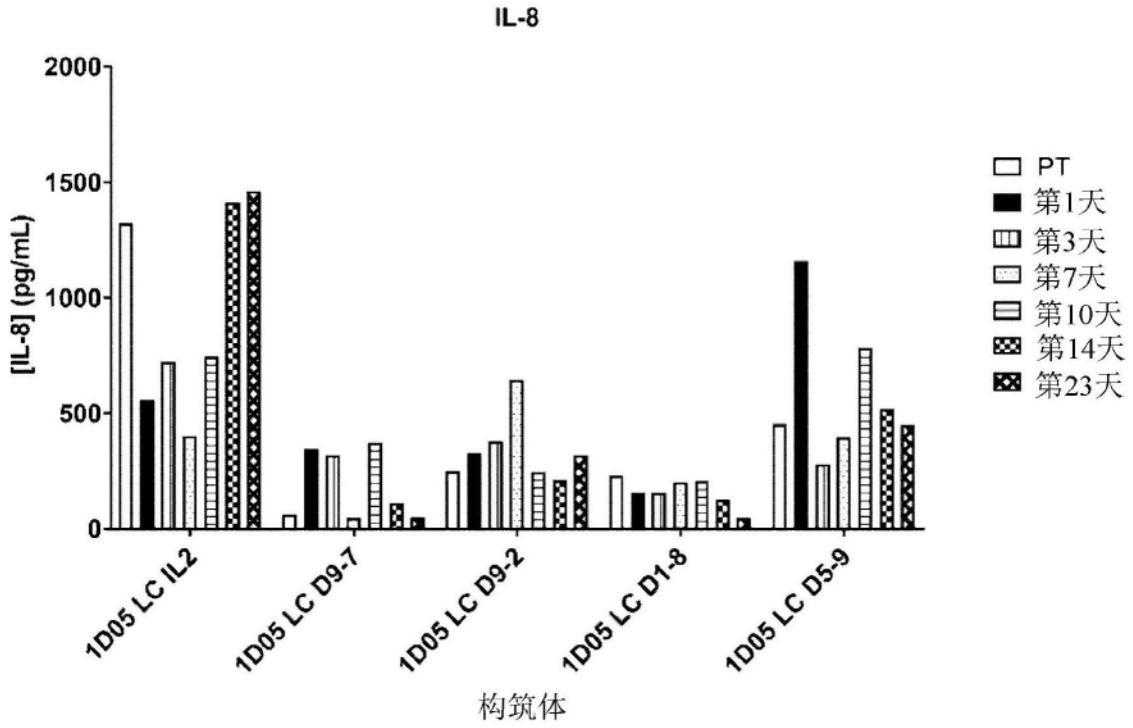

IL-8
[IL-8] (pg/mL)
2000
1500
1000
500
0
1D05 LC IL2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
构筑体
PT
第1天
第3天
第7天
第10天
第14天
第23天

图31(b)

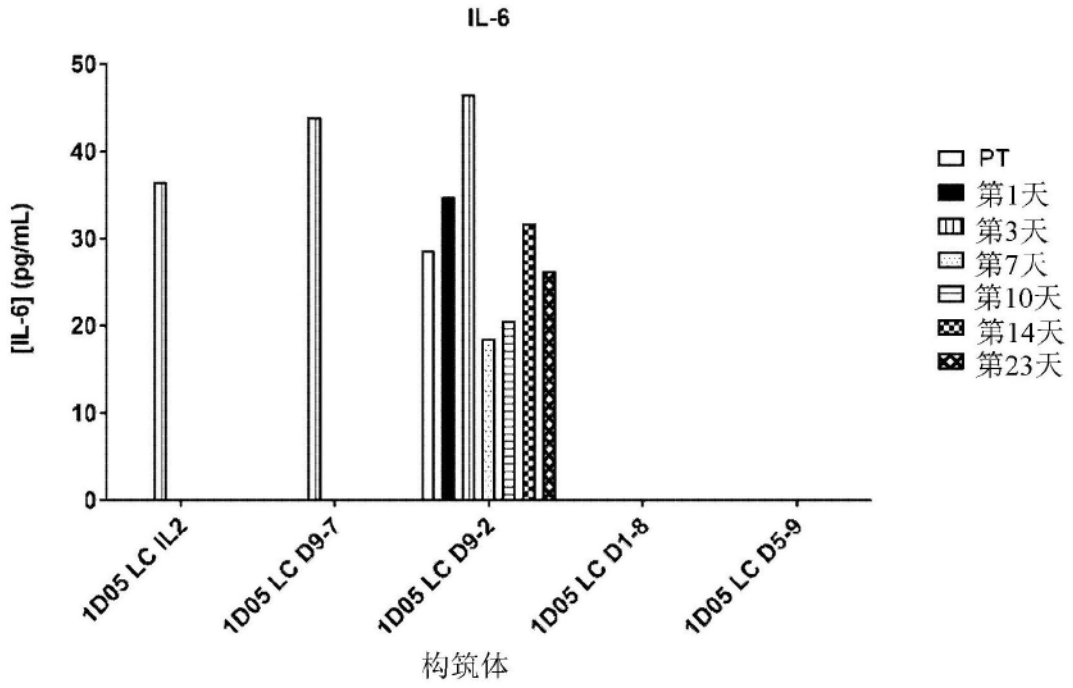

IL-6
[IL-6] (pg/mL)
50
40
30
20
10
0
1D05 LC IL2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
构筑体
PT
第1天
第3天
第7天
第10天
第14天
第23天

图31(c)

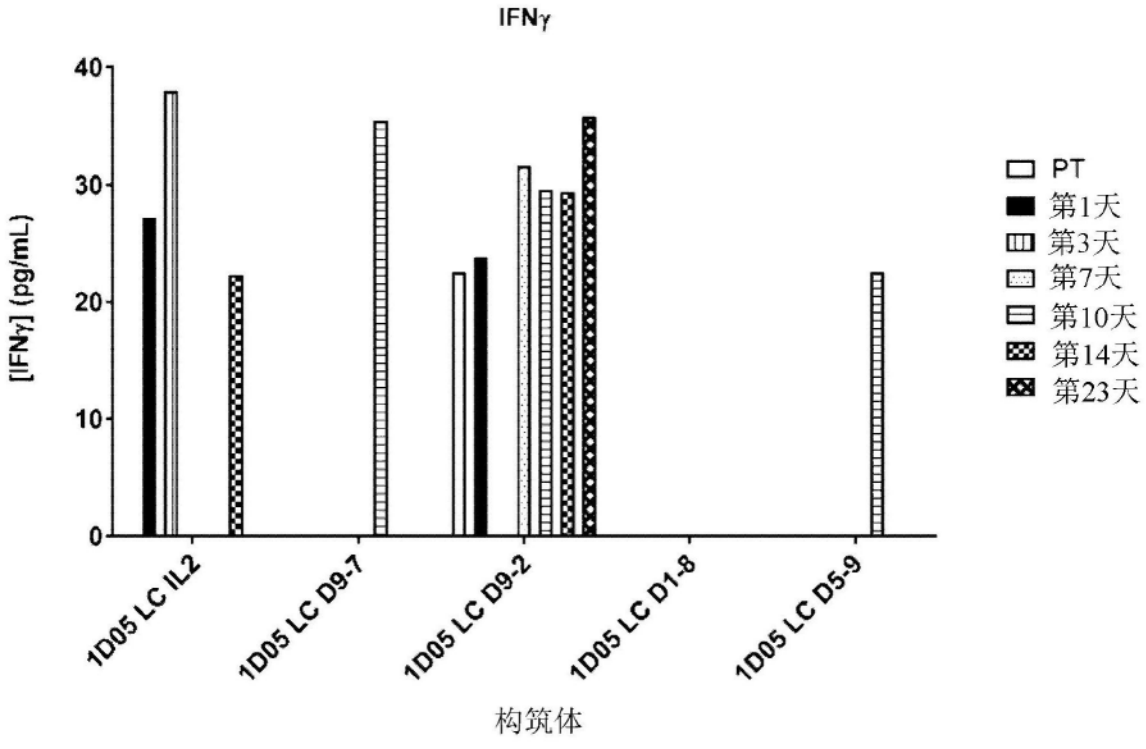

IFNγ
[IFNγ] (pg/mL)
40
30
20
10
0
1D05 LC IL2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
构筑体
PT
第1天
第3天
第7天
第10天
第14天
第23天

图31(d)

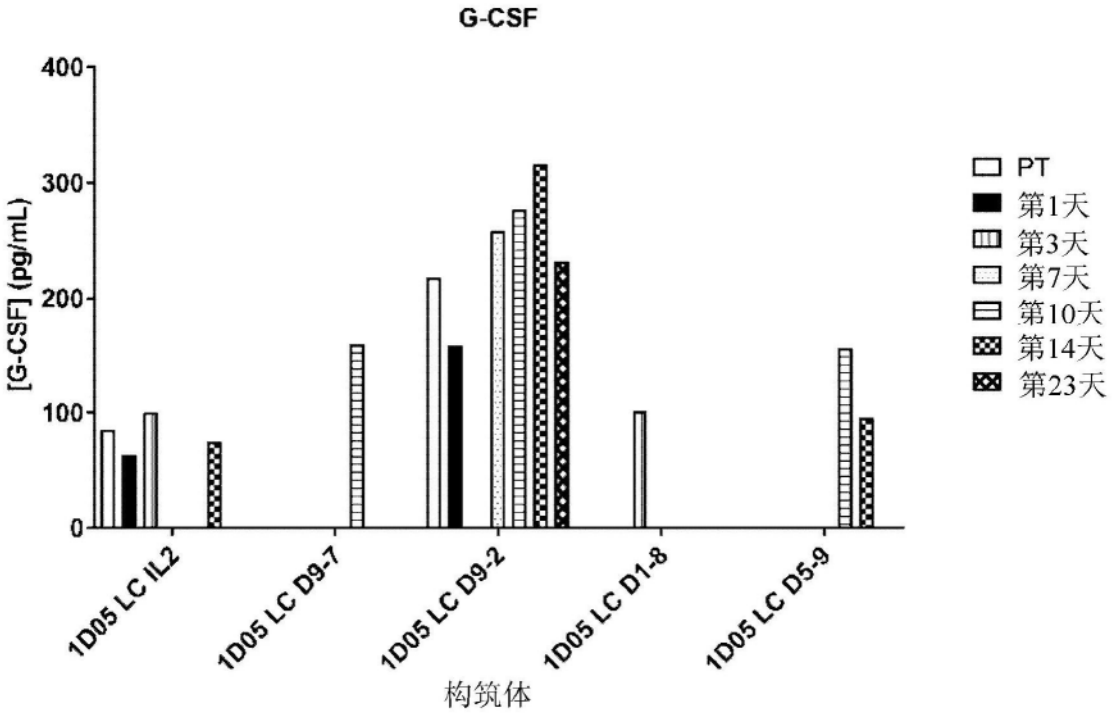

G-CSF
400
300
200
100
0
[G-CSF] (pg/mL)
PT
第1天
第3天
第7天
第10天
第14天
第23天
1D05 LC IL2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
构筑体

图31(e)

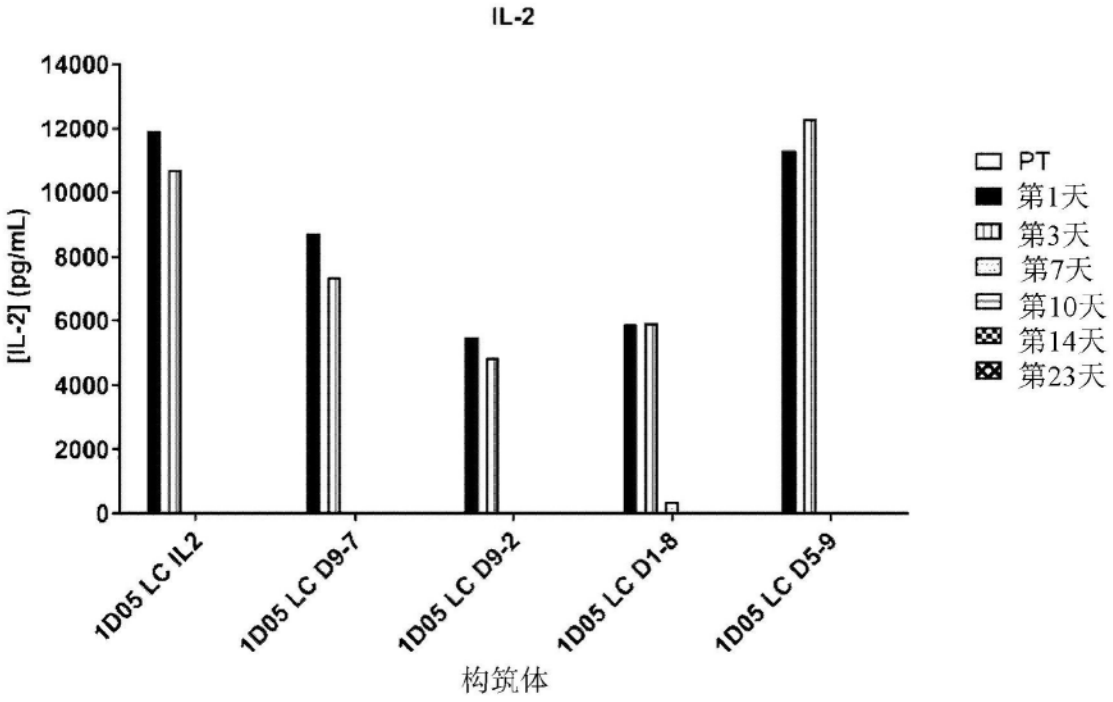

IL-2
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
[IL-2] (pg/mL)
PT
第1天
第3天
第7天
第10天
第14天
第23天
1D05 LC IL2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
构筑体

图31(f)

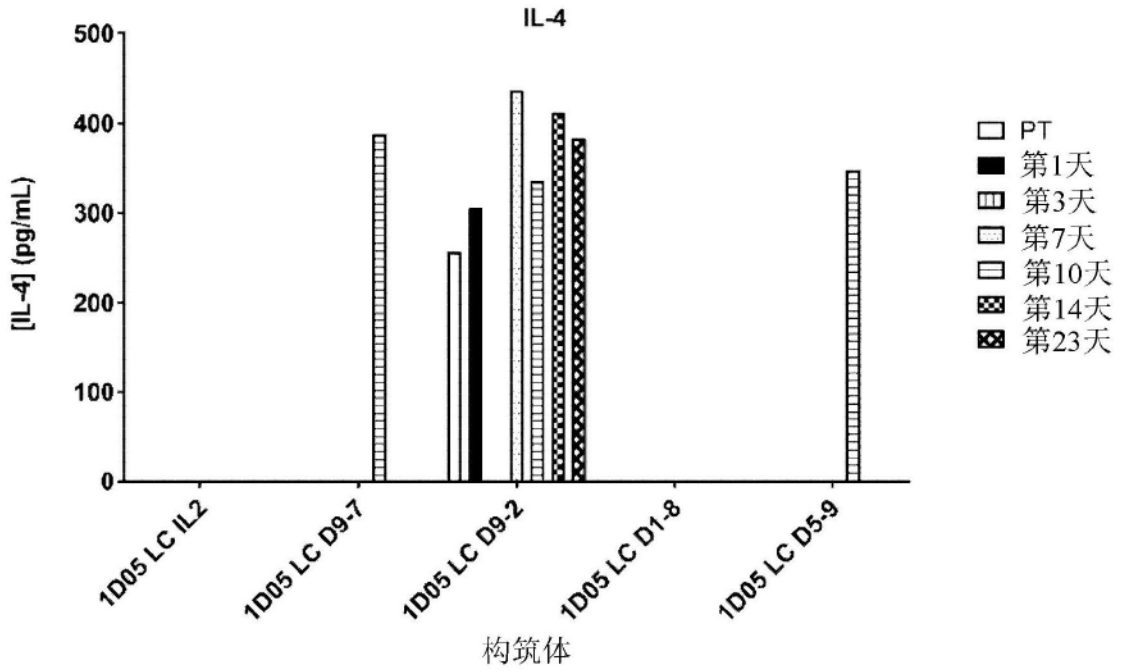

IL-4
[IL-4] (pg/mL)
500
400
300
200
100
0
1D05 LC IL2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
构筑体
PT
第1天
第3天
第7天
第10天
第14天
第23天

图31(g)

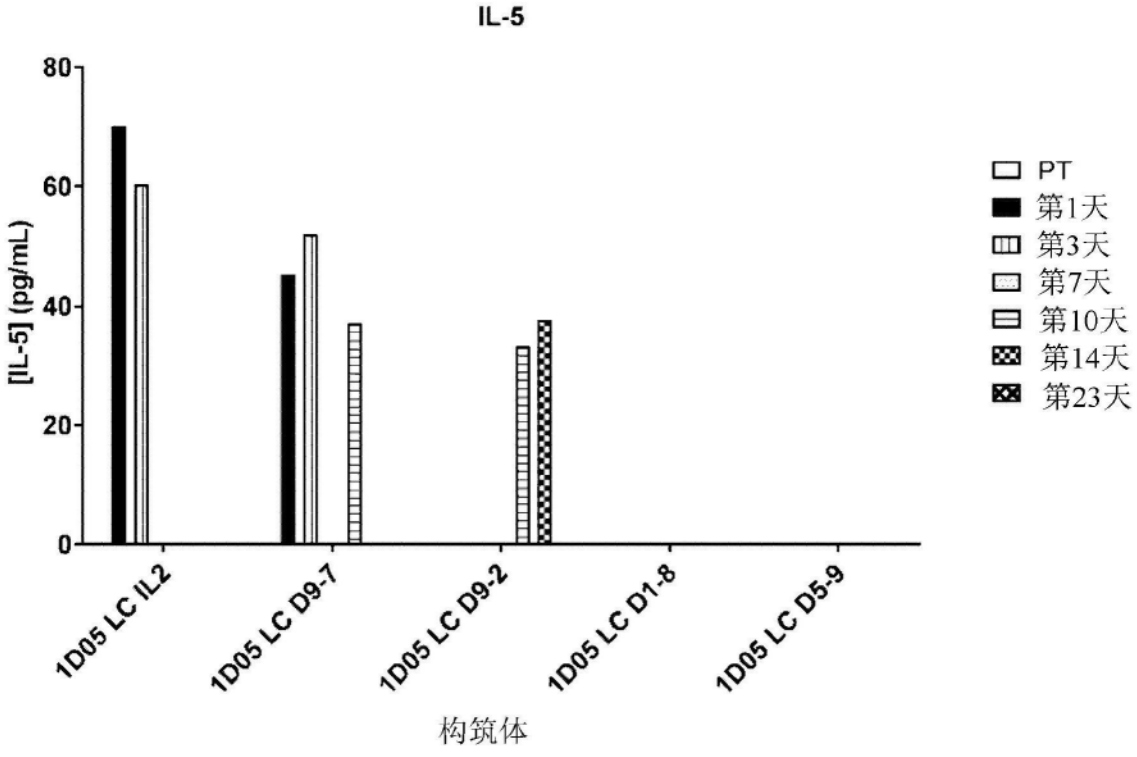

IL-5
[IL-5] (pg/mL)
80
60
40
20
0
1D05 LC IL2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
构筑体
PT
第1天
第3天
第7天
第10天
第14天
第23天

图31(h)

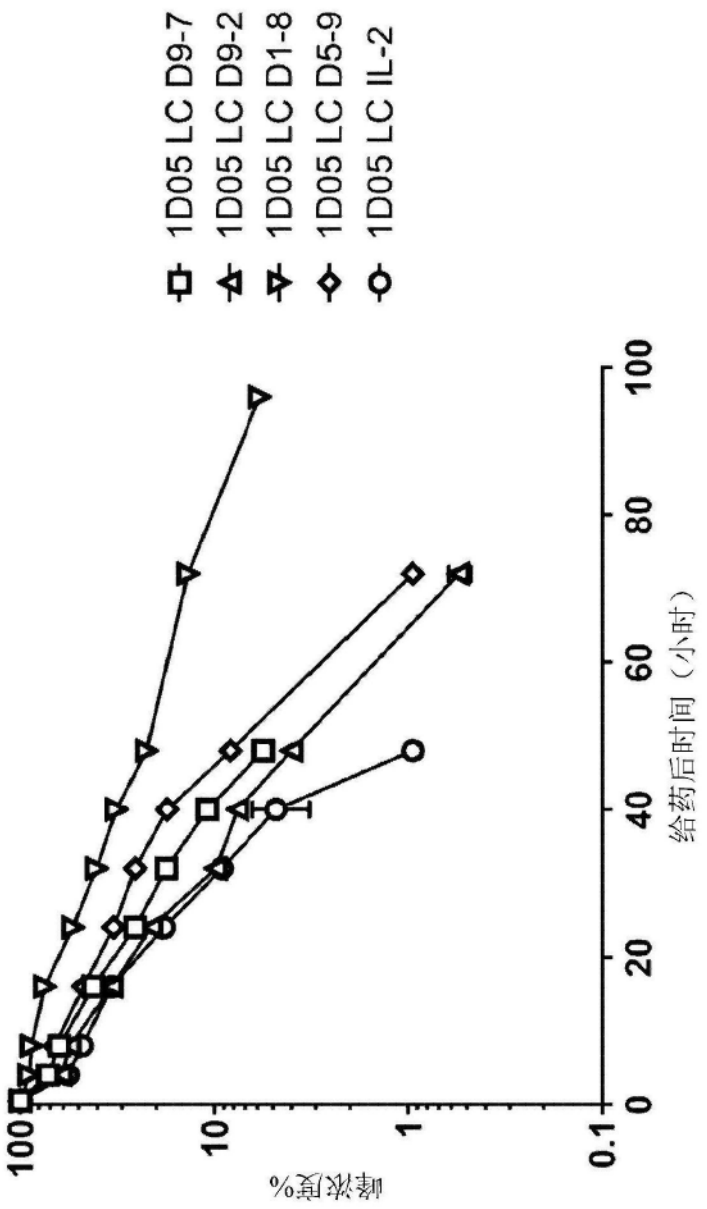

1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
1D05 LC IL-2
峰浓度%
100
10
1
0.1
0
20
40
60
80
100
给药后时间（小时）

图32

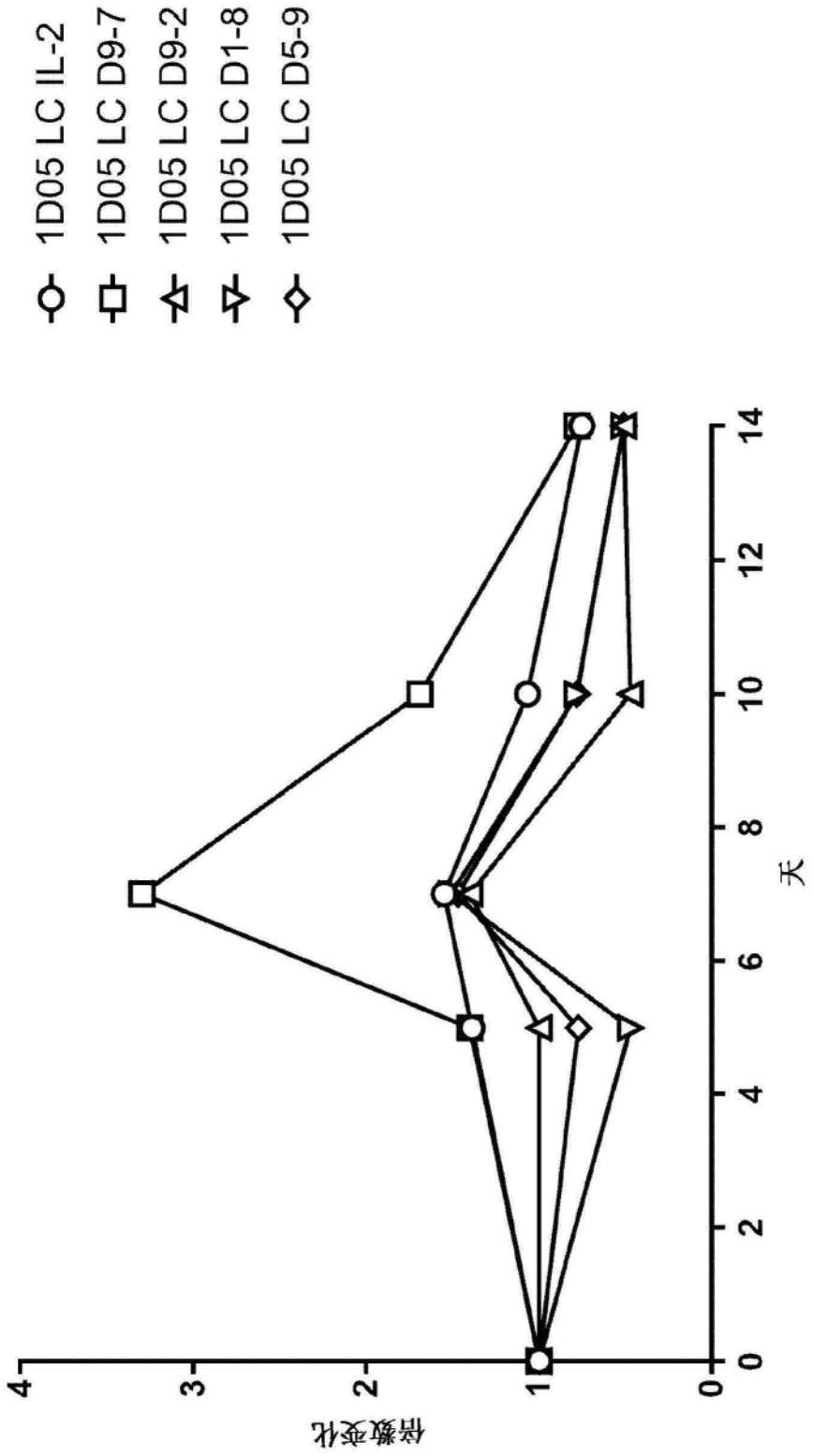

1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
倍数变化
天
0
1
2
3
4
0
2
4
6
8
10
12
14

图33(a)

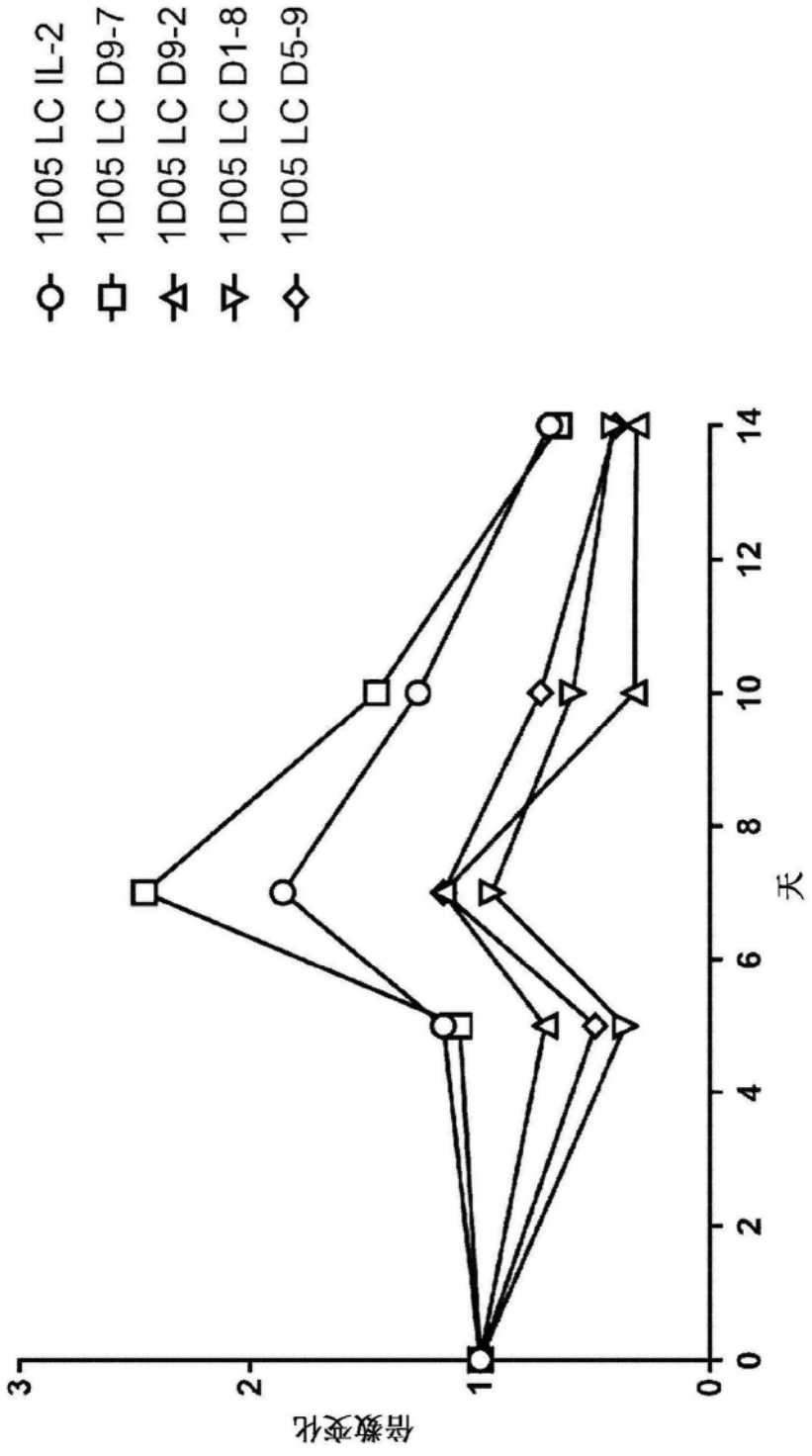

1D05 LC IL-2
1D05 LC D9-7
1D05 LC D9-2
1D05 LC D1-8
1D05 LC D5-9
倍数变化
天
0
1
2
3
0
2
4
6
8
10
12
14

图33(b)

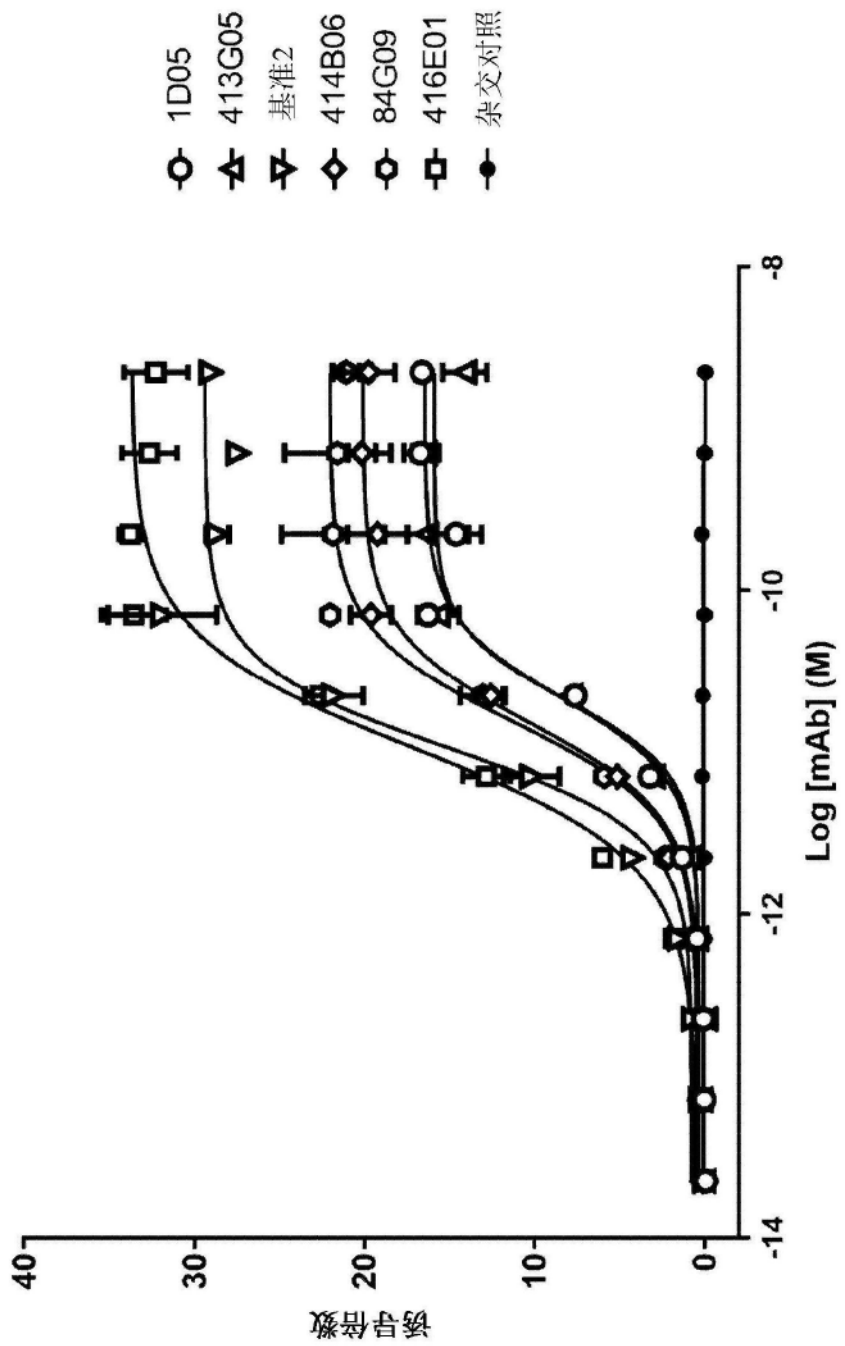

1D05
413G05
基准2
414B06
84G09
416E01
杂交对照
40
30
20
10
0
-14
-12
-10
-8
Log [mAb] (M)
结合信号

图34

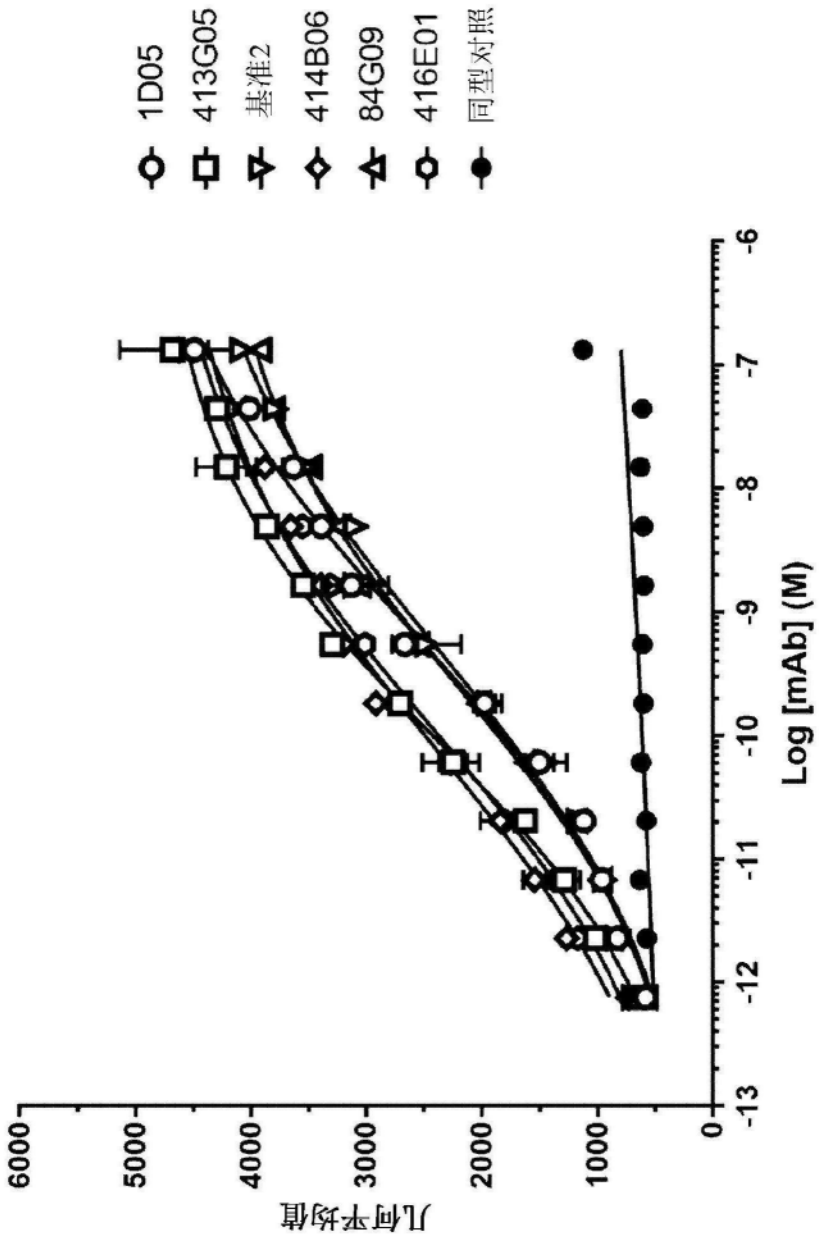

1D05
413G05
基准2
414B06
84G09
416E01
同型对照
几何平均值
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log [mAb] (M)

图35

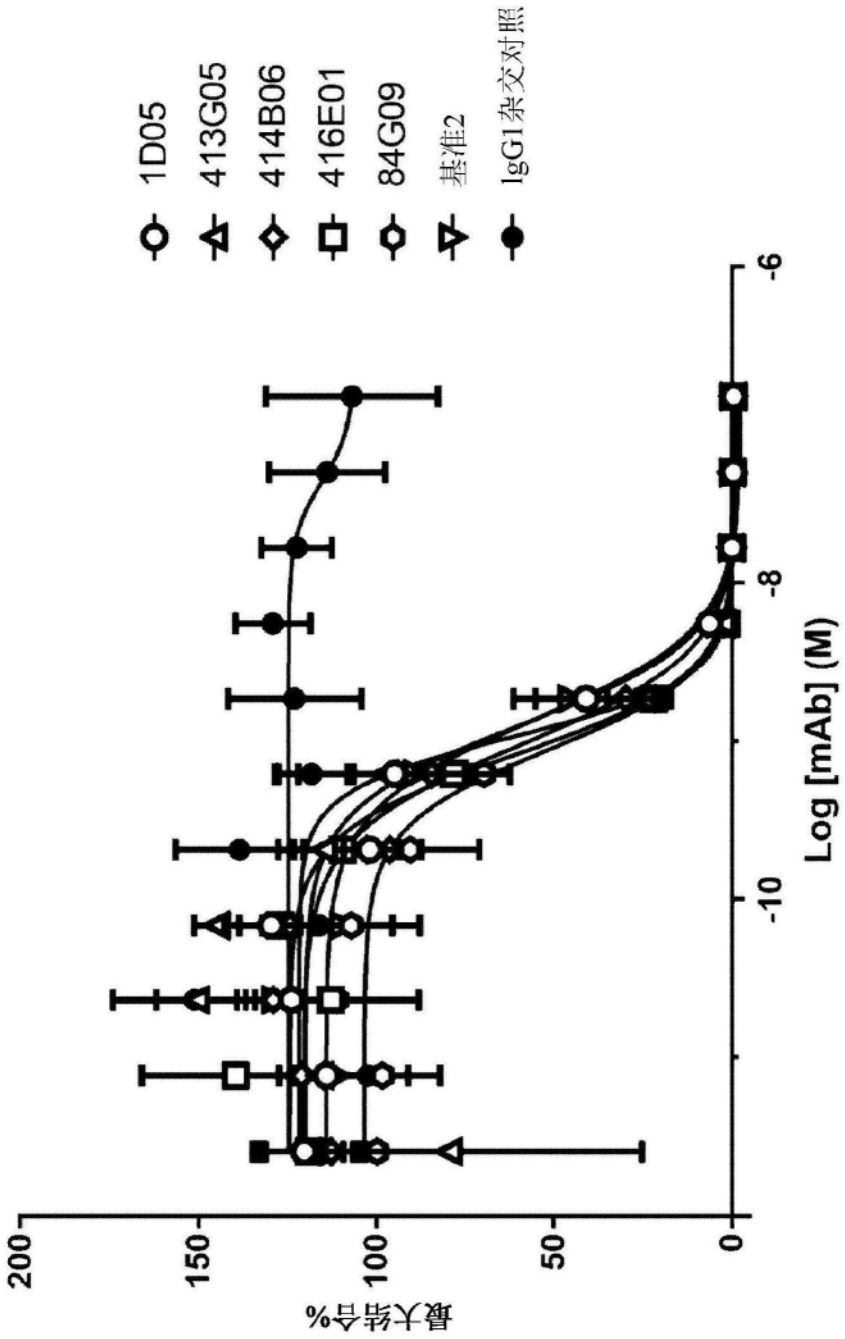

1D05
413G05
414B06
416E01
84G09
基准2
IgG1杂交对照
最大结合%
200
150
100
50
0
-6
-8
-10
Log [mAb] (M)

图36(a)

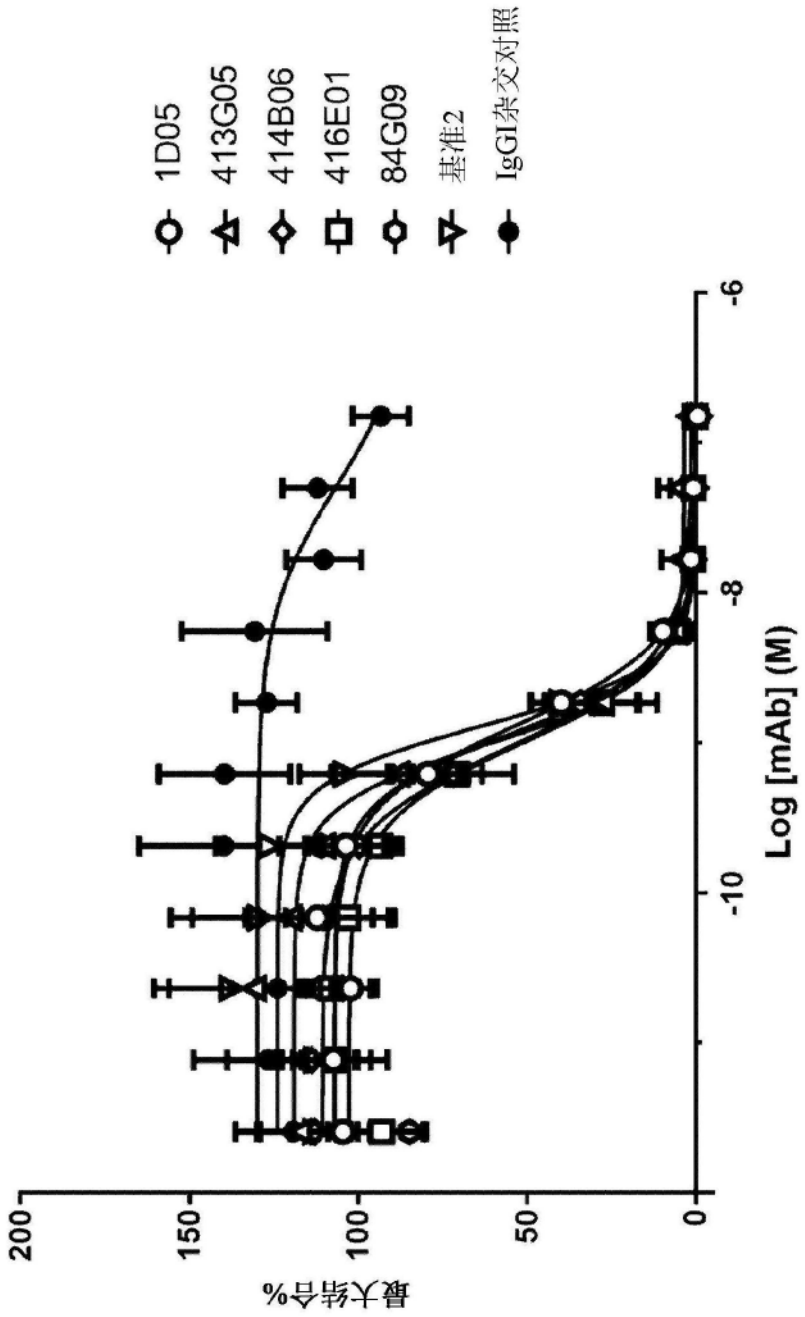

1D05
413G05
414B06
416E01
84G09
基准2
IgGI杂交对照
最大结合%
200
150
100
50
0
-6
-8
-10
Log [mAb] (M)

图36(b)

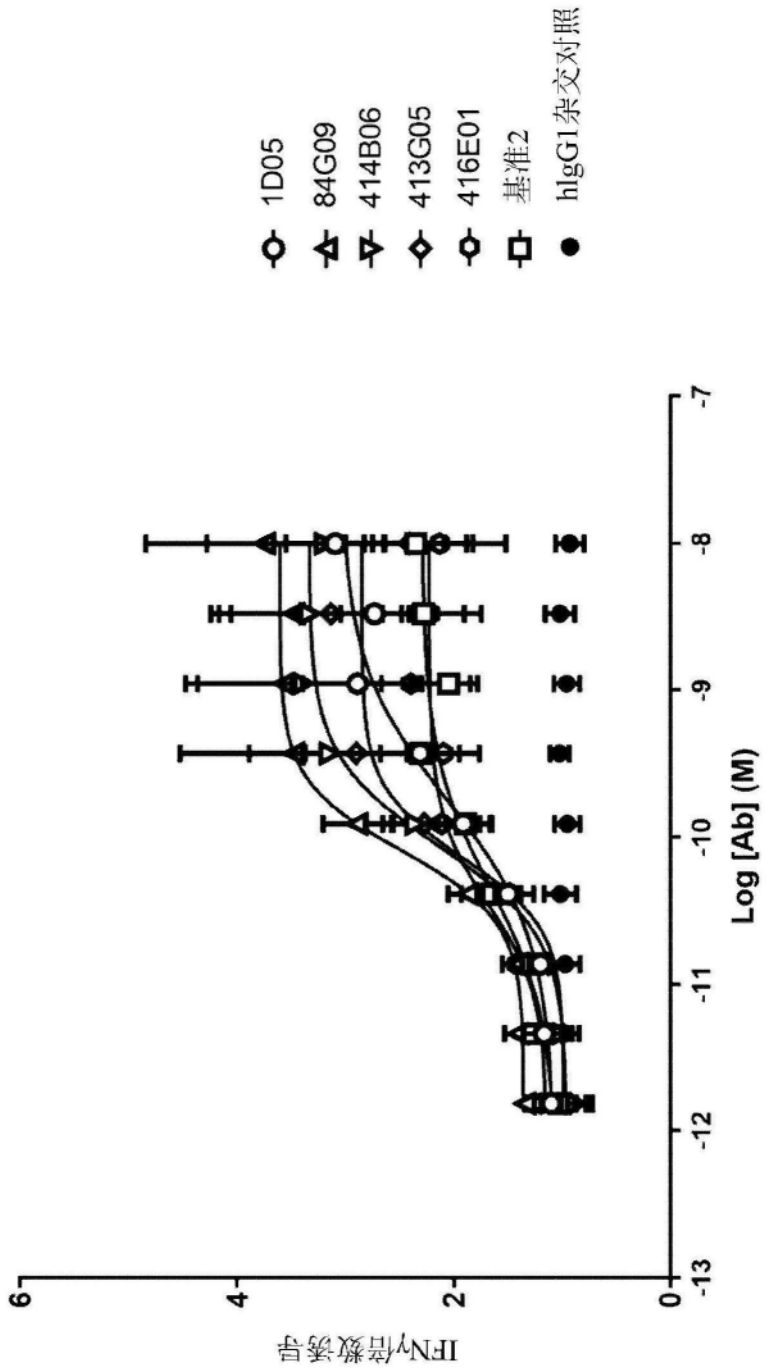

1D05
84G09
414B06
413G05
416E01
基准2
hIgG1杂交对照
IFNγ倍数诱导
Log [Ab] (M)
6
4
2
0
-7
-8
-9
-10
-11
-12
-13

图37