



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111868076 A

(43) 申请公布日 2020.10.30

(21) 申请号 201880089728.2

R·A·布莱恩

(22) 申请日 2018.12.20

(74) 专利代理机构 北京彩和律师事务所 11688

(30) 优先权数据

代理人 张红春

62/608,495 2017.12.20 US

(51) Int.Cl.

62/753,665 2018.10.31 US

C07K 14/47 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07K 16/30 (2006.01)

2020.08.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/066971 2018.12.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/126594 EN 2019.06.27

(71) 申请人 放射免疫治疗公司

地址 美国纽约州

申请人 阿尔伯特爱因斯坦医学院

(72) 发明人 D·J·里克尔斯 E·达达乔娃

权利要求书4页 说明书40页 附图31页

(54) 发明名称

抗中心蛋白-1抗体及其制备方法和用途

(57) 摘要

本申请提供了特异性结合中心蛋白-1 (Centrin-1) 的抗体及制备其的方法,该抗体用于治疗、预防、检测、成像和诊断癌症,包括胰腺癌和前列腺癌。

中心蛋白 1 人 (SEQ ID NO: 57)

```

MASGFKKPSA ASTGQKRKVA PKPELTEDQK QEVREAFDLF DVDGSGTIDA KELKVAMRAL
70      80      90      100      110      120
GFEPKKEEMK KMISEVDREG TKGISFNDFL AVMTQKMEK DTKEEILKAF RLFDDDETGK
130      140      150      160      170
ISFKNLKRVA NELGENLTDE ELQEMIDEAD RDGDGEVNEE EFLRIMKTS LY

```

中心蛋白 1 小鼠 (SEQ ID NO: 58)

```

MASTFRKSNV ASTSYKRRVG PKPELTEDQK QEVREAFDLF DSDGSGTIDV KELKVAMRAL
70      80      90      100      110      120
GFEPKKEEMK KMISEVDKEA TKGISFNDFL AVMTQKMAEK DTKEEILKAF RLFDDDETGK
130      140      150      160      170
ISFKNLKRVA NELGESLTDE ELQEMIDEAD RDGDGEVNEE EFLKIMKTN LY

```

中心蛋白 2 人 (SEQ ID NO: 59)

```

MASNFKKANM ASSSQKRMS PKPELTEDQK QEIREAFDLF DADGTGTIDV KELKVAMRAL
70      80      90      100      110      120
GFEPKKEEIK KMISEIDKEG TGMNFGDFL TVMTQKMEK DTKEEILKAF RLFDDDETGK
130      140      150      160      170
ISFKNLKRVA KELGENLTDE ELQEMIDEAD RDGDGEVSEQ EFLRIMKTS LY

```

1. 一种抗体,其特异性结合中心蛋白-1 (Centrin-1)。
2. 根据权利要求1所述的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。
3. 根据权利要求1所述的抗体,其中所述抗体是多克隆抗体。
4. 根据权利要求1所述的抗体,其中所述抗体以相对于其结合中心蛋白-2高至少2倍的结合亲和力结合中心蛋白-1。
5. 根据权利要求2所述的抗体,其中所述抗体以相对于其结合中心蛋白-2高至少5倍的结合亲和力结合中心蛋白-1。
6. 根据权利要求2所述的抗体,其中所述抗体以相对于其结合中心蛋白-2高至少7倍的结合亲和力结合中心蛋白-1。
7. 根据权利要求1所述的抗体,其中所述抗体结合表现出几乎不或不结合中心蛋白-2。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgG同种型。
9. 根据权利要求8所述的抗体,其中所述抗体是IgG1同种型。
10. 根据权利要求1至7中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgM同种型。
11. 根据权利要求1至10中任一项中所述的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:10,或SEQ ID NO:46或SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:12或SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3。
12. 根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50或SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的CDR1;含有SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的CDR2;以及含有SEQ ID NO:16或SEQ ID NO:53中所示的氨基酸序列的CDR3。
13. 根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1;含有SEQ ID NO:19或SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的CDR2;以及含有SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3。
14. 根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的CDR1;含有SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的CDR2;以及含有SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46或SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR1;含有SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR2;以及含有SEQ ID NO:12或SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3。
15. 根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的CDR1;含有SEQ ID NO:7或

SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的CDR2;以及含有SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50或SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的CDR1;含有SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的CDR2;以及含有SEQ ID NO:16或SEQ ID NO:53中所示的氨基酸序列的CDR3。

16.根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的CDR1;含有SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的CDR2;以及含有SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1;含有SEQ ID NO:19或SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的CDR2;以及含有SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3。

17.根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链可变区(VH)或其人源化版本。

18.根据权利要求1-10和17中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的轻链可变区(VL)或其人源化版本。

19.根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

20.根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

21.根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

22.根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

23.根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

24.根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

25.根据权利要求1至10中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6,SEQ ID NO:43,SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7,SEQ ID NO:44,SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的CDR序列的至少一个,且多达三个。

26.根据权利要求1-10和25中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18,SEQ ID NO:54,SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15,SEQ ID

NO:52,SEQ ID NO:19,SEQ ID NO:55,SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的CDR序列的至少一个,且多达三个。

27. 一种抗体,其包含表1c的组合1的HCDR和LCDR。
28. 一种抗体,其包含表1c的组合2的HCDR和LCDR。
29. 一种抗体,其包含表1c的组合3的HCDR和LCDR。
30. 一种抗体,其包含表1c的组合4的HCDR和LCDR。
31. 一种抗体,其包含表1c的组合5的HCDR和LCDR。
32. 一种抗体,其包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。
33. 根据权利要求1至32中任一项所述的抗体,其中所述抗体是其抗原结合片段。
34. 根据权利要求1至32中任一项所述的抗体,其中所述抗体是全长抗体。
35. 根据权利要求1至34中任一项所述的抗体,其中所述抗体选择性地结合中心蛋白-1表位,其中所述表位包含选自下组的任一表位:SEQ ID NO:21-39。
36. 根据权利要求1至35中任一项所述的抗体,其中所述抗体与放射性核素缀合。
37. 根据权利要求36所述的抗体,其中所述放射性核素是发射 α 射线或 β 射线的放射性同位素。
38. 根据权利要求36所述的抗体,其中所述放射性核素包含213-铋,177-镥,212-铅,225-锿,227-钍,186-镱或188-镱。
39. 根据权利要求1至38中任一项所述的抗体,其中所述抗体与细胞毒素缀合。
40. 根据权利要求1至38中任一项所述的抗体,其中所述抗体是双特异性的。
41. 根据权利要求40所述的抗体,其中所述抗体包含对中心蛋白-1的第一特异性和对免疫检查点抑制剂的第二特异性。
42. 根据权利要求1至41中任一项所述的抗体,其中所述抗体是人源化的。
43. 一种组合物,其包含中心蛋白-1抗体的均质混合物,其中所述混合物包含权利要求1-42中任一项的抗体。
44. 一种组合物,其包含中心蛋白-1抗体的异质混合物,其中所述异质混合物包含两种或更多种权利要求1-42的抗体。
45. 一种药物组合物,其包含权利要求1-42中任一项所述的抗体和药学上可接受的赋形剂。
46. 一种在有此需要的受试者中治疗癌症的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的权利要求1-45中任一项的抗体或组合物。
47. 根据权利要求46所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌或前列腺癌。
48. 根据权利要求47所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌。
49. 根据权利要求48所述的方法,其中所述胰腺癌是胰腺导管腺癌(PDAC)。
50. 根据权利要求47所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌。
51. 根据权利要求50所述的方法,其中所述前列腺癌是前列腺的腺癌。
52. 根据权利要求46-51中任一项所述的方法,其中所述施用是全身、区域、局部或腔内施用。
53. 一种确定受试者患有癌症或处于患有癌症的风险的方法,其包括使来自所述受试者的生物样品与权利要求1-42中任一项所述的抗体接触,并且如果中心蛋白-1的相对水平

高于对照值,则确定所述受试者患有癌症或处于患有癌症的风险中。

54. 一种在受试者中检测癌症的方法,其包括向所述受试者施用权利要求1-45中任一项的抗体或组合物。

55. 根据权利要求53或54所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌或前列腺癌。

56. 根据权利要求55所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌。

57. 根据权利要求56所述的方法,其中所述胰腺癌是胰腺导管腺癌(PDAC)。

58. 根据权利要求57所述的方法,其中所述受试者具有胰腺导管腺癌(PDAC)的家族史。

59. 根据权利要求55所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌。

60. 根据权利要求59所述的方法,其中所述前列腺癌是前列腺的腺癌。

61. 如权利要求59所述的方法,其特征在于,所述受试者处于患有胰腺癌或前列腺癌的风险,被怀疑已经患有或已经患有胰腺癌或前列腺癌。

62. 根据权利要求61所述的方法,其中所述癌症是转移性的。

63. 根据权利要求53所述的方法,其中所述样品是液体活检,组织活检或血液样品。

64. 根据权利要求53至63中任一项所述的方法,其包括向所述受试者施用治疗。

65. 一种核酸分子,其编码权利要求1-42中任一项的抗体。

66. 一种重组表达载体,其包含权利要求65的核酸分子。

67. 一种宿主细胞,其包含权利要求66的表达载体。

68. 一种产生权利要求1-42中任一项所述的抗体的方法,其包括在允许产生抗体的条件下使权利要求67的宿主细胞生长,并回收产生的抗体。

抗中心蛋白-1抗体及其制备方法和用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2018年10月31日提交的美国临时专利申请号62/753,665和2017年12月20日提交的美国临时专利申请号62/608,495在35 U.S.C. §119(e) 下的权益。这些申请的内容通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] 胰腺导管腺癌 (PDAC) 占胰腺恶性肿瘤的90%以上,并且是美国癌症死亡的第四大主要原因,中位生存期少于6个月且存活率非常低。癌症迅速散布到淋巴系统和远端的器官,并且由于其侵袭性,该疾病在初诊时通常已经处于无法治愈的阶段。与大多数其他实体恶性肿瘤不同,胰腺的活检是一种侵入性很强的程序,仅在怀疑是PDAC的肿块引起梗阻时或有转移证据且需要组织活检来指导化疗时才推荐它。

[0004] 前列腺癌是继皮肤癌后男性的第二最常见的癌症,并且是男性中癌症死亡的主要原因之一。前列腺癌的最常见形式是前列腺腺癌,占前列腺癌的90%至95%。尽管通过测量血液中前列腺特异性抗原 (PSA) 升高的水平来在早期检测前列腺腺癌,但PSA水平可能会受到不同因素的影响,例如前列腺肥大,年龄较大,前列腺炎和多种药物的摄入,这转而影响检验的可靠性。

[0005] 因此,在本领域中开发用于胰腺导管腺癌和前列腺癌的检测、诊断和治疗选项有强烈需求。本文提供了可以满足该需求的组合物和方法。

[0006] 发明概述

[0007] 中心蛋白 (Centrin) 是具有四个Ca²⁺结合结构域的多功能钙结合磷蛋白,其在所有真核生物中均位于中心体中。中心蛋白-1 (Centrin-1) 通常仅在新生儿发育期间和成人睾丸组织中表达,但在某些肿瘤组织中表达。(Kim等,Biomark Res.1:22 (2013))。

[0008] 市场上可获得的抗中心蛋白-1抗体的特异性的相对缺乏,阻碍了胰腺癌和前列腺癌目前的检测和治疗,这些抗体不能充分地区分中心蛋白-1和相关家族成员,中心蛋白-2,以有效用于肿瘤生物标志物的检测和治疗。中心蛋白-1和中心蛋白-2的测序显示两种蛋白之间的同源性高达约80% (图1),这进一步强调了开发可以特异性结合中心蛋白-1的抗体的挑战。

[0009] 本文提供了特异性结合中心蛋白-1,并且显示出减少的,几乎不或不结合中心蛋白-2的抗体(中心蛋白-1抗体)。本文还提供了这样的抗体的制备方法和使用方法。使用方法包括治疗和检测癌症,其包括胰腺癌和前列腺癌。

[0010] 更具体地,在一方面本文中证明的是特异性结合中心蛋白-1的中心蛋白-1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,所述抗体是多克隆抗体。在一些实施方案中,所述抗体是结合中心蛋白-1的抗体的异质混合物,包含两种或更多种中心蛋白-1抗体。在一些实施方案中,所述抗体是相同的中心蛋白-1抗体的同质混合物。

[0011] 在一些实施方案中,所述抗体以相对于其结合中心蛋白-2至少高2倍的结合亲和力结合中心蛋白-1。在一些实施方案中,抗体以相对于其结合中心蛋白-2至少高5倍的结合

亲和力结合中心蛋白-1。在一些实施方案中,抗体以相对于其结合中心蛋白-2至少高7倍的结合亲和力结合中心蛋白-1。在一些实施方案中,抗体结合表现出几乎不或不结合中心蛋白-2。在一些实施方案中,抗体是IgG同种型。在一些实施方案中,抗体是IgG1同种型。在一些实施方案中,抗体是IgM同种型。

[0012] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:10,或SEQ ID NO:46,或SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:12或SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0013] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:14,或SEQ ID NO:50,或SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:16或SEQ ID NO:53中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0014] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:19或SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0015] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:10,或SEQ ID NO:46或SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:12或SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0016] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:14,或SEQ ID NO:50,或SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:16或SEQ ID NO:53中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0017] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:19或SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:20或

SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0018] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链可变区(VH),或其人源化版本。

[0019] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的轻链可变区(VL),或其人源化版本。

[0020] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

[0021] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

[0022] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

[0023] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

[0024] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

[0025] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH或其人源化版本;含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

[0026] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6,SEQ ID NO:43,SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7,SEQ ID NO:44,SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45中的至少一个,且多达三个CDR序列。

[0027] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18,SEQ ID NO:54,SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15,SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,SEQ ID NO:55,SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56中的至少一个,且多达三个CDR序列。

[0028] 在一些实施方案中,本文提供了一种包含表1c的组合1的HCDR和LCDR的中心蛋白-1抗体。

[0029] 在一些实施方案中,本文提供了一种包含表1c的组合2的HCDR和LCDR的中心蛋白-1抗体。

[0030] 在一些实施方案中,本文提供了一种包含表1c的组合3的HCDR和LCDR的中心蛋白-1抗体。

[0031] 在一些实施方案中,本文提供了一种包含表1c的组合4的HCDR和LCDR的中心蛋白-1抗体。

[0032] 在一些实施方案中,本文提供了一种包含表1c的组合5的HCDR和LCDR的中心蛋白-1抗体。

[0033] 在一些实施方案中,本文提供了一种包含表1c的组合6的HCDR和LCDR的中心蛋白-1抗体。

[0034] 在一些实施方案中,所述抗体是其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗体是

全长抗体。在一些实施方案中,所述抗体与一种试剂缀合。在一些实施方案中,所述抗体选择性结合中心蛋白-1表位,其中所述表位包含选自下组的任意表位:SEQ ID NO:21-39。

[0035] 在一些实施方案中,所述抗体与可检测标记缀合。在一些实施方案中,所述抗体与放射性核素缀合。在一些实施方案中,所述抗体直接与放射性核素缀合,而在其他实施方案中,所述抗体通过连接体(linker)分子与放射性核素缀合。在一些实施方案中,所述抗体通过连接体例如随机地或以位点定向的方式与放射性同位素缀合。在一些实施方案中,所述放射性核素是发射 α 射线或发射 β 射线的放射性同位素。在一些实施方案中,所述放射性核素包含²¹³-铋,¹⁷⁷-镱,²¹²-铅,²²⁵-锇,²²⁷-钍,¹⁸⁶-镱或¹⁸⁸-镱。在一些实施方案中,所述抗体与细胞毒素缀合。在一些实施方案中,所述抗体是双特异性的。在一些实施方案中,所述抗体包含对中心蛋白-1的第一特异性和对免疫检查点抑制剂的第二特异性。在一些实施方案中,所述抗体是人源化的。本文还提供了包含这些抗体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0036] 在另一方面,本文提供了在有此需要的受试者中治疗癌症的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的这些抗体或其组合物。在一些实施方案中,所述癌症是胰腺癌或前列腺癌。在一些实施方案中,所述胰腺癌是胰腺导管腺癌(PDAC)。在一些实施方案中,所述前列腺癌是前列腺的腺癌。在一些实施方案中,所述施用是全身、区域、局部或腔内施用。

[0037] 在另一方面,本文提供了一种确定受试者患有癌症或处于患有癌的风险中的方法,所述方法包括使来自所述受试者的生物样品与本文所述的任一种抗体接触,并且如果中心蛋白-1的相对水平高于对照值则确定该受试者患有癌症,或处于患有癌症的风险中。在一个相关方面,本文提供了一种在受试者中检测癌症的方法,其包括向受试者施用本文所述的任一种抗体。在一些实施方案中,所述癌症是胰腺癌或前列腺癌。在一些实施方案中,所述胰腺癌是胰腺导管腺癌(PDAC)。在一些实施方案中,所述受试者具有胰腺导管腺癌(PDAC)的家族史。在一些实施方案中,所述前列腺癌是前列腺的腺癌。在一些实施方案中,所述受试者处于患有癌症的风险,疑似已经患有或已经患有胰腺癌或前列腺癌。在一些实施方案中,所述癌症是转移性的。在一些实施方案中,所述样品是液体活检,组织活检或血液样品。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用治疗。

[0038] 本文还提供了表达本文所述的任何抗体的核酸分子,重组表达载体和宿主细胞。本文还提供了一种生产本文所述的任意抗体的方法,通过在允许抗体产生的条件下使包含有编码本文所公开的任一种抗体的核酸分子的重组表达载体的宿主细胞生长,并回收产生的抗体。

附图说明

[0039] 图1显示了人中心蛋白-1(SEQ ID NO:57),小鼠中心蛋白-1(SEQ ID NO:58),人中心蛋白-2(SEQ ID NO:59)的氨基酸序列,人中心蛋白-1对人中心蛋白-2以及人中心蛋白-1对小鼠中心蛋白-1的氨基酸序列的比对。

[0040] 图2是显示在固相上针对中心蛋白-1和中心蛋白-2抗原的市售抗中心蛋白-1抗体(M01和M05)的滴定结果的图,以确定基于ELISA的测定中包被孔的最佳浓度。

[0041] 图3A(左图)和3B(右图)是使用捕获ELISA比较商业化抗体M01和M05与中心蛋白-1

(左图)和中心蛋白-2(右图)的结合的图。使用来自细胞培养物(HAT)的培养基确定背景水平。来自小鼠67的抗体用作阴性对照。

[0042] 图4A(左图)和4B(右图)是比较本公开的抗体与中心蛋白-1和中心蛋白-2的结合的图。

[0043] 图5A(上图)和5B(下图)是显示根据本公开的IgM类抗体的中心蛋白-1(上图)相比中心蛋白-2(下图)的相对结合的图。

[0044] 图6A(左图)和6B(右图)是显示根据本公开的IgG类中心蛋白-1抗体的中心蛋白-1(左图)相比中心蛋白-2(右图)的相对结合的图。

[0045] 图7是显示通过ELISA确定的对中心蛋白-1的IgG抗体的亚型的图,该亚型用于随后的生物标记和放射性标记。

[0046] 图8A-8F显示了组织微阵列分析的结果,确定来自经中心蛋白-1免疫的小鼠的免疫血清与胰腺腺癌组织(图8A-8D)和正常胰腺组织(图8E-8F)的结合。

[0047] 图9A-9C使体内和离体的MiaPaCa2肿瘤中的中心蛋白-1表达可视化。图9A显示了在将针对中心蛋白-1的由69-11克隆产生的¹⁷⁷Lu标记的抗体施用后约1小时,约24小时,约48小时,约72小时和约168小时,具有MiaPaCa2肿瘤的小鼠的microSPECT/CT成像的结果。箭头指向肿瘤。图9B显示了用由69-11克隆产生的抗体染色的MiaPaCa2肿瘤的免疫组织化学结果。图9C显示了用同种型匹配对照M0PC21染色的相同肿瘤的免疫组织化学结果。

[0048] 图10A和10B是显示当用由69-11克隆(图10A)或76-6克隆(图10B)产生的²¹³Bi标记的抗体处理时,肿瘤大小随时间推移的图。图10C和10D是显示每个治疗组中各小鼠的初始肿瘤大小的图。

[0049] 图11A(左图)和11B(右图)是显示当具有肿瘤的小鼠用由69-11克隆产生的²¹³Bi标记的抗体处理时,肿瘤大小随时间推移(左图)和肿瘤大小随时间推移的倍数变化(右图)的图。

[0050] 图12A(左图)和12B(右图)是显示当具有肿瘤的小鼠用由69-11克隆产生的¹⁷⁷Lu标记的抗体处理时,肿瘤大小随时间推移(左图)和肿瘤大小随时间推移的倍数变化(右图)的图。

[0051] 图13A(左图)和13B(右图)显示了对用由69-11克隆产生的²¹³Bi标记的抗体或由69-11克隆产生的¹⁷⁷Lu标记的抗体处理后,肿瘤大小随时间推移(左图)和肿瘤大小随时间推移的倍数变化(右图)的比较。

[0052] 图14A(上)和14B(下)是显示用由69-11克隆产生的²¹³Bi标记的抗体(上)或由69-11克隆产生的¹⁷⁷Lu标记的抗体(下)注射的小鼠中,白细胞(WBC)计数(细胞数/L)随时间推移的图,。

[0053] 图15A(上)和15B(下)是显示用由69-11克隆产生的²¹³Bi标记的抗体(上)或由69-11克隆产生的¹⁷⁷Lu标记的抗体(下)注射的小鼠中,血小板计数(细胞数/L)随时间推移的图。

[0054] 图16A(上)和16B(下)是显示用由69-11克隆产生的²¹³Bi标记的抗体(上)或由69-11克隆产生的¹⁷⁷Lu标记的抗体(下)注射的小鼠中,红细胞(RBC)计数(细胞数/L)随时间推移的图。

[0055] 图17A(左上),17B(右上),17C(左下)和17D(右下)是显示用由69-11克隆产生的

213Bi标记的抗体注射的小鼠中,丙氨酸转氨酶的浓度(U/L) (ALT,左上),天冬氨酸转氨酶的浓度(U/L) (AST,右上),尿素的浓度(mmol/L) (左下)和肌酸酐的浓度(μ mol/L) (右下)。

[0056] 图18A(左上),18B(右上),18C(左下)和18D(右下)是显示用由69-11克隆产生的177Lu标记的抗体注射的小鼠中丙氨酸转氨酶的浓度(U/L) (ALT,左上),天冬氨酸转氨酶的浓度(U/L) (AST,右上),尿素的浓度(mmol/L) (左下)和肌酸酐的浓度(μ mol/L) (右下)。

[0057] 发明详述

[0058] 本文提供了以特异性结合中心蛋白-1蛋白(中心蛋白-1蛋白在本文中可互换地称为CETN1)的抗体,此类抗体的制备方法和使用方法。使用方法包括治疗和检测癌症,包括胰腺癌和前列腺癌。

[0059] 除非本文另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。

[0060] 数字范围包含定义范围的数字。

[0061] 为了解释本说明书的目的,会应用以下定义,并且在适当时,以单数形式使用的术语也会包括复数形式,反之亦然。如果以下所列举的任何定义与通过引用并入本文的任何文件相冲突,则以所列举的定义为准。

[0062] 如本文所用,除非另外指出,否则单数形式“一种(a)”,“一种(an)”,“该”和“抗体”包括复数形式。

[0063] 应当理解,本文描述的本发明的方面和实施方案包括“包含”,“由...组成”和“基本上由...组成”的方面和实施方案。

[0064] 如本文所用,术语“约”是指本技术领域的技术人员容易知道的各个值的通常误差范围。本文中提及“约”值或参数包括(及描述)针对该值或参数本身的实施方案。如本文所用,当术语“约”在数值之前时,表示该数值加或减10%的范围。例如,“约100”涵盖90和110。

[0065] 如本文所用,术语“治疗(treat)”,“治疗(treatment)”,及“治疗(treating)”是指用于获得有益或所希望的结果例如临床结果的方法。为了本公开的目的,有益或所希望的结果可以包括阻止,减少或抑制癌症的进展;改善或减轻疾病或病症的症状的发展;或其组合。

[0066] 术语“CETN1”或“中心蛋白-1”可以互换使用,并且可以指编码所述中心蛋白的基因,或中心蛋白蛋白本身。类似地,术语“CETN2”或“中心蛋白-2”可以互换使用,并且可以指编码所述中心蛋白蛋白的基因,或所述中心蛋白蛋白本身。

[0067] 术语的其他定义可在整个说明书中出现。

[0068] 中心蛋白-1抗体

[0069] 本文提供了特异性结合哺乳动物中心蛋白-1的抗体。在一些实施方案中,中心蛋白-1是人中心蛋白-1。

[0070] 如贯穿本文所使用的术语“抗体”是最广义的,包括但不限于单克隆抗体,各自结合中心蛋白-1的异质抗体的混合物,多克隆抗体,人抗体,人源化抗体,非人抗体,嵌合抗体,双特异性抗体,多特异性抗体,保留对中心蛋白-1抗原的特异性的抗体的抗原结合片段(例如Fab片段,Fab'2片段,CDR或ScFv)。

[0071] 在一些实施方案中,本公开提供了中心蛋白-1结合抗体的均质混合物。

[0072] 在一些实施方案中,本公开提供了中心蛋白-1结合抗体的异质混合物,其中异质

混合物包含本文提供的两种或更多种中心蛋白-1抗体。

[0073] 在一些实施方案中,本公开提供了包含中心蛋白-1抗体的均质混合物的组合物。在一些实施方案中,本公开提供了包含中心蛋白-1抗体的异质混合物的组合物,其中所述异质混合物包含两种或更多种本公开的中心蛋白-1抗体。

[0074] 表1a提供了本公开的中心蛋白-1抗体的重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL) 的示例性氨基酸序列。

[0075] 表1a:

序列号	氨基酸序列	描述
1	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYVFSRYWM NWVKQRPQGQGLEWIGQIYPGDGDTDYNGEFKGKA TLTADRSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREFAYW GQGTLVTVSA	中心蛋白-1抗体的VH
5	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMS WVRQPPGKALEWLGFI RNKANGYTTEYSASVKGR FTISRDNSQSILYLQMNTLRAEDSATYYCARAGNY GGFDVWGAGTTVTVSS	中心蛋白-1抗体的VH
9	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVA WYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGT DFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGKLE IK	中心蛋白-1抗体的VL
13	SIVMTQTPKFLVLSAGDRVITITCKASQSVSNDVAW YQQKPGQSPKLLIYYASNRYTGVPDRFTGSGYGTD FTFTISTVQAEDLAVYFCQQDYNSPFTFGGGTKLEI K	中心蛋白-1抗体的VL
17	DIQMTQSPSSLSIFLGKVTITCKASQDINKHIAWY QHRPGKSPWLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYS LSIINLEPEDFATYYCLQYDNLWTFGGGKLEIK	中心蛋白-1抗体的VL

[0077] 表1b提供了本公开的中心蛋白-1抗体的VH和VL的预测互补决定区 (CDR) 的示例性氨基酸序列。如贯穿本文所用,HCDR1,HCDR2和HCDR3指VH的CDR1,CDR2和CDR3,并且LCDR1,LCDR2和LCDR3指VL的CDR1,CDR2和CDR3。

[0078] 表1b:

[0079]

序列号:	氨基酸序列	描述
2	YVFSRYWMN	SEQ ID NO: 1的HCDR1
40	RYWMN	SEQ ID NO: 1的HCDR1
3	WIGQIYPGDGDTDY	SEQ ID NO: 1的HCDR2
41	IYPGDGDTDYNGEFKG	SEQ ID NO: 1的HCDR2
4	REFAY	SEQ ID NO: 1的HCDR3
42	EFAY	SEQ ID NO: 1的HCDR3
6	FTFTDYYS	SEQ ID NO: 5的HCDR1
43	DYYMS	SEQ ID NO: 5的HCDR1
7	WLGFI RNKANGYTTEYS A	SEQ ID NO: 5的HCDR2
44	FIRNKANGYTTEYSASVKG	SEQ ID NO: 5的HCDR2
8	ARAGNYGGFDV	SEQ ID NO: 5的HCDR3
45	AGNYGGFDV	SEQ ID NO: 5的HCDR3
10	SQDVGTAVA	SEQ ID NO: 9的LCDR1
46	QDVGTAVA	SEQ ID NO: 9的LCDR1
47	KASQDVGTAVA	SEQ ID NO: 9的LCDR1
11	LLIYWASTRHT	SEQ ID NO: 9的LCDR2
48	WASTRHT	SEQ ID NO: 9的LCDR2
12	QQYSSYPY	SEQ ID NO: 9的LCDR3
49	QQYSSYPYT	SEQ ID NO: 9的LCDR3
14	SQSVSNDVA	SEQ ID NO: 13的LCDR1
50	QSVSNDVA	SEQ ID NO: 13的LCDR1
51	KASQSVSNDVA	SEQ ID NO: 13的LCDR1
15	LLIYYASNRYT	SEQ ID NO: 13的LCDR2
52	YASNRYT	SEQ ID NO: 13的LCDR2
16	QQDYNSPF	SEQ ID NO: 13的LCDR3
53	QQDYNSPFT	SEQ ID NO: 13的LCDR3
18	QDINKHIA	SEQ ID NO: 17的LCDR1
54	KASQDINKHIA	SEQ ID NO: 17的LCDR1

[0080]	19	WLLIHYTSTLQP	SEQ ID NO: 17的LCDR2
	55	TSTLQP	SEQ ID NO: 17的LCDR2
	20	LQYDNLW	SEQ ID NO: 17的LCDR3
	56	LQYDNLWT	SEQ ID NO: 17的LCDR3

[0081] 表1c列出了中心蛋白-1抗体的VH和VL中存在的HCDR和LCDR的示例性组合。

[0082] 表1c:

[0083]	组 合 编 号	VH	VL
	组 合 编 号1	HCDR1: SEQ ID NO: 2 或 40; HCDR2: SEQ ID NO: 3 或 41; HCDR3: SEQ ID NO: 4 或 42	LCDR1: SEQ ID NO: 10, 46 或 47; LCDR2: SEQ ID NO: 11 或 48 LCDR3: SEQ ID NO: 12 或 49
	组 合 编 号2	HCDR1: SEQ ID NO: 2 或 40; HCDR2: SEQ ID NO: 3 或 41; HCDR3: SEQ ID NO: 4 或 42	LCDR1: SEQ ID NO: 14, 50 或 51; LCDR2: SEQ ID NO: 15 或 52 LCDR3: SEQ ID NO: 16 或 53
	组 合 编 号3	HCDR1: SEQ ID NO: 2 或 40; HCDR2: SEQ ID NO: 3 或 41; HCDR3: SEQ ID NO: 4 或 42	LCDR1: SEQ ID NO: 18 或 54; LCDR2: SEQ ID NO: 19 或 55 LCDR3: SEQ ID NO: 20 或 56
	组 合 编 号4	HCDR1: SEQ ID NO: 6 或 43; HCDR2: SEQ ID NO: 7 或 44; HCDR3: SEQ ID NO: 8 或 45	LCDR1: SEQ ID NO: 10, 46 或 47; LCDR2: SEQ ID NO: 11 或 48 LCDR3: SEQ ID NO: 12 或 49
	组 合 编 号5	HCDR1: SEQ ID NO: 6 或 43; HCDR2: SEQ ID NO: 7 或 44; HCDR3: SEQ ID NO: 8 或 45	LCDR1: SEQ ID NO: 14, 50 或 51; LCDR2: SEQ ID NO: 15 或 52 LCDR3: SEQ ID NO: 16 或 53
	组 合 编 号6	HCDR1: SEQ ID NO: 6 或 43; HCDR2: SEQ ID NO: 7 或 44; HCDR3: SEQ ID NO: 8 或 45	LCDR1: SEQ ID NO: 18 或 54; LCDR2: SEQ ID NO: 19 或 55 LCDR3: SEQ ID NO: 20 或 56

[0084] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:5的氨基酸序列VH。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH;且包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL。

[0085] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7

或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0086] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0087] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR并且中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。

[0088] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0089] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR或所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0090] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体是特异性结合中心蛋白-1的人源化抗体。上述任一种抗体都可以被人源化。

[0091] 在一些实施方案中,人源化的中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL。在一些实施方案中,被人源化的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH。在一些实施方案中,被人源化的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,或SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,人源化的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH;且包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL。

[0092] 在一些实施方案中,人源化中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,人源化中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0093] 在一些实施方案中,人源化中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,人源化中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID

NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0094] 在一些实施方案中,人源化中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中列出的任一种或更多种HCDR,而人源化中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中列出的任一种或更多种LCDR。

[0095] 在一些实施方案中,人源化中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;并且人源化中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0096] 在一些实施方案中,所述人源化中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述人源化中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述人源化中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述人源化中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述人源化的中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述人源化的中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR,或所述人源化的中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0097] 在一些实施方案中,所述抗体是与Cencin-1特异性结合的嵌合抗体。在一些示例性的实施方案中,所述抗体是嵌合的小鼠-人抗体。所述嵌合的小鼠-人抗体可以包含人可变区和小鼠恒定区。上述任一种抗体都可以制成嵌合抗体。

[0098] 在一些实施方案中,所述嵌合中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,嵌合中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,嵌合中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,嵌合中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本;和含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。

[0099] 在一些实施方案中,嵌合中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中列出的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,嵌合中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0100] 在一些实施方案中,嵌合中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,嵌合中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID

NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0101] 在一些实施方案中,嵌合中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR,且嵌合中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。

[0102] 在一些实施方案中,所述嵌合中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;并且所述嵌合中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0103] 在一些实施方案中,所述嵌合中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述嵌合中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述嵌合中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述嵌合中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述嵌合中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述嵌合中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR,或者所述嵌合中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0104] 在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体是双特异性抗体。例如,所述双特异性抗体可以包含对中心蛋白-1的第一特异性,以及对免疫检查点抑制剂,例如CTLA4,PD-1或PD-L1的第二特异性。上述任一种抗体都可用于双特异性抗体的上下文。

[0105] 在一些实施方案中,双特异性的中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,双特异性的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述双特异性的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述双特异性的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本;且包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL;或其人源化版本

[0106] 在一些实施方案中,所述双特异性中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中列出的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,所述双特异性中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0107] 在一些实施方案中,所述双特异性中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,双特异性中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0108] 在一些实施方案中,所述双特异性中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中列出的任一种或更多种HCDR,并且所述双特异性中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中列出的任一种或更多种LCDR。

[0109] 在一些实施方案中,所述双特异性中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;并且所述双特异性中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0110] 在一些实施方案中,所述双特异性中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述双特异性中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述双特异性中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述双特异性中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述双特异性中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述双特异性中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR,或所述双特异性中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0111] 本公开的中心蛋白-1抗体可以是IgA, IgD, IgE, IgG或IgM抗体中的任任意。所述IgG抗体可以是IgG1, IgG2, IgG2a, IgG2b, IgG3或IgG4抗体。也可以使用任何这些抗体的组合。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体是IgG1抗体。

[0112] 在一些实施方案中,中心蛋白-1IgG1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgG1抗体包含含有SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgG1抗体包含含有SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgG1抗体包含含有SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本;和包含含有SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。

[0113] 在一些实施方案中,中心蛋白-1IgG1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,所述中心蛋白-1IgG1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0114] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgG1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,所述中心蛋白-1IgG1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0115] 在一些实施方案中,中心蛋白-1IgG1抗体的VH包含表1b中列出的任一种或更多种

HCDR,并且所述中心蛋白-1IgG1抗体的VL包含表1b中列出的任一种或更多种LCDR。

[0116] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgG1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;所述中心蛋白-1IgG1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0117] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgG1抗体包含表1c中所列的组合1至6中的任一种HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR或中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0118] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体是IgM抗体。

[0119] 在一些实施方案中,中心蛋白-1IgM抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgM抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,中心蛋白-1IgM抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,中心蛋白-1IgM抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本;且包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL;或其人源化版本

[0120] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgM抗体的VH包含表1b中列出的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,所述中心蛋白-1IgM抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0121] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgM抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,所述中心蛋白-1IgM抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0122] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgM抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR,并且所述中心蛋白-1IgM抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。

[0123] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgM抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ

ID NO:45的HCDR3;并且所述中心蛋白-1IgM抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0124] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1IgM抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR,或所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0125] 本文提供的抗体对来自任何哺乳动物和非哺乳动物物种的中心蛋白-1具有特异性。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体对人中心蛋白-1具有特异性。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与来自其他物种的中心蛋白-1交叉反应。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与人中心蛋白-1和非人灵长类中心蛋白-1交叉反应。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与人中心蛋白-1和食蟹猴(cynomologous monkey)中心蛋白-1交叉反应。

[0126] 本文提供的抗体以选择性和特异性结合中心蛋白-1。本文提供的中心蛋白-1抗体显示与中心蛋白-2减少的,几乎不或不结合。本文提供的中心蛋白-1抗体以比其结合中心蛋白-2更大的结合亲和力结合中心蛋白-1。在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体以比与中心蛋白-2的结合亲和力高至少1.5倍,2倍,2.5倍,3倍,3.5倍,4倍,4.5倍,5倍,5.5倍,6倍,6.5倍,7倍,7.5倍,8倍,8.5倍,9倍,9.5倍,10倍,15倍,20倍,25倍,30倍,35倍,40倍,45倍,50倍,55倍,60倍,65倍,70倍,75倍,80倍,85倍,90倍,95倍,或甚至100倍的结合亲和力结合中心蛋白-1。在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体是亲和力成熟的。

[0127] 在某些实施方案中,本文提供的中心蛋白-1抗体的解离常数(Kd)在约0.1pM至约1μM的范围,包含其间的所有值和子范围。即,在某些实施方案中,本文提供的中心蛋白-1抗体的解离常数(Kd)可以为约0.1pM,约0.5pM,约1pM,约5pM,约10pM,约20pM,约30pM,约40pM,约50pM,约60pM,约70pM,约80pM,约90pM,约100pM,约200pM,约300pM,约400pM,约500pM,约600pM,约700pM,约800pM,约900pM,约1nM,约5nM,约10nM,约20nM,约30nM,约40nM,约50nM,约60nM,约70nM,约80nM,约90nM,约100nM,约200nM,约300nM,约400nM,约500nM,约1μM,或它们之间的任何值。

[0128] 在一些实施方案中,所述抗体选择性地结合中心蛋白-1表位,其中所述表位包含由表2中提供的SEQ ID NO中的任一个代表的肽序列。

[0129] 在一些实施方案中,所述抗体选择性地结合中心蛋白-1表位,其中所述表位包含表2中所示的任一表位。在一些实施方案中,所述抗体选择性地结合中心蛋白-1表位,其中所述表位包含选自下组所示的任一表位:SEQ ID NO:21-39。

[0130] 表2:中心蛋白-1表位

[0131]

序列号	表位序列
SEQ ID NO: 21	KPSAASTGQKRKVAP
SEQ ID NO: 22	KPSAASTGQKRKVA
SEQ ID NO: 23	KPSAASTGQKRKV

[0132]

序列号	表位序列
SEQ ID NO: 24	KPSAASTGQKRK
SEQ ID NO: 25	KPSAASTGQKR
SEQ ID NO: 26	KPSAASTGQK
SEQ ID NO: 27	KPSAASTGQ
SEQ ID NO: 28	KPSAASTG
SEQ ID NO: 29	KPSAAST
SEQ ID NO: 30	KPSAAS
SEQ ID NO: 31	PSAASTGQKRKVAP
SEQ ID NO: 32	SAASTGQKRKVAP
SEQ ID NO: 33	AASTGQKRKVAP
SEQ ID NO: 34	ASTGQKRKVAP
SEQ ID NO: 35	STGQKRKVAP
SEQ ID NO: 36	TGQKRKVAP
SEQ ID NO: 37	GQKRKVAP
SEQ ID NO: 38	QKRKVAP
SEQ ID NO: 39	KRKVAP

[0133] 缀合的中心蛋白-1抗体

[0134] 在一些实施方案中,为了多种目的缀合本文公开的任一种中心蛋白-1抗体,,所述目的包括但不限于用于疗法,检测,诊断,可视化,定量,细胞分选以及用于生物学测定。可

以缀合上述任一种抗体。

[0135] 在一些实施方案中,缀合的中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本;且包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL;或其人源化版本。

[0136] 在一些实施方案中,缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,所述缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0137] 在一些实施方案中,缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,所述缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0138] 在一些实施方案中,所述缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR,并且所述缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。

[0139] 在一些实施方案中,缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;并且所述缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0140] 在一些实施方案中,所述缀合的中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6中的任一种HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR或所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0141] 在一些实施方案中,中心蛋白-1抗体与药剂缀合,所述药剂包括但不限于放射性核素(也称为放射性的核素,放射性同位素或放射性的同位素),小分子药物(例如细胞毒性化学治疗剂或信号传导通路抑制剂),酶,可检测药剂,细胞因子,激素药剂,免疫治疗剂,寡

核苷酸,第二抗体或抗体片段。在一些实施方案中,抗体缀合至一或多个当量的所述药剂。

[0142] 在一些示例性的实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与放射性核素缀合。中心蛋白-1抗体缀合的特定放射性核素的选择,可以通过要治疗的癌症肿瘤的大小及其在身体的定位来确定,要考虑到在组织中的发射范围和半衰期。放射性核素包括 α 发射体, β 发射体和正电子发射体。在不同的实施方案中,用于治疗目的放射性核素的剂量为0.1-500mCi。示例性放射性核素包括但不限于 α 发射体, β 发射体和正电子发射体。

[0143] α 发射体的例子包括:213-铋(半衰期46分钟),223-镭(半衰期11.3天),224-镭(半衰期3.7天),225-镭(半衰期14.8天),225-锿(半衰期10天),212-铅(半衰期10.6小时),212-铋(半衰期60分钟),211-砷(半衰期7.2小时),255-镆(半衰期20小时)和227-钍(半衰期18.7天)。

[0144] β 发射体的例子包括:188-铯(半衰期16.7小时),90-钇(半衰期2.7天),32-磷(半衰期14.3天),47-钆(半衰期3.4天),67-铜(半衰期62小时),64-铜(半衰期13小时),77-砷(半衰期38.8小时),89-锶(半衰期51天),105-铯(半衰期)35小时,109-钇(半衰期13小时),111-银(半衰期7.5天),131-碘(半衰期8天),177-镱(半衰期6.7天),153-钆(半衰期46.7小时),159-钆(半衰期18.6小时),186-铯(半衰期3.7天),166-铥(半衰期26.8小时),166-镱(半衰期81.6小时),140-镧(半衰期40.3小时),194-铀(半衰期19小时),198-金(半衰期2.7天)和199金(半衰期3.1天)。

[0145] 正电子发射体的例子包括(半衰期在括号内):52Mn(21.1分钟);62Cu(9.74分钟);68Ga(68.1分钟);11C(20分钟);82Rb(1.27分钟);110In(1.15小时);118Sb(3.5分钟);122I(3.63分钟);18F(1.83小时);34''Cl(32.2分钟);38K(7.64分钟);51Mn(46.2分钟);52Mn(5.59天);52Fe(8.28小时);55Co(17.5小时);61Cu(3.41小时);64Cu(12.7小时);72As(1.08天);75Br(1.62小时);76Br(16.2小时);82''Rb(6.47小时);83Sr(1.35天);86Y(14.7小时);89Zr(3.27天);94''Tc(52.0分钟);120I(1.35h);124I(4.18天)。64-铜是混合正电子、电子和俄歇电子(Auger electron)的发射体。

[0146] 在一些示例性的实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与213-铋缀合,在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与213-铋缀合,并用于治疗胰腺导管腺癌;在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与213-铋缀合,并且用于治疗前列腺癌。

[0147] 在一些实施方案中,与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本;且包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL;或其人源化版本。

[0148] 在一些实施方案中,所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0149] 在一些实施方案中,所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0150] 在一些实施方案中,所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中列出的任一种或更多种HCDR,并且所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中列出的任一种或更多种LCDR。

[0151] 在一些实施方案中,所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;并且所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0152] 在一些实施方案中,所述与213-铋缀合的中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR或所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0153] 在一些示例性的实施方案中,中心蛋白-1抗体与177-镱(177Lu)缀合;在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与177Lu缀合,并用于治疗胰腺导管腺癌;在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与177Lu缀合,用于治疗前列腺癌。

[0154] 在一些实施方案中,所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与177镱缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本;且包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL;或其人源化版本。

[0155] 在一些实施方案中,所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0156] 在一些实施方案中,所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的

任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0157] 在一些实施方案中,所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR,并且所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中列出的任一种或更多种LCDR。

[0158] 在一些实施方案中,所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0159] 在一些实施方案中,所述与177-镱缀合的中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR或所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0160] 在一些示例性的实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与212-铅(212Pb)缀合;在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与212Pb缀合,并用于治疗胰腺导管腺癌;在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与212Pb缀合,并用于治疗前列腺癌。

[0161] 在一些实施方案中,与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH或其人源化版本;和含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本

[0162] 在一些实施方案中,所述与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,所述与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0163] 在一些实施方案中,与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,与所述212-铅缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含

有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0164] 在一些实施方案中,与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR,并且与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中列出的任一种或更多种LCDR。

[0165] 在一些实施方案中,所述与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;并且所述与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0166] 在一些实施方案中,所述与212-铅缀合的中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR或所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0167] 在一些示例性的实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与225铜缀合;在其他示例性的实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与225铜缀合,并用于治疗胰腺导管腺癌;在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与225铜缀合,并用于治疗前列腺癌。

[0168] 在一些实施方案中,所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本,以及包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL;或其人源化版本。

[0169] 在一些实施方案中,与225铜缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0170] 在一些实施方案中,所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID

NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0171] 在一些实施方案中,所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR,并且所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中列出的任一种或更多种LCDR。

[0172] 在一些实施方案中,所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;并且所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0173] 在一些实施方案中,所述与225铜缀合的中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR或所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0174] 在一些示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与227-钍缀合;在其他示例性的实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与227-钍缀合,并用于治疗胰腺导管腺癌;在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与227-钍缀合,用于治疗前列腺癌。

[0175] 在一些实施方案中,所述与227-钍缀合的中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与227-钍缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与227-钍缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与227-钍缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本,且包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL;或其人源化版本。

[0176] 在一些实施方案中,所述与227-钍缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中列出的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,所述与227-钍缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0177] 在一些实施方案中,所述与227-钍缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,所述与227-钍缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID

NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0178] 在一些实施方案中,所述与227-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中列出的任一种或更多种HCDR,并且所述与227-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中列出的任一种或更多种LCDR。

[0179] 在一些实施方案中,所述与227-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;并且所述与227-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0180] 在一些实施方案中,所述与227-铈缀合的中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR或所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0181] 在一些示例性的实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与186-铈缀合。在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与186-铈缀合,并用于治疗胰腺导管腺癌;在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与186-铈缀合,用于治疗前列腺癌。

[0182] 在一些实施方案中,所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本;和包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL;或其人源化版本。

[0183] 在一些实施方案中,所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0184] 在一些实施方案中,所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性实施方案中,所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,

SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0185] 在一些实施方案中,所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR,并且所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中列出的任一种或更多种LCDR。

[0186] 在一些实施方案中,所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0187] 在一些实施方案中,所述与186-铈缀合的中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR或所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0188] 在一些示例性的实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与188-铈缀合。在其他示例性的实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与188-铈缀合,并用于治疗胰腺导管腺癌;在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与188-铈缀合,用于治疗前列腺癌。

[0189] 在一些实施方案中,所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体包含表1a中所列的任一种VH和/或任何VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL,或其人源化版本。在一些实施方案中,所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH,或其人源化版本;并且包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL;或其人源化版本。

[0190] 在一些实施方案中,所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR。在示例性实施方案中,与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3。

[0191] 在一些实施方案中,所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。在示例性的实施方案中,所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:

12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0192] 在一些实施方案中,所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含表1b中所列的任一种或更多种HCDR,并且所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含表1b中所列的任一种或更多种LCDR。

[0193] 在一些实施方案中,所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VH包含含有SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43的HCDR1;含有SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44的HCDR2;和/或含有SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的HCDR3;并且所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体的VL包含含有SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54的LCDR1;含有SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,或SEQ ID NO:55的LCDR2;和/或含有SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的LCDR3。

[0194] 在一些实施方案中,所述与188-铈缀合的中心蛋白-1抗体包含表1c中所列的组合1至6的任一种中的HCDR和LCDR。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合1的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合2的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合3的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合4的HCDR和LCDR,所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合5的HCDR和LCDR或所述中心蛋白-1抗体包含表1c的组合6的HCDR和LCDR。

[0195] 在其他示例性实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与可检测药剂(即可检测标记)缀合。在一些实施方案中,所述可检测药剂是诊断剂。在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体与可检测标记、自旋标记,比色标记,放射性标记,酶标记,荧光标记或磁性标记缀合。这样的可检测标记可用于癌症的成像和诊断,例如胰腺或前列腺癌。在一些实施方案中,标记物的检测可以涉及定性评价,而在其他实施方案中,其可以涉及对存在的信号量的定量评价。在一些实施方案中,体内标记的中心蛋白-1抗体的定量评价可用于检测癌症;在治疗之前,期间和/或之后跟踪癌症的进展;检查癌症治疗的功效;或其组合。

[0196] 在一些实施方案中,所述药剂经由连接体缀合至中心蛋白-1抗体。

[0197] 在其他实施方案中,本文所述的任何中心蛋白-1抗体的一个或多个CDR与放射性同位素或可检测药剂缀合。

[0198] 中心蛋白-1抗体的生产

[0199] 多种免疫测定形式可用于选择与中心蛋白-1特异性免疫反应的抗体。例如,固相免疫测定如ELISA免疫测定可用于选择对中心蛋白-1特异性的抗体。

[0200] 本文提供的抗体的产生可以是本领域技术人员已知的任何方法。例如,在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体由工程化的重组细胞产生,所以表达所需抗体的所需轻链和重链。在一些实施方案中,所述抗体由杂交瘤产生。在一些实施方案中,本文公开的任一种中心蛋白-1抗体可使用本领域的技术范围内的方法人源化。在一些实施方案中,本文公开的任一种中心蛋白-1抗体是嵌合抗体,使用本领域的技术范围内的方法制成嵌合的。

[0201] 在一些实施方案中,使用包含中心蛋白-1抗原的任何肽(任选地连接免疫原性载体)用标准方案进行免疫。在一些实施方案中,将包含中心蛋白-1蛋白的一个部分的肽用于免疫,所述中心蛋白-1蛋白的部分与中心蛋白-2相异。在一些实施方案中,将包含来自中心

蛋白-1的N-端的氨基酸的肽用于免疫。在一些实施方案中,将衍生自中心蛋白-1蛋白N-端的,起始于第七个氨基酸残基且包含序列KPSAASTGQKRKVAP (SEQ ID NO:21)的15个氨基酸残基的肽用于免疫。

[0202] 可以使用本领域技术人员已知的技术评估产生的抗体的质量和效价。

[0203] 本文提供了编码本文提供的任一中心蛋白-1抗体的核酸分子,包含此类核酸的重组表达载体,包含此类表达载体的宿主细胞,以及产生所述中心蛋白-1抗体的方法,所述方法包括在允许抗体产生的条件下使宿主细胞生长,并回收产生的抗体。

[0204] 治疗用途的中心蛋白-1抗体

[0205] 本文提供用于治疗用途、用于治疗癌症的中心蛋白-1抗体。通常,所述治疗方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文提供的任一种中心蛋白-1抗体。

[0206] 在一些方面,在治疗有效时间内施用治疗有效量的本文提供的任一种中心蛋白-1抗体减慢了所述受试者中肿瘤的生长。在某些方面,本文公开的方法导致与所述受试者中的癌症相关的肿瘤体积的减少。在一些方面,本文公开的方法诱导所述受试者中癌症的消除。在一些方面,本文公开的方法在所述受试者中抑制癌症的复发或肿瘤的再生。在一些方面,本文公开的方法抑制癌症的复发或肿瘤的再生至少3个月,至少6个月,至少12个月或至少36个月。

[0207] 在一些方面,在治疗有效的时间施用治疗有效量的本文提供的任一种中心蛋白-1抗体对所述受试者中的血液学参数几乎不或不导致可测量的不良影响。血液学参数包括,但不限于白细胞计数(细胞数/mL);红细胞计数(细胞数/毫升);血红蛋白(克/DL);血细胞比容(%);平均红细胞容积(立方微米);平均红细胞血红蛋白量(皮克);平均红细胞血红蛋白浓度(%);血小板计数(细胞数/mL)。在一些方面,本文公开的方法不导致可测量的血液学毒性。在一些方面,本文公开的方法在约1周,约2周,约3周,约4周,约5周,约6周,约7周,约8周,约9周,约10周,约11周或约12周后对所述受试者的血液学参数几乎不或不导致可测量的不良影响。

[0208] 在一些方面,在治疗有效时间施用治疗有效量的本文提供的任一种中心蛋白-1抗体对所述受试者的肝功能参数几乎不或不导致可测量的不良影响。肝功能参数包括但不限于天冬氨酸转氨酶(AST),丙氨酸转氨酶(ALT),碱性磷酸酶(ALP), γ -谷氨酰转肽酶(GGT)和白蛋白的浓度。在一些方面,本文公开的方法不导致可测量的肝毒性。在一些方面,本文公开的方法在约1周,约2周,约3周,约4周,约5周,约6周,约7周,约8周,约9周,约10周,约11周或约12周后对受试者的肝功能参数几乎不或不导致可测量的不良影响。

[0209] 在一些方面,在治疗有效时间施用治疗有效量的本文提供的任一种中心蛋白-1抗体对所述受试者的肾功能参数几乎不或不导致可测量的不良影响。肾功能参数包括但不限于尿素,肌酐和尿蛋白的浓度。在一些方面,本文公开的方法不导致可测量的肾毒性。在一些方面,本文公开的方法在约1周,约2周,约3周,约4周,约5周,约6周,约7周,约8周,约9周,约10周,约11周或约12周后对受试者的肾功能参数几乎不或不导致可测量的不良影响。

[0210] 如本文所用,受试者是指被分类为哺乳动物的任何动物,包括人,家畜和农场动物,以及动物园、运动或宠物动物,例如狗,马,兔,牛,猪,仓鼠,沙鼠,小鼠,雪貂,大鼠,猫等。所述受试者可以为任何年龄,可以为雄性或雌性。

[0211] 在一些实施方案中,所述癌症是原发性癌症。在一些实施方案中,所述癌症是转移

性癌症。

[0212] 在一些实施方案中,所述癌症是胰腺癌。在一些方面,所述胰腺癌是胰腺外分泌癌。在一些实施方案中,所述胰腺外分泌癌是胰腺导管腺癌(PDAC)。在一些实施方案中,所述胰腺外分泌癌是腺泡细胞癌。在其他方面,所述胰腺癌是腺鳞状癌,鳞状细胞癌,印戒细胞癌,未分化癌或伴巨细胞的未分化癌。在一些实施方案中,所述胰腺癌是0级,1级,2级,3级或4级胰腺癌。胰腺癌的等级在www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html中有进一步描述。在一些实施方案中,所述癌症在受试者中转移。

[0213] 在一些实施方案中,所述癌症是前列腺癌。在一些实施方案中,所述前列腺癌是前列腺的腺癌。在一些实施方案中,所述前列腺癌是腺泡腺癌,导管腺癌,移行细胞或泌尿道上皮癌,鳞状细胞癌或小细胞前列腺癌。在一些实施方案中,所述前列腺癌是格里森评分(Gleason Score)为2、3、4、5、6、7、8、9或10的前列腺的腺癌。前列腺癌的等级在www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/types-grades中有进一步描述。在一些实施方案中,所述癌症在受试者中是转移的。

[0214] 本文提供的任何治疗性中心蛋白-1抗体的施用均可与其他已知药物/治疗(例如手术,放射,细胞毒性化学疗法,针对生长和细胞信号传导通路的分子靶向疗法,激素疗法,免疫治疗剂,或其他生物制剂)联合施用。所述施用可以是顺序的或同时的。

[0215] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体可以与免疫疗法(例如免疫检查点抑制剂,如CTLA4,PD1,PDL-1抑制剂;如基于抗体的免疫检查点抑制剂;基于细胞的治疗,包括使用肿瘤浸润淋巴细胞,树突细胞疗法等等)联合施用。

[0216] 在一些实施方案中,如上所述,所述治疗性中心蛋白-1抗体与药剂,例如小分子药物或放射性核素缀合。

[0217] 本文所述的治疗性中心蛋白-1抗体的体内施用可以静脉内,肿瘤内,颅内,病灶内(例如病变内注射,直接接触扩散),腔内(腹膜内,胸膜内,子宫内,直肠内),肌肉内,皮下,局部,口服,经皮,通过植入,通过吸入,鞘内,心室内或鼻内实施。在一些示例性实施方案中,所述施用途径是通过静脉内注射。

[0218] 会施用治疗有效量的治疗性抗体。治疗性抗体的适当剂量可基于癌症的严重程度,所述受试者的临床状况,所述受试者的病史和对治疗的反应以及主治医师的判断来确定。在一些实施方案中,所述治疗有效量的治疗性抗体对脱靶组织没有不良影响。在一些实施方案中,脱靶组织是正常的非癌性组织。在一些实施方案中,脱靶组织包括但不限于非胰腺组织,诸如,例如睾丸的组织。

[0219] 根据施用途径,本文提供的中心蛋白-1抗体的剂量可从每天约1ng/kg受试者体重至约1000mg/kg受试者体重或更多变化。对于几天或更长期内的重复施用,根据癌症的严重程度,治疗可以维持直至取得所希望的症状抑制。剂量方案可以是有用的,取决于医师希望达到的药代动力学衰减的模式。例如,本文提供的每周向个体给药一次至二十一次。在某些实施方案中,所述给药频率是每天三次,每天两次,每天一次,隔日一次,每周一次,每两周一次,每四周一次,每五周一次,每六周一次,每七周一次,每八周一次,每九周一次,每十周一次或每月一次,每两个月一次,每三个月一次或更长时间一次。可以通过常规技术和测定来监测治疗的进展。所述剂量方案可独立于使用的剂量随时间变化。

[0220] 药物组合物

[0221] 本公开提供了包含治疗性中心蛋白-1抗体的组合物。所述药物组合物通常包含有效量的本文提供的任一种中心蛋白-1抗体,以及药学上可接受的赋形剂(例如可以施用于受试者而不引起任何不需要的生物学效应的赋形剂;已达到毒理学和制造检验要求的标准;包含在美国食品和药品监督管理局(U.S.Food and Drug administration)编制的“非活性成分数据库(Inactive Ingredient Database)”中)。

[0222] 根据本发明的组合物可以包含任何附加的活性剂,其可以同时或分别地,在同一时间,或作为不同的组合物(包括在剂型,释放曲线等方面变化的不同组合物中)施用。

[0223] 用于诊断用途的中心蛋白-1抗体

[0224] 本文提供的中心蛋白-1抗体可用于诊断和成像目的。根据应用,所述中心蛋白-1抗体可以在体内或体外检测和定量。

[0225] 通过检测,定位或定量可疑组织中的癌细胞,所述中心蛋白-1抗体可用于诊断目的。

[0226] 本文提供的中心蛋白-1抗体可修改用于多种免疫测定,包括但不限于蛋白质印迹,免疫组织化学,酶联免疫吸附测定(ELISA),放射免疫测定(RIA),流式细胞术,放射免疫测定,免疫荧光测定,分光光度法,放射线照相术,高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC)。

[0227] 本文提供的中心蛋白-1抗体可以包含可检测的标记,是例如通过光谱,光化学,生物化学,免疫化学,荧光,电学,光学或化学方法可检测的。本发明中有用的标记包括但不限于荧光染料,放射性标记,酶,比色标记,抗生物素蛋白或生物素。

[0228] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体附着于固体表面,例如珠子,树脂或微孔板。

[0229] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1抗体由同位素做放射性标记,用于通过核医学设备(SPECT,PET或闪烁显像)成像。

[0230] 所述诊断性中心蛋白-1抗体可用于原发性癌症的诊断,以监测转移,或确定对治疗的反应。

[0231] 因此,这些抗中心蛋白-1抗体可用于在所述受试者感觉到疾病的症状之前检测组织中中心蛋白-1的异常水平,尤其是在处于患有胰腺癌或前列腺癌风险,被怀疑患有胰腺癌或前列腺癌,受到前列腺癌或胰腺癌的影响,患有未知的原发癌,或存在转移性癌症的证据的受试者中。

[0232] 通常,在一种方式中,本文提供的中心蛋白-1抗体的诊断用途包含确定受试者患有癌症,或处于患有癌症的风险,这包含使来自所述受试者的生物样品与本文提供的任一中心蛋白-1抗体接触,并且如果中心蛋白-1的相对水平高于对照值,则确定该受试者患有癌症,或处于患有癌症的风险。此类诊断方法通常涉及定量生物样品中的中心蛋白-1的量,例如使用免疫测定。对照值是指参考生物学样品中的中心蛋白-1水平(例如正常受试者的水平,同一个体的基线水平,等等)。

[0233] 在另一种方式中,本文提供的中心蛋白-1抗体的诊断用途包含确定受试者患有癌症,或处于患有癌症的风险,这包含在受试者中检测癌症的方法,该方法包括向受试者施用本文提供的任一种中心蛋白-1抗体,并且如果:所述中心蛋白-1的相对水平高于对照值,例

如通过从受试者分离并获得生物学样品以进行免疫学检验,或通过在施用后对受试者进行成像并注意到受试者中中心蛋白-1改变的表达模式和/或使中心蛋白-1信号的增加或改变可视化,则确定受试者患有癌症或处于患有癌症的风险。

[0234] 在其他实施方案中,本文提供的中心蛋白-1抗体的用途包含监测受试者对用于前列腺癌或胰腺癌治疗范式的反应;用于监测受试者的前列腺癌或胰腺癌的进展;用于选择受试者进行前列腺癌或胰腺癌的治疗;或用于确定能经受基于中心蛋白-1抗体的治疗的受试者。

[0235] 在一些实施方案中,所述受试者被怀疑患有前列腺癌。在某些受试者中,所述受试者检验了高PSA值。在某些受试者中,所述受试者检验了低PSA值。

[0236] 在一些实施方案中,所述受试者疑似患有胰腺癌或胰腺导管腺癌。

[0237] 在一些实施方案中,受试者患有未知的原发部位的疑似癌症。

[0238] 检测和诊断可以在任何生物学样品中进行。在本发明的一方面,所述诊断或检测在液体活检程序中进行。在本发明的不同方面,所述诊断或检测是在标准组织活检材料上进行的。在一些实施方案中,阳性的组织化学染色表明胰腺导管腺癌(PDAC)的存在。在一些实施方案中,阳性的组织化学染色表明前列腺腺癌的存在。

[0239] 在一些实施方案中,所述受试者处于患有胰腺癌或前列腺癌的风险,疑似已经患有或已经患有胰腺癌或前列腺癌。所述胰腺癌可以是胰腺导管腺癌(PDAC)。所述前列腺癌可以是前列腺的腺癌。

[0240] 在一些实施方案中,所述受试者具有胰腺癌或PDAC的家族史。在一些实施方案中,所述受试者没有胰腺癌或PDAC的家族史。在一些实施方案中,所述受试者具有前列腺癌或前列腺腺癌的家族史。在一些实施方案中,所述受试者没有前列腺癌或前列腺腺癌的家族史。

[0241] 在其他实施方案中,所述诊断或检测的方法包括施用癌症治疗。癌症治疗可包括但不限于化学疗法,放射,免疫疗法,外科手术介入或它们的任何组合。

[0242] 用于诊断用途的中心蛋白-1肽

[0243] 本文提供了能够与中心蛋白-1循环自身抗体结合的中心蛋白-1肽,可用于诊断和成像目的。这种检测对于中心蛋白-1相关疾病状态的诊断,治疗监测和评估可以是有用的,例如,本文讨论的胰腺癌和/或前列腺癌。根据应用,中心蛋白-1肽的结合可以在体内或体外检测和定量。表3提供了示例性的中心蛋白-1肽。

[0244] 本文提供的中心蛋白-1肽可经修改用于多种免疫测定,包括但不限于蛋白质印迹,免疫组织化学,酶联免疫吸附测定(ELISA),放射免疫测定(RIA),流式细胞术,放射免疫测定,免疫荧光测定,分光光度法,放射线照相术,高效液相色谱(HPLC)或薄层色谱(TLC)。

[0245] 本文提供的中心蛋白-1肽可以包含可检测的标记,例如通过光谱,光化学,生物化学,免疫化学,荧光,电学,光学或化学方法可检测。本发明中有用的标记包括但不限于荧光染料,放射性标记,酶,比色标记,抗生物素蛋白或生物素。

[0246] 在一些实施方案中,所述中心蛋白-1肽附着于固体表面,例如珠子,树脂或微孔板。

[0247] 在一些实施方案中,中心蛋白-1肽由同位素进行放射性标记,可用于核医学设备(SPECT,PET或闪烁显像术)的成像。

[0248] 诊断性中心蛋白-1肽可用于诊断原发性癌症,监测转移或确定对治疗的反应。

[0249] 因此,中心蛋白-1肽可用于检测组织中中心蛋白-1自身抗体的异常水平,在受试者感觉到疾病的症状之前,尤其是在处于患有胰腺癌或前列腺癌的风险,疑似已患有胰腺癌或前列腺癌,受到前列腺癌或胰腺癌影响,有未知的原发性癌症,或存在转移性癌症的证据的受试者中。

[0250] 通常,在一种方式中,本文提供的中心蛋白-1肽的诊断用途包含确定受试者患有癌症,或处于患有癌症的风险,包含使来自所述受试者的生物样品与本文提供的任一种中心蛋白-1肽接触,并且如果中心蛋白-1自身抗体的相对水平高于对照值,则确定该受试者患有癌症,或处于患有癌症的风险。此类诊断方法通常涉及例如,使用免疫测定定量生物样品中中心蛋白-1自身抗体的量。所述对照值是指参考生物学样品中的中心蛋白-1自身抗体水平(例如正常受试者中的水平,同一个体的基线水平,等等)。

[0251] 在另一种方式中,本文提供的中心蛋白-1肽的诊断用途包含确定受试者患有癌症,或处于患有癌症的风险,包含在受试者中检测癌症的方法,所述方法包括向受试者施用本文提供的任一种中心蛋白-1肽,并且如果:所述中心蛋白-1自身抗体的相对水平高于对照值,例如通过从受试者分离并获得生物学样品用于免疫学检验,或通过施用后对受试者进行成像并注意到受试者中中心蛋白-1自身抗体的改变的表达模式和/或观察中心蛋白-1自身抗体信号的增加或改变,则确定受试者患有癌症或处于患有癌症的风险。

[0252] 在其他实施方案中,本文提供的中心蛋白-1肽的用途包含监测受试者的对用于前列腺癌或胰腺癌的治疗范式的反应;用于监测受试者的前列腺癌或胰腺癌的进展;用于选择要治疗前列腺癌或胰腺癌的受试者;或确定会愿意治疗的受试者。

[0253] 在一些实施方案中,所述受试者疑似患有前列腺癌。在一些受试者中,所述受试者测试了高的PSA值。在一些受试者中,所述受试者检验了较低的PSA值。

[0254] 在一些实施方案中,所述受试者疑似患有胰腺癌或胰腺导管腺癌。

[0255] 在一些实施方案中,所述受试者患有未知的原发部位的疑似癌症。

[0256] 检测和诊断可以在任何生物样品中进行。在本发明的一方面,诊断或检测在液体活检程序中进行。在本发明的不同方面,诊断或检测是在标准组织活检材料上进行的。在一些实施方案中,阳性的组织化学染色表明存在胰腺导管腺癌(PDAC)。在一些实施方案中,阳性的组织化学染色表明存在前列腺腺癌。

[0257] 在一些实施方案中,所述受试者处于患有胰腺癌或前列腺癌的风险,疑似患有或已经患有胰腺癌或前列腺癌。所述胰腺癌可以是胰腺导管腺癌(PDAC)。所述前列腺癌可以是前列腺的腺癌。

[0258] 在一些实施方案中,所述受试者具有胰腺癌或PDAC的家族史。在一些实施方案中,所述受试者没有胰腺癌或PDAC的家族史。在一些实施方案中,所述受试者具有前列腺癌或前列腺腺癌的家族史。在一些实施方案中,所述受试者没有前列腺癌或前列腺腺癌的家族史。

[0259] 在其他实施方案中,诊断或检测的方法包括施用癌症治疗。癌症治疗可包括但不限于化学疗法,放射,免疫疗法,外科手术介入或他们的任何组合。

[0260] 表3:中心蛋白-1肽

[0261]

SEQ ID NO:	表位序列
SEQ ID NO: 21	KPSAASTGQKRKVAP
SEQ ID NO: 22	KPSAASTGQKRKVA
SEQ ID NO: 23	KPSAASTGQKRKV
SEQ ID NO: 24	KPSAASTGQKRK
SEQ ID NO: 25	KPSAASTGQKR
SEQ ID NO: 26	KPSAASTGQK
SEQ ID NO: 27	KPSAASTGQ
SEQ ID NO: 28	KPSAASTG

[0262]

SEQ ID NO:	表位序列
SEQ ID NO: 29	KPSAAST
SEQ ID NO: 30	KPSAAS
SEQ ID NO: 31	PSAASTGQKRKVAP
SEQ ID NO: 32	SAASTGQKRKVAP
SEQ ID NO: 33	AASTGQKRKVAP
SEQ ID NO: 34	ASTGQKRKVAP
SEQ ID NO: 35	STGQKRKVAP
SEQ ID NO: 36	TGQKRKVAP
SEQ ID NO: 37	GQKRKVAP
SEQ ID NO: 38	QKRKVAP
SEQ ID NO: 39	KRKVAP

[0263] 试剂盒及制品

[0264] 本申请提供了的试剂盒,其包含中心蛋白-1抗体,例如用于治疗或诊断用途。在一些实施方案中,所述试剂盒进一步包含选自以下的组分:任意二抗,用于免疫组织化学分析

的试剂,药学上可接受的赋形剂和说明书以及它们的任意组合。

[0265] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含本文所述的任一种或更多种治疗组合物,以及一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0266] 本申请还提供了包含本文所述的任一种治疗或诊断组合物或试剂盒的制品。所述制品的例子包含小瓶(例如密封的无菌小瓶)。

[0267] 应当理解,以上描述以及随后的实施例旨在说明而不是限制本发明的范围。在本发明范围内的其他方面,优点和修改对于本发明所属领域的技术人员会是显而易见的。

[0268] 列举的实施方案

[0269] 实施方案1.特异性结合中心蛋白-1的抗体;特异性结合中心蛋白-1的单克隆抗体;特异性结合中心蛋白-1的多克隆抗体;或者是结合中心蛋白-1的单个抗体的异质混合物的抗体。包含中心蛋白-1抗体均质混合物的组合物,其中所述混合物包含实施方案1至42中任一项的抗体。包含中心蛋白-1抗体的异质混合物的组合物,其中所述异质混合物包含实施方案1至42中的两种或更多种抗体。

[0270] 实施方案2.实施方案1的抗体,其中所述抗体以比其与中心蛋白-2的结合高至少2倍的结合亲和力结合中心蛋白-1。

[0271] 实施方案3.实施方案2的抗体,其中所述抗体以比其与中心蛋白-2的结合高至少5倍的结合亲和力结合中心蛋白-1。

[0272] 实施方案4.实施方案2的抗体,其中所述抗体以比其与中心蛋白-2的结合高至少7倍的结合亲和力结合中心蛋白-1。

[0273] 实施方案5.实施方案1的抗体,其中所述抗体结合几乎不显示或不显示结合中心蛋白-2。

[0274] 实施方案6.实施方案1-5中任一项的抗体,其中所述抗体是IgG同种型。

[0275] 实施方案7.实施方案6的抗体,其中所述抗体是IgG1同种型。

[0276] 实施方案8.实施方案1-5中任一项的抗体,其中所述抗体是IgM同种型。

[0277] 实施方案9.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:10,或SEQ ID NO:46,或SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:12或SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0278] 实施方案10.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50或SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:16或SEQ ID NO:53中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0279] 实施方案11.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:42中所示

的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:19或SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0280] 实施方案12.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:10,或SEQ ID NO:46或SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:12或SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0281] 实施方案13.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50或SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:16或SEQ ID NO:53中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0282] 实施方案14.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含VH和VL,其中所述VH包含含有SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR3;其中所述VL包含含有SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1,含有SEQ ID NO:19或SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的CDR2,以及含有SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0283] 实施方案15.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链可变区(VH),或其人源化版本。

[0284] 实施方案16.实施方案1至8和15中任一项的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:9,SEQ ID NO:13,SEQ ID NO:17的氨基酸序列的轻链可变区(VL),或其人源化版本。

[0285] 实施方案17.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

[0286] 实施方案18.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

[0287] 实施方案19.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

[0288] 实施方案20.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

[0289] 实施方案21.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VH或其人源化版本;以及包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL或其人

源化版本。

[0290] 实施方案22.实施方案1至8中任一项的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH或其人源化版本;含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL或其人源化版本。

[0291] 实施方案23.实施方案1-8中任一项的抗体,其中所述抗体包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:40,SEQ ID NO:6,SEQ ID NO:43,SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:41,SEQ ID NO:7,SEQ ID NO:44,SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:42,SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:45的CDR序列的至少一个,且多达三个。

[0292] 实施方案24.实施方案1-8和23中任一项的抗体,其中所述抗体包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:10,SEQ ID NO:46,SEQ ID NO:47,SEQ ID NO:14,SEQ ID NO:50,SEQ ID NO:51,SEQ ID NO:18,SEQ ID NO:54,SEQ ID NO:11,SEQ ID NO:48,SEQ ID NO:15,SEQ ID NO:52,SEQ ID NO:19,SEQ ID NO:55,SEQ ID NO:12,SEQ ID NO:49,SEQ ID NO:16,SEQ ID NO:53,SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:56的CDR序列的至少一个,且多达三个。

[0293] 实施方案25.包含表1c的组合1的HCDR和LCDR的抗体。

[0294] 实施方案26.包含表1c的组合2的HCDR和LCDR的抗体。

[0295] 实施方案27.包含表1c的组合3的HCDR和LCDR的抗体。

[0296] 实施方案28.包含表1c的组合4的HCDR和LCDR的抗体。

[0297] 实施方案29.包含表1c的组合5的HCDR和LCDR的抗体。

[0298] 实施方案30.包含表1c的组合6的HCDR和LCDR的抗体。

[0299] 实施方案31.实施方案1至30中任一项的抗体,其中所述抗体是其抗原结合片段。

[0300] 实施方案32.实施方案1至30中任一项的抗体,其中所述抗体是全长抗体。

[0301] 实施方案33.如实施方案1至32中任一项所述的抗体,其中所述抗体选择性地结合一个中心蛋白-1表位,其中所述表位包含选自下组的任一表位:SEQ ID NO:21-39。

[0302] 实施方案34.实施方案1至33中任一项的抗体,其中所述抗体与放射性核素缀合。

[0303] 实施方案35.实施方案34的抗体,其中所述放射性核素是发射 α 射线或发射 β 射线的放射性同位素。

[0304] 实施方案36.实施方案34的抗体,其中所述放射性核素包含²¹³铋,¹⁷⁷镥,²¹²铅,²²⁵锕,²²⁷钍,¹⁸⁶镱或¹⁸⁸镱。

[0305] 实施方案37.实施方案1至36中任一项的抗体,其中所述抗体与细胞毒素缀合。

[0306] 实施方案38.实施方案1至36中任一项的抗体,其中所述抗体是双特异性的。

[0307] 实施方案39.实施方案38的抗体,其中所述抗体包含对中心蛋白-1的第一特异性和对免疫检查点抑制剂的第二特异性。

[0308] 实施方案40.实施方案1至39中任一项的抗体,其中所述抗体是人源化的。

[0309] 实施方案41.一种药物组合物,其包含实施方案1至40中任一项的抗体和药学上可接受的赋形剂。

[0310] 实施方案42.一种在有此需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的实施方案1-41中任一项的抗体或组合物。

[0311] 实施方案43.实施方案42的方法,其中所述癌症是胰腺癌或前列腺癌。

[0312] 实施方案44.实施方案43的方法,其中所述癌症是胰腺癌。

- [0313] 实施方案45.实施方案44的方法,其中所述胰腺癌是胰腺导管腺癌(PDAC)。
- [0314] 实施方案46.实施方案43的方法,其中所述癌症是前列腺癌。
- [0315] 实施方案47.实施方案46的方法,其中所述前列腺癌是前列腺的腺癌。
- [0316] 实施方案48.实施方案42-47中任一项的方法,其中所述施用是全身,区域,局部或腔内施用。
- [0317] 实施方案49.一种确定受试者患有癌症或处于患有癌症的风险的方法,其包含使来自所述受试者的生物样品与实施方案1至40中任一项所述的抗体接触,并且,如果中心蛋白-1的相对水平高于对照值,则确定所述受试者患有癌症或处于患有癌症的风险。
- [0318] 实施方案50.一种在受试者中检测癌症的方法,其包含向所述受试者施用实施方案1-41中任一项的抗体或组合物。
- [0319] 实施方案51.根据实施方案49或50所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌或前列腺癌。
- [0320] 实施方案52.实施方案51的方法,其中所述癌症是胰腺癌。
- [0321] 实施方案53.实施方案52的方法,其中所述胰腺癌是胰腺导管腺癌(PDAC)。
- [0322] 实施方案54.实施方案53的方法,其中所述受试者具有胰腺导管腺癌(PDAC)的家族史。
- [0323] 实施方案55.实施方案51的方法,其中所述癌症是前列腺癌。
- [0324] 实施方案56.实施方案55的方法,其中所述前列腺癌是前列腺的腺癌。
- [0325] 实施方案57.实施方案55的方法,其中所述受试者处于患有胰腺癌或前列腺癌的风险,疑似已患有或已经患有胰腺癌或前列腺癌。
- [0326] 实施方案58.实施方案57所述的方法,其中所述癌症是转移性的。
- [0327] 实施方案59.实施方案49所述的方法,其中所述样品是液体活检,组织活检或血液样品。
- [0328] 实施方案60.实施方案49至59中任一项所述的方法,包含对所述受试者施用治疗。
- [0329] 实施方案61.一种核酸分子,其编码实施方案1至40中任一项的抗体。
- [0330] 实施方案62.一种重组表达载体,其包含实施方案61的核酸分子。
- [0331] 实施方案63.一种宿主细胞,其包含实施方案62的表达载体。
- [0332] 实施方案64.一种产生实施方案1至40中任一项的抗体的方法,其包括在允许产生抗体的条件下使实施方案67的宿主细胞生长,并回收产生的抗体。

实施例

[0333] 实施例1:免疫

[0334] 肽由Genemed Synthesis Inc. (San Antonio, TX) 合成。基于对中心蛋白-1和中心蛋白-2(图1)的氨基酸序列的比较选择肽序列。包含序列[KPSAASTGQKRKVAP]的15个氨基酸残基的肽被选为最可能有免疫原性的。所述肽衍生自中心蛋白-1蛋白的氨基末端,起始于第七个氨基酸残基。将肽抗原制备为未经修饰的肽。再将肽抗原与聚-L-赖氨酸制备为缀合物。数个抗原肽可与单个聚L-赖氨酸骨架相连,从而使这种抗原更有可能刺激抗体产生。人中心蛋白-1HIS标记的蛋白的cDNA克隆购自GeneCopoeia。

[0335] 通过注射聚-L-赖氨酸肽抗原和弗氏完全佐剂(complete Freund's adjuvant)的

乳剂免疫五只BALB/c小鼠。在两周和六周后用聚-L-赖氨酸缀合的肽抗原和不完全的弗氏佐剂加强免疫小鼠。在初次注射后的第4个月和第6个月,小鼠用经修饰的肽抗原再次加强免疫。所述小鼠休息10个月,最有希望的小鼠用经纯化的中心蛋白-1-HIS标记的蛋白加强免疫,并在最后一次加强免疫的3天后处死。每次加强免疫后两周收集血清样品,以通过ELISA(酶联免疫吸附试验)测试与中心蛋白-1的结合。免疫前的血清用作阴性对照。

[0336] 实施例2:杂交瘤的产生和筛选

[0337] 鼠B细胞-骨髓瘤杂交瘤通过将骨髓瘤细胞,Ag8.653或NS0bc12,与鼠B细胞融合产生。从经免疫的小鼠中去除脾脏,通过气球法(Balloonmethod)分离细胞并裂解RBC。然后洗涤脾细胞并与骨髓瘤细胞混合(脾与骨髓瘤的比例为3:1)。快速离心(spin down)混合物,除去漂洗液,并将离心沉淀轻轻重悬。缓慢加入聚乙二醇(PEG 4000)并涡旋混合。将含葡萄糖的盐水缓慢加入细胞悬液中。最后,将细胞快速离心并重悬于次黄嘌呤-氨基蝶呤-胸苷(HAT)选择培养基中。将细胞以 3×10^5 个细胞/ml铺板在96孔板中。

[0338] 约2周后,每个孔的上清液通过ELISA筛选与中心蛋白-1的结合。然后将来自阳性孔的细胞转移至24孔板中,并且也铺板在软琼脂中。1周后,从软琼脂中挑出单个克隆,并转移到96孔板中。克隆生长约3天,直到它们肉眼可见,然后通过ELISA检验与中心蛋白-1的结合。还检验了阳性克隆与中心蛋白-2(Sino Biologicals)的结合。扩增和冷冻符合对中心蛋白-1结合为阳性和对中心蛋白-2结合为阴性的标准的克隆。368个杂交瘤培养物经ELISA筛选了中心蛋白-1反应性抗体的存在。捕获ELISA按如下实施:将Costar Corning高结合聚苯乙烯板(货号#9018)用中心蛋白-1抗原包被过夜,封闭,并用杂交瘤(分析物)的上清液探查。最后,使用与碱性磷酸酶(AP)缀合的山羊/抗小鼠IgG抗体(Southern Biotechnology)的混合物检测结合。使用的抗体包含IgG1,IgG2a,IgG2b和IgG3。AP标记的山羊抗小鼠IgM也用于检测。在每次添加之间洗涤板子以去除非特异性结合。使用对硝基苯基磷酸酯(pNPP)指示中心蛋白-1反应性抗体的存在。

[0339] 发现所筛选的368个杂交瘤中的10个对中心蛋白-1抗体的存在呈阳性,其中一些产生IgG,一些产生IgM,一些两种都产生。然后检验五十个亚克隆的中心蛋白-1和中心蛋白-2结合。仅产生IgG的50个亚克隆的18个对中心蛋白-1反应性抗体为阳性。使这些亚克隆生长然后在-80℃下将其冷冻。用针对中心蛋白-1M01(货号#H00001068-M01,Novus Biologicals,Littleton,CO,美国)和M05(货号#H00001068-M05,Abnova,中国台湾台北市)的商业化抗体进行滴定,以确定用于ELISA测定中包被孔的最佳抗原浓度。1.25μg/mL浓度的中心蛋白-1或中心蛋白-2经确定为该测定的最佳浓度。使用这些条件,研究IgM和IgG与中心蛋白-1和中心蛋白-2的结合。

[0340] 表4和表5显示了18个产生抗体的克隆,其包含4个IgM抗体和14个IgG抗体,至少一种IgM抗体,至少2个IgG1抗体和至少2个IgG2b抗体,相对于中心蛋白-2,优先结合中心蛋白-1。当市售IgG M01的中心蛋白-1/中心蛋白-2结合比率约为1.25(表5),一些新生成的IgM和IgG的中心蛋白-1/中心蛋白-2结合比率>2。例如,由69-11、76-6和76-14克隆产生的IgG的中心蛋白-1/中心蛋白-2结合比率分别为约7.74、5.73和8.85。

[0341] 表4: IgM抗体与中心蛋白-1和中心蛋白-2的结合

[0342]

克隆	中心蛋白-1/中心蛋白-2结合比率
117-32	2.45

117-33	2.14
117-34	2.47
117-35	2.27
小鼠67	0.92
HAT	1.18

[0343] 表5: IgG抗体与中心蛋白-1和中心蛋白-2的结合

克隆	中心蛋白-1/中心蛋白-2结合比率
69-11	7.741176471
69-13	-2
69-18	2.826666667
69-25	1.403669725
76-1	3.72
76-6	5.727272727
76-13	2.487179487
76-14	8.846153846
76-15	3.913043478
76-16	-1.022222222
123-1	1.772727273

[0344]

克隆	中心蛋白-1/中心蛋白-2结合比率
123-13	1.302521008
117-8	1.038461538
117-20	1.78125
M01	1.249240122
HAT	0.130885122

[0345]

[0346] 实施例3: 与针对中心蛋白-1的商业抗体的比较

[0347] 用捕获ELISA做出商业化抗体M01和M05与中心蛋白-1和中心蛋白-2的的结合的比较。图3A(左图)和3B(右图)是使用捕获ELISA比较商业化抗体M01和M05与中心蛋白-1和中心蛋白-2的结合的图。商业化抗体结合中心蛋白-2的强度约为它们结合中心蛋白-1的75%(图3A-3B)。相反,本发明的IgG和IgM抗中心蛋白-1抗体与中心蛋白-1的结合都比中心蛋白-2好数倍(图4-6)。图4A(左图, IgG抗体)和4B(右图, IgM抗体)是比较本文产生的抗体与中心蛋白-1和中心蛋白-2的结合比率的图。图5A(左图)与图5B(右图)提供了IgM抗体结合中心蛋白-1相较于中心蛋白-2的原始数据。图6A和6B提供了IgG抗体结合中心蛋白-1相较

于中心蛋白-2的原始数据。这项研究的结果表明,抗体结合中心蛋白-1比结合中心蛋白-2好数倍。特别地,图7显示具有IgG1同种型的抗体以更高的亲和力结合中心蛋白-1。

[0348] 实施例4:组织微阵列分析

[0349] 使用GeneTex组织微阵列分析来评价来自经中心蛋白-1免疫的小鼠的免疫血清结合胰腺腺癌(PDAC)比对结合正常胰腺。在90℃对所有样品进行30分钟的微波预处理(热诱导的表位修复)。将血清以1:1,000的比例稀释,并在4℃下与微阵列温育过夜。将标准的间接免疫过氧化物酶程序用于免疫组化(ABC-Elite,Vector Laboratories)。二氨基联苯胺用作色原体(chromogen)。

[0350] 组织微阵列包含总共24例(一式两份),包含20例PDAC和4例正常胰腺。图8A和8B显示了具有显著的免疫血清结合的肿瘤样品的例子。图8C和8D显示了没有明显的血清结合的肿瘤样品的例子。总的来说,有10例PDAC(50%)表现出与免疫血清明显的结合。重要的是,免疫血清与4例正常胰腺中的任意都没有特异性结合(图8E-8F)。

[0351] 实施例5:放射性核素与中心蛋白-1抗体的缀合

[0352] 将由克隆69-11和76-6产生的抗体(表5)与双功能螯合剂N-[2-氨基-3-(对-异硫氰酸苯基)丙基]-反式环己烷-1,2-二胺-N,N',N'',N''',N''''-五乙酸(CHXA'')(Macrocylics,Dallas,TX)用于随后用²¹³Bi的放射性标记。用于构建²¹³Bi/²²⁵Ac放射性核素发生器的²²⁵Ac购自美国田纳西州Oak Ridge国家实验室(Oak Ridge National Laboratory,TN,USA)。²¹³Bi用0.1M HI溶液从²¹³Bi/²²⁵Ac放射性核素发生器中洗脱。溶液PH用乙酸铵缓冲液调节至6.5,并用于放射性标记由69-11和76-6克隆产生的与CHXA''-缀合的抗体。¹⁷⁷Lu氯化物形式的¹⁷⁷Lu购自Radiomedix(TX,美国),并与CHXA''-缀合的抗体在37℃温育60分钟以获得定量的放射标记。

[0353] 实施例6:体内定位数据

[0354] 具有MiaPaCa2(购自ATCC的人胰腺癌细胞系)异种移植物的裸鼠经腹膜内注射的300uCi¹⁷⁷镱标记的由69-11克隆产生的抗体。在1、24、48、72和168小时对俯卧位的小鼠实施microSPECT/CT成像。microSPECT/CT(微型单光子发射计算机断层扫描/计算机断层扫描)图像在MILabs VECTor(荷兰)microSPECT/CT扫描仪上收集,并使用综合图像分析软件包PMOD(3.9版,PMOD Technologies,Inc.,瑞士)进行处理。使用Extra Ultra High Sensitivity Mouse(XUHS-M)准直仪在20-350keV范围内使用螺旋轨迹收集SPECT数据20分钟。使用MILabs重建软件,在0.4mm体素网格上使用210keV(11%)¹⁷⁷镱γ辐射重建所有SPECT图像。

[0355] 成像结果显示于图9A。实行后约24小时,看到来自69-11克隆的¹⁷⁷Lu标记的抗体定位于小鼠右肋侧的肿瘤,肿瘤摄取随时间逐渐增加。在注射抗体后168小时(7天)仍可检测到明显的肿瘤摄取。这些结果表明,来自69-11克隆的抗体在体内定位于PDAC异种移植物。此外,与同种型匹配对照MOPC21抗体未观察到结合(图9C)相比,来自用microSPECT/CT成像的小鼠的离体肿瘤的免疫组织化学显示,由69-11产生的中心蛋白-1抗体具有旺盛的结合(图9B),。

[0356] 实施例7:体内功效数据

[0357] MiaPaCa-2,一种人胰腺癌细胞系,购自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection,ATCC,Manassas,VA),并按ATCC的指导进行维护。对于动物治疗实验,

将MiaPaCa-2细胞解冻,并在T150烧瓶中使其生长2周直到在 2×10^7 个细胞/瓶80-90%的汇合度。通过胰蛋白酶消化移除细胞,在4℃以1,100RPM离心5分钟将其离心沉淀,然后使用冷却的移液器和试管将其重悬于BD基质胶(BD matrigel, BD Franklin Lakes, NJ)中,至浓度为 5×10^7 细胞/mL。

[0358] BALB/c背景的六至八周龄nu/nu雌性小鼠(Charles River, Willmington, MA)用异氟烷麻醉,并向右肋侧皮下注射 3×10^6 个细胞。接种后第10天,注射MiaPaCa-2细胞的小鼠中有90%患有肿瘤。将肿瘤平均为50-60mm³的小鼠随机到每组五只动物的治疗组,并经以下处理:50μCi ²¹³Bi-CHXA"-抗体,该抗体由69-11克隆产生;50μCi ²¹³Bi-CHXA"-抗体,该抗体由76-6克隆产生;30μg未标记的CHXA"-抗体,该抗体由76-6克隆产生;30μg未标记CHXA"-抗体,该抗体由76-6克隆产生;50μCi游离²¹³Bi;或PBS。每两天肿瘤用电子卡尺在三个维度上测量。

[0359] 图10A-10B显示了经放射性标记的抗体治疗的小鼠和对照组小鼠的肿瘤大小随时间的变化。尽管在观察期内,PBS处理的小鼠和对照组中的肿瘤迅速生长,但用50μCi ²¹³Bi标记的中心蛋白-1抗体的治疗显著减慢了肿瘤的生长。图10C和10D绘制了每个治疗组中每只小鼠的初始肿瘤大小。

[0360] 实施例8:将中心蛋白-1特异性抗体与两种不同放射性核素缀合的体内作用将具有MiaPaCa2肿瘤的小鼠随机到5只动物的组,并用以下处理:100μCi (相当于在60公斤人的24mCi) ²¹³Bi-抗体,该抗体由69-11克隆产生,或200μCi (相当于在60公斤人的48mCi) ²¹³Bi-抗体,该抗体由69-11克隆产生,或200μCi ²¹³Bi-IgG对照,或69-11克隆产生的未标记的抗体,或100μCi ¹⁷⁷Lu-抗体,该抗体由69-11克隆产生,或200μCi ¹⁷⁷Lu-抗体,该抗体由69-11克隆产生,或200μCi ¹⁷⁷Lu-IgG对照,或不经处理的。使用5:1μCi/μg的比活,通过iTLC测得放射化学纯度>90%。每3天测量肿瘤大小。

[0361] 结果显示,用100或200μCi ²¹³Bi标记的中心蛋白-1抗体处理显著降低了肿瘤的生长速率(图11A-B),而200μCi的对照IgG抗体对肿瘤的生长没有影响。当与¹⁷⁷Lu-IgG对照相比时,用¹⁷⁷Lu标记的由69-11克隆产生的中心蛋白-1抗体的治疗在减缓肿瘤生长方面不太有效(图12A-B)。图13A-B进一步阐明了与¹⁷⁷Lu标记的由69-11克隆产生的中心蛋白-1抗体相比,²¹³Bi标记的中心蛋白-1抗体在减少肿瘤生长方面的有效性。

[0362] 不受理论的约束,认为由²¹³Bi标记的中心蛋白-1抗体和69-11克隆产生的¹⁷⁷Lu标记的中心蛋白-1抗体之间的功效差异可能是由于寿命短的²¹³Bi核素在短时间内递送其放射剂量的能力;从而允许其强烈的、高放射生物学有效性(RBE)抵消PDAC的积极生长,这与¹⁷⁷Lu在相对拖延的模式中可能递送的较低RBEβ辐射相反。此外,当使用本文公开的中心蛋白-1抗体时,要获得与在Bryan等Expert Rev Anticancer Ther. 2014;14:1243-9中所描述的²¹³Bi标记的单链DNA抗体相当的肿瘤应答效果,所需的²¹³Bi活性要少数倍。不受理论的约束,认为该作用可能是由于本文公开的抗体的高特异性以及PDAC微环境中中心蛋白-1抗原的可及性。

[0363] 通过测量白细胞(图14A-B),血小板(图15A-B)和红细胞(图16A-B)的计数,每周评估血液毒性。用²¹³Bi标记的或¹⁷⁷Lu标记的中心蛋白-1抗体治疗的小鼠中的白细胞,血小板和红细胞的数量与用盐水治疗的对照小鼠的数量相似,这表明用²¹³Bi标记的或¹⁷⁷Lu标记的中心蛋白-1抗体治疗的小鼠仅显示出,如果有的话,暂时的血液学毒性(图14-16)。

[0364] 在观察期结束时,处死小鼠,并通过测量天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)的浓度来分析其血液的可能的肝毒性的迹象。进一步地,还通过测量尿素和肌酸酐的浓度分析血液的潜在肾毒性的迹象。在经²¹³Bi标记的或¹⁷⁷Lu标记的中心蛋白-1抗体处理的小鼠中AST,ALT,尿素和肌酸酐的浓度与对照小鼠中的那些非常相似(图17AD和18AD),这显示出用²¹³Bi标记的或¹⁷⁷Lu标记的中心蛋白-1抗体治疗的小鼠没有可测量的肝脏或肾脏毒性。

[0365] 实施例9:中心蛋白-1抗体序列的鉴定

[0366] 为了鉴定由克隆69-11、76-6和123-13产生的中心蛋白-1抗体的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)的氨基酸序列,从每个克隆生成cDNA,并使用RT-PCR扩增。使用标准的染料终止剂毛细管测序(dye-terminator capillary sequencing)方法进行测序。测序实验的结果描述如下。

[0367] 克隆69-11表达了两个重链可变区(VH);一个轻链可变区(VL)。由克隆69-11表达的第一个VH包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,第二VH包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列,VL包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列,如表1中所列。

[0368] 克隆76-6表达了一个VH;和2个VL。由克隆76-6表达的VH包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;第一VL包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列,第二个VL包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,如表1中所列。

[0369] 克隆123-13表达了一个VH;和3个VL。由克隆123-13表达的VH包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,第一VL包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列,第二个VL包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,第三个VL包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列,如表1所列。

[0370] 上述各个VH和VL序列的互补决定区(CDR)的氨基酸序列使用Kabat划分(Kabat delineation),以及可在互联网上ofranlab.org/paratome/获得的Paratome分析工具进行鉴定。使用这些和其他工具确定CDR区是本领域技术人员公知的。表1列出了经鉴定的CDR。

[0371] 实施例10:中心蛋白-1结合抗体的表征

[0372] 由表4和表5所列的克隆产生的抗体与中心蛋白-1及其肽之间的结合的进一步表征,会使用本领域已知的方法进行,例如酶联免疫吸附测定(ELISA),Octet和Biacore法。ELISA在Weis-Garcia,F.和Carnahan,R.H.,2017,Cold Spring Harb Protoc,doi:10.1101/pdb.top093823中进行了描述;其以其整体作为引用并入本文。Octet法在Abdiche,Y.等,2008,Anal Biochem,377,209-17;Abdiche,Y.N.,等,2008,Protein Sci,17,1326-35;以及Concepcion,J.等,2009,Comb Chem High Throughput Screen,12,791-800中有详细描述,其各自以其整体作为引用并入本文。Biacore法在Drake,A.W.,等,2004,Anal Biochem,328,35-43;Katsamba,P.S.,等,2006,Anal Biochem,352,208-21 and Li,B.,等,2008 Anal Biochem,377,195-201中有详细描述,其各自以其整体作为引用并入本文。特别地,会进行由克隆69-11、76-6和123-13产生的抗体与中心蛋白-1及其肽之间的结合的表征,以确定结合亲和力,开/关速率和表位作图。可用于结合研究的示例性中心蛋白-1肽列于表3。

中心蛋白 1 人 (SEQ ID NO: 57)									
	MASGFKKPSA	ASTGQKRKVA	PKPELTEDQK	QEVREAFDLF	DVDGSGTIDA	KELKVAMRAL			
70		80	90	100	110	120			
	GFEPKKEEMK	KMISEVDREG	TGKISFNDFL	AVMTQKMSEK	DTKEEILKAF	RLFDDDDDETGK			
130		140	150	160	170				
	ISFKNLKRVA	NELGENLTDE	ELQEMIDEAD	RDGDGEVNEE	EFLRIMKKTS	LY			
中心蛋白 1 小鼠 (SEQ ID NO: 58)									
	MASTFRKSNV	ASTSYKRKVG	PKPELTEDQK	QEVREAFDLF	DSDGSGTIDV	KELKVAMRAL			
70		80	90	100	110	120			
	GFEPKKEEMK	KMISEVDKEA	TGKISFNDFL	AVMTQKMAEK	DTKEEILKAF	RLFDDDDDETGK			
130		140	150	160	170				
	ISFKNLKRVA	NELGESLTDE	ELQEMIDEAD	RDGDGEVNEE	EFLKIMKKTN	LY			
中心蛋白 2 人 (SEQ ID NO: 59)									
10	MASNFKKANM	ASSQQRKMS	PKPELTTEEQK	QEIREAFDLF	DADGTGTIDV	KELKVAMRAL			
		20	30	40	50	60			
70		80	90	100	110	120			
	GFEPKKEEIK	KMISEIDKEG	TGKMNFQDFL	TVMTQKMSEK	DTKEEILKAF	RLFDDDDDETGK			
130		140	150	160	170				
	ISFKNLKRVA	KELGENLTDE	ELQEMIDEAD	RDGDGEVSEQ	EFLRIMKKTS	LY			

图1

中心蛋白 1 人 对比 中心蛋白 2 人 (SEQ ID NO: 57 对比SEQ ID NO: 59)

1	MASGFKKPSA	ASTGQKRKVA	PKPELTEDQK	QEVREAFDLF	DVDGSGTIDA	KELKVAMRAL
2	MASNFKKANM	ASSSQKRKMS	PKPELTTEEQK	QEIREAFDLF	DADGTGTIDV	KELKVAMRAL
1	GFEPKRKEEMK	KMISEVDREG	TGKISFNDFL	AVMTQKMSEK	DTKEEILKAF	RLFDDDDDETGK
2	GFEPKKKEEIK	KMISEIDKEG	TGKMNFQDFL	TVMTQKMSEK	DTKEEILKAF	RLFDDDDDETGK
1	ISFKNLKRVA	NELGENLTDE	ELQEMIDEAD	RDGDGEVNEE	EFLRMKKTS	LY
2	ISFKNLKRVA	KELGENLTDE	ELQEMIDEAD	RDGDGEVSEQ	EFLRMKKTS	LY

中心蛋白 1 人 对比 中心蛋白 2 小鼠 (SEQ ID NO: 57 对比SEQ ID NO: 58)

h	MASGFKKPSA	ASTGQKRKVA	PKPELTEDQK	QEVREAFDLF	DVDGSGTIDA	KELKVAMRAL
m	MASTFRKSNV	ASTSYKRKVG	PKPELTEDQK	QEVREAFDLF	DSGSGTIDV	KELKVAMRAL
h	GFEPKRKEEMK	KMISEVDREG	TGKISFNDFL	AVMTQKMSEK	DTKEEILKAF	RLFDDDDDETGK
m	GFEPKRKEEMK	KMISEVDKEA	TGKISFNDFL	AVMTQKMAEK	DTKEEILKAF	RLFDDDDDETGK
h	ISFKNLKRVA	NELGENLTDE	ELQEMIDEAD	RDGDGEVNEE	EFLRMKKTS	LY
m	ISFKNLKRVA	NELGESLTDE	ELQEMIDEAD	RDGDGEVNEE	EFLKIMKKTN	LY

图1续

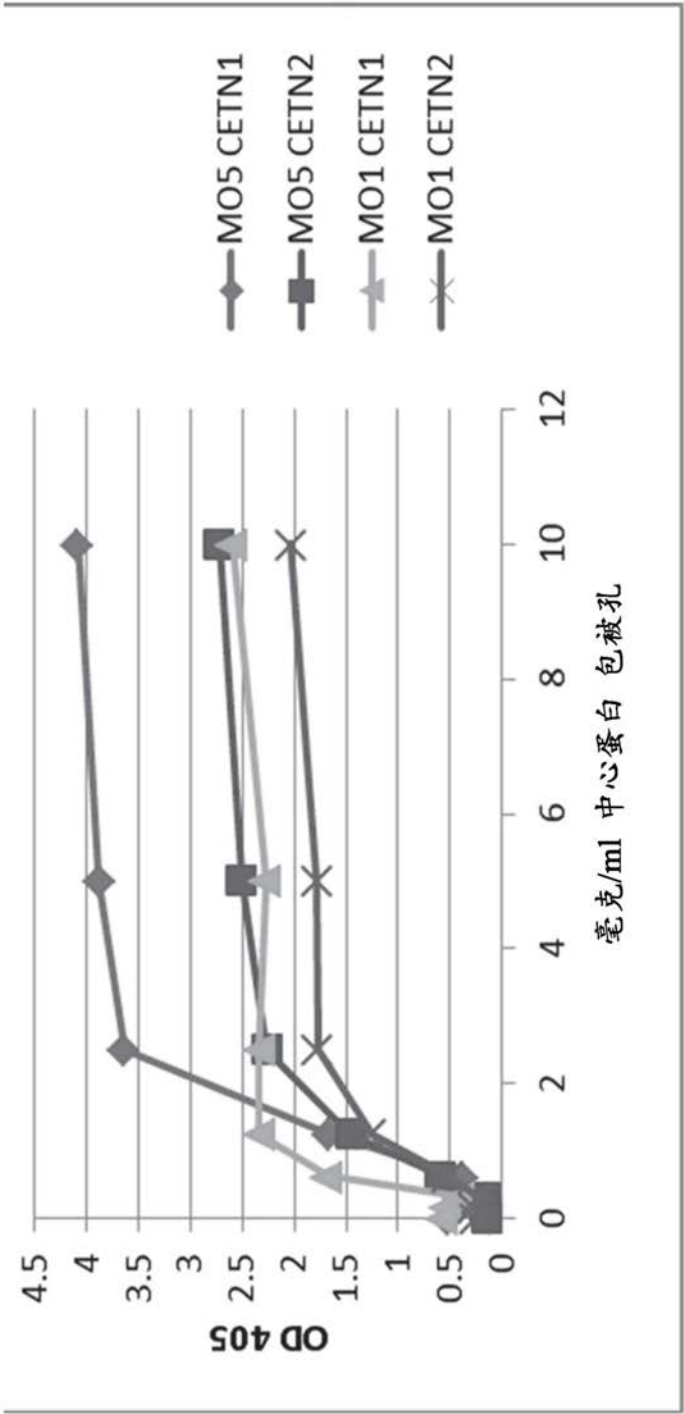


图2是显示市售抗中心蛋白-1抗体（MO1和MO5）的滴定研究结果的图，以确定ELISA测定的包被孔的最佳浓度。

图2

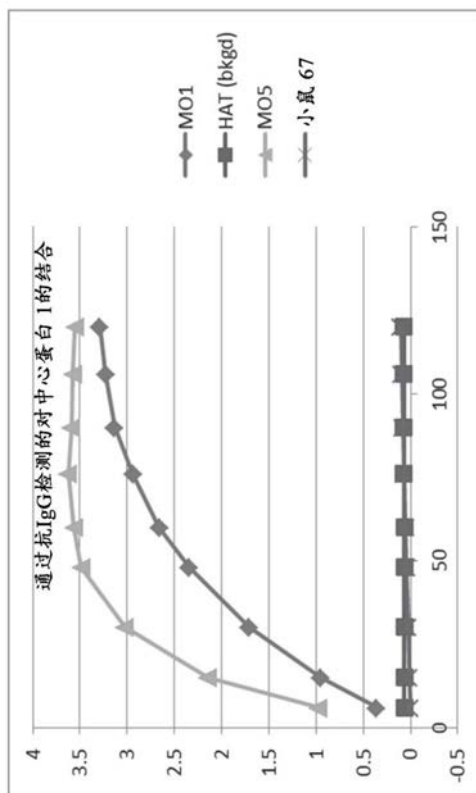


图3A

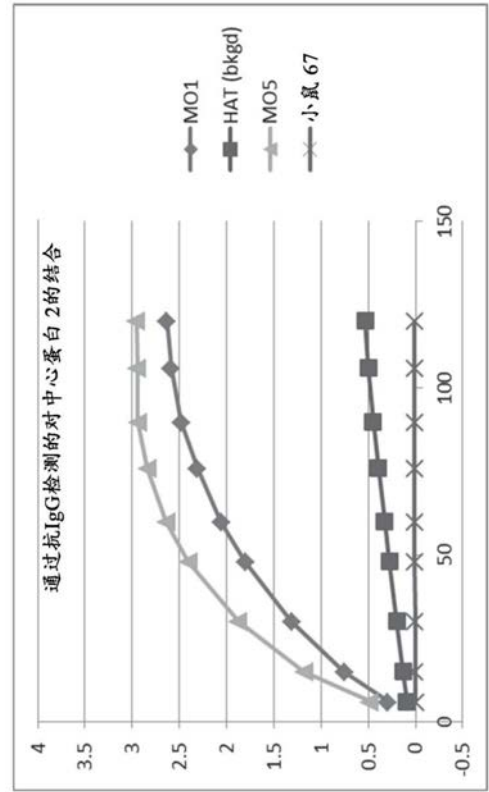


图3B

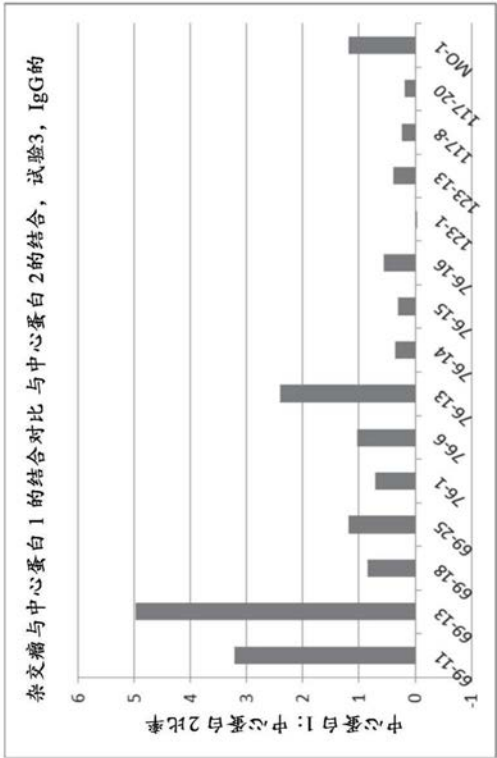


图4A

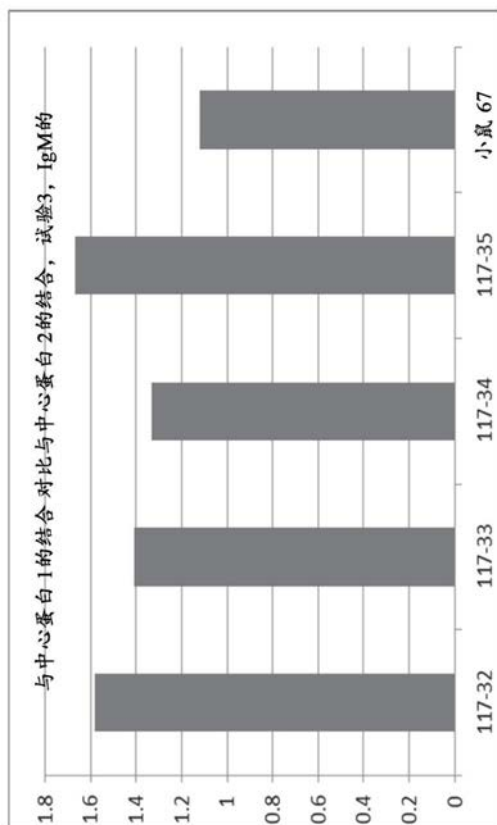


图4B

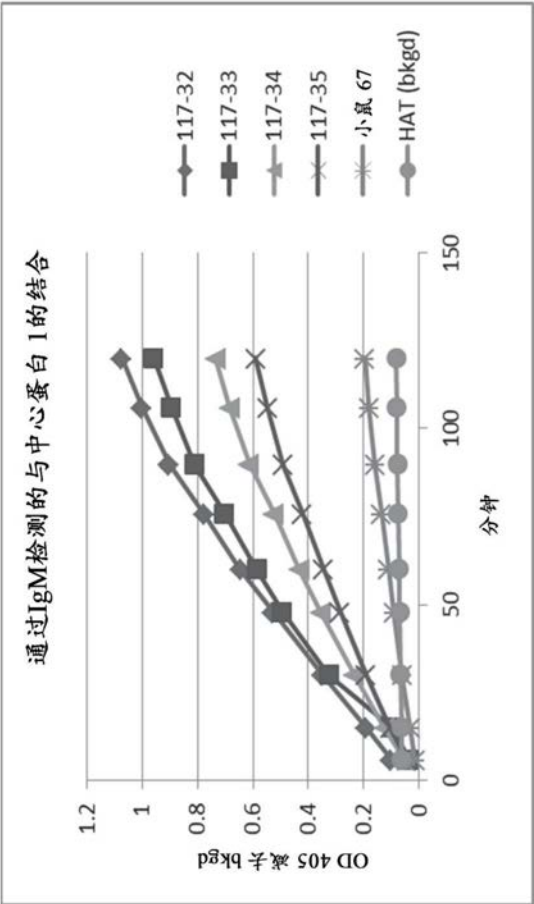


图5A

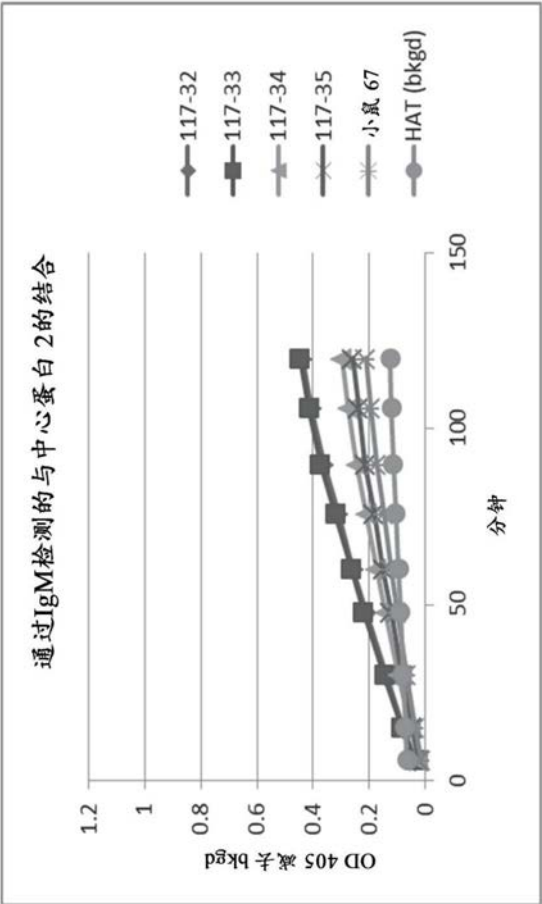


图5B

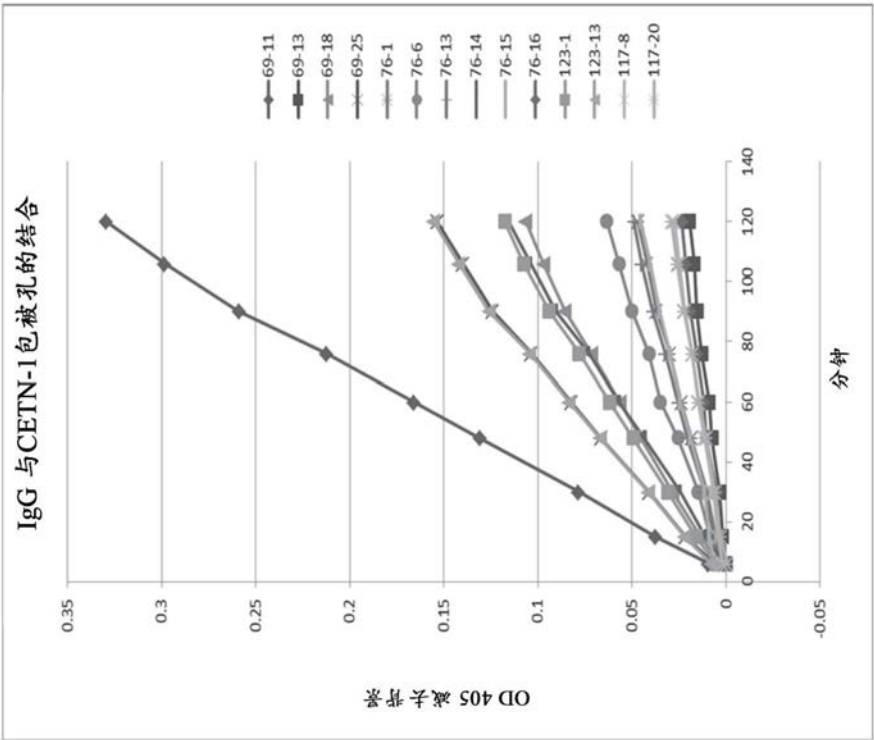


图6A

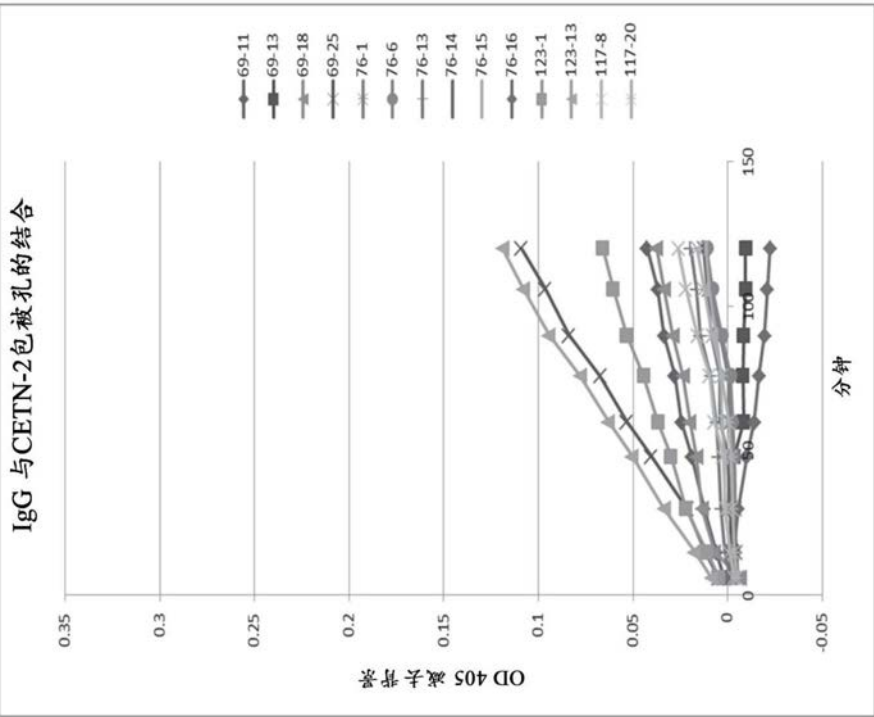


图6B

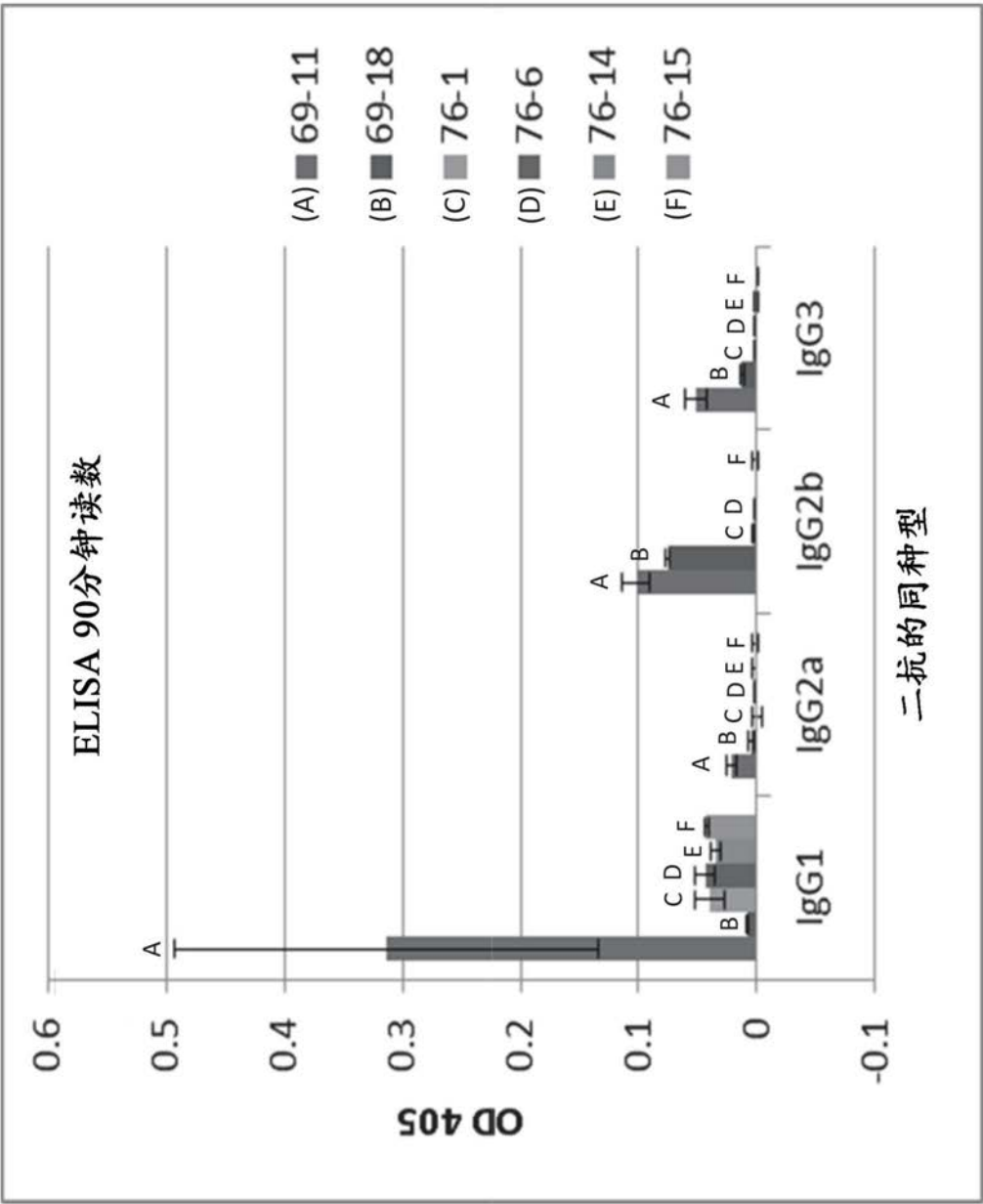


图7

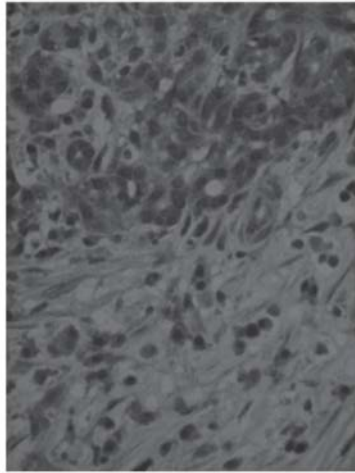


图8A

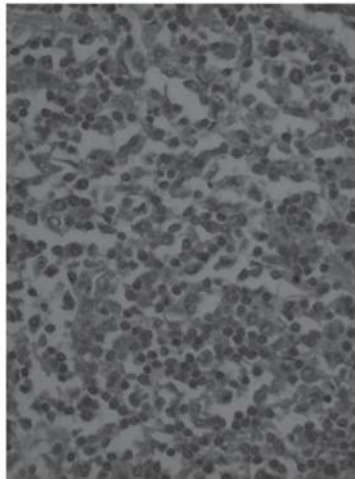


图8B

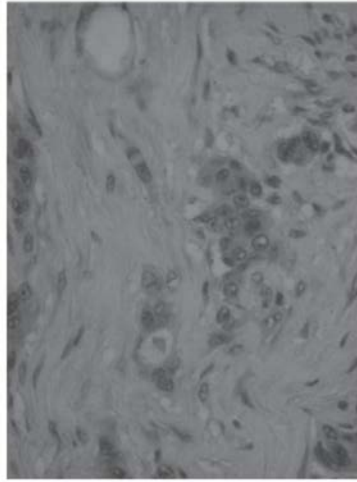


图8C

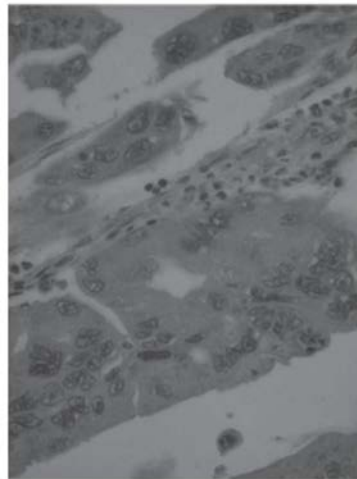


图8D

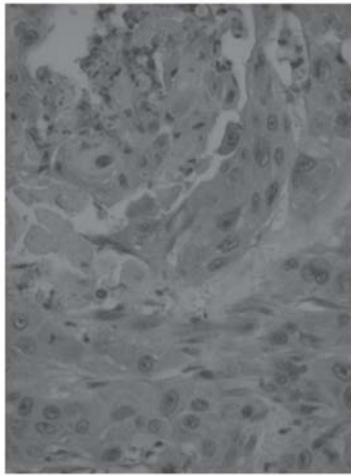


图8E

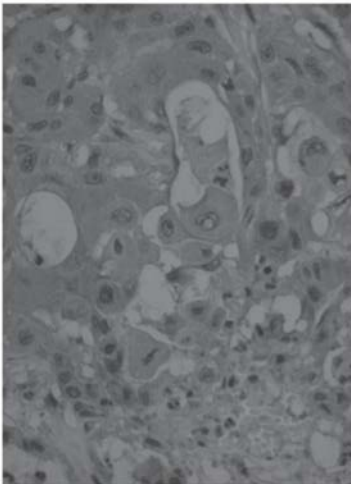


图8F

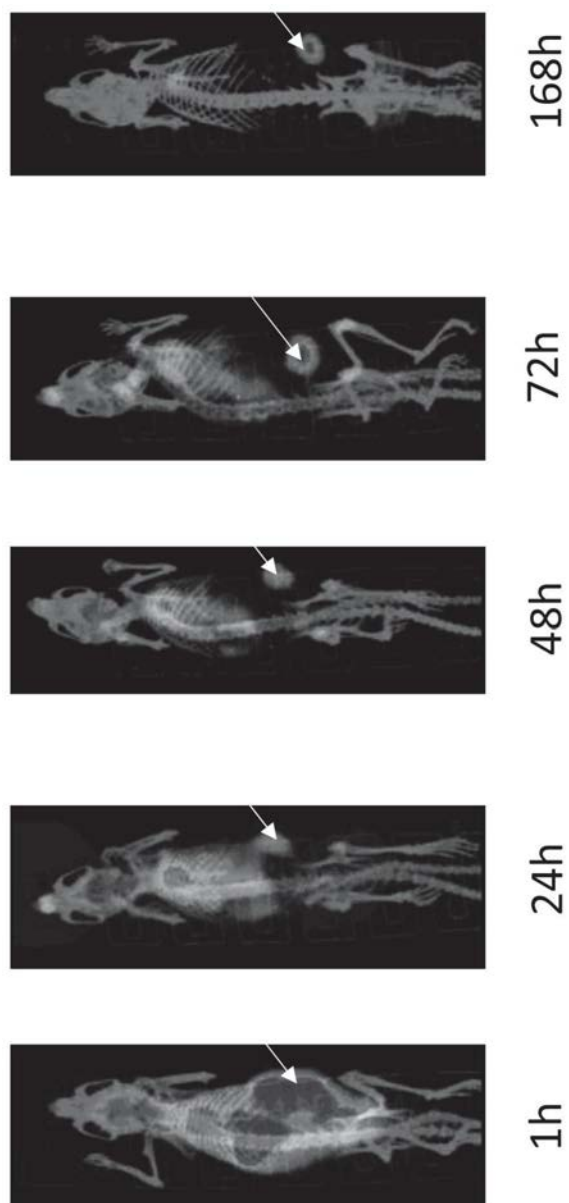


图9A



图9B

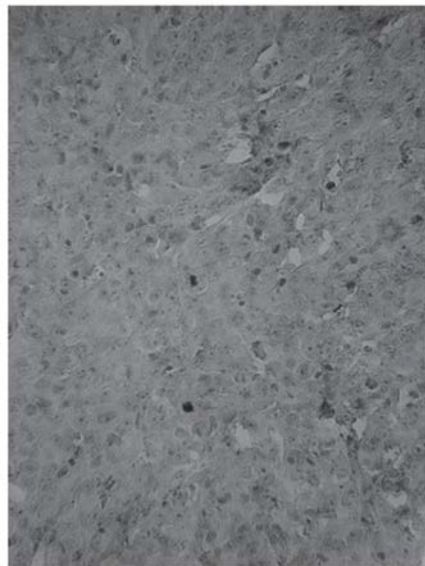


图9C

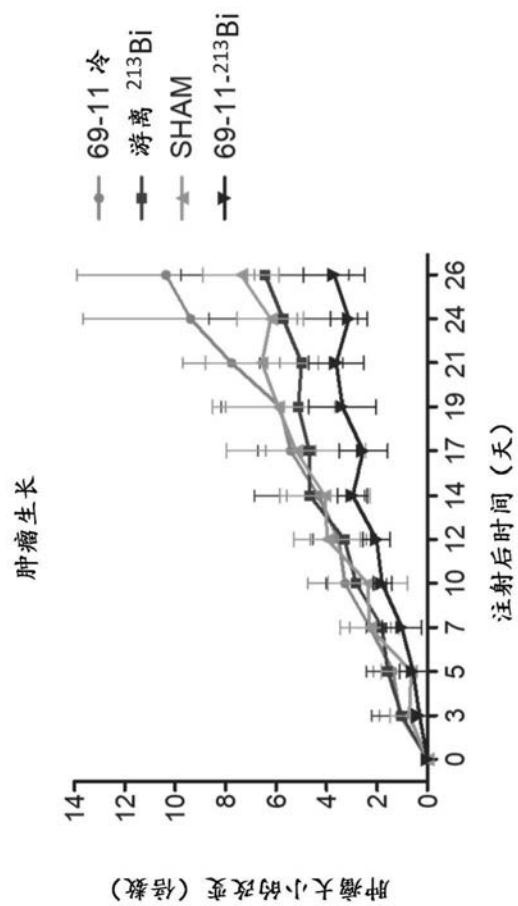


图10A

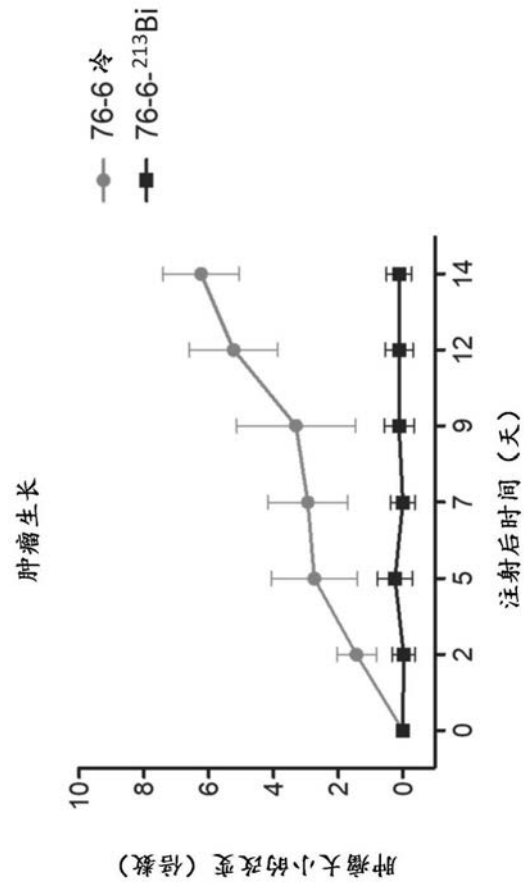


图10B

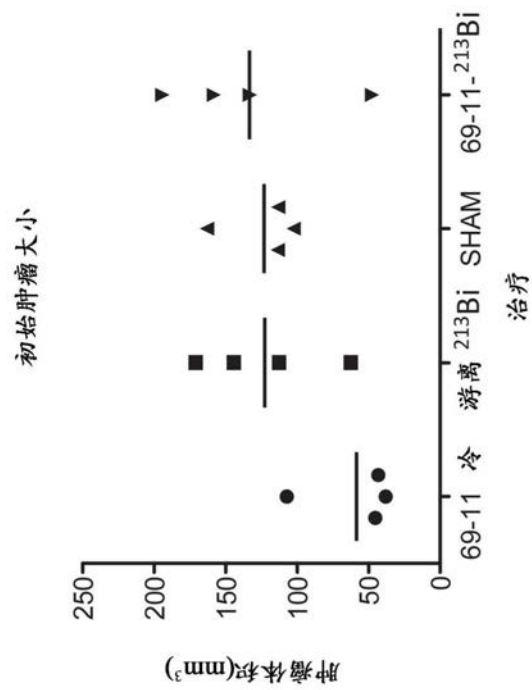


图10C

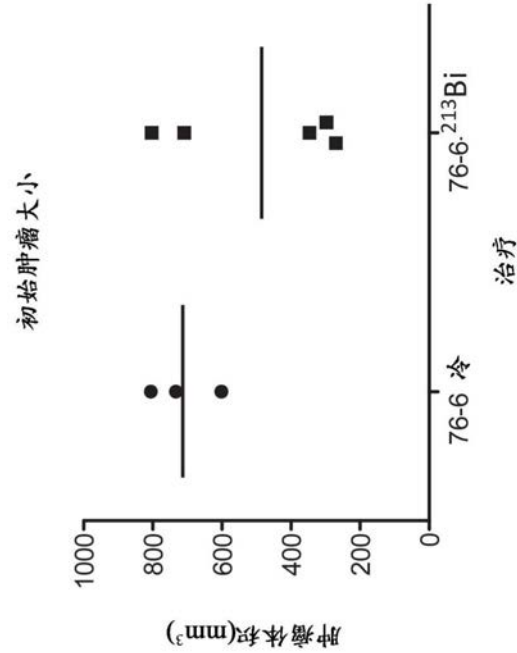


图10D

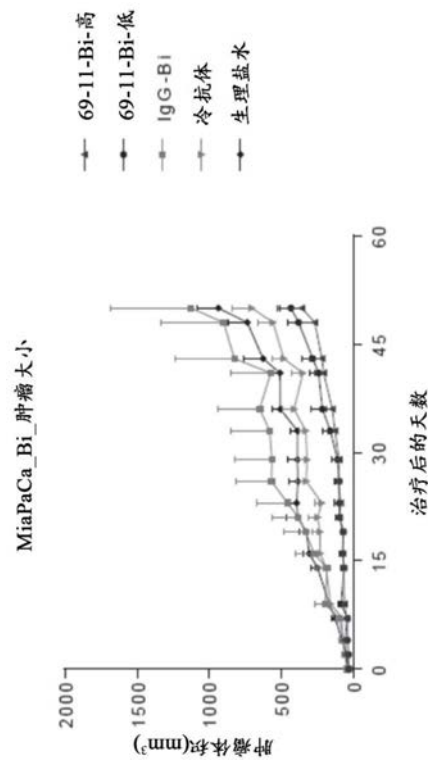


图11A

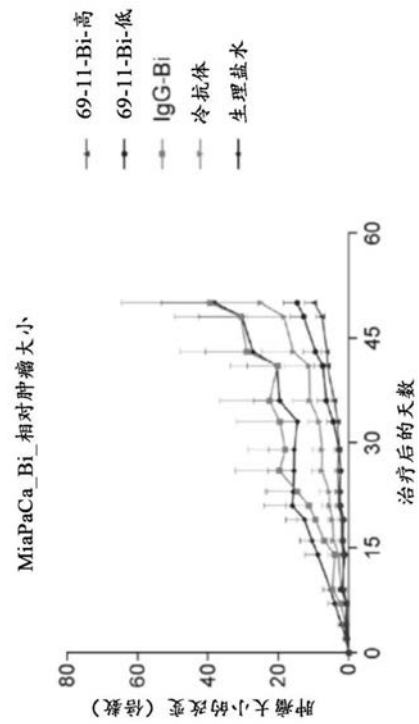


图11B

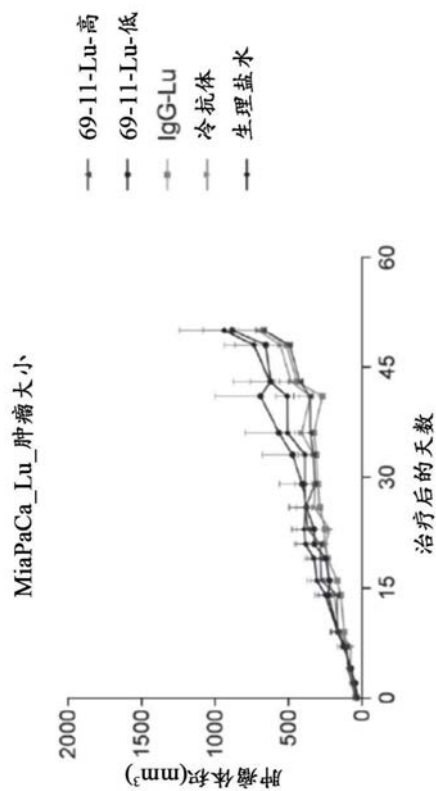


图12A

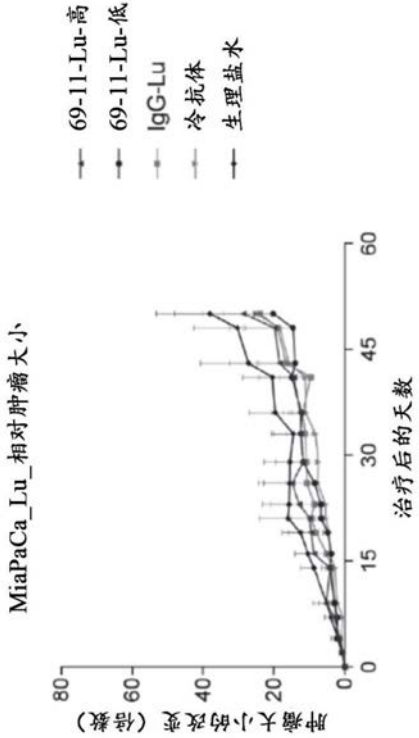


图12B

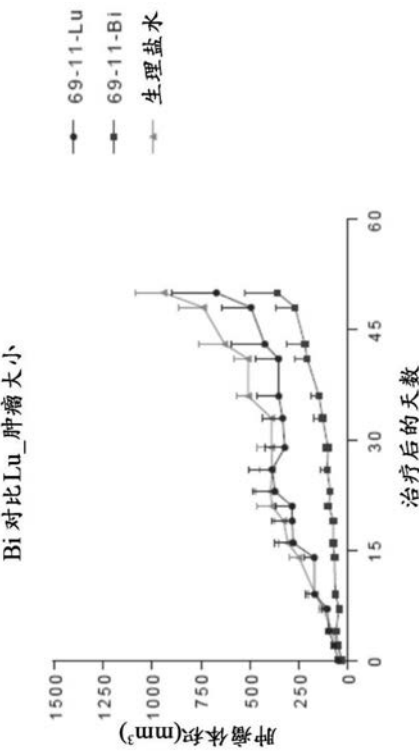


图13A

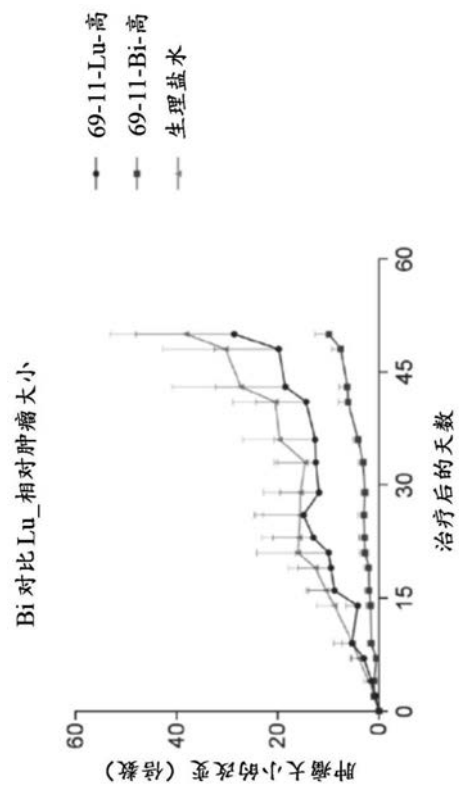


图13B

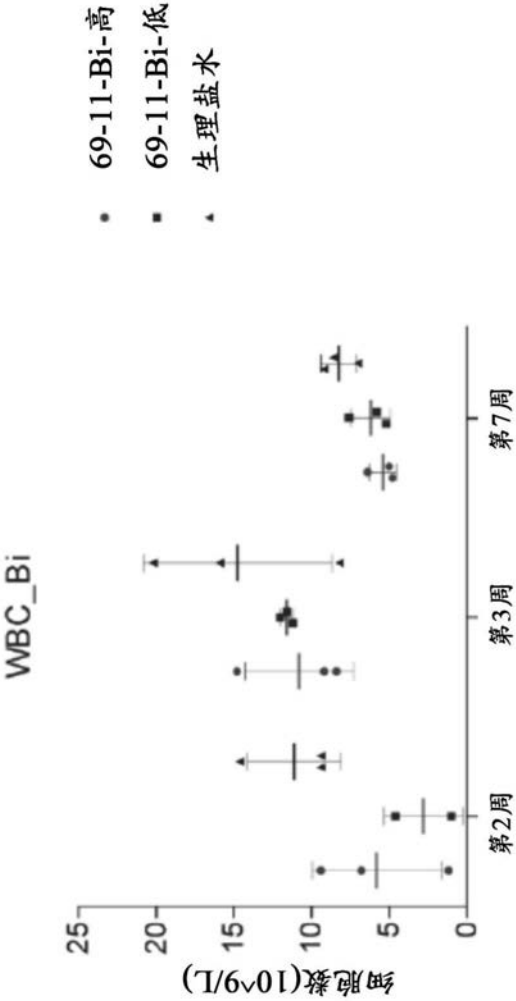


图14A

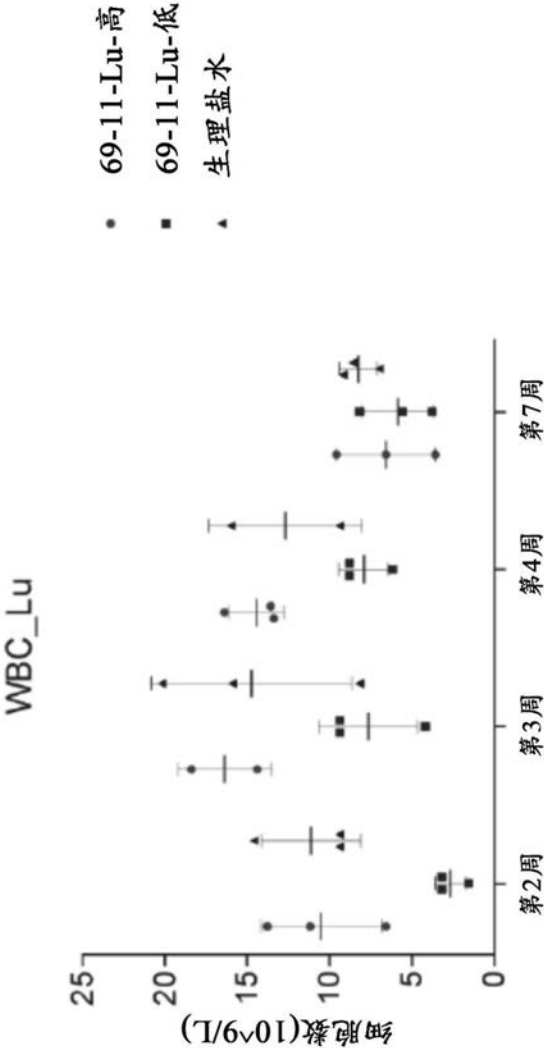


图14B

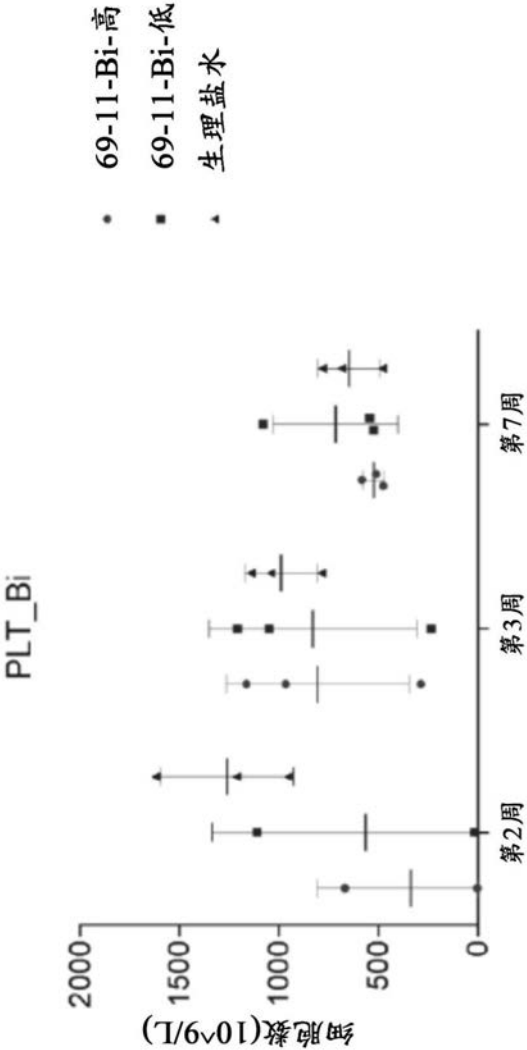


图15A

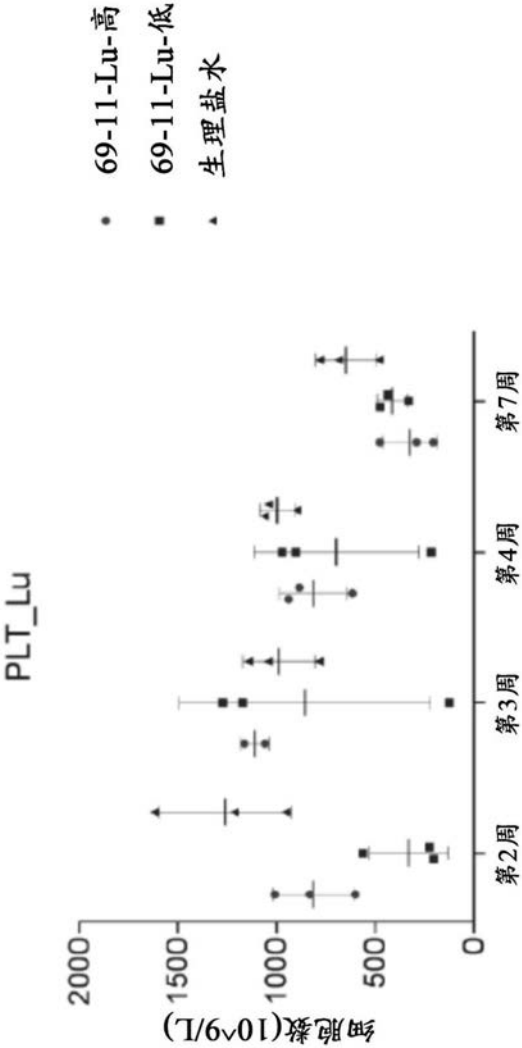


图15B

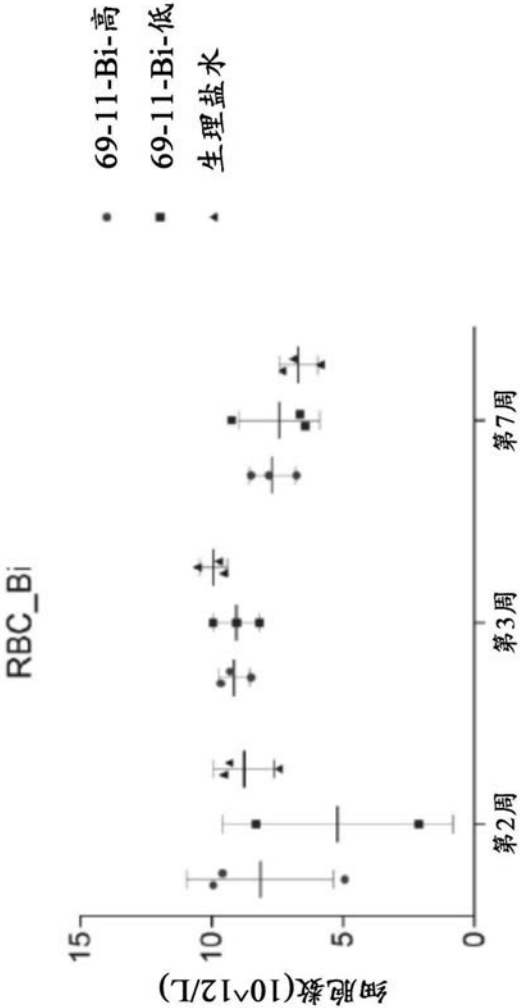


图16A

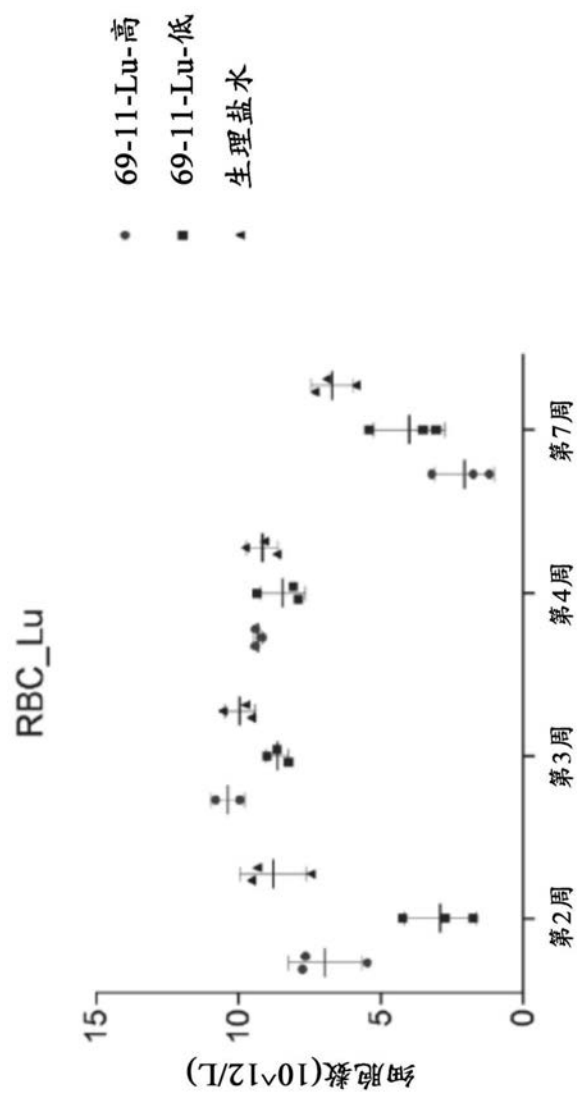


图16B

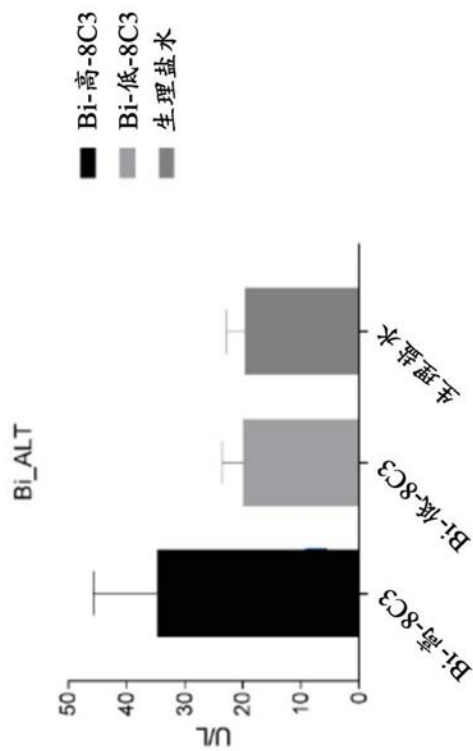


图17A

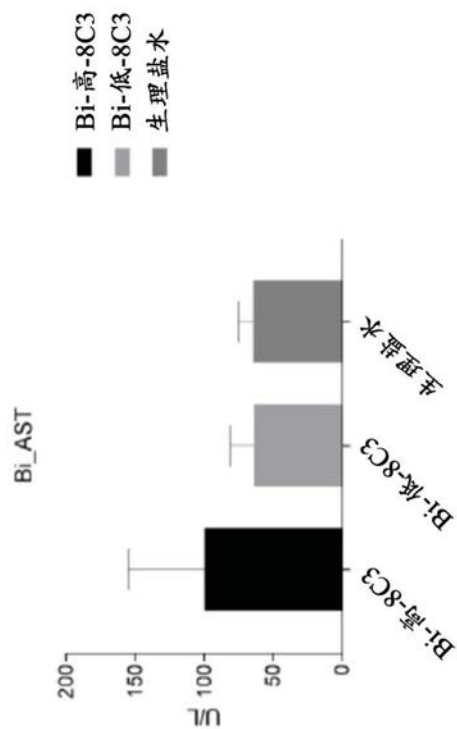


图17B

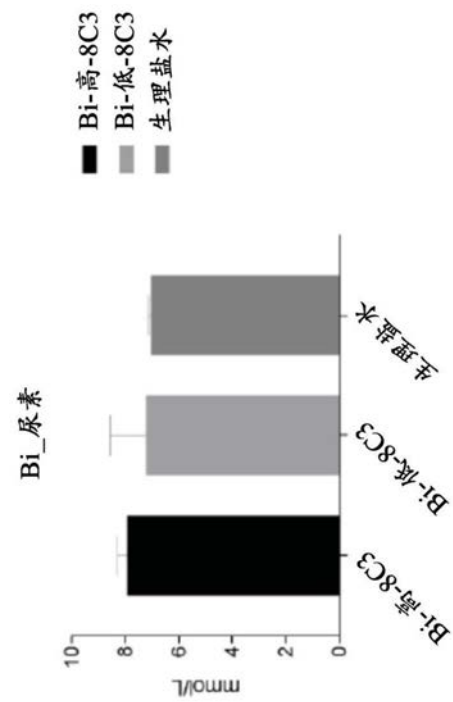


图17C

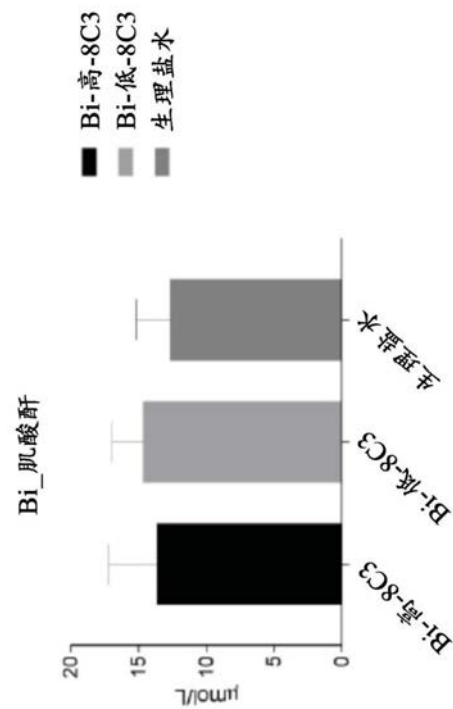


图17D

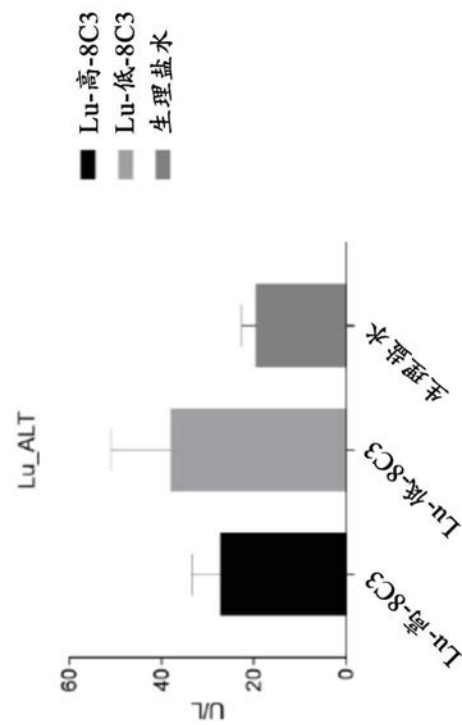


图18A

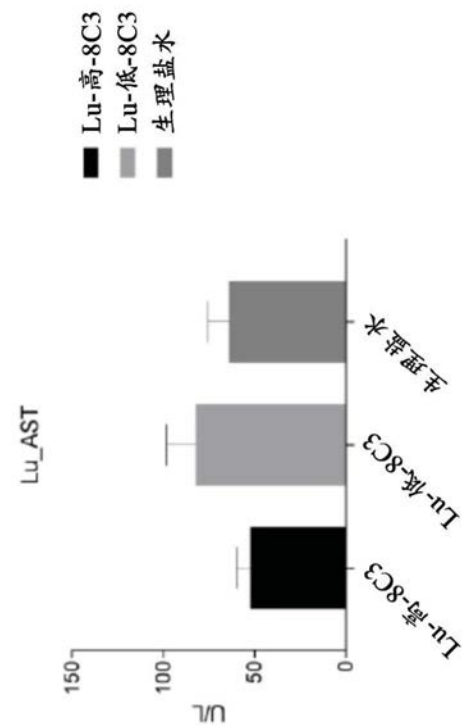


图18B

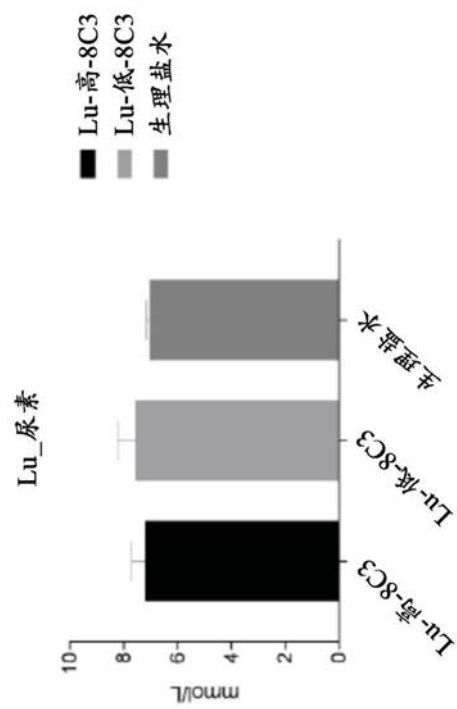


图18C

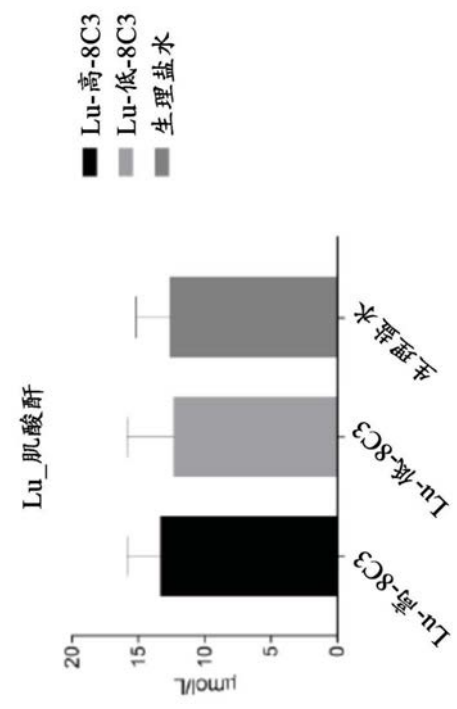


图18D