



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113164595 A

(43) 申请公布日 2021. 07. 23

(21) 申请号 201980076451.4

(22) 申请日 2019.09.20

(30) 优先权数据

18306230.6 2018.09.21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.05.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/075374 2019.09.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/058495 EN 2020.03.26

(71) 申请人 法国国家健康和医学研究院

地址 法国巴黎

申请人 南特大学 南特大学医疗中心

(72) 发明人 C·吉永璐 I·阿内贡

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003

代理人 吴小瑛 付文川

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

权利要求书3页 说明书149页
序列表79页 附图21页

(54) 发明名称

抗人CD45RC抗体及其用途

(57) 摘要

本发明涉及分离的抗人CD45RC抗体或其结合片段,编码分离的抗人CD45RC抗体或其结合片段的核酸和表达载体,包含前述的组合物,及前述作为药物的用途,包括用于预防和/或治疗CD45RC^高相关疾病(包括自身免疫疾病、不希望的免疫应答、单基因疾病和淋巴瘤或癌症),尤其是用于预防和/或治疗移植物抗宿主病(GVHD)。

1. 分离的抗人CD45RC抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含:
 - (a) 包含以下三个CDR的HCVR:
 - (i) 序列SEQ ID NO:1的V_H-CDR1;
 - (ii) V_H-CDR2,其具有选自包含序列SEQ ID NO:4、5、6、8、100、116、117、118和119的组的序列;和
 - (iii) 序列SEQ ID NO:3的V_H-CDR3;和
 - (b) 包含以下三个CDR的LCVR:
 - (i) V_L-CDR1,其具有选自包含序列SEQ ID NO:15 (SASSSVS-X₁₂-YMH) 和18 (RASSSVS-X₁₂-YMH) 的组的序列,其中X₁₂不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);
 - (ii) 序列SEQ ID NO:16的V_L-CDR2;和
 - (iii) 序列SEQ ID NO:17的V_L-CDR3。
2. 如权利要求1所述的分离的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含:
 - (a) 包含以下三个CDR的HCVR:
 - (i) 序列SEQ ID NO:1的V_H-CDR1;
 - (ii) V_H-CDR2,其具有选自包含序列SEQ ID NO:4和5的组的序列;和
 - (iii) 序列SEQ ID NO:3的V_H-CDR3;和
 - (b) 包含以下三个CDR的LCVR:
 - (i) 序列SEQ ID NO:15的V_L-CDR1,其中X₁₂不存在;
 - (ii) 序列SEQ ID NO:16的V_L-CDR2;和
 - (iii) 序列SEQ ID NO:17的V_L-CDR3。
3. 如权利要求1或2所述的分离的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含:
 - (a) 包含以下三个CDR的HCVR:
 - (i) 序列SEQ ID NO:1的V_H-CDR1;
 - (ii) 序列SEQ ID NO:4的V_H-CDR2;和
 - (iii) 序列SEQ ID NO:3的V_H-CDR3;和
 - (b) 包含以下三个CDR的LCVR:
 - (i) 序列SEQ ID NO:15的V_L-CDR1,其中X₁₂不存在;
 - (ii) 序列SEQ ID NO:16的V_L-CDR2;和
 - (iii) 序列SEQ ID NO:17的V_L-CDR3。
4. 如权利要求1所述的分离的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含:
 - (a) 包含以下三个CDR的HCVR:
 - (i) 序列SEQ ID NO:1的V_H-CDR1;
 - (ii) V_H-CDR2,其具有选自包含序列SEQ ID NO:4、6和100的组的序列;和
 - (iii) 序列SEQ ID NO:3的V_H-CDR3;和
 - (b) 包含以下三个CDR的LCVR:
 - (i) V_L-CDR1,其具有选自包含序列SEQ ID NO:15和18的组的序列,其中X₁₂不存在;
 - (ii) 序列SEQ ID NO:16的V_L-CDR2;和
 - (iii) 序列SEQ ID NO:17的V_L-CDR3。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的分离的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含:

- 1) 序列SEQ ID NO:61的HCVR和序列SEQ ID NO:81的LCVR;
- 2) 序列SEQ ID NO:62的HCVR和序列SEQ ID NO:82的LCVR;
- 3) 序列SEQ ID NO:62的HCVR和序列SEQ ID NO:83的LCVR;
- 4) 序列SEQ ID NO:62的HCVR和序列SEQ ID NO:84的LCVR;
- 5) 序列SEQ ID NO:63的HCVR和序列SEQ ID NO:82的LCVR;
- 6) 序列SEQ ID NO:63的HCVR和序列SEQ ID NO:83的LCVR;
- 7) 序列SEQ ID NO:63的HCVR和序列SEQ ID NO:84的LCVR;
- 8) 序列SEQ ID NO:64的HCVR和序列SEQ ID NO:82的LCVR;
- 9) 序列SEQ ID NO:64的HCVR和序列SEQ ID NO:83的LCVR;
- 10) 序列SEQ ID NO:64的HCVR和序列SEQ ID NO:84的LCVR;
- 11) 序列SEQ ID NO:101的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- 12) 序列SEQ ID NO:101的HCVR和序列SEQ ID NO:103的LCVR;
- 13) 序列SEQ ID NO:65的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- 14) 序列SEQ ID NO:65的HCVR和序列SEQ ID NO:103的LCVR;
- 15) 序列SEQ ID NO:62的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- 16) 序列SEQ ID NO:101的HCVR和序列SEQ ID NO:82的LCVR;
- 17) 序列SEQ ID NO:121的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- 18) 序列SEQ ID NO:122的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- 19) 序列SEQ ID NO:123的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- 20) 序列SEQ ID NO:124的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- 21) 序列SEQ ID NO:63的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- 22) 序列SEQ ID NO:67的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- 23) 序列SEQ ID NO:67的HCVR和序列SEQ ID NO:103的LCVR;或
- 24) 包含与1)至23)所述的HCVR和LCVR的非CDR区的序列具有至少70%同一性的非CDR区的序列的HCVR和LCVR。

6. 如权利要求1所述的分离的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含:

- (a) 包含以下三个CDR的HCVR:
 - (i) 序列SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;
 - (ii) V_H -CDR2,其具有选自包含序列SEQ ID NO:4、5、6、8、100、116、117、118和119的组的序列;和
 - (iii) 序列SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
 - (b) 包含以下三个CDR的LCVR:
 - (i) V_L -CDR1,其具有选自包含序列SEQ ID NO:15和18的组的序列,其中SEQ ID NO:15和18中的 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);
 - (ii) 序列SEQ ID NO:16的 V_L -CDR2;和
 - (iii) 序列SEQ ID NO:17的 V_L -CDR3;
- 优选其中LCVR的Kabat位置L71处的氨基酸残基是Phe (F)。

7. 编码权利要求1至6中任一项所述的分离的抗体或其结合片段的核酸。
8. 包含权利要求7所述的核酸的表达载体。
9. 包含权利要求7所述的核酸或权利要求8所述的表达载体的细胞。
10. 包含以下的药物组合物: 权利要求1至6中任一项所述的分离的抗体或其结合片段、权利要求7所述的核酸、权利要求8所述的表达载体或权利要求9所述的细胞, 以及至少一种药学上可接受的赋形剂。
11. 如权利要求1至6中任一项所述的分离的抗体或其结合片段, 如权利要求7所述的核酸, 如权利要求8所述的表达载体, 如权利要求9所述的细胞或如权利要求10所述的药物组合物, 用作药物。
12. 如权利要求1至6中任一项所述的分离的抗体或其结合片段, 如权利要求7所述的核酸, 如权利要求8所述的表达载体, 如权利要求9所述的细胞或如权利要求10所述的药物组合物, 用于以下:
 - 在有此需要的受试者中诱导免疫耐受; 和/或
 - 预防和/或减少移植排斥。
13. 如权利要求1至6中任一项所述的分离的抗体或其结合片段, 如权利要求7所述的核酸, 如权利要求8所述的表达载体, 如权利要求9所述的细胞或如权利要求10所述的药物组合物, 用于预防、减少和/或治疗与CD45RC^高相关的病况, 优选其中与CD45RC^高相关的病况选自包含自身免疫疾病、不希望的免疫应答、单基因疾病和淋巴瘤或癌症的组。
14. 如权利要求1至6中任一项所述的分离的抗体或其结合片段, 如权利要求7所述的核酸, 如权利要求8所述的表达载体, 如权利要求9所述的细胞或如权利要求10所述的药物组合物, 用于预防和/或治疗移植物抗宿主病 (GVHD) 。
15. 一种用于检测或定量样品、细胞、组织或器官中的hCD45RC的体外方法, 其包括使所述样品、细胞、组织或器官与权利要求1至6中任一项所述的分离的抗体或其结合片段接触, 任选地, 其中分离的抗体或其结合片段是被标记的。

抗人CD45RC抗体及其用途

发明领域

[0001] 本发明涉及分离的抗人CD45RC抗体或其结合片段,编码分离的抗人CD45RC抗体或其结合片段的核酸和表达载体,包含前述的组合物,及前述作为药物的用途,包括用于预防和/或治疗CD45RC^高相关疾病(包括自身免疫疾病、不希望的免疫应答、单基因疾病和淋巴瘤或癌症),尤其是用于预防和/或治疗移植物抗宿主病(GVHD)。

[0002] 发明背景

[0003] CD45(也称为白细胞共同抗原(LCA)、EC3.1.3.48、T200、Ly5和PTPRC)构成第一个原型的受体样蛋白酪氨酸磷酸酶(RPTP)。CD45表达限于所有有核造血细胞,它是该细胞中最丰富的细胞表面糖蛋白之一,占几乎10%的细胞表面,且估计在质膜中以约25 μ M存在(Trowbridge&Thomas,1994.*Annu Rev Immunol.*12:85-116;Hermiston et al.,2003.*Annu Rev Immunol.*21:107-37;Holmes,2006.*Immunology.*117(2):145-55)。

[0004] CD45包含细胞外结构域、单个跨膜结构域和大的细胞质结构域。跨膜和细胞质结构域在物种间高度保守。具体来说,CD45的细胞质结构域包含两个串联复制的磷酸酶结构域,其中仅膜近端结构域具有酶活性(Desai et al.,1994.*EMBOJ.*13(17):4002-10)。CD45中更近C末端的第二磷酸酶结构域的功能尚未确定,尽管有人提出其可能通过稳定第一结构域而间接地促进CD45活性。通过这个细胞质结构域,CD45调节酪氨酸蛋白激酶的Src家族(例如T细胞中的Lck;或B细胞中的Lyn、Fyn和Lck)的活性,以充当造血细胞中磷酸酪氨酸水平的核心调节因子(Palacios&Weiss,2004.*Oncogene.*23(48):7990-8000;Lowell,2004.*Mol Immunol.*41(6-7):631-43)。

[0005] 与跨膜和细胞质结构域相比,CD45的细胞外结构域在不同的白细胞谱系之间显示出更高的多态性。实际上,这个细胞外结构域是高度糖基化的,并含有O联糖基化且唾液酸化的三个选择性剪接的外显子(4、5和6-分别编码A、B和C决定簇)(Hermiston et al.,2003.*Annu Rev Immunol.*21:107-37;Holmes,2006.*Immunology.*117(2):145-55)。因此,可通过在白细胞分化和细胞激活中进行动态受控的选择性剪接,从而导致分子的细胞外结构域中发生变化,来产生大小、形状和电荷不同的CD45同工型(Hall et al.,1988.*J Immunol.*141(8):2781-7;Lynch,2004.*Nat Rev Immunol.*4(12):931-40)。

[0006] 含有全部三个选择性剪接外显子的最大CD45同工型(isoform)CD45RABC为约235kDa,而缺乏全部三个外显子的最小同种型CD45R0为约180kDa。介于之间,可能还有包含三个外显子的仅两个(CD45RAB、CD45RAC、CD45RBC)或仅一个(CD45RA、CD45RB、CD45RC)的同工型。

[0007] 虽然不同CD45同工型的功能尚不清楚,但这些同工型的差异表达已与T细胞的激活水平关联,并可使幼稚T细胞与记忆T细胞分离(Birkeland et al.,1989.*Proc Natl Acad Sci USA.*86(17):6734-8)。例如,CD45RA存在于外周幼稚成熟CD4⁺T细胞上,而CD45R0在激活的和记忆CD4⁺T细胞上表达。CD45RABC在B细胞及其前体、在树突细胞的亚组和其他抗原呈递细胞上表达。效应记忆RAT细胞(T_{EMRA})作为终末分化记忆T细胞的亚型,也重新表达幼稚T细胞标志物CD45RA(Koch et al.,2008.*Immun Ageing.*5:6)。重要的是,这种同工型

表达模式在物种间高度保守,突显了其功能性作用和重要性(Hermiston et al., 2003. *Annu Rev Immunol*.21:107-37)。

[0008] CD4⁺和CD8⁺T细胞上CD45RC同工型的表达模式可以区分在增殖和细胞因子分泌方面表现不同的功能不同的同种异体反应性T细胞亚群。例如,在啮齿动物中,已显示CD4⁺和CD8⁺T细胞CD45RC^高是能够促进移植排斥和器官炎症的强力的T_H1效应细胞(Spickett et al., 1983. *J Exp Med*.158(3):795-810;Xystrakis et al., 2004. *Eur J Immunol*.34(2):408-17),而表达不可检测或低水平的CD45RC^{低/-}的T细胞是T_H2和调节性T细胞,并抑制同种异体移植排斥、移植物抗宿主病(GVHD)和细胞介导的自身免疫疾病(Xystrakis et al., 2004. *Blood*.104(10):3294-30;Guillonnet et al., 2007. *J Clin Invest*.117(4):1096-106;Powrie&Mason, 1990. *J Exp Med*.172(6):1701-8)。在人类中,移植前高比例的CD45RC⁺CD8⁺T细胞已与肾移植患者中的移植物存活降低有关联(Ordóñez et al., 2013. *PLoS One*.8(7):e69791)。

[0009] 因此,消除CD45RC^高T细胞群体代表了一种在人体中诱导免疫耐受,从而预防、减少和/或治疗移植排斥(特别是GVHD)和自身免疫疾病的有前景的方法。

[0010] GVHD是干细胞移植患者发病和死亡的重要原因。这是T细胞介导的免疫反应性过程,在该过程中供体细胞对抗受体细胞发生反应。目前,用免疫调节药物如皮质类固醇进行免疫抑制是预防GVHD的主要手段。尽管随着时间在提高存活上已取得进展,但皮质类固醇仍在高比例的患者中无法预防GVHD(少于50%的急性GVHD患者和40-50%的慢性GVHD患者,取决于初始疾病的严重程度-Garnett et al., 2013. *Ther Adv Hematol*.4(6):366-378),与显著的毒性相关,并且许多当前可用的挽救疗法关联有免疫抑制增加和感染并发症。因此,仍存有未满足的对于开发用于GVHD的新型治疗策略以改善移植后的长期结果的需求。

[0011] 本发明人先前已经描述了消减CD45RC^高T细胞可代表一种通过减少攻击性效应T细胞和B细胞,同时增加耐受性调节性T细胞来预防或减少移植排斥的潜在新型疗法。实际上,瞬时抗CD45RC mAb治疗会触发快速的CD45RC^高T细胞凋亡,同时保留记忆免疫力。此外,本发明人表明,短期抗CD45RC抗体治疗会导致同种异体移植物的永久存活而没有慢性排斥的迹象(国际专利W02016016442;Picarda et al., 2017. *JCI Insight*.2(3):e90088)。

[0012] 在此,本发明人已经开发了针对人CD45RC的新型单克隆抗体。这个抗体与目前市场上可获得的抗人CD45RC抗体(例如MT2克隆)竞争,表现出相当的反应性模式,但对T细胞具有显著更好的细胞毒活性且浓度最低。实际上,与目前可用的其他抗体相比,本发明的抗hCD45RC抗体显示出更好的亲和力,并从而具有更好的治疗效果。

[0013] 有趣的是,本发明的抗体还可用于预防或治疗其中在病理学上涉及免疫应答的某些单基因疾病。单基因疾病由单基因缺陷引起。超过4000种人类疾病由这些与单个特定基因相关的缺陷导致。迄今为止,大多数治疗选择都围绕治疗病症的症状,以期改善患者的生活质量而进行。基因疗法是对这种类型疾病的持久治疗的主要希望。然而,所遇到的主要障碍存在于在将基因递送至受病症影响的合适细胞的技术的开发中,以及针对转基因产物或载体的免疫应答限制了治疗功效这一事实。

[0014] 在单基因疾病中,有些与免疫系统相关基因有关(例如,T和/或B细胞原发性免疫缺陷和多内分泌腺病念珠菌病外胚层营养不良症(polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy) [APECED]),或与免疫功能无关但其缺陷与炎症和/或免疫反应相

关的基因有关[例如杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy,DMD)]。

[0015] APECED,也称为I型自身免疫多腺综合征(auto-immune polyglandular syndrome type I,APS 1),是一种罕见的由AIRE基因突变引起的多器官常染色体隐性自身免疫疾病,所述AIRE基因是允许在髓质上皮胸腺细胞(medullary epithelial thymic cell,mTEC)中表达组织限制性抗原(TRA)和允许自身反应性T细胞缺失的转录调节因子。在人类中,已经描述了AIRE基因中导致患病率1-9:1000000的APECED的超过100种突变(Orphanet,<http://www.orpha.net>)。APECED的临床表型通常由存在以下3种主要症状中的2种来定义:甲状旁腺功能减退(hypoparathyroidism)、肾上腺功能不全(阿狄森氏病(Addison's disease))和慢性黏膜皮肤念珠菌病(CMC)。这种疾病还与多种自身免疫和外胚层特征相关,所述特征例如1型糖尿病、牙釉质发育不全(enamel hypoplasia)、白癜风、卵巢早衰、角膜炎、恶性贫血、脱发、外分泌性胰腺炎、间质性肺病、肾炎和其他病症。

[0016] DMD是一种单基因疾病,其中编码肌营养不良蛋白的DMD基因的突变会导致严重的X连锁肌营养不良症,其在后期会影响所有随意肌(voluntary muscle)以及心肌和呼吸肌。在DMD患者和mdx小鼠中,疾病的病理生理学均涉及免疫应答(综述参见Rosenberg et al.,2015.Sci Transl Med.7(299):299rv4)。DMD的标准疗法是皮质类固醇,例如泼尼松龙(prednisolone)。在mdx小鼠中,还采用了降低效应免疫应答或炎症的治疗,例如静脉内免疫球蛋白、曲尼司特(tranilast)、血红素加氧酶-1诱导剂、IL-1受体拮抗剂和IL-2,以扩增调节性T细胞(Treg)(Villalta et al.,2014.Sci Transl Med.6(258):258ra142;Rosenberg et al.,2015.Sci Transl Med.7(299):299rv4)。然而,即便面临当前有前景的新型治疗,DMD患者的平均预期寿命仍大大降低。

[0017] 令人惊讶地,本发明人已经证明,用特异性消减CD45RC^高细胞的抗CD45RC抗体治疗Dmd^{-/-}大鼠(Dmd^{mdx})改善了肌肉强度(Ouisse et al.,2019.Front Immunol.待刊)。他们还证明,向Aire^{-/-}大鼠施用抗CD45RC单克隆抗体会导致CD45RC^高T细胞的强烈消减,并消除APECED的特征性症状(手稿准备中;国际专利申请W02019115791)。

[0018] 因此,本发明的抗体代表了一种用于预防和/或治疗单基因疾病例如DMD和APECED的有前景的方法。

[0019] 发明概述

[0020] 本发明涉及分离的抗人CD45RC抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含:

[0021] (a) 包含以下三个CDR的HCVR:

[0022] (i) 序列SEQ ID NO:1的VH-CDR1;

[0023] (ii) VH-CDR2,其具有选自包含序列SEQ ID NO:4、5、6、8、100、116、117、118和119的组的序列;和

[0024] (iii) 序列SEQ ID NO:3的VH-CDR3;和

[0025] (b) 包含以下三个CDR的LCVR:

[0026] (i) VL-CDR1,其具有选自包含序列SEQ ID NO:15(SASSSVS-X₁₂-YMH)和18(RASSSVS-X₁₂-YMH)的组的序列,其中X₁₂不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G);

[0027] (ii) 序列SEQ ID NO:16的VL-CDR2;和

[0028] (iii) 序列SEQ ID NO:17的VL-CDR3。

- [0029] 在一个实施方案中,所述抗体或其结合片段包含:
- [0030] (a) 包含以下三个CDR的HCVR:
- [0031] (i) 序列SEQ ID NO:1的VH-CDR1;
- [0032] (ii) VH-CDR2,其具有选自包含序列SEQ ID NO:4和5的组的序列;和
- [0033] (iii) 序列SEQ ID NO:3的VH-CDR3;和
- [0034] (b) 包含以下三个CDR的LCVR:
- [0035] (i) 序列SEQ ID NO:15的VL-CDR1,其中 X_{12} 不存在;
- [0036] (ii) 序列SEQ ID NO:16的VL-CDR2;和
- [0037] (iii) 序列SEQ ID NO:17的VL-CDR3。
- [0038] 在一个实施方案中,所述抗体或其结合片段包含:
- [0039] (a) 包含以下三个CDR的HCVR:
- [0040] (i) 序列SEQ ID NO:1的VH-CDR1;
- [0041] (ii) 序列4的VH-CDR2;和
- [0042] (iii) 序列SEQ ID NO:3的VH-CDR3;和
- [0043] (b) 包含以下三个CDR的LCVR:
- [0044] (i) 序列SEQ ID NO:15的VL-CDR1,其中 X_{12} 不存在;
- [0045] (ii) 序列SEQ ID NO:16的VL-CDR2;和
- [0046] (iii) 序列SEQ ID NO:17的VL-CDR3。
- [0047] 在一个实施方案中,所述抗体或其结合片段包含:
- [0048] (a) 包含以下三个CDR的HCVR:
- [0049] (i) 序列SEQ ID NO:1的VH-CDR1;
- [0050] (ii) VH-CDR2,其具有选自包含序列SEQ ID NO:4、6和100的组的序列;和
- [0051] (iii) 序列SEQ ID NO:3的VH-CDR3;和
- [0052] (b) 包含以下三个CDR的LCVR:
- [0053] (i) VL-CDR1,其具有选自包含序列SEQ ID NO:15和18的组的序列,其中 X_{12} 不存在;
- [0054] (ii) 序列SEQ ID NO:16的VL-CDR2;和
- [0055] (iii) 序列SEQ ID NO:17的VL-CDR3。
- [0056] 在一个实施方案中,所述抗体或其结合片段包含:
- [0057] 1) 序列SEQ ID NO:61的HCVR和序列SEQ ID NO:81的LCVR;
- [0058] 2) 序列SEQ ID NO:62的HCVR和序列SEQ ID NO:82的LCVR;
- [0059] 3) 序列SEQ ID NO:62的HCVR和序列SEQ ID NO:83的LCVR;
- [0060] 4) 序列SEQ ID NO:62的HCVR和序列SEQ ID NO:84的LCVR;
- [0061] 5) 序列SEQ ID NO:63的HCVR和序列SEQ ID NO:82的LCVR;
- [0062] 6) 序列SEQ ID NO:63的HCVR和序列SEQ ID NO:83的LCVR;
- [0063] 7) 序列SEQ ID NO:63的HCVR和序列SEQ ID NO:84的LCVR;
- [0064] 8) 序列SEQ ID NO:64的HCVR和序列SEQ ID NO:82的LCVR;
- [0065] 9) 序列SEQ ID NO:64的HCVR和序列SEQ ID NO:83的LCVR;
- [0066] 10) 序列SEQ ID NO:64的HCVR和序列SEQ ID NO:84的LCVR;
- [0067] 11) 序列SEQ ID NO:101的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;

- [0068] 12) 序列SEQ ID NO:101的HCVR和序列SEQ ID NO:103的LCVR;
- [0069] 13) 序列SEQ ID NO:65的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- [0070] 14) 序列SEQ ID NO:65的HCVR和序列SEQ ID NO:103的LCVR;
- [0071] 15) 序列SEQ ID NO:62的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- [0072] 16) 序列SEQ ID NO:101的HCVR和序列SEQ ID NO:82的LCVR;
- [0073] 17) 序列SEQ ID NO:121的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- [0074] 18) 序列SEQ ID NO:122的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- [0075] 19) 序列SEQ ID NO:123的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- [0076] 20) 序列SEQ ID NO:124的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- [0077] 21) 序列SEQ ID NO:63的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- [0078] 22) 序列SEQ ID NO:67的HCVR和序列SEQ ID NO:85的LCVR;
- [0079] 23) 序列SEQ ID NO:67的HCVR和序列SEQ ID NO:103的LCVR;或
- [0080] 24) 包含与1)至23)的HCVR和LCVR的非CDR区的序列具有至少70%同一性的非CDR区的序列的HCVR和LCVR。
- [0081] 在一个实施方案中,所述抗体或其结合片段包含:
- [0082] (a) 包含以下三个CDR的HCVR:
- [0083] (i) 序列SEQ ID NO:1的VH-CDR1;
- [0084] (ii) VH-CDR2,其具有选自包含序列SEQ ID NO:4、5、6、8、100、116、117、118和119的组的序列;和
- [0085] (iii) 序列SEQ ID NO:3的VH-CDR3;和
- [0086] (b) 包含以下三个CDR的LCVR:
- [0087] (i) VL-CDR1,其具有选自包含序列SEQ ID NO:15和18的组的序列,其中SEQ ID NO:15和18中的X₁₂选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);
- [0088] (ii) 序列SEQ ID NO:16的VL-CDR2;和
- [0089] (iii) 序列SEQ ID NO:17的VL-CDR3;
- [0090] 优选其中LCVR的Kabat位置L71的氨基酸残基是Phe (F)。
- [0091] 本发明进一步涉及编码本发明的分离的抗体或其结合片段的核酸。
- [0092] 本发明进一步涉及包含权利要求7所述的核酸的表达载体。
- [0093] 本发明进一步涉及包含本发明的核酸或本发明的表达载体的细胞。
- [0094] 本发明进一步涉及包含以下的药物组合物:本发明的分离的抗体或其结合片段、本发明的核酸、本发明的表达载体或本发明的细胞,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。
- [0095] 本发明进一步涉及本发明的分离的抗体或其结合片段,本发明的核酸,本发明的表达载体,本发明的细胞或本发明的药物组合物,用作药物。
- [0096] 本发明进一步涉及本发明的分离的抗体或其结合片段,本发明的核酸,本发明的表达载体,本发明的细胞或本发明的药物组合物,用于以下:
- [0097] -在有此需要的受试者中诱导免疫耐受;和/或
- [0098] -预防和/或减少移植排斥。
- [0099] 本发明进一步涉及本发明的分离的抗体或其结合片段,本发明的核酸,本发明的表达载体,本发明的细胞或本发明的药物组合物,用于预防、减少和/或治疗CD45RC^高相关病

况,优选其中CD45RC^高相关病况选自包含自身免疫疾病、不希望的免疫应答、单基因疾病和淋巴瘤或癌症的组。

[0100] 本发明进一步涉及本发明的分离的抗体或其结合片段,本发明的核酸,本发明的表达载体,本发明的细胞或本发明的药物组合物,用于预防和/或治疗移植物抗宿主病(GVHD)。

[0101] 本发明进一步涉及一种用于检测或定量样品、细胞、组织或器官中的hCD45RC的体外方法,其包括使所述样品、细胞、组织或器官与本发明的分离的抗体或其结合片段接触,任选其中分离的抗体或其结合片段是带标记的。

[0102] 定义

[0103] “抗体”或“免疫球蛋白”

[0104] 如本文所用,术语“免疫球蛋白”是指具有两条重链和两条轻链的组合的蛋白,而无论其是否具有任意相关的特异性免疫反应性。“抗体”是指对目标抗原(例如人CD45RC)具有显著已知的特异性免疫反应活性的组装体。本文所用的术语“抗hCD45RC抗体”是指对人CD45RC蛋白显示免疫特异性的抗体。如本文别处所述,对人CD45RC的“特异性”不排除与hCD45RC的物种同源物的交叉反应。

[0105] 抗体和免疫球蛋白包含轻链和重链,它们之间具有或不具有链间共价连接。对脊椎动物系统中的基本免疫球蛋白结构具有相对深入的理解。上位术语“免疫球蛋白”包括五种不同的抗体类别,它们在生化上并不相同。尽管以下讨论将整体针对IgG类免疫球蛋白分子,但是所有五类抗体都在本发明的范围内。对于IgG,免疫球蛋白包含两条相同的分子量为约23kDa的多肽轻链,和两条相同的分子量为约53-70kDa的重链。这四条链以“Y”构型通过二硫键连接,其中轻链从“Y”的开口处开始并继续通过可变区与重链归在一起。抗体的轻链分为kappa(κ)或lambda(λ)。每个重链类别可以与 κ 或 λ 轻链结合。通常,轻链和重链彼此共价结合,并且当免疫球蛋白由杂交瘤、B细胞或基因工程宿主细胞产生时,两条重链的“尾”区通过共价二硫键或非共价键彼此结合。在重链中,氨基酸序列从Y构型的叉头末端的N-端延伸至每条链末端的C-端。本领域技术人员将理解,重链被分类为gamma(γ)、mu(μ)、alpha(α)、delta(δ)或epsilon(ϵ),其中有一些亚类(例如 $\gamma 1-\gamma 4$)。这条链的性质决定了抗体的“类别”,分别为IgG、IgM、IgA、IgD或IgE。免疫球蛋白亚类或“同种型”(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1等)已被充分表征,并已知赋予功能特化。鉴于本公开的内容,这些类别和同种型中每一种的修饰形式对于本领域技术人员都是容易辨别的,并且因此在本发明的范围内。如上所述,抗体的可变区允许抗体选择性地识别并特异性地结合抗原上的表位。即,抗体的轻链可变区(V_L 结构域)和重链可变区(V_H 结构域)组合形成了限定三维抗原结合位点的可变区。这种四元抗体结构形成了存在于“Y”的每个臂的末端的抗原结合位点。更具体地说,抗原结合位点由 V_H 和 V_L 链中的每一个上的三个互补决定区(CDR)限定。

[0106] “表征为具有[……]氨基酸由不同的氨基酸取代”

[0107] 如本文所用,短语“表征为具有[……]氨基酸由不同的氨基酸取代”对于给定序列是指在所述序列中存在“保守性氨基酸修饰”。

[0108] “保守性氨基酸修饰”

[0109] “保守性氨基酸修饰”是指不显著影响或改变含有氨基酸序列的抗体或其结合片段的结合特征的修饰。这样的保守性修饰包括氨基酸取代、添加和缺失。可以通过本领域已

知的标准技术例如定点诱变和PCR介导的诱变,将修饰引入抗体或其结合片段中。

[0110] 保守性氨基酸取代通常是其中氨基酸残基由具有理化性质相似的侧链的氨基酸残基取代的那些氨基酸取代。指定的可变区和CDR序列可包含1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个或更多个氨基酸插入、缺失和/或取代。在进行取代时,优选的取代将是保守性修饰。具有相似侧链的氨基酸残基家族已在本领域中定义。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例如天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电荷的极性侧链的氨基酸(例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸)、具有 β 支链侧链的氨基酸(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和具有芳香族侧链的氨基酸(例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此,本发明的抗体或其结合片段的CDR和/或可变区中的一个或多个氨基酸残基可以被来自相同侧链家族的其他氨基酸残基替代,并且可以使用本文所述的测定法检测改变的抗体所保留的功能(即本文所述的性质,例如与hCD45RC的结合)。在另一个实施方案中,可以将本发明的抗体或其结合片段的CDR和/或可变区中的氨基酸片段替换为侧链家族成员顺序和/或组成不同的结构相似的片段。

[0111] “CD45”

[0112] 如本文所用,术语“CD45”(也称为CD45R或PTPRC)是指以不同同工型存在的跨膜糖蛋白。CD45的这些独特同工型的细胞外结构域结构并不相同,这源于分别编码CD45胞外区的A、B和C决定簇的3个可变外显子(外显子4、5和6)的选择性剪接。与限制性表位反应的抗体聚类为“CD45R”。因此,抗CD45RA、抗CD45RB和抗CD45RC抗体分别识别包括A、B和C决定簇的表达的CD45同工型。CD45的各种同工型具有不同的细胞外结构域,但在膜的近端具有相同的细胞外序列,以及跨膜结构域和大的胞质尾区段(含有两个串联的同源且高度保守的约300个残基的磷酸酶结构域)。CD45及其同工型与T和B淋巴细胞上的淋巴细胞磷酸酶相关磷蛋白(LPAP)非共价结合。据报道,CD45与几种其它细胞表面抗原,包括CD1、CD2、CD3和CD4相关。CD45参与信号传导淋巴细胞激活。以字母“h”开头(例如hCD45)时,意指CD45是人起源的。

[0113] “CD45RC”

[0114] 如本文所用,术语“CD45RC”是指本领域技术人员公知的200-220kDa单链I型膜糖蛋白。CD45RC是CD45的选择性剪接同工型,包含编码C决定簇的外显子6(因此称为术语CD45RC,即CD45限于C决定簇),但缺少分别编码A和B决定簇的外显子4和5。人CD45RC的氨基酸序列在SEQ ID NO:104中给出,对应于UniProt登录号P08575-10(版本10,于2018年3月28日修改—校验和(Checksum):F92C874C9A114890)。这个CD45RC同工型在B细胞以及CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞的亚组上表达,但不在CD8⁺或CD4⁺Treg、CD14⁺单核细胞或PMN上表达(Picarda et al., 2017. JCI Insight. 2 (3):e90088)。尽管一些单克隆抗体能识别所有不同同工型所共有的CD45的部分中的表位(这些称为抗CD45抗体),但其它单克隆抗体对给定同工型具有受限的特异性,这取决于它们识别哪个决定簇(A、B或C)。以字母“h”开头(例如hCD45RC)时,意指CD45RC是人起源的。

[0115] “CD45RC^高细胞抗原”或“CD45RC^高细胞表面标志物”

[0116] 如本文所用,术语“CD45RC^高细胞抗原”或“CD45RC^高细胞表面标志物”是指序列SEQ ID NO:23的抗原(或表位),其在CD45RC^高细胞(包括T细胞、B细胞和自然杀伤(NK)细胞)的表面表达或展示,这些细胞可被与其结合的抗CD45RC剂(例如抗体或适体)靶向。示例性的CD45RC^高T细胞表面标志物包括但不限于如前所述的CD45RC或表征所述T细胞群体的其它抗原。与哺乳动物的其它非CD45RC^高T细胞相比,特别感兴趣的CD45RC^高T细胞表面标志物优先在CD45RC^高T细胞上表达。

[0117] 然后,在产生针对CD45RC细胞表面标志物的如上所述的抗体后,本领域技术人员可容易地选择作用于CD45RC^高细胞,且可用于在抗体直接结合后通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)或CD45RC^高而不是CD45RC^低-细胞死亡(例如通过凋亡)的诱导来耗减CD45RC^高细胞的那些抗体(Picarda et al.,2017.JCI Insight.2(3):e90088)。

[0118] “CDR”或“互补决定区”

[0119] 如本文所用,术语“CDR”或“互补决定区”意指在重链和轻链多肽的可变区内发现的非邻接抗原结合位点。根据表1的规则鉴定CDR,其根据以下推断:Kabat et al.,1991.Sequences of proteins of immunological interest(第5版).Bethesda,MD:U.S.Dep.of Health and Human Services;和Chothia and Lesk,1987.J Mol Biol.196(4):901-17:

[0120] 表1

[0121]

	重链可变区 (HCVR 或 V _H)		
	V _H -CDR1	V _H -CDR2	V _H -CDR3
开始	根据 Chothia/AbM 的定义, 约在残基 26 (通常是 Cys 之后的 4) Kabat 的定义开始在 5 个残基之后	根据 Kabat/AbM 的定义, 通常是 V _H -CDR1 末端之后的 15 个残基	通常是 V _H -CDR2 末端之后的 33 个残基 通常是 Cys 之后 2 个残基
残基之前	根据 Chothia/AbM 的定义, 通常是 Cys-Xaa-Xaa-Xaa, 其中 Xaa 为任意氨基酸	典型的是 Leu-Glu-Trp-Ile-Gly, 但有一些变化	通常是 Cys-Xaa-Xaa, 其中 Xaa 为任意氨基酸 典型的是 Cys-Ala-Arg
残基之后	通常是 Trp 典型的是 Trp-Val, 但也可以是 Trp-Ile 或 Trp-Ala	Lys/Arg-Leu/Ile/Val/ Phe/Thr/Ala-Thr/Ser/Ile/ Ala	通常是 Trp-Gly-Xaa-Gly, Xaa 为任意氨基酸
长度	根据 AbM 的定义, 是 10-12 个残基 Chothia 的定义排除了最后的 4 个残基 根据 Kabat 的定义, 是 5-7 个残基	根据 Kabat 的定义, 是 16-19 个残基 AbM 的定义, 提前 7 个残基结束	3-25 个残基

[0122]

轻链可变区 (LCVR 或 V _L)			
	V _L -CDR1	V _L -CDR2	V _L -CDR3
开始	约在残基 24	通常是 V _L -CDR1 结束后 16 个残基	通常是 V _L -CDR2 末端之后 33 个残基(除了 NEW (PDB ID: 7FAB) 其在 CDR-L2 的末端具有删除*)
残基之前	通常是 Cys	通常是 Ile-Tyr, 但也可以是 Val-Tyr、Ile-Lys 或 Ile-Phe	通常是 Cys
残基之后	通常是 Trp 典型是 Trp-Tyr-Gln, 但也可以是 Trp-Leu-Gln、Trp-Phe-Gln 或 Trp-Tyr-Leu		通常是 Phe-Gly-Xaa-Gly, 其中 Xaa 为任意氨基酸
长度	10-17 个残基	通常是 7 个残基 (除了 NEW (PDB ID: 7FAB) 其在这个区域具有删除*)	7-11 个残基

[0123] *Saul&Poljak,1992.Proteins.14 (3):363-71

[0124] “表位”

[0125] 如本文所用,术语“表位”是指一种或多种蛋白上抗体或其结合片段与之结合的氨基酸的特定排列。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,并且具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。表位可以是线性(或连续的)表位或构象表位,即,涉及抗原的不同区域中可以不必是连续的两个或更多个氨基酸序列。

[0126] “框架区”或“FR”或“非CDR区”

[0127] 本文所用的术语“框架区”、“FR”或“非CDR区”包括作为可变区的一部分但不是CDR的一部分的氨基酸残基(例如,使用Kabat/Chothia的CDR定义)。因此,可变区框架的长度在约100-120个氨基酸之间,但仅包括CDR以外的那些氨基酸。

[0128] 对于HCVR的具体实例和Kabat/Chothia定义的CDR:

[0129] -根据Chothia/AbM的定义,FR1可对应于可变区的涵盖氨基酸1-25的结构域,或根据Kabat的定义在5个残基之后;

[0130] -FR2可对应于可变区的涵盖氨基酸36-49的结构域;

[0131] -FR3可对应于可变区的涵盖氨基酸67-98的结构域;以及

[0132] -FR4可对应于可变区的从氨基酸104-110至可变区末端的结构域。

[0133] 轻链的框架区同样被各LCVR的CDR分开。在天然存在的抗体中,每个单体抗体上存在的六个CDR是短的非连续的氨基酸序列,当抗体在水性环境中呈现三维构型时,所述氨基酸序列特异性定位以形成抗原结合位点。重链和轻链可变结构域的其余部分显示氨基酸序列中较小的分子间变异性,并且称为框架区。框架区大部分采用 β -折叠构象,并且CDR形成环,该环连接 β -折叠结构,并且在一些情况下形成 β -折叠结构的一部分。因此,这些框架区形成支架,所述支架通过链间非共价相互作用将六个CDR定位在正确的方向。由定位的CDR形成的抗原结合位点限制了与免疫反应性抗原上的表位互补的表面。这个互补表面促进抗体与免疫反应性抗原表位的非共价结合。CDR的位置可由本领域普通技术人员容易地确定。

[0134] “重链区”

[0135] 如本文所用,术语“重链区”包括衍生自免疫球蛋白重链的恒定结构域的氨基酸序列。包含重链区的蛋白包含 C_H1 结构域、铰链(例如上、中和/或下铰链区)结构域、 C_H2 结构域、 C_H3 结构域或其变体或片段中的至少一个。在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段可以包含免疫球蛋白重链的Fc区(例如,铰链部分、 C_H2 结构域和 C_H3 结构域)。在另一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段缺少恒定结构域的至少一个区域(例如, C_H2 结构域的全部或部分)。在某些实施方案中,至少一个且优选所有的恒定区均衍生自人免疫球蛋白重链。例如,在一个优选的实施方案中,重链区包含完全的人铰链结构域。在其它优选的实施方案中,重链区包含完全的人Fc区(例如,来自人免疫球蛋白的铰链、 C_H2 和 C_H3 结构域序列)。在某些实施方案中,重链区的组成性恒定结构域来自不同的免疫球蛋白分子。例如,蛋白的重链区可包含衍生自IgG1分子的 C_H2 结构域和衍生自IgG3或IgG4分子的铰链区。在其它实施方案中,恒定结构域是包含不同免疫球蛋白分子的区域的嵌合结构域。例如,铰链可包含来自IgG1分子的第一区域和来自IgG3或IgG4分子的第二区域。如上所述,本领域普通技术人员将理解,可以修饰重链区的恒定结构域,使得它们在氨基酸序列上与天然存在的(野生型)免疫球蛋白分子不同。即,本发明的抗体或其结合片段可以包含对一个或多个重链恒定结构域(C_H1 、铰链、 C_H2 或 C_H3)和/或对轻链恒定结构域(CL)的改变或修饰。示例性修饰包括在一个或多个结构域中添加、缺失或取代一个或多个氨基酸。

[0136] “铰链区”

[0137] 如本文所用,术语“铰链区”包括连接 C_H1 结构域与 C_H2 结构域的重链分子区域。这个铰链区包含约25个残基并且是柔性的,因此允许两个N-末端抗原结合区独立移动。铰链区可细分为三个不同的结构域:上、中和下铰链结构域(Roux et al.,1998.J Immunol.161(8):4083-90)。

[0138] “高变环”

[0139] 术语“高变环”与互补决定区(CDR)不是严格意义上的同义词,因为高变环(HV)是基于结构定义的,而CDR是基于序列变异性定义的(Kabat et al.,1991.Sequences of proteins of immunological interest(5th ed.).Bethesda,MD:U.S.Dep.of Health and Human Services),并且在一些 V_H 和 V_L 结构域中,HV和CDR的限制可能不同。 V_L 和 V_H 结构域的CDR通常可由上文已经解释的Kabat/Chothia定义来定义。

[0140] “同一性”或“同一的(identical)”

[0141] 如本文所用,术语“同一性”或“同一的”当用于两个或更多个氨基酸序列的序列之

间、或两个或更多个核酸序列的序列之间的关系时,是指氨基酸序列或核酸序列之间的序列相关性程度,如通过两个或更多个氨基酸残基或核酸残基的片段之间的匹配数目所确定。“同一性”测量由特定数学模型或计算机程序(即“算法”)处理的具有缺口比对(如果有的话)的两个或更多个序列中较小的序列之间的相同匹配的百分比。

[0142] 相关氨基酸序列或核酸序列的同一性可以通过已知方法容易地计算。这样的方法包括但不限于描述于以下的那些:Lesk A.M. (1988). *Computational molecular biology: Sources and methods for sequence analysis*. New York, NY: Oxford University Press; Smith D.W. (1993). *Biocomputing: Informatics and genome projects*. San Diego, CA: Academic Press; Griffin A.M. & Griffin H.G. (1994). *Computer analysis of sequence data, Part 1*. Totowa, NJ: Humana Press; von Heijne G. (1987). *Sequence analysis in molecular biology: treasure trove or trivial pursuit*. San Diego, CA: Academic press; Gribskov M.R. & Devereux J. (1991). *Sequence analysis primer*. New York, NY: Stockton Press; Carillo et al., 1988. *SIAM J Appl Math.* 48(5): 1073-82。

[0143] 设计用于测定同一性的优选方法以在所检测的序列之间给出最大匹配。测定同一性的方法描述在公众可获得的计算机程序中。用于测定两个序列之间同一性的优选的计算机程序方法包括GCG程序包,包括GAP (Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI; Devereux et al., 1984. *Nucleic Acids Res.* 12(1Pt 1): 387-95)、BLASTP、BLASTN和FASTA (Altschul et al., 1990. *J Mol Biol.* 215(3): 403-10)。BLASTX程序可从美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 和其它来源 (BLAST Manual, Altschul et al. NCB/NLM/NIH Bethesda, Md. 20894) 由公众获得。也可使用公知的Smith Waterman算法来测定同一性。

[0144] “免疫特异性的”、“特异于”或“特异性结合”

[0145] 如本文所用,如果抗体或其结合片段以可检测水平与抗原(例如hCD45RC)反应,优选以大于或等于约 10^6M^{-1} ,优选大于或等于约 10^7M^{-1} 、 10^8M^{-1} 、 $5 \times 10^8\text{M}^{-1}$ 、 10^9M^{-1} 、 $5 \times 10^9\text{M}^{-1}$ 或更高的亲和常数(K_A),则称其为对所述抗原是“免疫特异性的”、“特异于”所述抗原或“特异性结合”所述抗原。

[0146] 抗体或其结合片段对其同源抗原的亲和力通常也表示为平衡解离常数(K_D)。如果抗体或其结合片段以可检测水平与抗原(例如hCD45RC)反应,优选以小于或等于 10^{-6}M ,优选小于或等于 10^{-7}M 、 $5 \times 10^{-8}\text{M}$ 、 10^{-8}M 、 $5 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 10^{-9}M 或更小的 K_D 反应,则其被称为对所述抗原是“免疫特异性的”、“特异于”所述抗原或“特异性结合”所述抗原。

[0147] 抗体或其结合片段的亲和力可以使用常规技术容易地确定,例如Scatchard, 1949. *Ann NY Acad Sci.* 51: 660-672所述的。抗体或其结合片段与抗原、细胞或组织的结合性质通常可以使用免疫检测方法来测定和评估,所述免疫检测方法包括例如ELISA、基于免疫荧光的测定,例如免疫组织化学(IHC)和/或荧光激活细胞分选(FACS)或通过表面等离子体共振(SPR,例如使用BIAcore®)。

[0148] “单克隆抗体”

[0149] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从一群基本上同质的抗体获得的抗体,即,群体中包含的各个抗体是相同的,除了可能以少量存在的可能的天然存在的突变。单克隆抗体是高度特异性的,针对单一抗原位点。此外,与包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的

多克隆抗体制剂相比,每种单克隆抗体针对抗原上的单个决定簇。除了它们的特异性之外,单克隆抗体的优点还在于它们可以在不被其它抗体污染的情况下合成。修饰语“单克隆”不应被解释为需要通过任意特定方法产生抗体。例如,本发明的单克隆抗体或其结合片段可以通过首先由Kohler et al.,1975.Nature.256(5517):495-7描述的杂交瘤方法制备,或者可以使用重组DNA方法在细菌、真核动物或植物细胞中制备(专利US4,816,567)。“单克隆抗体”也可以使用例如Clackson et al.,1991.Nature.352(6336):624-8和Marks et al.,1991.J Mol Biol.222(3):581-97中描述的技术从噬菌体抗体文库中分离。

[0150] “预防”或“防止”或“阻止”

[0151] 如本文所用,术语“预防”、“防止”和“阻止”是指预防性和防止性措施,其中目的是减少受试者在给定时间段内将发展病理状况或病症的机会。这样的减少可以反映在例如受试者中病理状况或病症的至少一种症状的延迟发作中。

[0152] “受试者”

[0153] 如本文所用,术语“受试者”是指哺乳动物,优选人。在一个实施方案中,受试者可以是“患者”,即温血动物,更优选人,其正在等待接受或正在接受医疗护理或曾经/正/将成为医疗程序的对象,或被监测疾病的发展。术语“哺乳动物”在这里是指任意哺乳动物,包括人、家畜和农场动物,以及动物园动物、运动型动物或宠物动物,例如狗、猫、牛、马、绵羊、猪、山羊、兔等。优选地,哺乳动物是灵长类,更优选是人。

[0154] “可变区”或“可变结构域”

[0155] 如本文所用,术语“可变”是指可变结构域 V_H 和 V_L 的某些区域的序列在抗体之间差异非常大,并且用于每个特定抗体对其靶抗原的结合和特异性的事实。然而,变异性并非均匀分布于抗体的整个可变区。它集中在每个 V_L 结构域和 V_H 结构域中称为“高变环”的三个区段中,所述区段形成抗原结合位点的部分。

[0156] V_L 轻链结构域的第一、第二和第三高变环在本文中称为L1(λ)、L2(λ)和L3(λ),并且可定义为包含 V_L 结构域中的残基24-33(L1(λ),由9、10或11个氨基酸残基组成)、49-53(L2(λ),由3个残基组成)和90-96(L3(λ),由6个残基组成)(Morea et al.,2000.Methods.20(3):267-79)。

[0157] V_K 轻链结构域的第一、第二和第三高变环在本文中称为L1(κ)、L2(κ)和L3(κ),并且可定义为包含 V_L 结构域中的残基25-33(L1(κ),由6、7、8、11、12或13个残基组成)、49-53(L2(κ),由3个残基组成)和90-97(L3(κ),由6个残基组成)(Morea et al.,2000.Methods.20(3):267-79)。

[0158] V_H 结构域的第一、第二和第三高变环在本文中称为H1、H2和H3,并且可定义为包含 V_H 结构域中的残基25-33(H1,由7、8或9个残基组成)、52-56(H2,由3或4个残基组成)和91-105(H3,长度高度可变)(Morea et al.,2000.Methods.20(3):267-79)。

[0159] 除非另有说明,否则术语L1、L2和L3分别指 V_L 结构域的第一、第二和第三高变环,并涵盖从 V_K 和 V_L 同种型获得的高变环。术语H1、H2和H3分别指 V_H 结构域的第一、第二和第三高变环,并涵盖从任意已知重链同种型,包括gamma(γ)、mu(μ)、alpha(α)、delta(δ)或epsilon(ϵ)获得的高变环。高变环L1、L2、L3、H1、H2和H3可以各自包含如上文定义的“互补决定区”或“CDR”的一部分。

[0160] “治疗”或“改善”

[0161] 如本文所用,术语“治疗”或“改善”是指治疗性治疗,不包括预防性或防止性措施;其中目的是减缓(减轻)目标病理状况或病症。需要治疗的那些包括已经患有病症的那些以及怀疑患有病症的那些。如果在接受治疗有效量的本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物后,受试者显示可观察和/或可测量的以下一种或多种降低或不存在,则认为所述受试者的目标病理状况或病症得到成功“治疗”:CD45RC^高细胞数量减少;CD45RC^高的总细胞的百分比降低;在一定程度上缓解与特定疾病或病况相关的一种或多种症状;发病率和死亡率降低;和/或生活质量问题得到改善。用于评估疾病的成功治疗和改善的上述参数可通过医师熟悉的常规方法容易地测量。

[0162] 发明详述

[0163] 本发明涉及分离的抗体或其结合片段,其与人CD45RC(hCD45RC)结合。

[0164] 如本文所用,“分离的抗体”旨在指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性结合hCD45RC的分离的抗体基本上不含特异性结合hCD45RC以外的抗原的抗体)。然而,特异性结合hCD45RC的分离抗体可能与其他抗原(例如来自其他物种的CD45RC分子)具有交叉反应性。此外,分离的抗体可以基本上不含其他细胞物质和/或化学物质,尤其是会干扰抗体的诊断或治疗用途的那些,包括但不限于酶、激素和其他蛋白或非蛋白组分。

[0165] 在一个实施方案中,分离的抗体或其结合片段是纯化的。

[0166] 在一个实施方案中,将分离的抗体或其结合片段纯化至:

[0167] (1)通过Lowry方法测定,抗体或其结合片段大于以重量计的80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%或更高,并且最优选大于以重量计的96%、97%、98%或99%;

[0168] (2)足以通过使用转杯测序仪获得N端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度;或

[0169] (3)在还原或非还原条件下的SDS-PAGE并使用考马斯蓝或优选银染色所示的均一性。

[0170] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段与hCD45RC的细胞外结构域结合。在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段与存在于hCD45RC的细胞外结构域上的至少一个表位结合。

[0171] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段与hCD45的外显子6编码的C决定簇结合。在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段与hCD45的外显子6编码的C决定簇上的至少一个表位结合。

[0172] 在一个实施方案中,hCD45的外显子6编码的C决定簇的氨基酸序列包含SEQ ID NO:23或由其组成。在一个实施方案中,编码hCD45的C决定簇的外显子6的核酸序列包含SEQ ID NO:24或由其组成。

SEQ ID NO: 23

DVPGERSTASTFPTDPVSPLTTTSLAHSSAALPARTSNTTITANTS

[0173]

SEQ ID NO: 24GATGTCCCAGGAGAGAGGAGTACAGCCAGCACCTTTCCTACAGACCCAGTTTCCCC
ATTGACAACCACCCTCAGCCTTGACACACCACAGCTCTGCTGCCTTACCTGCACGCAC
CTCCAACACCACCATCACAGCGAACACCTCA

[0174] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段与至少一个表位结合,所述表位包含SEQ ID NO:23或其片段或由其组成。

[0175] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段与至少一个表位结合,所述表位包含与SEQ ID NO:23或其片段具有至少约70%,优选至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的序列或由其组成。

[0176] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段与至少一个表位结合,所述表位由包含SEQ ID NO:24或其片段或由其组成的核酸序列编码。

[0177] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段与至少一个表位结合,编码所述表位的核酸序列包含与SEQ ID NO:24或其片段具有至少约70%,优选至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的序列或由其组成。

[0178] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段与至少一个表位结合,所述表位包含SEQ ID NO:23或其片段的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46或47个氨基酸或由其组成;或包含与SEQ ID NO:23或其片段具有至少约70%,优选至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的序列的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46或47个氨基酸或由其组成。

[0179] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段与至少一个表位结合,所述表位包含SEQ ID NO:23或其片段的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46或47个连续氨基酸或由其组成;或包含与SEQ ID NO:23或其片段具有至少约70%,优选至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的序列的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46或47个连续氨基酸或由其组成。

[0180] 在一个实施方案中,包含SEQ ID NO:23或由其组成的所述至少一个表位的片段包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46或47个氨基酸残基或由其组成。

[0181] 在一个实施方案中,包含SEQ ID NO:23或由其组成的至少一个表位的片段包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46或47个氨基酸残基或由其组成,所述氨基酸残基分布于包含SEQ ID NO:23或由其组成的序列的10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、73、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000、1010、1020、1030、1040、1050、1060、1070、1080、1090、1100或更多个连续氨基酸残基。

[0182] 在一个实施方案中,包含SEQ ID NO:23的序列是SEQ ID NO:99所示的hCD45的序列,对应于UniProt登录号P08575-3(版本3,于2018年3月28日修改-校验和:6E942E2BF6B17AC5)。

[0183]

SEQ ID NO: 99 (其中 SEQ ID NO: 23 加下划线)

MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPHTHTTAFSPA
STFERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSLNDASAFNTTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSA
GTDQTQTFSGSAANAKLNPTPGSNAISDVPGERSTASTFPTDPVSPLTTTTLSLAHHSSAALP
ARTSNTTITANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNK
ETKLFTAKLVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPG
VEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEP
EHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPQRSFHNF
TLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTT
KSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKN
CDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVV
LYKIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEGRLFLAE
FQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFK
EPRKYIAAQGRDETVDDEFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGRNRNKCAEYWPSMEEGTR
AFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVDPEDPHLLLK
LRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGYVVKLRRQ
RCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVLNSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAEFQR
LPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESEHDSDESSDDDS
DSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVIVMLTELKHGD
QEICAQYWGEKQTYGDIEVDLKDSDKSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNW
SVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGIFCALLNL

[0184]

LESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQNGQVKKNNHQE
DKIEFDNEVDKVKQDANCNVNPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPAL
NQGS

[0185] 在一个实施方案中,包含SEQ ID NO:23的序列是SEQ ID NO:104所示的hCD45RC的序列,对应于UniProt登录号P08575-10(版本10,于2018年3月28日修改-校验和:F92C874C9A114890)。

[0186]

SEQ ID NO: 104 (其中 SEQ ID NO: 23 加下划线)

MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTDVPGERSTASTFPTDPVSPLTTTSLA
HHSSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANI
TVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDK
TLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNK
EIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWN
PPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGS
AAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTL
VRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLII
VTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIA
DEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPKEARKPFNQKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGSNI
NASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGRNRNKCAEY
WPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHG
VPEDPHLLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENKVDVY
GYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVLNSELHPYLHNMKKRDPSPS
EPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESE
HDSDESSDDSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKV
IVMLTELKHGDQEICAQYWGEQKQTYGDIEVDLKDSDKSSTYTLRVFELRHSKRKDSR
TVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGKHHKSTPLLIHCRDGS
QQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQ
NGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCNVNPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEG
PEHSVNGPASPALNQGS

[0187] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合由hCD45的外显子4编码的A决定簇。在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合由hCD45的外显子4编码的A决定簇上的至少一个表位。

[0188] 在一个实施方案中,由hCD45的外显子4编码的A决定簇的氨基酸序列包含SEQ ID NO:105或由其组成。

[0189]

SEQ ID NO: 105GLTTAKMPSVPLSSDPLPHTHTTAFSPASTFERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSLNAS
AFNTT

[0190] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合由hCD45的外显子5编码的B决定簇。在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合由hCD45的外显子5编码的B决定簇上的至少一个表位。

[0191] 在一个实施方案中,由hCD45的外显子5编码的B决定簇的氨基酸序列包含SEQ ID NO:106或由其组成。

[0192]

SEQ ID NO: 106

GVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFSGSAANAKLNPTPGSNAIS

[0193] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合hCD45RA。在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合hCD45RA的至少一个表位。

[0194] 在一个实施方案中,hCD45RA的氨基酸序列包含SEQ ID NO:107或由其组成,对应于UniProt登录号P08575-8 (版本8,于2018年3月28日修改-校验和:F42C1FEC9EDE4BC0)。

[0195]

SEQ ID NO: 107MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPHTHTTAFSPA
STFERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSLNASAFNTTDAYLNASETTTLSPSGSAVIST
TTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTE

[0196]

CKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDT
QNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEP
QIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTK
YVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDR
NGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILH
HSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMN
VEPIHADILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQKNRYVDILPYD
YNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVIV
MVTRCEEGRNRNKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKEKA
TGREVTTHIQFTSWPDHGVDPEDPHLLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRGTGYIGI
DAMLEGLEAENKVDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLS
ELHPYLHNMKKRDPPEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDY
NRVPLKHELEMSKESEHDSDESSDDSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKE
TIGDFWQMIFQRKVKVIVMLTELKHGDQEICAQYWGEKGQTYGDIEVDLKDSTDKSST
YTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEG
NKHKKSTPLLIHCRDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTF
EQYQFLYDVIASSTYPAQNGQVKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLP
EAKEQAEGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS

[0197] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合hCD45RB。在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合hCD45RB的至少一个表位。

[0198] 在一个实施方案中,hCD45RB的氨基酸序列包含SEQ ID NO:108或由其组成,对应于UniProt登录号P08575-9 (版本9,于2018年3月28日修改-校验和:745870037910C575)。

[0199]

SEQ ID NO: 108

MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQ
TFSGSAANAKLNPTPGSNAISDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANI
TVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDK

[0200]

TLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNK
EIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWN
PPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIK YDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGS
AAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSM TSDNSMHVKCRPPDRNGPHERYHLEVEAGNTL
VRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLII
VTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIA
DEGRFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGSNI
NASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRM IWEQKATVIVMVTRCEEGRNRNKCAEY
WPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKL NIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHG
VPEDPHLLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGR TGTYIGIDAMLEGLEAENKVDVY
GYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETE VNLSELHPYLHNMKKRDPSPS
EPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESE
HDSDESSDDSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAA QGPLKETIGDFWQMIFQRKVKV
IVMLTELKHGDQEICAQYWGEKGQTYGDIEVDLKD TDKSSTYTLRVFELRH SKRKDSR
TVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVVKQKL PQKNSSEGKHHKSTPLLIHCRDGS
QQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKAR PGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQ
NGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANC VNPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEG
PEHSVNGPASPALNQGS

[0201] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合hCD45RAB。在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合hCD45RAB的至少一个表位。

[0202] 在一个实施方案中,hCD45RAB的氨基酸序列包含SEQ ID NO:109或由其组成,对应于UniProt登录号P08575-5 (版本5,于2018年3月28日修改-校验和:EA40BE995CD98F7C)。

[0203]

SEQ ID NO: 109

MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPHTHTTAFSPA
STFERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSL DNASAFNTTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSA
GTDQTFSGSAANAKLNPTPGSNAISDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCD

[0204]

EKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNS
CTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGN
MIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQ
GVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAK
VQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEV
EAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSKALIA
FLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETY
KRKIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQKNRYVDILPYDYNRVELSEINGD
AGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGRN
KCAEYWPSMEEGTRAFGDVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTS
WPDHGVPEDPHLLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAEN
KVDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSLHPYLHNMKK
RDPPSESPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEM
SKESEHDSDESSDDSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQ
RKVKVIVMLTELKHGDQEICAQYWGEKGQTYGDIEVDLKDSDKSSTYTLRVFELRHSK
RKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIH
CRDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIAS
TYPANQNGQVKKNHVEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPT
SGTEGPEHSVNGPASPALNQGS

[0205] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合hCD45R0。在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段不结合hCD45R0的至少一个表位。

[0206] 在一个实施方案中,hCD45R0的氨基酸序列包含SEQ ID NO:110或由其组成,对应于UniProt登录号P08575-4 (版本4,于2018年3月28日修改-校验和:D3CB364EF4243384)。

[0207]

SEQ ID NO: 110

MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATT
PSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNAS

[0208]

VSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITY
 RFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCR
 SEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKDYDLQNLKPYTKYVLSLH
 AYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHER
 YHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYN
 SKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHA
 DILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQKNRYVDILPYDYNRVEL
 SEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRC
 EEGNRNKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVT
 HIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLE
 GLEAENKVDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSELHPY
 LHNMKKRDPPEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPL
 KHELEMSKESEHDSDESSDDSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDF
 WQMIFQRKVKVIVMLTELKHGDQEICAQYWGEKGQTYGDIEVDLKDSDKSSTYTLRV
 FELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGKHHK
 STPLLIHCRDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFL
 YDVIASTYPAQNGQVKNNHVEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQA
 EGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS

[0209] 在一个实施方案中,至少一个表位是构象表位。在另一个实施方案中,至少一个表位是连续表位。

[0210] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段结合hCD45RC,平衡解离常数(K_d)为约 5×10^{-7} M或更低,优选约 2.5×10^{-7} M或更低,约 1×10^{-7} M或更低,约 7.5×10^{-8} M或更低,约 5×10^{-8} M或更低,约 1×10^{-8} M或更低。

[0211] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段结合hCD45RC,结合速率(K_{on})为约 $1 \times 10^4 M^{-1} sec^{-1}$ 或更高,优选约 $5 \times 10^4 M^{-1} sec^{-1}$ 或更高,约 $1 \times 10^5 M^{-1} sec^{-1}$ 或更高,约 $2.5 \times 10^5 M^{-1} sec^{-1}$ 或更高,约 $5 \times 10^5 M^{-1} sec^{-1}$ 或更高。

[0212] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段结合hCD45RC,解离速率(k_{off})为约 $5 \times 10^{-2} sec^{-1}$ 或更低,优选约 $4 \times 10^{-2} sec^{-1}$ 或更低,约 $3 \times 10^{-2} sec^{-1}$ 或更低,约 $2 \times 10^{-2} sec^{-1}$ 或更低,约 $1.5 \times 10^{-2} sec^{-1}$ 或更低。

[0213] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段以以下的至少一项、优选以以下的至少两项、更优选以以下的三项与hCD45RC结合:

[0214] -平衡解离常数(K_d)为约 5×10^{-7} M或更低,优选约 2.5×10^{-7} M或更低,约 1×10^{-7} M或更低,约 7.5×10^{-8} M或更低,约 5×10^{-8} M或更低,约 1×10^{-8} M或更低;

[0215] -结合速率(K_{on})为约 $1 \times 10^4 M^{-1} sec^{-1}$ 或更高,优选约 $5 \times 10^4 M^{-1} sec^{-1}$ 或更高,约 $1 \times 10^5 M^{-1} sec^{-1}$ 或更高,约 $2.5 \times 10^5 M^{-1} sec^{-1}$ 或更高,约 $5 \times 10^5 M^{-1} sec^{-1}$ 或更高;以及

[0216] -解离速率(k_{off})为约 $5 \times 10^{-2} sec^{-1}$ 或更低,优选约 $4 \times 10^{-2} sec^{-1}$ 或更低、约 3×10^{-2}

$^2\text{sec}^{-1}$ 或更低、约 $2\times 10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 或更低、约 $1.5\times 10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 或更低。

[0217] 用于测定抗体或其结合片段对其配体的亲和力(包括例如测定 K_d 、 K_{off} 和 K_{on})的方法是本领域公知的,并且包括但不限于表面等离子体共振(SPR)、荧光激活细胞分选(FACS)、酶联免疫吸附测定(ELISA)、AlphaLISA和KinExA。

[0218] 优选的方法是BIAcore[®],其依赖于SPR,使用固定化CD45RC来测定抗体或其结合片段的亲和力。实施这个方法的方式将在实施例部分中进一步阐述。

[0219] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段是多克隆抗体或其结合片段。

[0220] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段是单克隆抗体或其结合片段。

[0221] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段是选自包含以下或由其组成的组的分子:完整抗体、单链抗体、二聚体单链抗体、单结构域抗体、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)'₂、Fd、脱岩藻糖基化抗体、双特异性抗体、双抗体、三抗体和四抗体。

[0222] 如本文所用,术语“结合片段”是指本发明的抗体的一个部分或区域,其包含的氨基酸残基比完整抗体少。“结合片段”结合抗原和/或与其所来源的完整抗体竞争抗原结合(例如,特异性结合人CD45RC)。抗体结合片段涵盖但不限于单链抗体、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)'₂、Fd、脱岩藻糖基化抗体、双抗体(diabody)、三抗体(triabody)和四抗体(tetrabody)。

[0223] 如本文所用,“单链抗体”是指作为一级结构包含一个连续氨基酸残基的不间断序列或由其组成的蛋白的任意抗体或其片段,包括但不限于(1)单链Fv分子(scFv);(2)仅含有一个轻链可变结构域或含有包含轻链可变结构域的三个CDR而没有相关重链部分的片段的单链蛋白;和(3)仅含有一个重链可变区或含有包含重链可变区的三个CDR而没有相关轻链部分的片段的单链蛋白。

[0224] “单链Fv”,也缩写为“sFv”或“scFv”,是指包含连接成单个氨基酸链的 V_H 和 V_L 抗体结构域的抗体片段。优选地,scFv氨基酸序列进一步包含 V_H 和 V_L 结构域之间的肽接头,其使得scFv能够形成用于抗原结合所需的结构(Plückthun,1994.Antibodies from Escherichia coli.In Rosenberg&Moore(Eds.),The pharmacology of monoclonal antibodies.Handbook of Experimental Pharmacology,113:269-315.Springer:Berlin,Heidelberg)。

[0225] 如本文所用,“Fv”是指含有完整抗原识别和结合位点的最小抗体片段。这个片段由紧密的非共价结合的一个HCVR和一个LCVR的二聚体组成。从这两个结构域的折叠发出六个高变环(来自重链和轻链各三个环),其有助于抗原结合并赋予抗体抗原结合特异性。然而,即使是单个可变结构域(或仅包含对抗原特异的三个CDR的Fv的一半)也具有识别和结合抗原的能力,尽管亲和力低于整个结合位点。

[0226] 如本文所用,“双抗体(diabody)”是指通过以下而制备的小抗体片段,即在HCVR和LCVR之间用短接头(约5-10个残基)构建scFv片段,从而实现可变结构域的链间配对而不是链内配对,产生二价片段,即具有两个抗原结合位点的片段。双特异性双抗体是两个“交叉”scFv片段的异二聚体,其中两个抗体的HCVR和LCVR存在于不同的多肽链上。双抗体更充分地描述于专利EP0404097、专利申请W01993011161;和Holliger et al.,1993.Proc Natl Acad Sci USA.90(14):6444-8。

[0227] 抗体结合片段可以使用标准方法获得。例如,可以根据常规技术通过蛋白酶消化分离的抗体来产生Fab或F(ab')₂片段。

[0228] 还应当理解,可以使用已知方法修饰本发明的抗体或其结合片段。例如,为了减缓体内清除并获得更理想的药代动力学特征,可以用聚乙二醇(PEG)修饰抗体或其结合片段。用于将PEG与抗体或其结合片段偶联和位点特异性结合的方法描述于例如Leong et al., 2001.Cytokine.16(3):106-19;Delgado et al.,1996.BrJCancer.73(2):175-82。

[0229] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段是选自包含单特异性体(unibody)、结构域抗体(domain antibody)和纳米抗体(nanobody)或由其组成的组的分子。

[0230] 术语“单特异性体(unibody)”是本领域公知的,且是指缺少IgG4抗体的铰链区的抗体片段。铰链区的缺失产生基本上传统IgG4抗体大小的一半,并具有IgG4抗体的单价结合区而不是二价结合区的分子。

[0231] “域抗体”是本领域公知的,且是指抗体的最小功能结合单位,对应于抗体的重链或轻链的可变区。

[0232] “单结构域抗体(single-domain antibody)”在本领域中是公知的,且是指包含天然存在的重链抗体的独特结构和功能特性的抗体衍生的蛋白(Muyldermans,2013.Annu RevBiochem.82:775-97)。这些重链抗体可包含单个可变结构域(V_HH)-一个这样的示例是nanobody[®]-,或单个可变结构域(V_HH)和两个恒定域(C_H2和C_H3)-例如骆驼抗体(camelid antibody)-,或单个可变结构域(V_HH)和五个恒定域(C_H1、C_H2、C_H3、C_H4和C_H5)-例如鲨鱼抗体(shark antibody)。

[0233] 在一些实施方案中,本发明的抗体或其结合片段是选自包含以下或由其组成的组的模拟物:affibody、affilin、affitin、adnectin、atrimmer、evasin、DARPin、anticalin、avimer、fynomer、versabody和duocalin。

[0234] “affibody”是本领域公知的,且是指基于衍生自葡萄球菌蛋白A的IgG结合结构域之一的58个氨基酸残基蛋白结构域的亲和蛋白(Frejd&Kim,2017.Exp Mol Med.49(3):e306;Patent US5,831,012)。

[0235] “DARPin”(Designed Ankyrin Repeat Protein,经设计的锚蛋白重复蛋白)是本领域公知的,且是指为利用非抗体蛋白的结合能力而开发的抗体模拟物DRP(designated repeat protein,经设计的重复蛋白)技术(Binz et al.,2003.J Mol Biol.332(2):489-503;Plüchthun,2015.Annu Rev Pharmacol Toxicol.55:489-511)。

[0236] “Anticalin”是本领域公知的,且是指另一种抗体模拟物技术,其中结合特异性衍生自脂质运载蛋白(lipocalin)(Skerra,2008.FEBS J.275(11):2677-83)。Anticalin也可被设计为双靶向蛋白的形式,称为“Duocalin”(Schlehuber&Skerra,2001.Biol Chem.382(9):1335-42)。

[0237] “avimer”是本领域公知的,且是指另一种抗体模拟物技术(Silverman et al., 2005.Nat Biotechnol.23(12):1556-61)。

[0238] “versabody”是本领域公知的,且是指另一种抗体模拟物技术(专利申请US20070191272)。它们是具有>15%的半胱氨酸的3-5kDa的小蛋白,其形成高二硫键密度的骨架,取代了典型蛋白具有的疏水核心。用少量的二硫化物替换大量的疏水氨基酸(包括

疏水核心),会导致蛋白更小、更亲水(较少的聚集和非特异性结合)、对蛋白酶和热的抗性更强并且具有较低密度的T细胞表位,因为最有助于MHC呈递的残基是疏水的。众所周知,所有这四个特性都会影响免疫原性,并且预计它们一起会导致免疫原性大大降低。

[0239] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段还涵盖多特异性抗体或其结合片段,即对多于一种(例如至少两种)不同抗原具有免疫特异性,所述抗原的其中一种是本发明的hCD45RC。

[0240] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段还涵盖抗体或其结合片段的聚合物,即多于一种(例如至少两种)相同或不同的抗体或其结合片段直接或间接地共价连接在一起。

[0241] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段是包含进一步与治疗剂结合的所述抗体或其结合片段的免疫结合物(immunoconjugate)。

[0242] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段是包含进一步与显像剂结合的所述抗体或其结合片段的结合物。所述结合物可用于例如成像应用。

[0243] 在下文中,且除非另有明确说明,否则CDR编号和定义根据Kabat/Chothia定义。

[0244] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含重链可变区(本文中缩写为HCVR或V_H),其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个互补决定区(CDR):

[0245] V_H-CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);

[0246] V_H-CDR2:X₁-IF-X₂-GG-X₃-Y-X₄-N-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-G (SEQ ID NO:2);和

[0247] V_H-CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3),

[0248] 并且:

[0249] X₁选自Asp (D)、Ile (I) 和Arg (R);

[0250] X₂选自Pro (P) 和Ser (S);

[0251] X₃选自Asp (D)、Ser (S) 和Gly (G);

[0252] X₄选自Ala (A) 和Thr (T);

[0253] X₅选自Ser (S) 和Tyr (Y);

[0254] X₆选自Asn (N)、Ala (A) 和Ser (S);

[0255] X₇选自Glu (E)、Asp (D)、Pro (P) 和Gln (Q);

[0256] X₈选自Lys (K) 和Ser (S);

[0257] X₉选自Phe (F) 和Val (V);且

[0258] X₁₀选自Lys (K) 和Gln (Q)。

[0259] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:

[0260] V_H-CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);

[0261] V_H-CDR2:X₁-IF-X₂-GG-X₃-Y-X₄-N-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-G (SEQ ID NO:2);和

[0262] V_H-CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3),

[0263] 和:DIFPGGDYANSNEKFKG

[0264] X₁选自Asp (D)、Ile (I) 和Arg (R);

[0265] X₂选自Pro (P) 和Ser (S);

[0266] X₃选自Asp (D)、Ser (S) 和Gly (G);

[0267] X₄选自Ala (A) 和Thr (T);

- [0268] X_5 选自Ser(S)和Tyr(Y) ;
- [0269] X_6 选自Asn(N)、Ala(A)和Ser(S) ;
- [0270] X_7 选自Glu(E)、Asp(D)、Pro(P)和Gln(Q) ;
- [0271] X_8 选自Lys(K)和Ser(S) ;
- [0272] X_9 选自Phe(F)和Val(V) ;且
- [0273] X_{10} 选自Lys(K)和Gln(Q) 。
- [0274] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0275] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0276] V_H -CDR2:DIFPGGDYANSNEKFKG (SEQ ID NO:4) ;和
- [0277] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0278] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:
- [0279] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0280] V_H -CDR2:DIFPGGDYANSNEKFKG (SEQ ID NO:4) ;和
- [0281] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0282] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0283] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0284] V_H -CDR2:DIFPGGDYANSNEKVKG (SEQ ID NO:5) ;和
- [0285] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0286] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:
- [0287] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0288] V_H -CDR2:DIFPGGDYANSNEKVKG (SEQ ID NO:5) ;和
- [0289] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0290] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0291] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0292] V_H -CDR2:DIFPGGGYTNYAEKFQG (SEQ ID NO:6) ;和
- [0293] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0294] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:
- [0295] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0296] V_H -CDR2:DIFPGGGYTNYAEKFQG (SEQ ID NO:6) ;和
- [0297] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0298] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0299] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0300] V_H -CDR2:DIFPGGSYTNYSESFQG (SEQ ID NO:7) ;和
- [0301] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0302] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:

- [0303] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0304] V_H -CDR2:DIFPGGSYTNYESFQG (SEQ ID NO:7) ;和
- [0305] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0306] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0307] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0308] V_H -CDR2:DIFPGGSYTNADSVKG (SEQ ID NO:8) ;和
- [0309] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0310] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:
- [0311] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0312] V_H -CDR2:DIFPGGSYTNADSVKG (SEQ ID NO:8) ;和
- [0313] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0314] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0315] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0316] V_H -CDR2:RIFPGGGYTNIAQKFQG (SEQ ID NO:9) ;和
- [0317] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0318] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:
- [0319] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0320] V_H -CDR2:RIFPGGGYTNIAQKFQG (SEQ ID NO:9) ;和
- [0321] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0322] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0323] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0324] V_H -CDR2:IIIFPGGSYTNYSFQG (SEQ ID NO:10) ;和
- [0325] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0326] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:
- [0327] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0328] V_H -CDR2:IIIFPGGSYTNYSFQG (SEQ ID NO:10) ;和
- [0329] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0330] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0331] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0332] V_H -CDR2:DIFSGGSYTNADSVKG (SEQ ID NO:11) ;和
- [0333] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。
- [0334] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:
- [0335] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0336] V_H -CDR2:DIFSGGSYTNADSVKG (SEQ ID NO:11) ;和
- [0337] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) 。

[0338] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:

[0339] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);

[0340] V_H -CDR2:DIFPGGDYTNIAEKFG (SEQ ID NO:100);和

[0341] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3)。

[0342] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:

[0343] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);

[0344] V_H -CDR2:DIFPGGDYTNIAEKFG (SEQ ID NO:100);和

[0345] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3)。

[0346] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:

[0347] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);

[0348] V_H -CDR2:DIFPGGYANYAEKFG (SEQ ID NO:116);和

[0349] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3)。

[0350] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:

[0351] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);

[0352] V_H -CDR2:DIFPGGYANYAEKFG (SEQ ID NO:116);和

[0353] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3)。

[0354] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:

[0355] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);

[0356] V_H -CDR2:DIFPGGYTNIAEKFKG (SEQ ID NO:117);和

[0357] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3)。

[0358] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:

[0359] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);

[0360] V_H -CDR2:DIFPGGYTNIAEKFKG (SEQ ID NO:117);和

[0361] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3)。

[0362] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:

[0363] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);

[0364] V_H -CDR2:DIFPGGYTNYNEKFG (SEQ ID NO:118);和

[0365] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3)。

[0366] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下三个CDR:

[0367] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);

[0368] V_H -CDR2:DIFPGGYTNYNEKFG (SEQ ID NO:118);和

[0369] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3)。

[0370] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:

[0371] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);

- [0372] V_H -CDR2:DIFPGGGYTNSAEKFQG (SEQ ID NO:119); 和
- [0373] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3)。
- [0374] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含HCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0375] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);
- [0376] V_H -CDR2:DIFPGGGYTNSAEKFQG (SEQ ID NO:119); 和
- [0377] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3)。
- [0378] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含轻链可变区 (本文中缩写为LCVR或 V_L), 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个互补决定区 (CDR):
- [0379] V_L -CDR1: X_{11} -ASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:12);
- [0380] V_L -CDR2: X_{13} -TSN- X_{14} - X_{15} - X_{16} (SEQ ID NO:13); 和
- [0381] V_L -CDR3: X_{17} -QRSSYPLTF (SEQ ID NO:14), 其中:
- [0382] X_{11} 选自Ser (S) 和Arg (R);
- [0383] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);
- [0384] X_{13} 选自Asn (N) 和Ala (A); 或 X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸;
- [0385] X_{14} 选自Leu (L)、Ser (S) 和Arg (R);
- [0386] X_{15} 选自Pro (P)、Ala (A) 和Gln (Q);
- [0387] X_{16} 选自Ser (S) 和Thr (T); 以及
- [0388] X_{17} 选自Gln (Q) 和His (H)。
- [0389] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0390] V_L -CDR1: X_{11} -ASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:12);
- [0391] V_L -CDR2: X_{13} -TSN- X_{14} - X_{15} - X_{16} (SEQ ID NO:13); 和
- [0392] V_L -CDR3: X_{17} -QRSSYPLTF (SEQ ID NO:14), 和:
- [0393] X_{11} 选自Ser (S) 和Arg (R);
- [0394] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);
- [0395] X_{13} 选自Asn (N) 和Ala (A); 或 X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸;
- [0396] X_{14} 选自Leu (L)、Ser (S) 和Arg (R);
- [0397] X_{15} 选自Pro (P)、Ala (A) 和Gln (Q);
- [0398] X_{16} 选自Ser (S) 和Thr (T); 以及
- [0399] X_{17} 选自Gln (Q) 和His (H)。
- [0400] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个互补决定区 (CDR):
- [0401] V_L -CDR1: X_{11} -ASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:12);
- [0402] V_L -CDR2: X_{13} -TSN- X_{14} - X_{15} - X_{16} (SEQ ID NO:13); 和
- [0403] V_L -CDR3: X_{17} -QRSSYPLTF (SEQ ID NO:14), 其中:
- [0404] X_{11} 是Ser (S);
- [0405] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);
- [0406] X_{13} 是Asn (N); 或 X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸;
- [0407] X_{14} 是Leu (L);
- [0408] X_{15} 是Pro (P);

- [0409] X_{16} 是Ser (S) ; 且
- [0410] X_{17} 是Gln (Q) 。
- [0411] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0412] V_L -CDR1: X_{11} -ASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:12) ;
- [0413] V_L -CDR2: X_{13} -TSN- X_{14} - X_{15} - X_{16} (SEQ ID NO:13) ; 和
- [0414] V_L -CDR3: X_{17} -QRSSYPLTF (SEQ ID NO:14) , 其中:
- [0415] X_{11} 是Ser (S) ;
- [0416] X_{12} 不存在或选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) ;
- [0417] X_{13} 是Asn (N) ; 或 X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸;
- [0418] X_{14} 是Leu (L) ;
- [0419] X_{15} 是Pro (P) ;
- [0420] X_{16} 是Ser (S) ; 以及
- [0421] X_{17} 是Gln (Q) 。
- [0422] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个CDR:
- [0423] V_L -CDR1:SASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:15) ;
- [0424] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16) ; 和
- [0425] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0426] X_{12} 不存在或选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0427] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0428] V_L -CDR1:SASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:15) ;
- [0429] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16) ; 和
- [0430] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0431] X_{12} 不存在或选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0432] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个CDR:
- [0433] V_L -CDR1:SASSSVSYM (SEQ ID NO:15) ;
- [0434] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16) ; 和
- [0435] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) 。
- [0436] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0437] V_L -CDR1:SASSSVSYM (SEQ ID NO:15) ;
- [0438] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16) ; 和
- [0439] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) 。
- [0440] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个CDR:
- [0441] V_L -CDR1:SASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:15) ;
- [0442] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16) ; 和
- [0443] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0444] X_{12} 选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。

- [0445] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0446] V_L -CDR1:SASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:15);
- [0447] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16); 和
- [0448] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0449] X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0450] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0451] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0452] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16); 和
- [0453] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0454] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0455] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0456] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0457] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16); 和
- [0458] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0459] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0460] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0461] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18);
- [0462] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16); 和
- [0463] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17)。
- [0464] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0465] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18);
- [0466] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16); 和
- [0467] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17)。
- [0468] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0469] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0470] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16); 和
- [0471] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0472] X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0473] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0474] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0475] V_L -CDR2:NTSNLPS (SEQ ID NO:16); 和
- [0476] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0477] X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0478] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0479] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);

- [0480] V_L -CDR2:NTSNSPS (SEQ ID NO:19) ; 和
- [0481] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0482] X_{12} 不存在或选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0483] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0484] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0485] V_L -CDR2:NTSNSPS (SEQ ID NO:19) ; 和
- [0486] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0487] X_{12} 不存在或选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0488] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个CDR:
- [0489] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0490] V_L -CDR2:NTSNSPS (SEQ ID NO:19) ; 和
- [0491] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) 。
- [0492] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0493] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0494] V_L -CDR2:NTSNSPS (SEQ ID NO:19) ; 和
- [0495] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) 。
- [0496] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个CDR:
- [0497] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0498] V_L -CDR2:NTSNSPS (SEQ ID NO:19) ; 和
- [0499] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0500] X_{12} 选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0501] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0502] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0503] V_L -CDR2:NTSNSPS (SEQ ID NO:19) ; 和
- [0504] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0505] X_{12} 选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0506] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个CDR:
- [0507] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0508] V_L -CDR2:ATSNLQS (SEQ ID NO:20) ; 和
- [0509] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0510] X_{12} 不存在或选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0511] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0512] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0513] V_L -CDR2:ATSNLQS (SEQ ID NO:20) ; 和
- [0514] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0515] X_{12} 不存在或选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。

[0516] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:

[0517] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18);

[0518] V_L -CDR2:ATSNLQS (SEQ ID NO:20); 和

[0519] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17)。

[0520] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:

[0521] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18);

[0522] V_L -CDR2:ATSNLQS (SEQ ID NO:20); 和

[0523] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17)。

[0524] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:

[0525] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);

[0526] V_L -CDR2:ATSNLQS (SEQ ID NO:20); 和

[0527] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:

[0528] X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

[0529] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:

[0530] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);

[0531] V_L -CDR2:ATSNLQS (SEQ ID NO:20); 和

[0532] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:

[0533] X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

[0534] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:

[0535] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);

[0536] V_L -CDR2:NTSNPS (SEQ ID NO:19); 和

[0537] V_L -CDR3:HQRSSYPLTF (SEQ ID NO:21), 其中:

[0538] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

[0539] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:

[0540] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);

[0541] V_L -CDR2:NTSNPS (SEQ ID NO:19); 和

[0542] V_L -CDR3:HQRSSYPLTF (SEQ ID NO:21), 其中:

[0543] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

[0544] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:

[0545] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18);

[0546] V_L -CDR2:NTSNPS (SEQ ID NO:19); 和

[0547] V_L -CDR3:HQRSSYPLTF (SEQ ID NO:21)。

[0548] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:

[0549] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18);

[0550] V_L -CDR2:NTSNPS (SEQ ID NO:19); 和

- [0551] V_L -CDR3:HQRSSYPLTF (SEQ ID NO:21)。
- [0552] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0553] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0554] V_L -CDR2:NTSNPS (SEQ ID NO:19); 和
- [0555] V_L -CDR3:HQRSSYPLTF (SEQ ID NO:21), 其中:
- [0556] X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0557] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0558] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0559] V_L -CDR2:NTSNPS (SEQ ID NO:19); 和
- [0560] V_L -CDR3:HQRSSYPLTF (SEQ ID NO:21), 其中:
- [0561] X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0562] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0563] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0564] V_L -CDR2:NTSNRAT (SEQ ID NO:22); 和
- [0565] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0566] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0567] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0568] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0569] V_L -CDR2:NTSNRAT (SEQ ID NO:22); 和
- [0570] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0571] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0572] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0573] V_L -CDR1:RASSSVSYM (SEQ ID NO:18);
- [0574] V_L -CDR2:NTSNRAT (SEQ ID NO:22); 和
- [0575] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17)。
- [0576] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0577] V_L -CDR1:RASSSVSYM (SEQ ID NO:18);
- [0578] V_L -CDR2:NTSNRAT (SEQ ID NO:22); 和
- [0579] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17)。
- [0580] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0581] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0582] V_L -CDR2:NTSNRAT (SEQ ID NO:22); 和
- [0583] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0584] X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0585] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:

- [0586] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0587] V_L -CDR2:NTSNRAT (SEQ ID NO:22) ; 和
- [0588] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0589] X_{12} 选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0590] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个CDR:
- [0591] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0592] V_L -CDR2:ATSNLPS (SEQ ID NO:111) ; 和
- [0593] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0594] X_{12} 不存在或选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0595] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0596] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0597] V_L -CDR2:ATSNLPS (SEQ ID NO:111) ; 和
- [0598] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0599] X_{12} 不存在或选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0600] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个CDR:
- [0601] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0602] V_L -CDR2:ATSNLPS (SEQ ID NO:111) ; 和
- [0603] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) 。
- [0604] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0605] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0606] V_L -CDR2:ATSNLPS (SEQ ID NO:111) ; 和
- [0607] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) 。
- [0608] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个CDR:
- [0609] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0610] V_L -CDR2:ATSNLPS (SEQ ID NO:111) ; 和
- [0611] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0612] X_{12} 选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0613] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下三个CDR:
- [0614] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18) ;
- [0615] V_L -CDR2:ATSNLPS (SEQ ID NO:111) ; 和
- [0616] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17) , 其中:
- [0617] X_{12} 选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) 。
- [0618] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选以下三个CDR:
- [0619] V_L -CDR1:SASSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:15) ;
- [0620] V_L -CDR2:NTANLPS (SEQ ID NO:120) ; 和

- [0621] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0622] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0623] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0624] V_L -CDR1:SASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:15);
- [0625] V_L -CDR2:NTANLPS (SEQ ID NO:120); 和
- [0626] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0627] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0628] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0629] V_L -CDR1:SASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:15);
- [0630] V_L -CDR2:NTANLPS (SEQ ID NO:120); 和
- [0631] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17)。
- [0632] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0633] V_L -CDR1:SASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:15);
- [0634] V_L -CDR2:NTANLPS (SEQ ID NO:120); 和
- [0635] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17)。
- [0636] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0637] V_L -CDR1:SASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:15);
- [0638] V_L -CDR2:NTANLPS (SEQ ID NO:120); 和
- [0639] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0640] X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0641] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0642] V_L -CDR1:SASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:15);
- [0643] V_L -CDR2:NTANLPS (SEQ ID NO:120); 和
- [0644] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0645] X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [0646] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0647] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0648] V_L -CDR2: X_{13} -TSNLPS (SEQ ID NO:127); 和
- [0649] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0650] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G), 且
- [0651] X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸。
- [0652] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0653] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0654] V_L -CDR2: X_{13} -TSNLPS (SEQ ID NO:127); 和
- [0655] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17), 其中:
- [0656] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G), 且

- [0657] X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸。
- [0658] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0659] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18);
- [0660] V_L -CDR2: X_{13} -TSNLPS (SEQ ID NO:127);和
- [0661] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17)。
- [0662] 其中:
- [0663] X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸。
- [0664] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0665] V_L -CDR1:RASSSVSYMH (SEQ ID NO:18);
- [0666] V_L -CDR2: X_{13} -TSNLPS (SEQ ID NO:127);和
- [0667] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17)。
- [0668] 其中:
- [0669] X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸。
- [0670] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0671] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0672] V_L -CDR2: X_{13} -TSNLPS (SEQ ID NO:127);和
- [0673] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17),其中:
- [0674] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G),且
- [0675] X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸。
- [0676] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0677] V_L -CDR1:RASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:18);
- [0678] V_L -CDR2: X_{13} -TSNLPS (SEQ ID NO:127);和
- [0679] V_L -CDR3:QQRSSYPLTF (SEQ ID NO:17),其中:
- [0680] X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G),且
- [0681] X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸。
- [0682] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:
- [0683] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0684] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1);
- [0685] V_H -CDR2: X_1 -IF- X_2 -GG- X_3 -Y- X_4 -N- X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} -G (SEQ ID NO:2);和
- [0686] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3);和
- [0687] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [0688] V_L -CDR1: X_{11} -ASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:12);
- [0689] V_L -CDR2: X_{13} -TSN- X_{14} - X_{15} - X_{16} (SEQ ID NO:13);和
- [0690] V_L -CDR3: X_{17} -QRSSYPLTF (SEQ ID NO:14),其中:
- [0691] X_1 选自Asp (D)、Ile (I) 和Arg (R);
- [0692] X_2 选自Pro (P) 和Ser (S);
- [0693] X_3 选自Asp (D)、Ser (S) 和Gly (G);

- [0694] X_4 选自Ala (A) 和Thr (T) ;
- [0695] X_5 选自Ser (S) 和Tyr (Y) ;
- [0696] X_6 选自Asn (N) 、Ala (A) 和Ser (S) ;
- [0697] X_7 选自Glu (E) 、Asp (D) 、Pro (P) 和Gln (Q) ;
- [0698] X_8 选自Lys (K) 和Ser (S) ;
- [0699] X_9 选自Phe (F) 和Val (V) ;
- [0700] X_{10} 选自Lys (K) 和Gln (Q) ;
- [0701] X_{11} 选自Ser (S) 和Arg (R) ;
- [0702] X_{12} 不存在或选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) ;
- [0703] X_{13} 选自Asn (N) 和Ala (A) ;或 X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸;
- [0704] X_{14} 选自Leu (L) 、Ser (S) 和Arg (R) ;
- [0705] X_{15} 选自Pro (P) 、Ala (A) 和Gln (Q) ;
- [0706] X_{16} 选自Ser (S) 和Thr (T) ;且
- [0707] X_{17} 选自Gln (Q) 和His (H) 。
- [0708] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:
- [0709] -HCVR,其包含以下三个CDR:
- [0710] V_H -CDR1:NYIIG (SEQ ID NO:1) ;
- [0711] V_H -CDR2: X_1 -IF- X_2 -GG- X_3 -Y- X_4 -N- X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} -G (SEQ ID NO:2) ;和
- [0712] V_H -CDR3:RNDFY (SEQ ID NO:3) ;和
- [0713] -LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0714] V_L -CDR1: X_{11} -ASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:12) ;
- [0715] V_L -CDR2: X_{13} -TSN- X_{14} - X_{15} - X_{16} (SEQ ID NO:13) ;和
- [0716] V_L -CDR3: X_{17} -QRSSYPLTF (SEQ ID NO:14) ,其中:
- [0717] X_1 选自Asp (D) 、Ile (I) 和Arg (R) ;
- [0718] X_2 选自Pro (P) 和Ser (S) ;
- [0719] X_3 选自Asp (D) 、Ser (S) 和Gly (G) ;
- [0720] X_4 选自Ala (A) 和Thr (T) ;
- [0721] X_5 选自Ser (S) 和Tyr (Y) ;
- [0722] X_6 选自Asn (N) 、Ala (A) 和Ser (S) ;
- [0723] X_7 选自Glu (E) 、Asp (D) 、Pro (P) 和Gln (Q) ;
- [0724] X_8 选自Lys (K) 和Ser (S) ;
- [0725] X_9 选自Phe (F) 和Val (V) ;
- [0726] X_{10} 选自Lys (K) 和Gln (Q) ;
- [0727] X_{11} 选自Ser (S) 和Arg (R) ;
- [0728] X_{12} 不存在或选自Asn (N) 、Ser (S) 和Gly (G) ;
- [0729] X_{13} 选自Asn (N) 和Ala (A) ;或 X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸;
- [0730] X_{14} 选自Leu (L) 、Ser (S) 和Arg (R) ;
- [0731] X_{15} 选自Pro (P) 、Ala (A) 和Gln (Q) ;
- [0732] X_{16} 选自Ser (S) 和Thr (T) ;且

[0733] X_{17} 选自Gln(Q)和His(H)。

[0734] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合如表2中定义。

[0735] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合如表2中定义。

[0736] 表2:HCVR的CDR和LCVR的CDR的优选组合。CDR由其SEQ ID NO定义(其中,在适用的情况下, X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G);且 X_{13} 是除Ala(A)或Asn(N)以外的任意氨基酸)。

[0737]

CDR 组合编号	V _H -CDR1	V _H -CDR2	V _H -CDR3	V _L -CDR1	V _L -CDR2	V _L -CDR3
#1	1	4	3	15	16	17
#2	1	4	3	18	16	17
#3	1	4	3	18	19	17
#4	1	4	3	18	20	17
#5	1	4	3	18	19	21
#6	1	4	3	18	22	17
#7	1	5	3	15	16	17
#8	1	5	3	18	16	17
#9	1	5	3	18	19	17
#10	1	5	3	18	20	17
#11	1	5	3	18	19	21
#12	1	5	3	18	22	17
#13	1	6	3	15	16	17
#14	1	6	3	18	16	17
#15	1	6	3	18	19	17
#16	1	6	3	18	20	17
#17	1	6	3	18	19	21
#18	1	6	3	18	22	17
#19	1	7	3	15	16	17
#20	1	7	3	18	16	17
#21	1	7	3	18	19	17
#22	1	7	3	18	20	17
#23	1	7	3	18	19	21
#24	1	7	3	18	22	17
#25	1	8	3	15	16	17
#26	1	8	3	18	16	17
#27	1	8	3	18	19	17
#28	1	8	3	18	20	17
#29	1	8	3	18	19	21
#30	1	8	3	18	22	17
#31	1	9	3	15	16	17

[0738]

#32	1	9	3	18	16	17
#33	1	9	3	18	19	17
#34	1	9	3	18	20	17
#35	1	9	3	18	19	21
#36	1	9	3	18	22	17
#37	1	10	3	15	16	17
#38	1	10	3	18	16	17
#39	1	10	3	18	19	17
#40	1	10	3	18	20	17
#41	1	10	3	18	19	21
#42	1	10	3	18	22	17
#43	1	11	3	15	16	17
#44	1	11	3	18	16	17
#45	1	11	3	18	19	17
#46	1	11	3	18	20	17
#47	1	11	3	18	19	21
#48	1	11	3	18	22	17
#49	1	100	3	15	16	17
#50	1	100	3	18	16	17
#51	1	100	3	18	19	17
#52	1	100	3	18	20	17
#53	1	100	3	18	19	21
#54	1	100	3	18	22	17
#55	1	4	3	18	111	17
#56	1	5	3	18	111	17
#57	1	6	3	18	111	17
#58	1	7	3	18	111	17
#59	1	8	3	18	111	17
#60	1	9	3	18	111	17
#61	1	10	3	18	111	17
#62	1	11	3	18	111	17
#63	1	100	3	18	111	17
#64	1	116	3	15	16	17
#65	1	116	3	18	16	17
#66	1	116	3	18	19	17
#67	1	116	3	18	20	17
#68	1	116	3	18	19	21

[0739]

#69	1	116	3	18	22	17
#70	1	116	3	18	111	17
#71	1	117	3	15	16	17
#72	1	117	3	18	16	17
#73	1	117	3	18	19	17
#74	1	117	3	18	20	17
#75	1	117	3	18	19	21
#76	1	117	3	18	22	17
#77	1	117	3	18	111	17
#78	1	118	3	15	16	17
#79	1	118	3	18	16	17
#80	1	118	3	18	19	17
#81	1	118	3	18	20	17
#82	1	118	3	18	19	21
#83	1	118	3	18	22	17
#84	1	118	3	18	111	17
#85	1	119	3	15	16	17
#86	1	119	3	18	16	17
#87	1	119	3	18	19	17
#88	1	119	3	18	20	17
#89	1	119	3	18	19	21
#90	1	119	3	18	22	17
#91	1	119	3	18	111	17
#92	1	4	3	15	120	17
#93	1	5	3	15	120	17
#94	1	6	3	15	120	17
#95	1	7	3	15	120	17
#96	1	8	3	15	120	17
#97	1	9	3	15	120	17
#98	1	10	3	15	120	17
#99	1	11	3	15	120	17
#100	1	100	3	15	120	17
#101	1	116	3	15	120	17
#102	1	117	3	15	120	17
#103	1	118	3	15	120	17
#104	1	119	3	15	120	17
#105	1	4	3	15	127	17

[0740]

#106	1	5	3	15	127	17
#107	1	6	3	15	127	17
#108	1	7	3	15	127	17
#109	1	8	3	15	127	17
#110	1	9	3	15	127	17
#111	1	10	3	15	127	17
#112	1	11	3	15	127	17
#113	1	100	3	15	127	17
#114	1	116	3	15	127	17
#115	1	117	3	15	127	17
#116	1	118	3	15	127	17
#117	1	119	3	15	127	17

[0741] 在一个实施方案中,上文所定义的 V_H -CDR1、 V_H -CDR2、 V_H -CDR3、 V_L -CDR1、 V_L -CDR2和/或 V_L -CDR3中的任意一个均可以表征为具有1个、2个、3个、4个、5个或更多个氨基酸被不同的氨基酸取代。

[0742] 在一个实施方案中,如上文所定义的 V_H -CDR1、 V_H -CDR2、 V_H -CDR3、 V_L -CDR1、 V_L -CDR2和/或 V_L -CDR3中的任意一个均可以表征为具有与上文所定义的特定CDR或CDR组有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的氨基酸序列。

[0743] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合选自表2中定义的组合#1、#2、#7、#14、#20、#26、#49、#50、#63、#65、#72、#79、#86和#92。

[0744] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合选自表2中定义的组合#1、#2、#7、#14、#20、#26、#49、#50、#63、#65、#72、#79、#86和#92。

[0745] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:

[0746] -HCVR,其包含以下三个CDR:

[0747] 序列SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;

[0748] 选自包含以下序列或由其组成的组的 V_H -CDR2:SEQ ID NO:4、5、6、7、8、100、116、117、118和119;和

[0749] 序列SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和

[0750] -LCVR,其包含以下三个CDR:

[0751] 选自包含序列SEQ ID NO:15和18或由其组成的组的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在;

[0752] 选自包含序列SEQ ID NO:16、111和120或由其组成的组的 V_L -CDR2;和

[0753] 序列SEQ ID NO:17的 V_L -CDR3。

[0754] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:

[0755] -HCVR,其包含以下三个CDR:

[0756] 序列SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;

[0757] 选自包含序列SEQ ID NO:4和5或由其组成的组的 V_H -CDR2;和

- [0758] 序列SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
- [0759] -LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0760] 序列SEQ ID NO:15的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在;
- [0761] 序列SEQ ID NO:16的 V_L -CDR2;和
- [0762] 序列SEQ ID NO:17的 V_L -CDR3。
- [0763] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:
- [0764] -HCVR,其包含以下三个CDR:
- [0765] 序列SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;
- [0766] 选自包含序列SEQ ID NO:4、5、6和100或由其组成的组的 V_H -CDR2;和
- [0767] 序列SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
- [0768] -LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0769] 选自包含序列SEQ ID NO:15和18或由其组成的组的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在;
- [0770] 序列SEQ ID NO:16的 V_L -CDR2;和
- [0771] 序列SEQ ID NO:17的 V_L -CDR3。
- [0772] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:
- [0773] -HCVR,其包含以下三个CDR:
- [0774] 序列SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;
- [0775] 选自包含序列SEQ ID NO:4、6和100或由其组成的组的 V_H -CDR2;和
- [0776] 序列SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
- [0777] -LCVR,其包含以下三个CDR:
- [0778] 选自包含序列SEQ ID NO:15和18或由其组成的组的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在;
- [0779] 序列SEQ ID NO:16的 V_L -CDR2;和
- [0780] 序列SEQ ID NO:17的 V_L -CDR3。
- [0781] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#1。
- [0782] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#1。
- [0783] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、4和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:15、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:15中的 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在。
- [0784] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#2。
- [0785] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#2。

[0786] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、4和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:18、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:18中的 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在。

[0787] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#7。

[0788] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#7。

[0789] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、5和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:15、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:15中的 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在。

[0790] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#14。

[0791] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#14。

[0792] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、6和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:18、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:18中的 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在。

[0793] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#20。

[0794] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#20。

[0795] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、7和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:18、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:18中的 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在。

[0796] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#26。

[0797] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#26。

[0798] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、8和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:18、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:18中的 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在。

[0799] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#49。

[0800] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三

个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#49。

[0801] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、100和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:15、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:15中的 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在。

[0802] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#50。

[0803] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#50。

[0804] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、100和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:18、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:18中的 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在。

[0805] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#63。

[0806] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#63。

[0807] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、100和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:18、111和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:18中的 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在。

[0808] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#65。

[0809] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#65。

[0810] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、116和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:18、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:18中的 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在。

[0811] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#72。

[0812] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#72。

[0813] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、117和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:18、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:18中的 X_{12} 不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选 X_{12} 不存在。

[0814] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#79。

[0815] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#79。

[0816] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、118和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:18、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:18中的X₁₂不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选X₁₂不存在。

[0817] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#86。

[0818] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#86。

[0819] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、119和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:18、16和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:18中的X₁₂不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选X₁₂不存在。

[0820] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合是表2中定义的组合#92。

[0821] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含(i)三个HCVR的CDR和(ii)三个LCVR的CDR的组合,所述组合是表2中定义的组合#92。

[0822] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)如SEQ ID NO:1、4和3所示的三个HCVR的CDR;(ii)如SEQ ID NO:15、120和17所示的三个LCVR的CDR;其中SEQ ID NO:15中的X₁₂不存在或选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),优选X₁₂不存在。

[0823] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个框架区(FR):

[0824] V_H-FR1:QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFT (SEQ ID NO:25);

[0825] V_H-FR2:WVKQRPGHGLEWIG (SEQ ID NO:26);

[0826] V_H-FR3:KATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCVR (SEQ ID NO:27);

[0827] V_H-FR4:WGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO:28)。

[0828] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下四个FR:

[0829] V_H-FR1:QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFT (SEQ ID NO:25);

[0830] V_H-FR2:WVKQRPGHGLEWIG (SEQ ID NO:26);

[0831] V_H-FR3:KATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCVR (SEQ ID NO:27);

[0832] V_H-FR4:WGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO:28)。

[0833] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:

[0834] V_H-FR1:QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO:29);

[0835] V_H-FR2:WVRQAPGQGLEWIG (SEQ ID NO:30);

[0836] V_H-FR3:RVTLTADTSISTAYMELSRRLSDDTVVYYCVR (SEQ ID NO:31);

[0837] V_H-FR4:WGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:32)。

[0838] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下四个FR:

[0839] V_H -FR1: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO:29);

[0840] V_H -FR2: WVRQAPGQGLEWIG (SEQ ID NO:30);

[0841] V_H -FR3: RVTLTADTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCVR (SEQ ID NO:31);

[0842] V_H -FR4: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:32)。

[0843] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:

[0844] V_H -FR1: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFT (SEQ ID NO:33);

[0845] V_H -FR2: WVRQMPGKGLEWIG (SEQ ID NO:34);

[0846] V_H -FR3: QVTLSADKSISTAYLQLSSLKASDTAMYYCVR (SEQ ID NO:35);

[0847] V_H -FR4: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:32)。

[0848] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下四个FR:

[0849] V_H -FR1: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFT (SEQ ID NO:33);

[0850] V_H -FR2: WVRQMPGKGLEWIG (SEQ ID NO:34);

[0851] V_H -FR3: QVTLSADKSISTAYLQLSSLKASDTAMYYCVR (SEQ ID NO:35);

[0852] V_H -FR4: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:32)。

[0853] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:

[0854] V_H -FR1: QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFT (SEQ ID NO:36);

[0855] V_H -FR2: WIRQAPGKGLEWIG (SEQ ID NO:37);

[0856] V_H -FR3: RFTLSADTAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCVR (SEQ ID NO:38);

[0857] V_H -FR4: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:32)。

[0858] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下四个FR:

[0859] V_H -FR1: QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFT (SEQ ID NO:36);

[0860] V_H -FR2: WIRQAPGKGLEWIG (SEQ ID NO:37);

[0861] V_H -FR3: RFTLSADTAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCVR (SEQ ID NO:38);

[0862] V_H -FR4: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:32)。

[0863] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:

[0864] V_H -FR1: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFT (SEQ ID NO:39);

[0865] V_H -FR2: WVRQMPGKGLEWIG (SEQ ID NO:34);

[0866] V_H -FR3: QVTLSADKSISTAYLQLSSLKASDTAMYYCVR (SEQ ID NO:35);

[0867] V_H -FR4: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:32)。

[0868] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下四个FR:

[0869] V_H -FR1: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFT (SEQ ID NO:39);

[0870] V_H -FR2: WVRQMPGKGLEWIG (SEQ ID NO:34);

[0871] V_H -FR3: QVTLSADKSISTAYLQLSSLKASDTAMYYCVR (SEQ ID NO:35);

[0872] V_H -FR4: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:32)。

[0873] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:

- [0874] V_H -FR1: QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO:40);
- [0875] V_H -FR2: WIRQAPGKGLEWIG (SEQ ID NO:37);
- [0876] V_H -FR3: RFTLSADTAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR (SEQ ID NO:41);
- [0877] V_H -FR4: WGQGTLTVTVSS (SEQ ID NO:32)。
- [0878] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下四个FR:
- [0879] V_H -FR1: QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO:40);
- [0880] V_H -FR2: WIRQAPGKGLEWIG (SEQ ID NO:37);
- [0881] V_H -FR3: RFTLSADTAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR (SEQ ID NO:41);
- [0882] V_H -FR4: WGQGTLTVTVSS (SEQ ID NO:32)。
- [0883] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:
- [0884] V_H -FR1: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT (SEQ ID NO:42);
- [0885] V_H -FR2: WVRQMPGKGLEWIG (SEQ ID NO:34);
- [0886] V_H -FR3: QVTLSADKSISTAYLQLSSLKASDTAMYYCVR (SEQ ID NO:35);
- [0887] V_H -FR4: WGQGTLTVTVSS (SEQ ID NO:32)。
- [0888] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下四个FR:
- [0889] V_H -FR1: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT (SEQ ID NO:42);
- [0890] V_H -FR2: WVRQMPGKGLEWIG (SEQ ID NO:34);
- [0891] V_H -FR3: QVTLSADKSISTAYLQLSSLKASDTAMYYCVR (SEQ ID NO:35);
- [0892] V_H -FR4: WGQGTLTVTVSS (SEQ ID NO:32)。
- [0893] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:
- [0894] V_H -FR1: QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO:40);
- [0895] V_H -FR2: WIRQAPGKGLEWVG (SEQ ID NO:43);
- [0896] V_H -FR3: RFTLSADTAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR (SEQ ID NO:41);
- [0897] V_H -FR4: WGQGTLTVTVSS (SEQ ID NO:32)。
- [0898] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下四个FR:
- [0899] V_H -FR1: QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO:40);
- [0900] V_H -FR2: WIRQAPGKGLEWVG (SEQ ID NO:43);
- [0901] V_H -FR3: RFTLSADTAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR (SEQ ID NO:41);
- [0902] V_H -FR4: WGQGTLTVTVSS (SEQ ID NO:32)。
- [0903] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:
- [0904] V_L -FR1: QIVLTQSPTIMSASPGEKVTITC (SEQ ID NO:44);
- [0905] V_L -FR2: WFQQKTGTSPRLWIY (SEQ ID NO:45);
- [0906] V_L -FR3: GVPARFSGSGGTS- X_{18} -SLTISRMEAEDAATYYC (SEQ ID NO:46);
- [0907] V_L -FR4: GAGTKLELK (SEQ ID NO:47),
- [0908] 其中:
- [0909] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F),优选 X_{18} 是Tyr (Y)。

- [0910] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下四个FR:
- [0911] V_L -FR1:QIVLTQSPTIMSASPGEKVTITC (SEQ ID NO:44);
- [0912] V_L -FR2:WFQQKTGTSPRLWIY (SEQ ID NO:45);
- [0913] V_L -FR3:GVPARFSGSGSGTS- X_{18} -SLTISRMEAEDAATYYC (SEQ ID NO:46);
- [0914] V_L -FR4:GAGTKLELK (SEQ ID NO:47)
- [0915] 其中:
- [0916] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F),优选 X_{18} 是Tyr (Y)。
- [0917] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:
- [0918] V_L -FR1:DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO:48);
- [0919] V_L -FR2:WFQQKPGKAPKLWIY (SEQ ID NO:49);
- [0920] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTE- X_{18} -TLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:50); V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51),
- [0921] 其中:
- [0922] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F),优选 X_{18} 是Tyr (Y)。
- [0923] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下四个FR:
- [0924] V_L -FR1:DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO:48);
- [0925] V_L -FR2:WFQQKPGKAPKLWIY (SEQ ID NO:49);
- [0926] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTE- X_{18} -TLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:50);
- [0927] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51),
- [0928] 其中:
- [0929] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F),优选 X_{18} 是Tyr (Y)。
- [0930] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:
- [0931] V_L -FR1:EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO:52);
- [0932] V_L -FR2:WFQQKPDQSPKLWIY (SEQ ID NO:53);
- [0933] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTD- X_{18} -TLTINSLEAEDAATYYC (SEQ ID NO:54);
- [0934] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51),
- [0935] 其中:
- [0936] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F),优选 X_{18} 是Tyr (Y)。
- [0937] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下四个FR:
- [0938] V_L -FR1:EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO:52);
- [0939] V_L -FR2:WFQQKPDQSPKLWIY (SEQ ID NO:53);
- [0940] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTD- X_{18} -TLTINSLEAEDAATYYC (SEQ ID NO:54);
- [0941] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51),
- [0942] 其中:
- [0943] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F),优选 X_{18} 是Tyr (Y)。
- [0944] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:

- [0945] V_L -FR1:EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:55) ;
- [0946] V_L -FR2:WFQQKPGQAPRLWIY (SEQ ID NO:56) ;
- [0947] V_L -FR3:GIPARFSGSGSGTD- X_{18} -TLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:57) ;
- [0948] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51) ,
- [0949] 其中:
- [0950] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F) , 优选 X_{18} 是Tyr (Y) 。
- [0951] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下四个FR:
- [0952] V_L -FR1:EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:55) ;
- [0953] V_L -FR2:WFQQKPGQAPRLWIY (SEQ ID NO:56) ;
- [0954] V_L -FR3:GIPARFSGSGSGTD- X_{18} -TLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:57) ;
- [0955] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51) ,
- [0956] 其中:
- [0957] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F) , 优选 X_{18} 是Tyr (Y) 。
- [0958] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选至少三个, 甚至更优选以下四个FR:
- [0959] V_L -FR1:DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO:48) ;
- [0960] V_L -FR2:WYQQKPGKAPKLWIY (SEQ ID NO:58) ;
- [0961] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTE- X_{18} -TLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:50) ;
- [0962] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51) ,
- [0963] 其中:
- [0964] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F) , 优选 X_{18} 是Tyr (Y) 。
- [0965] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下四个FR:
- [0966] V_L -FR1:DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO:48) ;
- [0967] V_L -FR2:WYQQKPGKAPKLWIY (SEQ ID NO:58) ;
- [0968] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTE- X_{18} -TLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:50) ;
- [0969] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51) ,
- [0970] 其中:
- [0971] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F) , 优选 X_{18} 是Tyr (Y) 。
- [0972] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含至少一个, 优选至少两个, 更优选至少三个, 甚至更优选以下四个FR:
- [0973] V_L -FR1:DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO:48) ;
- [0974] V_L -FR2:WYQQKPGKAPKLWIY (SEQ ID NO:58) ;
- [0975] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTE- X_{18} -TLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:50) ;
- [0976] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51) ,
- [0977] 其中:
- [0978] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F) , 优选 X_{18} 是Phe (F) 。
- [0979] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下四个FR:
- [0980] V_L -FR1:DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO:48) ;
- [0981] V_L -FR2:WYQQKPGKAPKLWIY (SEQ ID NO:58) ;

- [0982] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTE- X_{18} -TLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:50) ;
- [0983] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51) ,
- [0984] 其中:
- [0985] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F) ,优选 X_{18} 是Phe (F) 。
- [0986] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:
- [0987] V_L -FR1:EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO:52) ;
- [0988] V_L -FR2:WYQQKPDQSPKLWIY (SEQ ID NO:59) ;
- [0989] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTD- X_{18} -TLTINSLEAEDAATYYC (SEQ ID NO:54) ;
- [0990] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51) ,
- [0991] 其中:
- [0992] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F) ,优选 X_{18} 是Phe (F) 。
- [0993] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下四个FR:
- [0994] V_L -FR1:EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO:52) ;
- [0995] V_L -FR2:WYQQKPDQSPKLWIY (SEQ ID NO:59) ;
- [0996] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTD- X_{18} -TLTINSLEAEDAATYYC (SEQ ID NO:54) ;
- [0997] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51) ,
- [0998] 其中:
- [0999] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F) ,优选 X_{18} 是Phe (F) 。
- [1000] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:
- [1001] V_L -FR1:EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:55) ;
- [1002] V_L -FR2:WYQQKPGQAPRLWIY (SEQ ID NO:60) ;
- [1003] V_L -FR3:GIPARFSGSGSGTD- X_{18} -TLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:57) ;
- [1004] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51) ,
- [1005] 其中:
- [1006] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F) ,优选 X_{18} 是Phe (F) 。
- [1007] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下四个FR:
- [1008] V_L -FR1:EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:55) ;
- [1009] V_L -FR2:WYQQKPGQAPRLWIY (SEQ ID NO:60) ;
- [1010] V_L -FR3:GIPARFSGSGSGTD- X_{18} -TLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:57) ;
- [1011] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51) ,
- [1012] 其中:
- [1013] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F) ,优选 X_{18} 是Phe (F) 。
- [1014] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选以下四个FR:
- [1015] V_L -FR1:DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC (SEQ ID NO:48) ;
- [1016] V_L -FR2:WFQQKPGKAPKLWIY (SEQ ID NO:49) ;
- [1017] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTE- X_{18} -TLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:50) ;

[1018] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51),

[1019] 其中:

[1020] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F), 优选 X_{18} 是Phe (F)。

[1021] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含LCVR, 其包含以下四个FR:

[1022] V_L -FR1:DIQLTQSPSFLSASVGDRVITTC (SEQ ID NO:48);

[1023] V_L -FR2:WFQQKPGKAPKLWIY (SEQ ID NO:49);

[1024] V_L -FR3:GVPSRFSGSGSGTE- X_{18} -TLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:50);

[1025] V_L -FR4:GGGTKVEIK (SEQ ID NO:51),

[1026] 其中:

[1027] X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F), 优选 X_{18} 是Phe (F)。

[1028] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含以下的组合: (i) 至少一个, 优选至少两个, 更优选至少三个, 甚至更优选四个HCVR的FR和 (ii) 至少一个, 优选至少两个, 更优选至少三个, 甚至更优选四个LCVR的FR, 所述组合如表3中定义。

[1029] 在一个实施方案中, 本发明的抗体或其结合片段包含 (i) 四个HCVR的FR和 (ii) 四个LCVR的FR的组合, 所述组合如表3中定义。

[1030] 表3:HCVR的FR和LCVR的FR的优选组合。FR由其SEQ ID NO定义(其中, 在适用的情况下, X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F))。

[1031]

FR 组合 编号	V_H -FR1	V_H -FR2	V_H -FR3	V_H -FR4	V_L -FR1	V_L -FR2	V_L -FR3	V_L -FR4
#1	25	26	27	28	44	45	46	47
#2	25	26	27	28	48	49	50	51
#3	25	26	27	28	52	53	54	51
#4	25	26	27	28	55	56	57	51
#5	25	26	27	28	48	58	50	51
#6	25	26	27	28	52	59	54	51
#7	25	26	27	28	55	60	57	51
#8	29	30	31	32	44	45	46	47
#9	29	30	31	32	48	49	50	51
#10	29	30	31	32	52	53	54	51
#11	29	30	31	32	55	56	57	51
#12	29	30	31	32	48	58	50	51
#13	29	30	31	32	52	59	54	51
#14	29	30	31	32	55	60	57	51

[1032]

#15	33	34	35	32	44	45	46	47
#16	33	34	35	32	48	49	50	51
#17	33	34	35	32	52	53	54	51
#18	33	34	35	32	55	56	57	51
#19	33	34	35	32	48	58	50	51
#20	33	34	35	32	52	59	54	51
#21	33	34	35	32	55	60	57	51
#22	36	37	38	32	44	45	46	47
#23	36	37	38	32	48	49	50	51
#24	36	37	38	32	52	53	54	51
#25	36	37	38	32	55	56	57	51
#26	36	37	38	32	48	58	50	51
#27	36	37	38	32	52	59	54	51
#28	36	37	38	32	55	60	57	51
#29	39	34	35	32	44	45	46	47
#30	39	34	35	32	48	49	50	51
#31	39	34	35	32	52	53	54	51
#32	39	34	35	32	55	56	57	51
#33	39	34	35	32	48	58	50	51
#34	39	34	35	32	52	59	54	51
#35	39	34	35	32	55	60	57	51
#36	40	37	41	32	44	45	46	47
#37	40	37	41	32	48	49	50	51
#38	40	37	41	32	52	53	54	51
#39	40	37	41	32	55	56	57	51
#40	40	37	41	32	48	58	50	51
#41	40	37	41	32	52	59	54	51
#42	40	37	41	32	55	60	57	51
#43	42	34	35	32	44	45	46	47
#44	42	34	35	32	48	49	50	51
#45	42	34	35	32	52	53	54	51
#46	42	34	35	32	55	56	57	51
#47	42	34	35	32	48	58	50	51
#48	42	34	35	32	52	59	54	51
#49	42	34	35	32	55	60	57	51
#50	40	43	41	32	44	45	46	47
#51	40	43	41	32	48	49	50	51

[1033]

#52	40	43	41	32	52	53	54	51
#53	40	43	41	32	55	56	57	51
#54	40	43	41	32	48	58	50	51
#55	40	43	41	32	52	59	54	51
#56	40	43	41	32	55	60	57	51

[1034] 在一个实施方案中,上文所定义的 V_H -FR1、 V_H -FR2、 V_H -FR3、 V_H -FR4、 V_L -FR1、 V_L -FR2、 V_L -FR3和/或 V_L -FR4中的任意一个均可以表征为具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个氨基酸被不同的氨基酸取代。

[1035] 在一个实施方案中,上文所定义的 V_H -FR1、 V_H -FR2、 V_H -FR3、 V_H -FR4、 V_L -FR1、 V_L -FR2、 V_L -FR3和/或 V_L -FR4中的任意一个均可以表征为具有与上文所定义的特定FR或FR组有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的氨基酸序列。

[1036] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下或由其组成:

[1037] -如上文所述的 V_H -FR1,

[1038] -如上文所述的 V_H -CDR1,

[1039] -如上文所述的 V_H -FR2,

[1040] -如上文所述的 V_H -CDR2,

[1041] -如上文所述的 V_H -FR3,

[1042] -如上文所述的 V_H -CDR3,和

[1043] -如上文所述的 V_H -FR4。

[1044] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下或由其组成:

[1045] -选自SEQ ID NO:25、29、33、36、39、40和42的 V_H -FR1;

[1046] -选自SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;

[1047] -选自SEQ ID NO:26、30、34、37和43的 V_H -FR2;

[1048] -选自SEQ ID NO:2的 V_H -CDR2;

[1049] -选自SEQ ID NO:27、31、35、38和41的 V_H -FR3;

[1050] -选自SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和

[1051] -选自SEQ ID NO:28和32的 V_H -FR4。

[1052] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含以下或由其组成:

[1053] -选自SEQ ID NO:25、29、33、36、39、40和42的 V_H -FR1;

[1054] -选自SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;

[1055] -选自SEQ ID NO:26、30、34、37和43的 V_H -FR2;

[1056] -选自SEQ ID NO:4、5、6、7、8、9、10、11、100、116、117、118和119的 V_H -CDR2;

[1057] -选自SEQ ID NO:27、31、35、38和41的 V_H -FR3;

[1058] -选自SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和

[1059] -选自SEQ ID NO:28和32的 V_H -FR4。

[1060] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含 V_H -FR1、 V_H -CDR1、 V_H -FR2、 V_H -CDR2、 V_H -FR3、 V_H -CDR3和 V_H -FR4的组合或由其组成,所述组合如表4中定义。

[1061] 表4:优选的HCVR。CDR和FR由其SEQ ID NO定义。倒数第二列是指完整HCVR的SEQ ID NO。

[1062]

HCV R #	V _H -F R1	V _H -CD R1	V _H -F R2	V _H -CD R2	V _H -F R3	V _H -CD R3	V _H -F R4	HCV R 序 列	名称
#1	25	1	26	4	27	3	28	61	小鼠 VH
#2	29	1	30	4	31	3	32	62	12VH A
#3	33	1	34	4	35	3	32	63	551VH A
#4	36	1	37	5	38	3	32	64	311VH A
#5	29	1	30	6	31	3	32	65	12VH B
#6	39	1	34	7	35	3	32	66	551VH B
#7	40	1	37	8	41	3	32	67	311VH

[1063]

									B
#8	29	1	30	9	31	3	32	68	12VH C
#9	42	1	34	10	35	3	32	69	551VH C
#10	40	1	43	11	41	3	32	70	331VH C
#11	29	1	30	100	31	3	32	101	12VH D
#12	29	1	30	116	31	3	32	121	12VHE
#13	29	1	30	117	31	3	32	122	12VHF
#14	29	1	30	118	31	3	32	123	12VH G
#15	29	1	30	119	31	3	32	124	12VH H

[1064] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:61或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:61的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 61

[1065]

QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTNYYIGWVKQRPBGHLEWIGDIFPGGDY
ANSNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCVRNFDYWGQGTTLTVSS

[1066] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:62或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:62的非CDR区的序列具有至少70%、75%、

80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 62

[1067]

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIGWVRQAPGQGLEWIGDIFPGGDY
ANSNEKFKGRVTLTADTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCVRRNFDYWGQGLTVTVSS

[1068] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:63或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:63的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 63

[1069]

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTNYYIGWVRQMPGKGLEWIGDIFPGGDYA
NSNEKFKGQVTLADKSISTAYLQLSSLKASDTAMYVCVRRNFDYWGQGLTVTVSS

[1070] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:64或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:64的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 64

[1071]

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFTNYYIGWIRQAPGKGLEWIGDIFPGGDYA
NSNEKVKGRFTLSADTAKNSAYLQMNSLRAEDTAVYYCVRRNFDYWGQGLTVTVSS

[1072] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:65或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:65的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 65

[1073]

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIGWVRQAPGQGLEWIGDIFPGGGY
TNYAEKFQGRVTLTADTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCVRRNFDYWGQGLTVTVSS

[1074] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:66或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:66的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 66

[1075]

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTNYYIGWVRQMPGKGLEWIGDIFPGGSYT
NYESFQGGVTLADKSISTAYLQLSSLKASDTAMYVCVRRNFDYWGQGLTVTVSS

[1076] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:67或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:67的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 67

[1077] QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYYIGWIRQAPGKGLEWIGDIFPGGSYTN
YADSVKGRFTLSADTAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRRNFDYWGQGTLVTVSS

[1078] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:68或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:68的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 68

[1079] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIGWVRQAPGQGLEWIGRIFPGGGY
TNYAQKFQGRVTLTADTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCVRRNFDYWGQGTLVTVSS

[1080] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:69或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:69的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 69

[1081] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYYIGWVRQMPGKGLEWIGIIFPGGSYTN
[1082] YSPSFQGQVTLSDAKSISTAYLQLSSLKASDTAMYYCVRRNFDYWGQGTLVTVSS

[1083] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:70或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:70的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 70

[1084] QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYYIGWIRQAPGKGLEWVGDI FSGGSYT
NYADSVKGRFTLSADTAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRRNFDYWGQGTLVTVSS

[1085] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:101或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:101的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 101

[1086] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIGWVRQAPGQGLEWIGDIFPGGDY
TNYAEKFQGRVTLTADTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCVRRNFDYWGQGLTVTVSS

[1087] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:121或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:121的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 121

[1088] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIGWVRQAPGQGLEWIGDIFPGGGY
ANYAEKFQGRVTLTADTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCVRRNFDYWGQGLTVTVSS

[1089] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:122或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:122的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 122

[1090] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIGWVRQAPGQGLEWIGDIFPGGGY
TNYAEKFQGRVTLTADTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCVRRNFDYWGQGLTVTVSS

[1091] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:123或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:123的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 123

[1092] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIGWVRQAPGQGLEWIGDIFPGGGY
TNYNEKFQGRVTLTADTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCVRRNFDYWGQGLTVTVSS

[1093] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCVR,其包含序列SEQ ID NO:124或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:124的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 124

[1094] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIGWVRQAPGQGLEWIGDIFPGGGY
TNSAEKFQGRVTLTADTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCVRRNFDYWGQGLTVTVSS

[1095] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含以下或由其组成:

- [1096] -如上文所述的 V_L -FR1，
- [1097] -如上文所述的 V_L -CDR1，
- [1098] -如上文所述的 V_L -FR2，
- [1099] -如上文所述的 V_L -CDR2，
- [1100] -如上文所述的 V_L -FR3，
- [1101] -如上文所述的 V_L -CDR3，和
- [1102] -如上文所述的 V_L -FR4。
- [1103] 在一个实施方案中，根据本发明的抗体或其结合片段包含HCVR，其包含以下组成或由以下组成：
- [1104] -选自SEQ ID NO:44、48、52和55的 V_L -FR1；
- [1105] -选自SEQ ID NO 12的 V_L -CDR1；
- [1106] -选自SEQ ID NO:45、49、53、56、58、59和60的 V_L -FR2；
- [1107] -选自SEQ ID NO 13的 V_L -CDR2；
- [1108] -选自SEQ ID NO:46、50、54和57的 V_L -FR3；
- [1109] -选自SEQ ID NO 14的 V_L -CDR3；和
- [1110] -选自SEQ ID NO:47和51的 V_L -FR4。
- [1111] 在一个实施方案中，本发明的抗体或其结合片段包含HCVR，其包含以下或由其组成：
- [1112] -选自SEQ ID NO:44、48、52和55的 V_L -FR1；
- [1113] -选自SEQ ID NO:15和18的 V_L -CDR1；
- [1114] -选自SEQ ID NO:45、49、53、56、58、59和60的 V_L -FR2；
- [1115] -选自SEQ ID NO:16、19、20、22、111和120的 V_L -CDR2；
- [1116] -选自SEQ ID NO:46、50、54和57的 V_L -FR3；
- [1117] -选自SEQ ID NO:17和21的 V_L -CDR3；和
- [1118] -选自SEQ ID NO:47和51的 V_L -FR4。
- [1119] 在一个优选的实施方案中，本发明的抗体或其结合片段包含LCVR，其包含 V_L -FR1、 V_L -CDR1、 V_L -FR2、 V_L -CDR2、 V_L -FR3、 V_L -CDR3和 V_L -FR4的组合或由其组成，所述组合如表5中定义。
- [1120] 表5：优选的LCVR。CDR和FR由其SEQ ID NO定义。倒数第二列是指完整LCVR的SEQ ID NO (其中第一序列编号的 X_{12} 不存在或选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)；且 X_{18} 选自Tyr (Y) 和Phe (F)；和第二序列编号，其中定义了优选的 X_{12} 和 X_{18})。

[1121]

LCV R #	V _L -FR 1	V _L -CD R1	V _L -FR 2	V _L -CD R2	V _L -FR 3	V _L -CD R3	V _L -FR 4	LCV R 序 列	名称
#1	44	15	45	16	46	17	47	71 / 81	小鼠 VL
#2	48	15	49	16	50	17	51	72 / 82	19VLA
#3	52	15	53	16	54	17	51	73 / 83	621VL A
#4	55	15	56	16	57	17	51	74 / 84	311VL A
#5	48	18	58	16	50	17	51	75 / 85	19VLB
#6	52	18	59	19	54	17	51	76 / 86	621VL B
#7	55	18	56	16	57	17	51	77 / 87	311VL B
#8	48	18	58	20	50	17	51	78 / 88	19VLC
#9	52	18	59	19	54	21	51	79 / 89	621VL C
#10	55	18	60	22	57	17	51	80 / 90	311VL C
#11	48	18	49	16	50	17	51	102 / 103	19VLD
#12	48	18	58	111	50	17	51	112 / 113	19VLB “N50A ”
#13	44	15	45	120	46	17	47	125 / 126	小鼠 “S52A ”
#14	44	15	45	127	46	17	47	128 / 129	19VLB “N50X ”

[1122] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含如上文定义的V_L-FR1、V_L-CDR1、V_L-FR2、V_L-CDR2、V_L-FR3、V_L-CDR3和V_L-FR4的组合或由其组成,其中如果X₁₂并非不存在(即,如果X₁₂是Asn(N)、Ser(S)或Gly(G)中任一),则X₁₈是Phe(F)。在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含如上文定义的V_L-FR1、V_L-CDR1、V_L-FR2、V_L-CDR2、V_L-FR3、V_L-CDR3和V_L-FR4的组合或由其组成,其中如果X₁₂不存在,则X₁₈选自Tyr(Y)和Phe(F)。

[1123] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:71或由其组成,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G);或其包含与SEQ ID NO:71的非

CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 71

[1124]

QIVLTQSPTIMSASPGEKVTITCSASSSVS-X₁₂-YMHWFQKKTGTSPRLWIYNTSNLPSGV
PARFSGSGSGTSFSLTISRMEAEDAATYYCQQRSSYPLTFGAGTKLELK

[1125] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:72或由其组成,其中X₁₂选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:72的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 72

[1126]

DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCSASSSVS-X₁₂-YMHWFQKPKGAPKLWIYNTSNLPSG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGKVEIK

[1127] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:73或由其组成,其中X₁₂选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:73的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 73

[1128]

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSVS-X₁₂-YMHWFQKQPDQSPKLWIYNTSNLPSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQRSSYPLTFGGGKVEIK

[1129] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:74或由其组成,其中X₁₂选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:74的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 74

[1130]

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVS-X₁₂-YMHWFQKQPGQAPRLWIYNTSNLPSGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGKVEIK

[1131] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:75或由其组成,其中X₁₂选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:75的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 75

[1132]

DIQLTQSPSFLSASVGDRVITICRASSSVS-X₁₂-YMHWFQKPKGAPKLWIYNTSNLPSG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGKVEIK

[1133] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ

ID NO:76或由其组成,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:76的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1134]

SEQ ID NO: 76

[1135]

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASSVS- X_{12} -YMHWYQQKPDQSPKLWIYNTSNPSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1136] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:77或由其组成,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:77的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1137]

SEQ ID NO: 77

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSVS- X_{12} -YMHWFQQKPGQAPRLWIYNTSNLPSGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1138] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:78或由其组成,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:78的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1139]

SEQ ID NO: 78

DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRASSVS- X_{12} -YMHWYQQKPGKAPKLWIYATSNLQSG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1140] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:79或由其组成,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:79的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1141]

SEQ ID NO: 79

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASSVS- X_{12} -YMHWYQQKPDQSPKLWIYNTSNPSG

[1142]

VPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1143] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:80或由其组成,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:80的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 80

[1144] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVS- X_{12} -YMHWYQQKPGQAPRLWIYNTSNRATGI
PARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1145] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:102或由其组成,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:102的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 102

[1146] DIQLTQSPSFLSASVGDRVITICRASSSVS- X_{12} -YMHWFQQKPGKAPKLWIYNTSNLPSG
VPSRFSGSGSGTEFTLTITSLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1147] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:112或由其组成,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:112的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 112

[1148] DIQLTQSPSFLSASVGDRVITICRASSSVS- X_{12} -YMHWYQQKPGKAPKLWIYATSNLPSG
VPSRFSGSGSGTEFTLTITSLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1149] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:125或由其组成,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);或其包含与SEQ ID NO:125的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 125

[1150] QIVLTQSPTIMSASPGEKVTITCSASSSVS- X_{12} -YMHWFQQKTGTSPRLWIYNTANLPSGV
PARFSGSGSGTSFSLTISRMEAEDAATYYCQQRSSYPLTFGAGTKLELK

[1151] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:128或由其组成,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);且 X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸;或所述LCVR包含与SEQ ID NO:128的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 128

[1152] DIQLTQSPSFLSASVGDRVITICRASSSVS- X_{12} -YMHWYQQKPGKAPKLWIY- X_{13} -TSNLP
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTITSLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1153] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID

NO:71-80、102、112、125或128,或由其组成,其中X₁₂不存在。

[1154] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:81或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:81的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1155] **SEQ ID NO: 81**

[1156]

QIVLTQSPTIMSASPGEKVTITCSASSSVSYMHWFQKKTGTSPRLWIYNTSNLPSGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQRSSYPLTFGAGTKLELK

[1157] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:82或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:82的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1158]

SEQ ID NO: 82

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMHWFQKPGKAPKLWIYNTSNLPSGVPSR
FSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1159] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:83或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:83的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1160]

SEQ ID NO: 83

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSVSYMHWFQKPDQSPKLWIYNTSNLPSGVPSR
FSGSGSGTDYTLTINSLEAEDAATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1161] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:84或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:84的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1162]

SEQ ID NO: 84

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQKPGQAPRLWIYNTSNLPSGIPARF
SGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1163] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:85或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:85的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 85

[1164]

DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKLWIYNTSNLPSGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1165] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:86或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:86的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 86

[1166]

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASSSVSYMHWYQQKPDQSPKLWIYNTSNPSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1167] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:87或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:87的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 87

[1168]

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLWIYNTSNLPSGIPARF
SGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1169] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:88或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:88的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 88

[1170]

DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKLWIYATSNLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1171] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:89或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:89的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

SEQ ID NO: 89

[1172]

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASSSVSYMHWYQQKPDQSPKLWIYNTSNPSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1173] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:90或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:90的非CDR区的序列具有至少70%、75%、

80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1174]

SEQ ID NO: 90

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLWIYNTSNRATGIPAR
FSGSGSGTDFLTITSLPEDEFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1175] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:103或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:103的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1176]

SEQ ID NO: 103

DIQLTQSPSFLSASVGDRVITICRASSSVSSYMHWFQQKPGKAPKLWIYNTSNLPSGVPS

[1177]

RFSGSGSGTEFTLTITSLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1178] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:113或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:113的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1179]

SEQ ID NO: 113

DIQLTQSPSFLSASVGDRVITICRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKLWIYATSNLPSGVPSR
FSGSGSGTEYTLTITSLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1180] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:126或由其组成;或其包含与SEQ ID NO:126的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1181]

SEQ ID NO: 126

QIVLTQSPTIMSASPGEKVTITCSASSSVSYMHWFQQKTGTSPRLWIYNTANLPSGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQRSSYPLTFGAGTKLELK

[1182] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCVR,其包含序列SEQ ID NO:129或由其组成,其中 X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸;或其包含与SEQ ID NO:129的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1183]

SEQ ID NO: 129

DIQLTQSPSFLSASVGDRVITICRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKLWIY- X_{13} -TSNLPSGV
PSRFSGSGSGTEYTLTITSLQPEDFATYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

[1184] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:

[1185] -如上文定义的HCVR;和

[1186] -如上文定义的LCVR。

[1187] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:

[1188] -HCVR,其选自SEQ ID NO:61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、101、121、122、123和124;或其包含与SEQ ID NO:61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、101、121、122、123或124的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成;和

[1189] -LCVR,其选自SEQ ID NO:71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、102、112、125和128,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G),且 X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸;或其包含与SEQ ID NO:71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、102、112、125或128的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1190] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:

[1191] -HCVR,其选自SEQ ID NO:61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、101、121、122、123和124;或其包含与SEQ ID NO:61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、101、121、122、123或124的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成;和

[1192] -LCVR,其选自SEQ ID NO:81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、103、113、126和129,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G),且 X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸;或其包含与SEQ ID NO:81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、103、113、126或129的非CDR区的序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的非CDR区的序列,或由其组成。

[1193] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

[1194] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

[1195] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

[1196] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

[1197] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

[1198] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

[1199] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

[1200] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。

- [1201] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1202] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1203] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1204] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1205] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1206] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1207] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1208] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1209] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1210] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1211] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1212] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1213] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1214] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1215] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1216] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1217] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1218] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1219] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1220] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ

ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1221] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1222] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1223] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1224] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1225] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1226] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1227] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1228] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1229] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1230] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1231] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1232] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1233] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1234] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1235] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1236] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1237] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1238] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1239] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

- [1240] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1241] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1242] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1243] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1244] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1245] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1246] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1247] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1248] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1249] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1250] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1251] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1252] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1253] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1254] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1255] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1256] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1257] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1258] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1259] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ

ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1260] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1261] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1262] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1263] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1264] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1265] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1266] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1267] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1268] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1269] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1270] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1271] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1272] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1273] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1274] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1275] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1276] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1277] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1278] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

- [1279] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1280] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1281] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1282] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1283] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1284] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1285] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1286] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1287] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1288] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1289] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1290] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1291] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1292] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1293] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1294] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1295] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1296] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1297] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1298] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ

ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1299] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1300] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1301] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1302] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1303] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1304] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1305] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1306] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1307] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1308] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1309] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1310] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1311] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1312] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1313] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1314] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1315] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1316] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1317] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

- [1318] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1319] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1320] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1321] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1322] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1323] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1324] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1325] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1326] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1327] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1328] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1329] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1330] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1331] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1332] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1333] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1334] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1335] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1336] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1337] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ

ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1338] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1339] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1340] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1341] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1342] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1343] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1344] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1345] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1346] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1347] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1348] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1349] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1350] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1351] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1352] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1353] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1354] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1355] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1356] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

- [1357] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1358] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1359] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1360] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1361] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1362] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1363] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:72的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1364] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1365] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1366] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1367] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1368] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1369] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1370] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1371] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1372] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1373] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1374] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1375] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1376] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ

ID NO:72的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1377] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:73的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1378] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:74的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1379] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:75的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1380] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:76的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1381] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:77的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1382] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:78的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1383] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:79的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1384] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:80的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1385] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:102的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1386] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:112的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1387] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:125的LCVR,其中X₁₂选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1388] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1389] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:82的LCVR。

[1390] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1391] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1392] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1393] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1394] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1395] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1396] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1397] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1398] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1399] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1400] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:61的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1401] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1402] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:82的LCVR。

[1403] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1404] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1405] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1406] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1407] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1408] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1409] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1410] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1411] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1412] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1413] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:62的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1414] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1415] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ

ID NO:82的LCVR。

[1416] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1417] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1418] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1419] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1420] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1421] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1422] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1423] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1424] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1425] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1426] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:63的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1427] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1428] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:82的LCVR。

[1429] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1430] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1431] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1432] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1433] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1434] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1435] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1436] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1437] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1438] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1439] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:64的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1440] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1441] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:82的LCVR。

[1442] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1443] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1444] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1445] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1446] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1447] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1448] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1449] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1450] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1451] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1452] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:65的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1453] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1454] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ

ID NO:82的LCVR。

[1455] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1456] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1457] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1458] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1459] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1460] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1461] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1462] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1463] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1464] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1465] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:66的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1466] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1467] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:82的LCVR。

[1468] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1469] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1470] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1471] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1472] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1473] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1474] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1475] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1476] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1477] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1478] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:67的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1479] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1480] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:82的LCVR。

[1481] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1482] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1483] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1484] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1485] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1486] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1487] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1488] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1489] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1490] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1491] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:68的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1492] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1493] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ

ID NO:82的LCVR。

[1494] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1495] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1496] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1497] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1498] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1499] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1500] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1501] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1502] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1503] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1504] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:69的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1505] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1506] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:82的LCVR。

[1507] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1508] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1509] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1510] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1511] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1512] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1513] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1514] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1515] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1516] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1517] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:70的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1518] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1519] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:82的LCVR。

[1520] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1521] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1522] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1523] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1524] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1525] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1526] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1527] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1528] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1529] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1530] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:101的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1531] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1532] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ

ID NO:82的LCVR。

[1533] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1534] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1535] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1536] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1537] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1538] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1539] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1540] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1541] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1542] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1543] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:121的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1544] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1545] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:82的LCVR。

[1546] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1547] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1548] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1549] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1550] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1551] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1552] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1553] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1554] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1555] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1556] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:122的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1557] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1558] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:82的LCVR。

[1559] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1560] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1561] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1562] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1563] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1564] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1565] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1566] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1567] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1568] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1569] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:123的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1570] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:81的LCVR。

[1571] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ

ID NO:82的LCVR。

[1572] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:83的LCVR。

[1573] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:84的LCVR。

[1574] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:85的LCVR。

[1575] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:86的LCVR。

[1576] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:87的LCVR。

[1577] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:88的LCVR。

[1578] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:89的LCVR。

[1579] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:90的LCVR。

[1580] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:103的LCVR。

[1581] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:113的LCVR。

[1582] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:124的HCVR和SEQ ID NO:126的LCVR。

[1583] 在一个实施方案中,上文所定义的任意HCVR和/或LCVR均可以表征为具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个或更多个氨基酸被不同的氨基酸取代。

[1584] 在一个实施方案中,上文所定义的任意HCVR和/或LCVR的非CDR区的序列均可以表征为具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个或更多个氨基酸被不同的氨基酸取代。

[1585] 在一个实施方案中,上文所定义的任意HCVR和/或LCVR均可以表征为具有与上文所定义的特定HCVR和/或LCVR有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的氨基酸序列。

[1586] 在一个实施方案中,上文所定义的任意HCVR和/或LCVR的非CDR区的序列均可以表征为具有与上文所定义的特定HCVR和/或LCVR有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的氨基酸序列。

[1587] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含完全或基本上完全人的重链恒定区(本文中缩写为HCCR或C_H)和/或轻链恒定区(本文中缩写为LCCR或C_L)。

[1588] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCCR,其包含序列SEQ ID NO:91或由其组成。

[1589] **SEQ ID NO: 91**
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[1590] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCCR,其包含序列SEQ ID NO:114或由其组成。

[1591] **SEQ ID NO: 114**
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[1592] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCCR,其包含序列SEQ ID NO:115或由其组成。

[1593] **SEQ ID NO: 115**
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCVAAAHHHHHH

[1594] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCCR,其包含序列SEQ ID NO:92或由其组成。

[1595] **SEQ ID NO: 92**
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1596] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:

[1597] -HCCR,其包含序列SEQ ID NO:91、114或115或由其组成;和

[1598] -LCCR,其包含序列SEQ ID NO:92或由其组成。

[1599] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:

[1600] -HCCR,其包含序列SEQ ID NO:91或由其组成;和

[1601] -LCCR,其包含序列SEQ ID NO:92或由其组成。

[1602] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:

[1603] -HCCR,其包含序列SEQ ID NO:114或由其组成;和

[1604] -LCCR,其包含序列SEQ ID NO:92或由其组成。

[1605] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:

[1606] -HCCR,其包含序列SEQ ID NO:115或由其组成;和

[1607] -LCCR,其包含序列SEQ ID NO:92或由其组成。

[1608] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:91、114或115的HCCR可以表征为具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个或更多个氨基酸被不同的氨基酸取代。

[1609] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:92的LCCR可以表征为具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个或更多氨基酸被不同的氨基酸取代。

[1610] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:91、114或115的HCCR和/或SEQ ID NO:92的LCCR可以表征为具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个或更多个氨基酸被不同的氨基酸取代。

[1611] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:91、114或115的HCCR可以表征为具有分别与SEQ ID NO:91、114或115有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的氨基酸序列。

[1612] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:92的LCCR可以表征为具有与SEQ ID NO:92有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的氨基酸序列。

[1613] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:91、114或115的HCCR和/或具有SEQ ID NO:92的LCCR可以表征为具有分别与SEQ ID NO:91、114或115和/或SEQ ID NO:92有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的氨基酸序列。

[1614] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCCR和LCCR,其包含分别与SEQ ID NO:91、114或115以及SEQ ID NO:92的氨基酸序列同源的氨基酸序列,并且其中所述抗体或其结合片段保留所需功能特性。

[1615] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含完全或基本上完全鼠的HCCR和/或LCCR。

[1616] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCCR,其包含序列SEQ ID NO:93或由其组成。

[1617] **SEQ ID NO: 93**
AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS
DLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF
PPKPKDVLITITLPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS
VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKD
KVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWE
AGNTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPG

[1618] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含LCCR,其包含序列SEQ ID NO:94或由其组成。

[1619] **SEQ ID NO: 94**
RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNMFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQ
DSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

[1620] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含:

[1621] -HCCR,其包含序列SEQ ID NO:93或由其组成;和

[1622] -LCCR,其包含序列SEQ ID NO:94或由其组成。

[1623] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:93的HCCR可以表征为具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个或更多个氨基酸被不同的氨基酸取代。

[1624] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:94的LCCR可以表征为具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个或更多氨基酸被不同的氨基酸取代。

[1625] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:93的HCCR和/或具有SEQ ID NO:94的LCCR可以表征为具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60

个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个或更多个氨基酸被不同的氨基酸取代。

[1626] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:93的HCCR可以表征为具有与SEQ ID NO:93有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的氨基酸序列。

[1627] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:94的LCCR可以表征为具有与SEQ ID NO:94有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的氨基酸序列。

[1628] 在一个实施方案中,具有SEQ ID NO:93的HCCR和/或具有SEQ ID NO:94的LCCR可以表征为具有分别与SEQ ID NO:93和/或SEQ ID NO:94有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的氨基酸序列。

[1629] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段包含HCCR和LCCR,其包含分别与SEQ ID NO:93以及SEQ ID NO:94的氨基酸序列同源的氨基酸序列,并且其中所述抗体或其结合片段保留所需功能特性。

[1630] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段是鼠、嵌合或人源化抗体或其片段。

[1631] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段是鼠抗体或其片段。

[1632] 如本文所用,“鼠抗体或其结合片段”包括其中可变区(包括CDR和FR)和恒定区衍生自小鼠的抗体及其结合片段。

[1633] 在一个实施方案中,本发明的鼠抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:1、2和3所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR;和/或SEQ ID NO:12、13和14所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,其中在适用的情况下, X_{12} 不存在。

[1634] 在一个优选的实施方案中,本发明的鼠抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:1、4和3所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR;和/或SEQ ID NO:15、16和17所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,其中在适用的情况下, X_{12} 不存在。

[1635] 在一个优选的实施方案中,本发明的鼠抗体或其结合片段可以进一步包含SEQ ID NO:25、26、27和28所示的至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个HCVR的FR;和/或SEQ ID NO:44、45、46和47所示的至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个LCVR的FR,其中在适用的情况下, X_{18} 是Tyr(Y)。

[1636] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的鼠抗体或其结合片段可包含如SEQ ID NO:61所示的HCVR;和/或如SEQ ID NO:71或81所示的LCVR。

[1637] 在一个优选的实施方案中,本发明的鼠抗体或其结合片段可进一步包含如SEQ ID NO:93所示的HCCR;和/或如SEQ ID NO:94所示的LCCR。

[1638] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的鼠抗体或其结合片段可包含重链,其包含如SEQ ID NO:61所示的可变区;和/或如SEQ ID NO:93所示的恒定区。

[1639] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的鼠抗体或其结合片段可包含轻链,其包含如SEQ ID NO:71或81所示的可变区;和/或如SEQ ID NO:94所示的恒定区。

[1640] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段是嵌合抗体或其结合片段。

[1641] 如本文所用,“嵌合抗体或其结合片段”广义上是指包含与本质上不与其天然连接的第二氨基酸序列连接的第一氨基酸序列的抗体或其结合片段。所述氨基酸序列通常可以存在于单独蛋白中,所述单独蛋白在融合蛋白中置于一起,或者所述氨基酸序列还通常可以存在于同一蛋白中但在融合蛋白中以新的排列方式放置。嵌合蛋白可以通过例如化学合成,或者通过产生和翻译其中以期望关系编码肽区域的多核苷酸来产生。术语“嵌合抗体或其结合片段”在本文中涵盖抗体及其结合片段,其中

[1642] (a) 恒定区或其部分经改变、替换或交换,以使可变区连接至具有不同或改变的类别、效应子功能和/或种类的恒定区,或赋予嵌合抗体新的特性的完全不同的分子(例如酶、毒素、激素、生长因子、药物等);或

[1643] (b) 可变区或其部分经改变、替换或交换,其使用具有不同或改变的抗原特异性的可变区或其部分;或使用具有来自另一物种或另一抗体类别或亚类的相应序列。

[1644] 在一个实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段包含重链和/或轻链,其包含人恒定区和鼠可变区(包括鼠CDR和鼠FR)。

[1645] 在一个实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段包含人重链和鼠轻链;或鼠重链和人轻链。

[1646] 在一个实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:1、2和3所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR;和/或SEQ ID NO:12、13和14所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR。

[1647] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:1、4和3所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR;和/或SEQ ID NO:15、16和17所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR。

[1648] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:1、4和3所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR;和/或分别在SEQ ID NO:18、111或120和17中所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR。

[1649] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可以进一步包含SEQ ID NO:25、26、27和28所示的至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个HCVR的FR;和/或SEQ ID NO:44、45、46和47所示的至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个LCVR的FR。

[1650] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可以进一步包含SEQ ID NO:25、26、27和28所示的至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个HCVR的FR;和/或SEQ ID NO:48、58、50和51所示的至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个LCVR的FR。

[1651] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可包含SEQ ID NO:61所示的HCVR;和/或SEQ ID NO:71或81所示的LCVR。

[1652] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可包含SEQ ID NO:61所示的HCVR;和/或SEQ ID NO:112、113、125、126、128或129所示的LCVR。

[1653] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:91、114或115所示的人HCCR;和/或SEQ ID NO:92所示的人LCCR。

[1654] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID

NO:91所示的人HCCR;和/或SEQ ID NO:92所示的人LCCR。

[1655] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:114所示的人HCCR;和/或SEQ ID NO:92所示的人LCCR。

[1656] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:115所示的人HCCR;和/或SEQ ID NO:92所示的人LCCR。

[1657] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:91、114或115所示的人HCCR;和/或SEQ ID NO:94所示的鼠LCCR。

[1658] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:91所示的人HCCR;和/或SEQ ID NO:94所示的鼠LCCR。

[1659] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:114所示的人HCCR;和/或SEQ ID NO:94所示的鼠LCCR。

[1660] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:115所示的人HCCR;和/或SEQ ID NO:94所示的鼠LCCR。

[1661] 在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:93所示的鼠HCCR;和/或SEQ ID NO:92所示的人LCCR。

[1662] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可包含重链,其包含SEQ ID NO:61所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91、114或115所示的恒定区。

[1663] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可包含重链,其包含SEQ ID NO:61所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91所示的恒定区。

[1664] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可包含重链,其包含SEQ ID NO:61所示的可变区;和/或SEQ ID NO:114所示的恒定区。

[1665] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可包含重链,其包含SEQ ID NO:61所示的可变区;和/或SEQ ID NO:115所示的恒定区。

[1666] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的嵌合抗体或其结合片段可包含轻链,其包含SEQ ID NO:71或81所示的可变区;和/或SEQ ID NO:92所示的恒定区。

[1667] 在一个实施方案中,本发明的抗体或其结合片段是人源化抗体或其结合片段。

[1668] 如本文所用,“人源化抗体或其结合片段”是指含有来源于非人免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗体或其结合片段。它包括由具有可变区和恒定区的非人细胞制备的抗体,所述可变区和恒定区已经被改变以更接近地类似于由人细胞制备的抗体,例如通过改变非人抗体氨基酸序列以引入在人种系免疫球蛋白序列中发现的氨基酸。本发明的人源化抗体或其结合片段可以包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变),例如在CDR中。术语“人源化抗体或其结合片段”还包括其中来源于另一哺乳动物物种(例如小鼠)种系的CDR序列已被移植到人框架序列上的抗体及其结合片段。换句话说,术语“人源化抗体或其结合片段”是指其中受体人抗体的CDR被来自非人抗体供体例如小鼠抗体的CDR所取代的抗体或其结合片段。人源化抗体或其结合片段也可在框架序列中包含供体来源的残基。人源化抗体或其结合片段还可以包含人免疫球蛋白恒定区的至少一部分。人源化抗体及其结合片段也可包含既不存在于受体抗体中也不存在于输入的CDR或FR序列中的残基。人源化可以使用本领域已知的方法进行(例如, Jones et al., 1986. Nature. 321 (6069): 522-5; Riechmann et al.,

1988.Nature.332(6162):323-7;Verhoeyen et al.,1988.Science.239(4847):1534-6;Presta,1992.Curr Opin Biotechnol.3(4):394-8;专利US4,816,567),包括技术例如“超级人源化”抗体(例如,Tan et al.,2002.J Immunol.169(2):1119-25)和“再表面化”(例如,Staelens et al.,2006.Mol Immunol.43(8):1243-57;Roguska et al.,1994.Proc Natl Acad Sci USA.91(3):969-73)。

[1669] 本发明用于人源化抗体或其结合片段的方法是本领域公知的,并且将在以下实施例部分中进一步详述。用于制备人源化抗体或其结合片段的人轻链和重链可变结构域的选择对于降低抗原性是非常重要的。根据所谓的“最佳拟合”方法,针对已知人可变结构域序列的整个文库筛选本发明的抗体或其结合片段的可变结构域序列。然后将最接近小鼠序列的人序列接受为人源化抗体的人框架(FR)(Sims et al.,1993.J Immunol.151(4):2296-308;Chothia&Lesk,1987.J Mol Biol.196(4):901-17)。

[1670] 另一种人源化本发明的抗体或其结合片段的方法是使用来自特定轻链或重链亚组的所有人抗体的共有序列的特定FR。相同的框架可用于几种不同的人源化抗体(Carter et al.,1992.Proc Natl Acad Sci USA.89(10):4285-9;Presta et al.,1993.J Immunol.151(5):2623-32)。更重要的是,抗体被人源化,同时保留对hCD45RC的高亲和性和和其它有利的生物学特性。为了实现这个目标,根据优选的方法,通过使用亲本和人源化序列的三维模型来分析亲本序列和各种概念上性的人源化产物的方法,来制备人源化抗体及其结合片段。三维免疫球蛋白模型是本领域技术人员通常可获得的和熟悉的。可以获得说明和显示所选候选免疫球蛋白序列的可能三维结构的计算机程序。对这些展示的检查能够分析残基在候选免疫球蛋白序列的功能中的可能作用,即分析影响候选免疫球蛋白结合其表位的能力的残基。这样,可从共有的输入序列(import sequence)中选择和组合CDR残基,以便获得所需的抗体特征,例如对hCD45RC亲和力的增加。通常,CDR残基直接且显著地参与影响抗原结合。

[1671] 本发明另一种人源化抗体或其结合片段的方法是,使用携带部分人免疫系统的转基因或转染色体动物进行免疫。作为宿主,这些动物的免疫球蛋白基因已被功能性人免疫球蛋白基因所取代。因此,由这些动物或由这些动物的B细胞制备的杂交瘤产生的抗体已经被人源化。这种转基因或转染色体动物的示例包括但不限于:

[1672] -XenoMouse (Abgenix,Fremont,CA),描述于专利US5,939,598、US6,075,181、US6,114,598、US6,150,584和US6,162,963;

[1673] -HuMAb**Mouse**[®] (Medarex,Inc.),描述于Lonberg et al.,1994.Nature.368(6474):856-859;Lonberg&Huszar,1995.Int Rev Immunol.13(1):65-93;Harding&Lonberg,1995.Ann N Y Acad Sci.764:536-46;Taylor et al.,1992.Nucleic Acids Res.20(23):6287-95;Chen et al.,1993.Int Immunol.5(6):647-56;Tuailon et al.,1993.Proc Natl Acad Sci USA.90(8):3720-4;Choi et al.,1993.Nat Genet.4(2):117-23;Chen et al.,1993.EMBOJ.12(3):821-30;Tuailon et al.,1994.J Immunol.152(6):2912-20;Taylor et al.,1994.Int Immunol.6(4):579-91;Fishwild et al.,1996.Nat Biotechnol.14(7):845-51;

[1674] -KM**Mouse**[®],描述于专利申请W02002043478;

[1675] -TC小鼠,描述于Tomizuka et al.,2000.Proc Natl Acad Sci USA.97(2):722-

7;以及

[1676] -OmniRatTM (OMT, Inc.), 描述于专利申请W02008151081;Geurts et al., 2009.Science.325 (5939):433;Menoret et al., 2010.Eur J Immunol.40 (10):2932-41; Osborn et al., 2013.J Immunol.190 (4):1481-90。

[1677] 人源化抗体及其结合片段也可根据各种其它技术来生产,例如通过使用其它已工程化以表达人抗体库的转基因动物(Jakobovitz et al., 1993.Nature.362 (6417):255-8)进行免疫,或通过使用噬菌体展示方法选择抗体库。这些技术是本领域技术人员已知的,并且可以从本申请中公开的单克隆抗体或其结合片段开始实施。

[1678] 在一些实施方案中,本发明的包含HCVR和LCVR(或其CDR)的抗体或其结合片段可包含第一恒定结构域(C_H1和/或C_L),其氨基酸序列完全或基本上是人的。

[1679] 在一些实施方案中,尤其当本发明的抗体或其结合片段旨在用于人类治疗用途时,典型地是整个恒定区或其至少一部分具有完全的或基本上人的氨基酸序列。因此,C_H1结构域、铰链区、C_H2结构域、C_H3结构域和C_L结构域(和C_H4结构域,如果存在)中的一个或多个或其任意组合,就其氨基酸序列而言,可以是完全或基本上人的。有利地,C_H1结构域、铰链区、C_H2结构域、C_H3结构域和C_L结构域(和C_H4结构域,如果存在)可全部具有完全或基本上人的氨基酸序列。

[1680] 在人源化或嵌合抗体或其结合片段的恒定区的上下文中,术语“基本上人的”是指与人恒定区具有至少70%,优选至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的氨基酸序列同一性。

[1681] 术语“人氨基酸序列”在本文中是指由人免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列,所述人免疫球蛋白基因包括种系的、重排的和体细胞突变的基因。本发明还涉及包含具有“人”序列的恒定区的蛋白,所述恒定区已通过相对于人序列的一个或多个氨基酸添加、缺失或取代而被改变,除了明确需要存在“完全人铰链区”的那些实施方案外。

[1682] 本发明的抗体或其结合片段中“完全人铰链区”的存在对于最小化免疫原性和优化抗体的稳定性可能是有益的。认为在重链和/或轻链的恒定区内,特别是在Fc区内,可以进行一个或多个氨基酸取代、插入或缺失。氨基酸取代可以导致用天然存在的不同氨基酸,或者用非天然的或修饰的氨基酸取代氨基酸。也允许其它结构修饰,例如糖基化谱图的改变(例如,通过添加或缺失N-或O-连接的糖基化位点)。根据抗体或其结合片段的预期用途,可能需要修饰本发明的抗体或其结合片段与Fc受体的结合特性,例如调节效应子功能。例如,可以在Fc区中引入半胱氨酸残基,从而允许在该区域中形成链间二硫键。如此产生的同二聚体抗体可具有改善的效应子功能(Caron et al., 1992.J Exp Med.176 (4):1191-5; Shopes, 1992.J Immunol.148 (9):2918-22)。

[1683] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:1、2和3所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR;和/或SEQ ID NO:12、13和14所示的至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,其中在适用的情况下,X₁₂不存在或是Ser(S)。

[1684] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段包含表2所示组合中的至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR,和/或至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,其中在适用的情况下,X₁₂不存在或是Ser(S)。

- [1685] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段包含:
- [1686] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1687] SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;
- [1688] 选自SEQ ID NO:4、5、6、7、8、9、10、11、100、116、117、118和119的 V_H -CDR2;和
- [1689] SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
- [1690] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1691] 选自SEQ ID NO:15和18的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 不存在或是Ser(S);
- [1692] 选自SEQ ID NO:16、19、20、22、111和120的 V_L -CDR2;和
- [1693] 选自SEQ ID NO:17和21的 V_L -CDR3。
- [1694] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段包含:
- [1695] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1696] SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;
- [1697] 选自SEQ ID NO:4和5的 V_H -CDR2;和
- [1698] SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
- [1699] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1700] SEQ ID NO:15的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 不存在;
- [1701] SEQ ID NO:16的 V_L -CDR2;和
- [1702] SEQ ID NO:17的 V_L -CDR3。
- [1703] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段包含:
- [1704] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1705] SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;
- [1706] 选自SEQ ID NO:6、7和8的 V_H -CDR2;和
- [1707] SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
- [1708] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1709] SEQ ID NO:18的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 不存在;
- [1710] 选自SEQ ID NO:16和19的 V_L -CDR2;和
- [1711] SEQ ID NO:17的 V_L -CDR3。
- [1712] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段包含:
- [1713] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1714] SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;
- [1715] 选自SEQ ID NO:9、10和11的 V_H -CDR2;和
- [1716] SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
- [1717] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1718] SEQ ID NO:18的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 不存在;
- [1719] 选自SEQ ID NO:19、20和22的 V_L -CDR2;和
- [1720] 选自SEQ ID NO:17和21的 V_L -CDR3。
- [1721] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段包含:
- [1722] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1723] SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;

- [1724] SEQ ID NO:100的 V_H -CDR2;和
- [1725] SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
- [1726] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1727] SEQ ID NO:18的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 是Ser(S);
- [1728] SEQ ID NO:16的 V_L -CDR2;和
- [1729] SEQ ID NO:17的 V_L -CDR3。
- [1730] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段包含:
- [1731] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1732] SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;
- [1733] 选自SEQ ID NO:6、7、8和100的 V_H -CDR2;和
- [1734] SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
- [1735] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1736] SEQ ID NO:18的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 不存在或是Ser(S);
- [1737] 选自SEQ ID NO:16和19的 V_L -CDR2;和
- [1738] SEQ ID NO:17的 V_L -CDR3。
- [1739] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段包含以下的组合:
(i) 至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii) 至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合选自表2中所示的组合#1、#7、#14、#26和#50,其中在适用的情况下, X_{12} 不存在或是Ser(S)。
- [1740] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段可进一步包含如表3中所示的至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个HCVR的FR和/或至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个LCVR的FR。
- [1741] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段可进一步包含:
- [1742] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个以下FR:
- [1743] 选自SEQ ID NO:29、33、36、39、40和42的 V_H -FR1;
- [1744] 选自SEQ ID NO:30、34、37和43的 V_H -FR2;
- [1745] 选自SEQ ID NO:31、35、38和41的 V_H -FR3;和
- [1746] SEQ ID NO:32的 V_H -FR4;和
- [1747] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个以下FR:
- [1748] 选自SEQ ID NO:48、52和55的 V_L -FR1;
- [1749] 选自SEQ ID NO:49、53、56、58、59和60的 V_L -FR2;
- [1750] 选自SEQ ID NO:50、54和57的 V_L -FR3;和
- [1751] SEQ ID NO:51的 V_L -FR4。
- [1752] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段可进一步包含以下的组合:(i) 至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个HCVR的FR和(ii) 至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个LCVR的FR,所述组合选自表3中所示的组合#9、#10、#11、#12、#13、#14、#16、#17、#18、#19、#20、#21、#23、#24、#25、#26、#27、#28、#

30、#31、#32、#33、#34、#35、#37、#38、#39、#40、#41、#42、#44、#45、#46、#47、#48、#49、#51、#52、#53、#54、#55和#56。

[1753] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段可进一步包含:

[1754] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个以下FR:

[1755] 选自SEQ ID NO:29、33和36的V_H-FR1;

[1756] 选自SEQ ID NO:30、34和37的V_H-FR2;

[1757] 选自SEQ ID NO:31、35和38的V_H-FR3;和

[1758] SEQ ID NO:32的V_H-FR4;和

[1759] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个以下FR:

[1760] 选自SEQ ID NO:48、52和55的V_L-FR1;

[1761] 选自SEQ ID NO:49、53和56的V_L-FR2;

[1762] 选自SEQ ID NO:50、54和57的V_L-FR3;和

[1763] SEQ ID NO:51的V_L-FR4。

[1764] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段可进一步包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个HCVR的FR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个LCVR的FR,所述组合选自表3中所示的组合#9、#10、#11、#16、#17、#18、#23、#24和#25。

[1765] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含:

[1766] -选自SEQ ID NO:62、63、64、65、66、67、68、69、70、101、121、122、123和124的HCVR;和/或

[1767] -选自SEQ ID NO:82、83、84、85、86、87、88、89、90、103、113、126和129的LCVR。

[1768] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含以下的任意组合:选自SEQ ID NO:62、63、64、65、66、67、68、69、70、101、121、122、123和124的HCVR,和选自SEQ ID NO:82、83、84、85、86、87、88、89、90、103、113、126和129的LCVR,如上所述。

[1769] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含:

[1770] -选自SEQ ID NO:62、63和64的HCVR;和/或

[1771] -选自SEQ ID NO:82、83和84的LCVR。

[1772] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含以下的任意组合:选自SEQ ID NO:62、63和64的HCVR和选自SEQ ID NO:82、83和84的LCVR,如上所述。

[1773] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含:

[1774] -选自SEQ ID NO:62、63、64、65、67和101的HCVR;和/或

[1775] -选自SEQ ID NO:82、83、84、85和103的LCVR。

[1776] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含以下的任意组合:选自SEQ ID NO:62、63、64、65、67和101的HCVR,和选自SEQ ID NO:82、83、84、85和103的LCVR,如上所述。

[1777] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID

NO:62所示的HCVR和SEQ ID NO:82所示的LCVR。

[1778] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:62所示的HCVR和SEQ ID NO:83所示的LCVR。

[1779] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:62所示的HCVR和SEQ ID NO:84所示的LCVR。

[1780] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:63所示的HCVR和SEQ ID NO:82所示的LCVR。

[1781] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:63所示的HCVR和SEQ ID NO:83所示的LCVR。

[1782] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:63所示的HCVR和SEQ ID NO:84所示的LCVR。

[1783] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:64所示的HCVR和SEQ ID NO:82所示的LCVR。

[1784] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:64所示的HCVR和SEQ ID NO:83所示的LCVR。

[1785] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:64所示的HCVR和SEQ ID NO:84所示的LCVR。

[1786] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:101所示的HCVR和SEQ ID NO:85所示的LCVR。

[1787] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:101所示的HCVR和SEQ ID NO:103所示的LCVR。

[1788] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:65所示的HCVR和SEQ ID NO:85所示的LCVR。

[1789] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:65所示的HCVR和SEQ ID NO:103所示的LCVR。

[1790] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:62所示的HCVR和SEQ ID NO:85所示的LCVR。

[1791] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:101所示的HCVR和SEQ ID NO:82所示的LCVR。

[1792] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:121所示的HCVR和SEQ ID NO:85所示的LCVR。

[1793] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:122所示的HCVR和SEQ ID NO:85所示的LCVR。

[1794] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:123所示的HCVR和SEQ ID NO:85所示的LCVR。

[1795] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:124所示的HCVR和SEQ ID NO:85所示的LCVR。

[1796] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:63所示的HCVR和SEQ ID NO:85所示的LCVR。

[1797] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:67所示的HCVR和SEQ ID NO:85所示的LCVR。

[1798] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含SEQ ID NO:67所示的HCVR和SEQ ID NO:103所示的LCVR。

[1799] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:91、114或115所示的HCCR;和/或SEQ ID NO:92所示的LCCR。

[1800] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:91所示的HCCR;和/或SEQ ID NO:92所示的LCCR。

[1801] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:114所示的HCCR;和/或SEQ ID NO:92所示的LCCR。

[1802] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:115所示的HCCR;和/或SEQ ID NO:92所示的LCCR。

[1803] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63、64、65、66、67、68、69、70或101所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91、114或115所示的恒定区。

[1804] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63、64、65、66、67、68、69、70或101所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91所示的恒定区。

[1805] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63、64、65、66、67、68、69、70或101所示的可变区;和/或SEQ ID NO:114所示的恒定区。

[1806] 在一个实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63、64、65、66、67、68、69、70或101所示的可变区;和/或SEQ ID NO:115所示的恒定区。

[1807] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63或64所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91、114或115所示的恒定区。

[1808] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63或64所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91所示的恒定区。

[1809] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63或64所示的可变区;和/或SEQ ID NO:114所示的恒定区。

[1810] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63或64所示的可变区;和/或SEQ ID NO:115所示的恒定区。

[1811] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63、64、65、67和101所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91、114或115所示的恒定区。

[1812] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63、64、65、67和101所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91所示的恒定区。

[1813] 在一个优选的实施方案中,本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,

其包含SEQ ID NO:62、63、64、65、67和101所示的可变区；和/或SEQ ID NO:114所示的恒定区。

[1814] 在一个优选的实施方案中，本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链，其包含SEQ ID NO:62、63、64、65、67和101所示的可变区；和/或SEQ ID NO:115所示的恒定区。

[1815] 在一个优选的实施方案中，本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链，其包含SEQ ID NO:101所示的可变区；和/或SEQ ID NO:114所示的恒定区。

[1816] 在一个优选的实施方案中，本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含重链，其包含SEQ ID NO:101所示的可变区；和/或SEQ ID NO:115所示的恒定区。

[1817] 在一个实施方案中，本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含轻链，其包含SEQ ID NO:82、83、84、85、86、87、88、89、90或103所示的可变区；和/或SEQ ID NO:92所示的恒定区。

[1818] 在一个实施方案中，本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含轻链，其包含SEQ ID NO:82、83或84所示的可变区；和/或SEQ ID NO:92所示的恒定区。

[1819] 在一个实施方案中，本发明的人源化抗体或其结合片段因此可包含轻链，其包含SEQ ID NO:82、83、84、85或103所示的可变区；和/或SEQ ID NO:92所示的恒定区。

[1820] 根据一个具体的实施方案，如先前上文所定义的鼠、嵌合或人源化抗体或其片段包含SEQ ID NO:12所示(优选SEQ ID NO:15或18所示，更优选SEQ ID NO:15所示)的LCVR的CDR1，其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。在这个实施方案中，在 X_{12} 并非不存在的情况下，LCVR的Kabat位置L71的氨基酸残基优选是Phe(F)；换句话说，本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其片段优选包含SEQ ID NO:46、50、54或57所示的LCVR的FR3，其中 X_{18} 是Phe(F)。在满足这些特征(即， X_{12} 并非不存在并且优选地Kabat位置L71(即， X_{18})进一步是Phe(F))后，以上涉及本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段的任意实施方案均适用。

[1821] 因此，根据这个具体的实施方案，本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段包含SEQ ID NO:1、2和3所示的至少一个，优选至少两个，更优选三个HCVR的CDR；和/或SEQ ID NO:12、13和14所示的至少一个，优选至少两个，更优选三个LCVR的CDR，其中在适用的情况下， X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1822] 根据这个具体的实施方案，本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段包含表2所示组合中的至少一个，优选至少两个，更优选三个HCVR的CDR和/或至少一个，优选至少两个，更优选三个LCVR的CDR，在适用的情况下， X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1823] 根据这个具体的实施方案，本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段包含：

[1824] -HCVR，其包含至少一个，优选至少两个，更优选以下三个CDR：

[1825] SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1；

[1826] 选自SEQ ID NO:4、5、6、7、8、9、10、11和100的 V_H -CDR2；和

[1827] SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3；和

[1828] -LCVR，其包含至少一个，优选至少两个，更优选以下三个CDR：

[1829] 选自SEQ ID NO:15和18的 V_L -CDR1，其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)；

[1830] 选自SEQ ID NO:16、19、20、22、111和120的 V_L -CDR2；和

[1831] 选自SEQ ID NO:17和21的 V_L -CDR3。

- [1832] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段包含:
- [1833] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1834] SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;
- [1835] 选自SEQ ID NO:4、5、6、8、100、116、117、118和119的 V_H -CDR2;和
- [1836] SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
- [1837] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1838] 选自SEQ ID NO:15和18的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);
- [1839] 选自SEQ ID NO:16、111和120的 V_L -CDR2;和
- [1840] SEQ ID NO:17的 V_L -CDR3。
- [1841] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段包含:
- [1842] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1843] SEQ ID NO:1的 V_H -CDR1;
- [1844] 选自SEQ ID NO:4和5的 V_H -CDR2;和
- [1845] SEQ ID NO:3的 V_H -CDR3;和
- [1846] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选以下三个CDR:
- [1847] SEQ ID NO:15的 V_L -CDR1,其中 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G);
- [1848] SEQ ID NO:16的 V_L -CDR2;和
- [1849] SEQ ID NO:17的 V_L -CDR3。
- [1850] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选三个HCVR的CDR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选三个LCVR的CDR,所述组合选自表2中所示的组合#1、#7、#14、#26和#50,其中在适用的情况下, X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [1851] 根据这个具体的实施方案,本发明的人源化抗体或其结合片段可进一步包含表3中所示的至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个HCVR的FR和/或至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个LCVR的FR,其中在适用的情况下, X_{18} 是Phe (F)。
- [1852] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段可进一步包含:
- [1853] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个以下FR:
- [1854] 选自SEQ ID NO:25、29、33、36、39、40和42的 V_H -FR1;
- [1855] 选自SEQ ID NO:26、30、34、37和43的 V_H -FR2;
- [1856] 选自SEQ ID NO:27、31、35、38和41的 V_H -FR3;和
- [1857] 选自SEQ ID NO:28和32的 V_H -FR4;和
- [1858] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个以下FR:
- [1859] 选自SEQ ID NO:44、48、52和55的 V_L -FR1;
- [1860] 选自SEQ ID NO:45、49、53、56、58、59和60的 V_L -FR2;
- [1861] 选自SEQ ID NO:46、50、54和57的 V_L -FR3,其中 X_{18} 是Phe (F);和

[1862] 选自SEQ ID NO:47和51的 V_L -FR4。

[1863] 根据这个具体的实施方案,本发明的人源化抗体或其结合片段可进一步包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个HCVR的FR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个LCVR的FR,所述组合选自任意表3中所示的组合,其中在适用的情况下, X_{18} 是Phe(F)。

[1864] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段可进一步包含:

[1865] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个以下FR:

[1866] 选自SEQ ID NO:29、33、36、39、40和42的 V_H -FR1;

[1867] 选自SEQ ID NO:30、34、37和43的 V_H -FR2;

[1868] 选自SEQ ID NO:31、35、38和41的 V_H -FR3;和

[1869] SEQ ID NO:32的 V_H -FR4;和

[1870] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个以下FR:

[1871] 选自SEQ ID NO:48、52和55的 V_L -FR1;

[1872] 选自SEQ ID NO:49、53、56、58、59和60的 V_L -FR2;

[1873] 选自SEQ ID NO:50、54和57的 V_L -FR3,其中 X_{18} 是Phe(F);和

[1874] SEQ ID NO:51的 V_L -FR4。

[1875] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段可进一步包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个HCVR的FR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个LCVR的FR,所述组合选自表3中所示的组合#9、#10、#11、#12、#13、#14、#16、#17、#18、#19、#20、#21、#23、#24、#25、#26、#27、#28、#30、#31、#32、#33、#34、#35、#37、#38、#39、#40、#41、#42、#44、#45、#46、#47、#48、#49、#51、#52、#53、#54、#55和#56,其中在适用的情况下, X_{18} 是Phe(F)。

[1876] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段可进一步包含:

[1877] -HCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个以下FR:

[1878] 选自SEQ ID NO:29、33和36的 V_H -FR1;

[1879] 选自SEQ ID NO:30、34和37的 V_H -FR2;

[1880] 选自SEQ ID NO:31、35和38的 V_H -FR3;和

[1881] SEQ ID NO:32的 V_H -FR4;和

[1882] -LCVR,其包含至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个以下FR:

[1883] 选自SEQ ID NO:48、52和55的 V_L -FR1;

[1884] 选自SEQ ID NO:49、53和56的 V_L -FR2;

[1885] 选自SEQ ID NO:50、54和57的 V_L -FR3,其中 X_{18} 是Phe(F);和

[1886] SEQ ID NO:51的 V_L -FR4。

[1887] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段可进一步包含以下的组合:(i)至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个HCVR的FR和(ii)至少一个,优选至少两个,更优选至少三个,甚至更优选四个LCVR的FR,所述组合选自表3中所示的组合#9、#10、#11、#16、#17、#18、#23、#24和#25,其中在适用的情况下, X_{18} 是Phe(F)。

[1888] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含:

[1889] -选自SEQ ID NO:61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、101、121、122、123和124的HCVR;和/或

[1890] -选自SEQ ID NO:71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、102、112、125和128的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G),且 X_{13} 是除Ala(A)或Asn(N)以外的任意氨基酸。

[1891] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含以下的任意组合:选自SEQ ID NO:61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、101、121、122、123和124的HCVR,和选自SEQ ID NO:71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、102、112、125和128的LCVR,如上所述。

[1892] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段可因此包含:

[1893] -选自SEQ ID NO:61的HCVR;和/或

[1894] -选自SEQ ID NO:71的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1895] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含以下的任意组合:选自SEQ ID NO:61的HCVR和选自SEQ ID NO:71的LCVR,如上所述。

[1896] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段可因此包含:

[1897] -选自SEQ ID NO:62、63和64的HCVR;和/或

[1898] -选自SEQ ID NO:72、73和74的LCVR,其中 X_{12} 选自Asn(N)、Ser(S)和Gly(G)。

[1899] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含以下的任意组合:选自SEQ ID NO:62、63和64的HCVR和选自SEQ ID NO:72、73和74的LCVR,如上所述。

[1900] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段可因此包含:

[1901] -选自SEQ ID NO:62、63、64、65、67、101、121、122、123和124的HCVR;和/或

[1902] -选自SEQ ID NO:72、73、74、75和102的LCVR。

[1903] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含以下的任意组合:选自SEQ ID NO:62、63、64、65、67和101的HCVR和选自SEQ ID NO:72、73、74、75和102的LCVR,如上所述。

[1904] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:91、93、114或115所示的HCCR;和/或SEQ ID NO:92或94所示的LCCR。

[1905] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段可进一步包含SEQ ID NO:91或93所示的HCCR;和/或SEQ ID NO:92或94所示的LCCR。

[1906] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:61、62、63、64、65、66、67、68、69、70或101所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91、93、114或115所示的恒定区。

[1907] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:61、62、63、64、65、66、67、68、69、70或101所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91或93所示的恒定区。

[1908] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63或64所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91、93、114或115所示的恒定区。

[1909] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63或64所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91或93所示的恒定区。

[1910] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63、64、65、67和101所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91、93、114或115所示的恒定区。

[1911] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含重链,其包含SEQ ID NO:62、63、64、65、67和101所示的可变区;和/或SEQ ID NO:91或93所示的恒定区。

[1912] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含轻链,其包含SEQ ID NO:81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、103或113所示的可变区;和/或SEQ ID NO:92或94所示的恒定区。

[1913] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含轻链,其包含SEQ ID NO:82、83或84所示的可变区;和/或SEQ ID NO:92所示的恒定区。

[1914] 根据这个具体的实施方案,本发明的鼠、嵌合或人源化抗体或其结合片段因此可包含轻链,其包含SEQ ID NO:82、83、84、85或103所示的可变区;和/或SEQ ID NO:92所示的恒定区。

[1915] 本发明的另一个目的是编码与本发明的hCD45RC结合的抗体或其结合片段的分离的核酸。

[1916] 如本文所用,“分离的核酸”旨在指基本上与其他基因组DNA序列以及天然伴随天然序列的蛋白或复合物(例如核糖体和聚合酶)分离的核酸。此术语包括已经从其天然存在的环境中移出的核酸序列,并且包括重组或克隆的DNA分离物和化学合成的类似物或由异源系统生物合成的类似物。基本上纯的核酸包括核酸的分离形式。当然,这是指最初分离的核酸,并且不排除随后人为添加到分离的核酸中的基因或序列。

[1917] 在一个实施方案中,分离的核酸是纯化的。

[1918] 在一个实施方案中,将分离的核酸纯化至:

[1919] (1) 通过吸收法或荧光法(例如通过测量在260和280nm处的吸光度比值($A_{260/280}$))测定的高于80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%或更高(以核酸重量计),且最优选高于以重量计的96%、97%、98%或99%;或

[1920] (2) 通过琼脂糖凝胶电泳并使用嵌入剂如溴化乙锭、SYBR Green、GelGreen等显示

的均一性。

[1921] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含编码本发明的抗体或其结合片段的HCVR的序列或由其组成。

[1922] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含以下或由其组成:序列SEQ ID NO:95或与SEQ ID NO:95具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,其编码SEQ ID NO:61的鼠或嵌合抗体或其结合片段的HCVR。

[1923]

SEQ ID NO: 95

CAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGCGCTGAGCTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAA
GATGTCCTGCAAGGCCGCTGGATACACCTTCACTAACTACTACATAGGTTGGGTAAA
GCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATCGGAGATATTTCCCTGGAGGTGACTA
TGCCAACAGCAATGAGAAGTTCAAGGGCAAAGCCACACTGACTGCAGACACATCCT
CCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCATCTATT
ACTGTGTGAGAAGGAACCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTGTCC
TCA

[1924] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含编码本发明的抗体或其结合片段的LCVR的序列或由其组成。

[1925] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含以下或由其组成:序列SEQ ID NO:96或与SEQ ID NO:96具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,其编码具有SEQ ID NO:81的鼠或嵌合抗体或其结合片段的LCVR。

[1926]

SEQ ID NO: 96

CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAACAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTG
ACCATAACCTGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGCACTGGTTCCAGCAGAA
GACAGGCACTTCTCCCAGACTCTGGATTATATAACACATCCAACCTGCCTTCTGGAGT
CCCCGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCCG

[1927]

AATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAAAGGAGTAGTTACCCACT
CACGTTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

[1928] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含以下或由其组成:

[1929] -编码本发明的抗体或其结合片段的HCVR的序列,和

[1930] -编码本发明的抗体或其结合片段的LCVR的序列。

[1931] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含以下或由其组成:

[1932] -序列SEQ ID NO:95或与SEQ ID NO:95具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列和

[1933] -序列SEQ ID NO:96或与SEQ ID NO:96具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列。

[1934] 容易理解的是,本领域技术人员可以设计编码本文公开的所有其他HCVR和LCVR的

核酸序列,尤其是针对本发明的人源化抗体或其结合片段。

[1935] 还应理解,本领域技术人员熟悉旨在修饰核酸序列以提高例如重组产生率(例如通过密码子优化)的分子生物学方法。最终,本申请涵盖编码本文公开的任意HCVR和/或LCVR的任意核酸。

[1936] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含编码本发明的抗体或其结合片段的完全或基本上完全人的HCCR的序列或由其组成。

[1937] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含以下或由其组成:序列SEQ ID NO:97或与SEQ ID NO:97具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,其编码具有SEQ ID NO:91的嵌合或人源化抗体或其结合片段的HCCR。

SEQ ID NO: 97

[1938]

GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC
GGTGTCGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC
TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT
TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG
GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCC

[1939]

AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGG
ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC
CACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC
AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT
GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG
GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAA

[1940] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含编码本发明的抗体或其结合片段的完全或基本上完全人的LCCR的序列或由其组成。

[1941] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含以下或由其组成:序列SEQ ID NO:98或与SEQ ID NO:98具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,其编码具有SEQ ID NO:92的嵌合或人源化抗体或其结合片段的HCCR。

SEQ ID NO: 98

[1942]

CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT
CTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG
TACAGTGGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACA
GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCA
AAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG
AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[1943] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含以下或由其组成:

[1944] -编码本发明的抗体或其结合片段的完全或基本上完全人的HCCR的序列,和

[1945] -编码本发明的抗体或其结合片段的完全或基本上完全人的LCCR的序列。

[1946] 在一个实施方案中,本发明的核酸包含以下或由其组成:

[1947] -序列SEQ ID NO:97或与SEQ ID NO:97具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,和

[1948] -序列SEQ ID NO:98或与SEQ ID NO:98具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列。

[1949] 本发明的另一个目的是包含编码与本发明的hCD45RC结合的抗体或其结合片段的核酸的表达载体。

[1950] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含编码本发明的抗体或其结合片段的HCVR的序列,优选有效连接至调控元件。

[1951] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含序列SEQ ID NO:95或与SEQ ID NO:95具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,优选有效连接至调控元件。

[1952] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含编码本发明的抗体或其结合片段的LCVR的序列,优选有效连接 (operably linked) 至调控元件。

[1953] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含序列SEQ ID NO:96或与SEQ ID NO:96具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,优选有效连接至调控元件。

[1954] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含:

[1955] -编码本发明的抗体或其结合片段的HCVR的序列,优选有效连接至调控元件,和

[1956] -编码本发明的抗体或其结合片段的LCVR的序列,优选有效连接至调控元件。

[1957] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含:

[1958] -序列SEQ ID NO:95或与SEQ ID NO:95具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,优选有效连接至调控元件,和

[1959] -序列SEQ ID NO:96或与SEQ ID NO:96具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,优选有效连接至调控元件。

[1960] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含编码本发明的抗体或其结合片段的HCCR的序列,优选有效连接至调控元件。

[1961] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含序列SEQ ID NO:97或与SEQ ID NO:97具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,优选有效连接至调控元件。

[1962] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含编码本发明的抗体或其结合片段的LCCR的序列,优选有效连接至调控元件。

[1963] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含序列SEQ ID NO:98或与SEQ ID NO:98具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,优选有效连接至调控元件。

[1964] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含:

[1965] -编码本发明的抗体或其结合片段的HCCR的序列,优选有效连接至调控元件,和

[1966] -编码本发明的抗体或其结合片段的LCCR的序列,优选有效连接至调控元件。

[1967] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含:

[1968] -序列SEQ ID NO:97或与SEQ ID NO:97具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,优选有效连接至调控元件,和

[1969] -序列SEQ ID NO:98或与SEQ ID NO:98具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性的任意序列,优选有效连接至调控元件。

[1970] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含编码本发明的抗体或其结合片段的重链的序列,优选有效连接至调控元件。

[1971] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含编码本发明的抗体或其结合片段的轻链的序列,优选有效连接至调控元件。

[1972] 在一个实施方案中,本发明的表达载体包含:

[1973] -编码本发明的抗体或其结合片段的重链的序列,优选有效连接至调控元件,和

[1974] -编码本发明的抗体或其结合片段的轻链的序列,优选有效连接至调控元件。

[1975] 在一个实施方案中,本发明的表达载体是单顺反子的。

[1976] “单顺反子的”意指在单个表达载体中表达编码单个蛋白的单个核酸。

[1977] 在一个实施方案中,本发明的表达载体是多顺反子的。

[1978] “多顺反子的”意指在在单个表达载体中表达至少两个或更多个核酸,每个编码单个蛋白。

[1979] 本发明的另一个目的是包含编码本发明的与hCD45RC结合的抗体或其结合片段的核酸的细胞,或包含编码本发明的与hCD45RC结合的抗体或其结合片段的核酸的表达载体。

[1980] 本发明的另一个目的是产生和纯化本发明的与hCD45RC结合的分离的抗体或其结合片段的方法。

[1981] 在一个实施方案中,所述方法包括:

[1982] -在适于表达抗体或其结合片段的条件下,培养转化有本发明的核酸或表达载体的宿主细胞,和

[1983] -回收表达的抗体或其结合片段。

[1984] 这个重组过程可用于大规模生产抗体或其结合片段,包括旨在用于体外、离体和/或体内治疗和/或诊断用途的单克隆抗体。

[1985] 这些过程是本领域公知的(Subramanian (Ed.), 2004. Antibodies (第1版, 卷1:

Production and Purification).NewYork,NY:SpringerUS)。

[1986] 在一个实施方案中,表达的抗体或其结合片段经进一步纯化。

[1987] 纯化本发明的抗体或其结合片段的方法是本领域公知的 (Subramanian (Ed.), 2004.Antibodies (第1版,卷1:Production and Purification).NewYork,NY:SpringerUS),并且包括但不限于色谱法,优选通过亲和色谱法,更优选通过蛋白L琼脂糖上的亲和色谱法。

[1988] 在一个实施方案中,可以对本发明的抗体进行修饰以增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC),补体依赖性细胞毒性 (CDC) 和/或抗体依赖性吞噬作用。这样的修饰是本领域公知的。

[1989] 例如,已知包含低岩藻糖含量的抗体可通过Fc γ RIII受体增强ADCC应答 (国际专利公开W02014140322)。因此,本发明的抗体可以包含低岩藻糖含量。

[1990] 如本文所用,术语“岩藻糖含量”是指与各抗体的各重链的Fc片段的N297残基连接的N-聚糖中岩藻糖基化形式的百分比 (对应于SEQ ID NO:91或SEQ ID NO:114的N180;或SEQ ID NO:93的N174)。

[1991] 如本文所用,术语“低岩藻糖含量”是指小于或等于65%的岩藻糖含量。有利地,岩藻糖含量小于或等于65%,优选小于或等于60%、55%或50%,或甚至小于或等于45%、40%、35%、30%、25%或20%。然而,岩藻糖含量不必为零,且其可以例如大于或等于5%、10%、15%或20%。

[1992] 在一个实施方案中,本发明的抗体可进一步包含不同类型的糖基化 (低聚甘露糖或双触角复合型的N-聚糖,在双触角复合型的N-聚糖的情况下具有可变比例的二等分N-乙酰葡萄糖胺 (GlcNAc) 残基或半乳糖残基),条件是它们具有低岩藻糖含量 (国际专利公开W02007048077)。例如,具有轻微岩藻糖基化的N-聚糖的抗体可以如欧洲专利公开EP1176195或国际专利公开W02001077181或W02012041768中所述获得。

[1993] 与双触角复合型N-聚糖相比,低聚甘露糖型N-聚糖的体内半衰期较短。因此,有利地,本发明的抗体在其Fc片段的N-糖基化位点上具有上述定义的具有低岩藻糖含量的双触角复合型聚糖结构。

[1994] 在一些实施方案中,本发明的抗体与治疗部分即药物结合。在一个实施方案中,治疗部分选自细胞毒素、化疗剂、细胞因子、免疫抑制剂、免疫刺激剂、裂解肽和放射性同位素。这类结合物在本文中称为“抗体药物结合物”或“ADC (antibody drug conjugate)”。

[1995] 在一些实施方案中,本发明的抗体与细胞毒性部分结合。在一个实施方案中,细胞毒性部分选自紫杉醇;细胞松弛素B (cytochalasin B);短杆菌肽D (gramicidin D);溴化乙锭;吐根碱 (emetine);丝裂霉素;依托泊苷 (etoposide);替诺泊苷 (tenoposide);长春新碱 (vincristine);长春碱 (vinblastine);秋水仙素 (colchicin);多柔比星 (doxorubicin);柔红霉素 (daunorubicin);二羟蒽醌二酮 (dihydroxyanthracin dione);微管蛋白抑制剂 (例如美坦辛 (maytansine) 或其类似物或衍生物);抗有丝分裂剂 (例如,单甲基奥利斯他汀 (monomethyl auristatin) E或F或其类似物或衍生物);多拉司他汀 (dolastatin) 或其类似物;伊立替康 (irinotecan) 或其类似物;米托蒽醌 (mitoxantrone);光神霉素 (mithramycin);放线菌素D;1-去氢睾酮 (1-dehydrotestosterone);糖皮质激素;普鲁卡因 (procaine);丁卡因 (tetracaine);利多卡因 (lidocaine);普萘洛尔 (propranolol);嘌呤

霉素;卡奇霉素(calicheamicin)或其类似物或衍生物;抗代谢物(例如甲氨蝶呤、巯嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、氟达拉滨(fludarabine)、5-氟尿嘧啶、去卡巴嗪(decarbazine)、羟基脲、天冬酰胺酶、吉西他滨(gemcitabine)或克拉屈滨(cladribine));烷化剂(例如,二氯甲基二乙胺、thioepa、苯丁酸氮芥、美法仑(melphalan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、环磷酰胺、白消安(busulfan)、二溴甘露醇、链脲霉素、达卡巴嗪(dacarbazine)、丙卡巴肼(procarbazine)或丝裂霉素C);铂衍生物(例如顺铂或卡铂);多卡霉素(duocarmycin)A、多卡霉素SA、拉奇霉素(rachelmycin)或其类似物或衍生物;抗生素(例如更生霉素(dactinomycin)、博来霉素(bleomycin)、柔红霉素、多柔比星、伊达比星(idarubicin)、光神霉素、丝裂霉素、米托蒽醌、普卡霉素(plicamycin)或氨茴霉素(anthracycline));吡咯并[2,1-c][1,4]-苯二氮卓类(pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepine)(例如氨茴霉素);白喉毒素及相关分子(例如白喉A链及其活性片段和杂合分子,蓖麻毒素如蓖麻毒素A或去糖基化蓖麻毒素A链毒素,霍乱毒素,志贺样毒素(Shiga-like toxin)如SLT I、SLT II、SLT IIV、LT毒素、C3毒素、志贺毒素(Shiga toxin),百日咳毒素,破伤风毒素,大豆Bowman-Birk蛋白酶抑制剂,假单胞菌外毒素,芦荟素,皂草素,蒴莲根毒素(modeccin),格拉宁素(gelanin),相思豆毒蛋白A链(abrinA chain),蒴莲根毒素A链(modeccinA chain),alphasarconin,油桐蛋白(Aleurites fordii protein),石竹素(dianthin)蛋白,美洲商陆蛋白(Phytolacca americana protein)如PAPI、PAPII和PAP-S,苦瓜(momordica charantia)抑制剂,麻疯树毒蛋白(curcin),巴豆毒蛋白(crotonin),肥皂草(sapanaria officinalis)抑制剂,白树毒素(gelonin),迈托毒素(mitogellin),局限曲霉素(restrictocin),酚霉素和依诺霉素(enomycin)毒素);核糖核酸酶;DNase I;葡萄球菌肠毒素A;美洲商陆抗病毒蛋白(pokeweed antiviral protein);白喉毒素;和假单胞菌内毒素。

[1996] 在一些实施方案中,本发明的抗体与奥里斯他汀(auristatin)或其肽类似物、衍生物或前药结合。已显示奥里斯他汀干扰微管动力学、GTP水解以及核与细胞分裂(Woyke et al.,2001.Antimicrob Agents Chemother.46(12):3802-8),并具有抗癌(美国专利号5,663,149)和抗真菌活性(Pettit et al.,1998.Antimicrob Agents Chemother.42(11):2961-5)。例如,奥里斯他汀E可与对乙酰基苯甲酸或苯甲酰戊酸反应,分别产生AEB和AEVB。其它典型的奥里斯他汀衍生物包括AFP、MMAF(单甲基奥里斯他汀F)和MMAE(单甲基奥里斯他汀E)。合适的奥里斯他汀和奥里斯他汀类似物、衍生物和前药,以及用于将奥里斯他汀与抗体结合的合适接头描述于例如,美国专利号5,635,483、5,780,588和6,214,345,以及国际专利公开W02002088172、W02004010957、W02005081711、W02005084390、W02006132670、W02003026577、W0200700860、W02007011968和W02005082023中。

[1997] 在一些实施方案中,本发明的抗体与吡咯并[2,1-c][1,4]-苯并二氮卓(PDB)(例如氨茴霉素)或其类似物、衍生物或前药结合。合适的PDB和PDB衍生物以及相关技术在本领域中已经描述。

[1998] 在一些实施方案中,本发明的抗体与选自以下的细胞毒性部分结合:蒽环类抗生素(anthracycline)、美坦辛(maytansine)、卡奇霉素、多卡霉素、雷奇霉素(CC-1065)、多拉司他汀10、多拉司他汀15、伊立替康、单甲基奥里斯他汀E、单甲基奥里斯他汀F、PDB或其类似物、衍生物或前药。

- [1999] 在一些实施方案中,本发明的抗体与蒽环类抗生素或其类似物、衍生物或前药结合。
- [2000] 在一些实施方案中,本发明的抗体与美坦辛或其类似物、衍生物或前药结合。
- [2001] 在一些实施方案中,本发明的抗体与卡奇霉素或其类似物、衍生物或前药结合。
- [2002] 在一些实施方案中,本发明的抗体与多卡霉素或其类似物、衍生物或前药结合。
- [2003] 在一些实施方案中,本发明的抗体与雷奇霉素 (CC-1065) 或其类似物、衍生物或前药结合。
- [2004] 在一些实施方案中,本发明的抗体与多拉司他汀或其类似物、衍生物或前药结合。
- [2005] 在一些实施方案中,本发明的抗体与单甲基奥利斯他汀E或其类似物、衍生物或前药结合。
- [2006] 在一些实施方案中,本发明的抗体与单甲基奥利斯他汀F或其类似物、衍生物或前药结合。
- [2007] 在一些实施方案中,本发明的抗体与伊立替康或其类似物、衍生物或前药结合。
- [2008] 在一些实施方案中,本发明的抗体是被标记的(带标记的)。
- [2009] “被标记的(带标记的)”是指分离的抗体或其结合片段具有至少一个元件、同位素或化学化合物与之结合或连接,使得例如能够检测所述分离的抗体或其结合片段。
- [2010] 标记的实例包括但不限于发光染料(也称为荧光团或可光检测的标记)、同位素标记(也称为放射活性标记、放射性标记或重同位素)、造影剂、磁标记、电标记、热标记和着色标记。
- [2011] 发光染料的实例包括但不限于 **AlexaFluor[®]**染料、**BODIPY[®]**染料、荧光素、5-羧基荧光素, 5-(4,6-二氯三嗪-2-基)氨基荧光素(5-carboxyfluorescein, 5-(4,6-dichlorotriazin-2-yl)aminofluorescein)、2'7'-二甲氧基-4'5'-二氯-6-羧基荧光素(2'7'-dimethoxy-4'5'-dichloro-6-carboxyfluorescein)、异硫氰酸荧光素(FITC)、QFITC、Oregon **Green[®]**488、Oregon **Green[®]**514、若丹明及其衍生物(例如若丹明绿、若丹明绿-X、若丹明红-X、X-若丹明、6-羧基-X-若丹明(ROX)、6-羧基若丹明(R6G)、N,N,N',N'-四甲基-6-羧基若丹明(TAMRA)、丽丝胺若丹明B(lissamine rhodamine B)、若丹明123、异硫氰酸若丹明X、磺基若丹明B、磺基若丹明101(得克萨斯红)、四甲基若丹明、四甲基异硫氰酸若丹明(TRITC))、曙红、异硫氰酸曙红、赤藓红(erythrosine)、赤藓红B、异硫氰酸赤藓红、**TexasRed[®]**、**TexasRed[®]**-X、萘荧光素(naphthofluorescein)、孔雀石绿(malachite green)、异硫氰酸孔雀石绿、香豆素衍生物(coumarin derivative)、太平洋橙(Pacific Orange)、级联蓝(cascade blue)、级联黄(cascade yellow)、丹磺酰氯、dapoxyl染料、1-二甲胺-N(2-叠氨基-乙基)萘-5-磺酰胺(1-dimethylamine-N(2-azido-ethyl)naphthalene-5-sulfonamide)、6-(6-氨基-2-(2-叠氨基乙基)-1,3-二氧化-1H-苯并(de)-2(3H)异喹啉(6-(6-amino-2-(2-azidoethyl)-1,3-dioxo-1H-benzo(de)-2(3H)isoquinoline)、6-(6-氨基-2-(2-丙烯酰基)-1,3-二氧化-1H-苯并(de)-2(3H)异喹啉(6-(6-amino-2-(2-propinyl)-1,3-dioxo-1H-benzo(de)-2(3H)isoquinoline)、8-(4-叠氨基乙氧基苯基)-2,6-二乙基-1,3,5,7-四甲基-4,4-二氟-4-硼3a,4a-二氮杂-s-引达省(8-(4-azidoethyloxyphenyl)-2,6-diethyl-1,3,5,7-tetramethyl-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene)、8-(4-丙炔氧基苯基)-2,6-二乙基-1,3,5,7-四甲基-4,4-二氟-4-

硼3a,4a-二氮杂-s-茛并四烯(8-(4-propynyloxyphenyl)-2,6-diethyl-1,3,5,7-tetramethyl-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene)、1-(3-叠氮基-丙氧基)-7-甲基氨基-苯恶嗪-3-酮(1-(3-azido-propoxy)-7-methylamino-phenoxazin-3-one)、1-(2-丙炔基)-7-甲基氨基-苯恶唑-3-酮(1-(2-propynyl)-7-methylamino-phenoxazm-3-one)、N-(5-(3-叠氮基丙基氨基)-9H-苯并(a)-苯恶唑-2-in-9-亚基)-N-甲基-甲基氯化铵(N-(5-(3-azidopropylamino)-9H-benzo(a)-phenoxa-2-in-9-ylidene)-N-methyl-methanaminium chloride)、N-(5-(3-丙炔基-氨基)-9H-苯并(a)-苯恶嗪-9-亚基)-N-甲基-甲基氯化铵(N-(5-(3-propynyl-amino)-9H-benzo(a)-phenoxazin-9-ylene)-N-methyl-methanaminium chloride)、(9-(3-叠氮基-丙氧基)-7-吡啶-1-基-苯恶嗪-3-亚基)-二甲基-高氯酸铵((9-(3-azido-propoxy)-7-piperidin-1-yl-phenoxazin-3-ylidene)-dimethyl-ammonium perchlorate)、4-乙酰氨基-4'-异硫氰基芪-2,2'-二磺酸(4-acetamido-4'-isothiocyanatostilbene-2,2'-disulfonic acid)、吡啶(acridine)、异硫氰酸吡啶、5-(2'-氨基乙基)氨基萘-1-磺酸(5-(2'-aminoethyl)aminonaphthalene-1-sulfonic acid)、4-氨基-N-[3-乙烯基磺酰基]苯基]萘酰亚胺-3,5二磺酸酯(4-amino-N-[3-vinylsulfonyl]phenyl]naphthalimide-3,5disulfonate)、N-(4-苯胺基-1-萘基)马来酰亚胺(N-(4-anilino-1-naphthyl)maleimide)、邻氨基苯甲酰胺、亮黄(BrilliantYellow)、香豆素、香豆素衍生物、7-氨基-4-甲基香豆素、7-氨基-三氟甲基香豆素、酸性红(cyanosine)、4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diaminidino-2-phenylindole)、5',5"-二溴邻苯三酚-磺酞(5',5"-dibromopyrogallol-sulfonephthalein)、7-二乙氨基-3-(4'-异硫氰酸苯基)-4-甲基香豆素-4,4'-二异硫氰基二氢-芪-2,2'-二磺酸(7-diethylamino-3-(4'-isothiocyanatophenyl)-4-methylcoumarin-4,4'-diisothiocyanatodihydro-stilbene-2,2'-disulfonic acid)、4,4'-二异硫氰酸芪-2,2'-二磺酸(4,4'-diisothiocyanatostilbene-2,2'-disulfonic acid)、乙锭(ethidium)、IR144、IR1446、4-甲基伞形酮(4-methylumbelliferone)、邻甲酚酞(o-cresolphthalein)、硝基酪氨酸、副蔷薇苯胺(pararosaniline)、苯酚红(Phenol Red)、B-藻红蛋白、邻苯二甲醛(o-phthaldialdehyde)、芘(pyrene)、芘丁酸盐、1-芘丁酸琥珀酰亚胺酯、活性红4(Reactive Red4)、核黄素、玫瑰红酸(rosolic acid)、镧系元素螯合物(lanthanide chelate)、量子点(quantum dot)、花菁(cyanine)、pyrelum染料和方酸。

[2012] 同位素标记的实例包括但不限于^{99m}Tc化合物(例如依沙美肟(exametazime)、亚甲磷酸(medronic acid)、大颗粒聚集白蛋白(macroaggregated albumin)、司他比得(sestamibi)、替曲福明(tetrofosmin)、依沙美肟-硫索单抗(sulesomab)、替莫诺普(tilmanocept)、阿西莫单抗(arcitumomab)、伏妥莫单抗(votumumab)、联胍尼克酰胺-奥曲肽(hynic-octreotide)等;¹²³I、¹²⁵I或¹³¹I化合物(例如碘氟潘(ioflupane)、碘非他胺(iofetamine)、碘西尼(iomazenil)、碘马尿酸钠(sodium iodohippurate)、碘苄胍(iobenguane)、碘化胆固醇(iodocholesterol)、明瑞莫单抗(minretumomab)、托西莫单抗(tositumomab)等);¹⁸F化合物(例如、氟倍他吡(flortetapir)、氟美他酚(flutemetamol)、fluciclovine、氟脱氧葡萄糖(fludeoxyglucose)、氟乙基酪氨酸(fluoroethyltyrosine)、氟化钠等);⁶⁴Cu化合物(例如Cu-ETS2等);⁷⁵Se化合物(例如SeHCAT);¹¹¹In化合物(例如英西单抗(imciromab)、卡罗单抗喷地肽(capromab pendetide)、沙妥莫单抗喷地肽(satumomab

pendetide)等);⁸²Rb化合物(例如氯化铷);¹⁵³Sm化合物(例如lexidronam等);⁸⁹Sr化合物(例如氯化锶-89等);⁹⁰Y化合物(例如替伊莫单抗(ibrutumomab tiuxetan)等);²²³Ra化合物(例如氯化镭-223等);¹⁷⁷Lu化合物(例如oxodotreotide等);以及包含以下的至少一种的任意化合物:²H、³H、¹¹C、¹³N、¹⁴C、¹⁵O、¹⁸F、²²Na、²⁴Na、³²P、⁴⁷Ca、⁵¹Cr、⁵⁷Co、⁵⁸Co、⁵⁹Fe、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、⁷⁵Se、⁸¹mKr、⁸²Rb、⁸⁹Sr、⁹⁰Y、^{99m}Tc、¹¹¹In、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、¹³³Xe、¹⁵³Sm、¹⁶⁵Dy、¹⁶⁹Er、¹⁷⁷Lu、¹⁸⁶Re、¹⁹⁸Au、²⁰¹Tl和/或²²³Ra原子。

[2013] 造影剂的实例包括但不限于泛影酸(diatrizoic acid)、甲泛影酸(metrizoic acid)、碘达酸(iodamide)、碘他拉酸(iotalamic acid)、碘羟拉酸(ioxitalamic acid)、碘格利酸(ioglicic acid)、乙碘苯酸(acetrizoic acid)、双碘酞酸(iocarmic acid)、碘甲磺(methiodal)、碘沃酮(diodone)、甲泛葡胺(metrizamide)、碘海醇(iohexol)、碘克沙酸(ioxaglic acid)、碘帕醇(iopamidol)、碘普罗胺(iopromide)、碘曲仑(iotrolan)、碘佛醇(ioversol)、碘喷托(iopentol)、碘克沙醇(iodixanol)、碘美普尔(iomeprol)、碘比醇(iobitridol)、碘昔兰(ioxilan)、碘沙酸(iodoxamic acid)、碘托西酸(iotroxic acid)、碘甘卡酸(ioglycamic acid)、胆影酸(adipiodone)、碘苯扎酸(iobenzamic acid)、碘番酸(iopanoic acid)、碘依他酸(iocetamic acid)、碘泊酸钠(sodium iopodate)、酪酞酸(tyropanoic acid)、碘泊酸钙(calcium iopodate)、碘吡多(iopydol)、丙碘酮(propyliodone)、碘酚酯(iofendylate)、碘油(lipiodol)、硫酸钡、钆贝酸(gadobenic acid)、钆布醇(gadobutrol)、钆双胺(gadodiamide)、钆磷维塞(gadofosveset)、钆(gadolinium)、钆喷酸(gadopentetic acid)、钆特酸(gadoteric acid)、钆特醇(gadoteridol)、钆弗塞胺(gadoversetamide)、钆塞酸(gadoxetic acid)、柠檬酸铁铵(ferric ammonium citrate)、锰福地吡(mangafodipir)、非莫西尔(ferumoxsil)、ferristene、全氟溴烷(perflubron)、人白蛋白微球、半乳糖微粒、全氟戊烷(perflenapent)、磷脂微球、六氟化硫等。

[2014] 本发明的另一个目的是包含本发明的与hCD45RC结合的抗体或其结合片段的组合物。

[2015] 本发明的另一个目的是包含至少一种编码本发明的与hCD45RC结合的抗体或其结合片段的核酸的组合物。

[2016] 本发明的另一个目的是包含至少一种表达载体的组合物,所述表达载体包含至少一种编码本发明的与hCD45RC结合的抗体或其结合片段的核酸。

[2017] 本发明的另一个目的是包含本发明的与hCD45RC结合的抗体或其结合片段以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[2018] 本发明的另一个目的是包含至少一种编码本发明的与hCD45RC结合的抗体或其结合片段的核酸和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[2019] 本发明的另一个目的是包含至少一种表达载体和至少一种药学上可接受的赋形剂或媒介物的药物组合物,所述表达载体包含至少一种编码本发明的与hCD45RC结合的抗体或其结合片段的核酸。

[2020] 术语“药学上可接受的赋形剂”包括任意和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。当施用于动物,优选人时,所述赋形剂不产生不利的、过敏的或其他不良反应。对于人体施用,制剂应符合监管局(例如FDA局或EMA)所要求的无菌性、

热原性以及一般安全性和纯度标准。

[2021] 可用于这些组合物中的药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸、水、盐或电解质的部分甘油酯混合物如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质(例如羧甲基纤维素钠)、聚乙二醇、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[2022] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含对于能够被注射至受试者的制剂而言是药学上可接受的媒介物。这些尤其可以是等渗的无菌盐溶液(磷酸一钠或磷酸二钠,氯化钠、钾、钙或镁等,或此类盐的混合物),或干燥的,尤其是冻干的组合物,其根据情况添加无菌水或生理盐水,以配制可注射溶液。

[2023] 本发明的另一个目的是包含本发明的与hCD45RC结合的抗体或其结合片段的药物。

[2024] 本发明的另一个目的是包含至少一种编码本发明的与hCD45RC结合的抗体或其结合片段的核酸的药物。

[2025] 本发明的另一个目的是包含至少一种表达载体的药物,所述表达载体包含至少一种编码与本发明的hCD45RC结合的抗体或其结合片段的核酸。

[2026] 本发明进一步涉及通过施用本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物,在有此需要的受试者中诱导免疫耐受的方法。它还涉及本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物,用于在有此需要的受试者中诱导免疫耐受。

[2027] 如本文所用,术语“免疫耐受”涉及免疫系统对具有引发免疫应答的能力的特定物质或组织的无应答状态,而同时保持针对其它物质或组织的免疫应答。

[2028] 如本文所用,术语“免疫应答”包括T细胞介导的和/或B细胞介导的免疫应答。示例性的免疫应答包括但不限于T细胞应答(例如细胞因子产生和细胞毒性),以及由T细胞激活间接影响的免疫应答(例如,巨噬细胞)。参与免疫应答的免疫细胞包括淋巴细胞(例如B细胞和T细胞,包括CD4⁺、CD8⁺、T_H1和T_H2细胞)、抗原呈递细胞(例如专职抗原呈递细胞,如树突细胞)、自然杀伤细胞、骨髓细胞(例如巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和粒细胞)。

[2029] 本发明进一步涉及通过施用本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物,在有此需要的受试者中消减CD45RC^高细胞的方法。它还涉及本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物,用于在有此需要的受试者中消减CD45RC^高细胞。

[2030] 使用细胞计数法(cytometry)测量hCD45RC的相对表达水平。可以区分三种类型的细胞:呈现高、中间或阴性水平的hCD45RC表达的细胞。

[2031] 在一个实施方案中,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物消减(耗减)CD45RC^高T细胞。如上文所定义,“CD45RC^高T细胞”是高水平表达CD45RC标志物的T细胞。本领域技术人员容易理解,消减CD45RC^高T细胞的本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物也可能能够消减其他类型

的CD45RC^高细胞,例如CD45RC^高NK细胞或CD45RC^高B细胞。

[2032] 如本文所用,对于表达CD45RC的细胞,术语“消减”或“消耗”是指受试者中细胞数量的可测量的减少。所述减少可以是至少约10%,例如至少约20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更多。在一些实施方案中,此术语是指受试者或样品中的CD45RC^高细胞数量减少至低于可检测限的量。根据本发明,分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物特异性地介导强烈表达CD45RC的效应细胞(尤其是设计为CD45RC^高T_{eff}的那些)的消减。

[2033] 特别地,本发明的所述分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物通过结合hCD45RC并转导促凋亡信号和/或通过激活抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)和/或抗体依赖性吞噬作用来消减CD45RC^高T细胞。

[2034] 如本文所用,术语“抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指细胞毒性的一种形式,其中结合到存在于某些细胞毒性细胞(例如NK细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞)上的Fc受体(FcR)上的分泌抗体使这些细胞毒性效应细胞能够特异性结合携带抗原的靶细胞,并随后杀死靶细胞。为了评估目的分子的ADCC活性,可进行体外ADCC测定,如专利US5,500,362或US5,821,337所述。

[2035] 在一些实施方案中,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物介导补体依赖性细胞毒性。

[2036] 术语“补体依赖性细胞毒性”或“CDC”是指在补体存在下靶细胞的裂解。经典补体途径的激活是通过补体系统的第一组分与结合其同源抗原的抗体结合来起始。为了评估补体激活,可进行CDC测定,例如Gazzano-Santoro et al.,1997.J Immunol Methods.202(2):163-71中描述的那种。

[2037] 在一个具体的实施方案中,本发明的分离的抗体或其结合片段可以与细胞毒性剂或生长抑制剂结合。

[2038] 本发明进一步涉及通过施用本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物,在有此需要的受试者中扩增和/或增强调节性T细胞的方法。它还涉及本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物,用于在有此需要的受试者中扩增和/或增强调节性T细胞。

[2039] 如本文所用,术语“扩增”是指转化和/或扩增给定细胞群体(例如免疫细胞如Treg)的过程。细胞群体的扩增可以在体内、体外或离体发生。

[2040] 如本文所用,术语“增强”是指提高给定细胞群体的功能(例如提高Treg细胞的抑制能力)的过程。细胞群体的增强可以在体内、体外或离体发生。

[2041] “调节性T细胞”或“Treg”是抑制异常或过度免疫应答并在免疫耐受中起作用的T细胞。Treg通常是“叉头盒P3(Foxp3⁺)调节性T细胞”和/或“CD45RC^低-细胞”。

[2042] 如本文所用,术语“叉头盒P3(Foxp3⁺)调节性T细胞”和“CD45RC^低-细胞”是指在人和啮齿动物中表征性标志物为转录因子Foxp3的0.1-10%的CD4⁺和CD8⁺T细胞。

[2043] 在一些实施方案中,所述方法和用途是用于扩增和/或增强Foxp3⁺和/或CD45RC^低-Treg。

[2044] 在一个实施方案中,通过刺激扩增CD45RC^低-Treg。在一个实施方案中,在IL-2和

IL-15的存在下通过刺激来扩增CD45RC^低-Treg。在一个实施方案中,通过用抗CD3/抗CD28抗体和/或同种异体的抗原呈递细胞(APC)和/或特异性抗原刺激来扩增CD45RC^低-Treg。

[2045] 另外或或者,本发明涉及纯化CD45RC^低-Treg的体外或离体方法。

[2046] 在一个实施方案中,CD45RC^低-Treg是CD8⁺/CD4⁺T细胞。在一个实施方案中,CD45RC^低-Treg是CD8⁺/CD4⁻T细胞。在一个实施方案中,CD45RC^低-Treg是CD8⁻/CD4⁺T细胞。

[2047] 在一个实施方案中,可以在施用给有此需要的受试者之前、同时或之后进一步扩增和/或增强纯化的CD45RC^低-Treg。

[2048] 本发明进一步涉及通过向有此需要的受试者施用本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物来预防和/或减少移植排斥的方法。它还涉及本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物,用于预防和/或减少有此需要的受试者中的移植排斥。

[2049] 术语“预防移植排斥”和“减少移植排斥”意在涵盖预防或抑制免疫移植排斥,以及延迟免疫移植排斥的发作或进展。此术语还意在涵盖延长移植植物在受试者中的存活或逆转受试者中移植植物的失败。此外,此术语意在涵盖改善免疫移植排斥的症状,包括例如改善与免疫排斥相关的免疫并发症,例如间质纤维化、慢性移植性动脉硬化或血管炎。

[2050] 术语“移植”及其变形是指将移植植物(transplant或graft)插入接受者,无论移植是同基因的(syngeneic,供体和接受者在基因上相同)、同种异基因的(allogeneic,供体和接受者具有不同的遗传来源但属于同一物种)或异种的(xenogeneic,供体和接受者来自不同物种)。因此,在典型情况下,宿主是人,且移植植物是衍生自相同或不同遗传来源的人的同种移植植物(isograft)。在另一种情况下,移植植物衍生自与其移植到的物种不同的物种,包括来自系统发育学上距离大的物种的动物,例如,将狒狒心脏移植到人类宿主中。

[2051] 如本文所用,术语“移植排斥”涵盖急性和慢性移植排斥两者。

[2052] “急性排斥”是当移植的组织在免疫学上是外来的时,组织移植植物接受者的免疫系统产生的排斥。急性排斥的特征在于接受者的免疫细胞对移植组织的浸润,其执行其效应子功能并破坏移植组织。急性排斥的发作迅速,且通常发生在人体移植手术后几周内。通常,可以用雷帕霉素、环孢菌素、抗CD40L单克隆抗体等免疫抑制药物抑制或压制急性排斥。

[2053] “慢性排斥”通常发生在人体植入后数月至数年之内,即使在成功免疫抑制了急性排斥的情况下。纤维化是所有类型器官移植植物的慢性排斥中的常见因素。

[2054] 在一个实施方案中,移植排斥是同种异基因移植排斥。因此,在一个实施方案中,移植植物的供体是人。移植植物的供体可以是活体供体或已故供体,即尸体供体。

[2055] 在一个实施方案中,移植植物是器官、组织或细胞。

[2056] 如本文所用,术语“器官”是指在生物体内执行特定功能或功能组的实体血管化器官。术语器官包括但不限于心脏、肺、肾、肝、胰腺、皮肤、子宫、骨骼、软骨、小肠或大肠、膀胱、脑、乳腺、血管、食管、输卵管、胆囊、卵巢、胰腺、前列腺、胎盘、脊髓、包括上、下肢在内的肢体、脾脏、胃、睾丸、胸腺、甲状腺、气管、输尿管、尿道、子宫。

[2057] 如本文所用,术语“组织”是指人或动物中任意类型的组织,且包括但不限于血管组织、皮肤组织、肝组织、胰腺组织、神经组织、泌尿生殖组织、胃肠道组织、骨骼组织包括骨骼和软骨、脂肪组织、结缔组织包括腱和韧带、羊膜组织、绒毛膜组织、硬脑膜、心包、肌肉组织、腺体组织、面部组织、眼组织。

[2058] 如本文所用,术语“细胞”是指富集感兴趣的细胞的组合物,优选包含至少30%,优选至少50%,甚至更优选至少65%的所述细胞的组合物。

[2059] 在一个实施方案中,“细胞”选自包含以下或由其组成的组:衍生自骨髓、外周血或脐带血的多能造血干细胞;或多潜能(即胚胎干细胞[ES]或诱导多潜能干细胞[iPS])或不同细胞谱系的多能干细胞衍生的分化细胞,包括但不限于心肌细胞、 β -胰腺细胞、肝细胞、神经元等。

[2060] 在一个实施方案中,其中移植是同种异基因造血干细胞移植(HSCT),“细胞”选自包含以下或由其组成的组:多能造血干细胞,通常衍生自骨髓、外周血或脐带血。

[2061] “HSCT”或“造血干细胞移植”是可以治疗患有白血病和淋巴瘤(包括但不限于急性髓性白血病(AML)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生综合征、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴性白血病(CLL)和多发性骨髓瘤)患者的移植疗法。然而,同种异基因HSCT的一个重要局限是移植物抗宿主病(GVHD)的发展,其以严重形式发生在约30-50%接受这种疗法的人中。

[2062] 因此,在一个实施方案中,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物用于预防和/或降低GVHD。

[2063] 在进一步的实施方案中,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物可以与多能造血干细胞组合使用,以预防和/或治疗白血病和/或淋巴瘤(包括但不限于急性髓性白血病(AML)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生综合征、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴性白血病(CLL)和多发性骨髓瘤)。

[2064] 另外或可选择地,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物可以用于移植物工程化。

[2065] 在一个实施方案中,在移植前用本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物处理待移植的移植物,以消减CD45RC^高细胞。

[2066] 在一个优选的实施方案中,移植物是骨髓,并且在移植前用本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物对其进行处理以消减CD45RC^高T细胞。在一个实施方案中,骨髓包含含有CD45RC^高T细胞和CD45RC^低-T细胞的CD34⁺细胞。

[2067] 本发明进一步涉及通过向有此需要的受试者施用本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物来预防、减少和/或治疗与hCD45RC^高相关的疾病、病症或病况的方法。它还涉及本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物,用于预防和/或治疗与hCD45RC^高相关的疾病、病症或病况。

[2068] 如本文所用,术语“与hCD45RC^高相关的疾病、病症或病况”是指由受试者中表达hCD45RC细胞的细胞比例增加和/或受试者细胞中hCD45RC的表达水平增加而引起或潜在的疾病、病症或病况。

[2069] “受试者中CD45RC^高细胞的比例增加”意指与参照(例如基本上健康的受试者中的hCD45RC表达水平)相比,给定受试者中表达CD45RC的细胞(例如CD45RC^高细胞)的数量增加约5%,优选约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更多。

[2070] “受试者细胞中hCD45RC表达水平增加”意指与参照(例如基本上健康的受试者中

的hCD45RC表达水平)相比,给定受试者的细胞中hCD45RC表达水平(无论mRNA水平或蛋白水平)增加约5%,优选约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更多。

[2071] 在一个实施方案中,与hCD45RC^高相关的疾病、病症或病况选自包含以下或由其组成的组:自身免疫疾病、不希望的免疫应答、单基因疾病和淋巴瘤或癌症。

[2072] 在一个实施方案中,与hCD45RC^高相关的疾病、病症或病况选自包含以下或由其组成的组:自身免疫疾病、不希望的免疫应答和单基因疾病。

[2073] 如本文所用,术语“自身免疫疾病”是指其中免疫系统针对作为正常宿主一部分的抗原(即自身抗原)产生免疫应答(例如,B细胞或T细胞应答),随之对组织造成损害的疾病。在自身免疫疾病中,宿主的免疫系统无法将特定抗原识别为“自身”,并且针对表达该抗原的宿主组织发起免疫反应。

[2074] 本发明中涉及的示例性自身免疫疾病包括但不限于类风湿性关节炎,青少年少关节炎(juvenile oligoarthritis),胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis),佐剂诱导性关节炎(adjuvant-induced arthritis),干燥综合征,多发性硬化,实验性自身免疫性脑脊髓炎,炎性肠疾病(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎),自身免疫性胃萎缩(autoimmune gastric atrophy),寻常型天疱疮,银屑病,白癜风,1型糖尿病,非肥胖型糖尿病,重症肌无力,格雷夫斯病(Grave's disease),桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis),硬化性胆管炎,硬化性涎腺炎(sclerosing sialadenitis),系统性红斑狼疮,自身免疫性血小板减少性紫癜(autoimmune thrombocytopenia purpura),肺出血肾炎综合征(Goodpasture's syndrome),艾迪生氏病(Addison's disease),全身性硬化,多发性肌炎,皮炎,获得性血友病,血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura),葡萄膜炎,IgG4相关自身免疫疾病(例如,Kleger et al.,2015.Dtsch Arztebl Int.112(8):128-135的表1中列出的疾病,该表通过引用并入)等。

[2075] 在一个优选的实施方案中,自身免疫疾病是系统性红斑狼疮。

[2076] 在一个优选的实施方案中,自身免疫疾病是炎性肠疾病,包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎。在一个优选的实施方案中,自身免疫疾病是克罗恩氏病。在一个优选的实施方案中,自身免疫疾病是溃疡性结肠炎。

[2077] 如本文所用,术语“不希望的免疫应答”是指任意不想要的免疫反应,优选针对以下的任意不想要的免疫反应:(i)基因疗法过程中表达的蛋白,(ii)基因疗法过程中使用的载体(例如病毒载体)和/或(iii)治疗性蛋白。这样的蛋白包括例如因子VIII(血友病A)和其他凝血因子、酶替代疗法、单克隆抗体(例如那他珠单抗(natalizumab)、利妥昔单抗(rituximab)、英夫利昔单抗(infliximab))、多克隆抗体、酶和细胞因子(例如IFN β)。术语“不希望的免疫应答”还指过敏和过敏反应。

[2078] 在一个实施方案中,可将本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物施用给受试者,以抑制免疫应答,尤其是防止针对特定蛋白的免疫反应(当其表达通过基因疗法在具有相应遗传缺陷的那些受试者中恢复时)。因此,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物可用于预防针对通常由于突变在受试者中不存在同时通过基因疗法实现其重新形成(reconstitution)的蛋白的免疫反应性。此外,蛋白疗法是一个正变得越来越广泛的医学创新领域,并且涉及将

例如酶、抗体或细胞因子的蛋白作为治疗性产品直接应用于受试者。递送此类药物的主要障碍之一涉及针对治疗性蛋白本身的免疫应答。基于蛋白的治疗剂的施用通常伴随着免疫抑制剂的施用,其用于促进蛋白的寿命更长,并因此增加生物体的细胞和组织对蛋白的摄取。然而,一般的免疫抑制剂由于其所实施的免疫抑制的非特异性性质而可能是不利的,从而导致患者中不想要的副作用。因此,这种方法可用于抑制针对治疗性蛋白和肽的免疫应答,所述治疗性蛋白和肽例如治疗性抗体、细胞因子、酶或施用给患者的任意其他蛋白。

[2079] 在一个实施方案中,可以将本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物施用给受试者,以抑制免疫应答,尤其是防止对基因疗法中使用的载体的免疫反应,尤其是基因疗法中使用的病毒载体。这样的病毒载体包括例如腺相关病毒(AAV)载体、腺病毒(Ad)载体、慢病毒载体等。关于综述,参见Nayak&Herzog, 2010. *Gene Ther.* 17 (3):295-304。

[2080] 如本文所用,术语“过敏反应”或“过敏”是指免疫系统的不恰当反应。对称为过敏原的通常无害的环境物质会发生过敏反应;这些反应是获得性的,可预测的和快速的。严格来说,过敏是四种超敏反应形式之一,并称为I型(或速发型(immediate))超敏反应。其特征在于通过称为IgE的一种抗体类型过度激活称为肥大细胞的某些白细胞和嗜碱性粒细胞,从而导致极端炎症反应。常见的过敏反应包括湿疹、荨麻疹、花粉症、哮喘、食物过敏以及对刺针昆虫(stinging insect)如黄蜂和蜜蜂的毒液的反应。

[2081] 如本文所用,术语“单基因疾病”是指由选自以下基因的单个基因中的突变引起的疾病:

[2082] (i) 与免疫功能无关,但其缺乏与炎症和/或免疫反应有关的基因,例如在以下疾病中缺乏的基因:杜氏肌营养不良症(DMD)、囊性纤维化、溶酶体疾病和 α 1-抗胰蛋白酶缺乏;和

[2083] (ii) 与免疫系统有关,且其缺乏会引起炎症和/或自身免疫反应的基因,例如在以下疾病中缺乏的基因:T细胞原发性免疫缺陷,例如IPEX (immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome,免疫失调多内分泌病肠病X连锁综合征),APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy,自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-表皮营养不良),B细胞原发性免疫缺陷,穆-韦综合征(Muckle-Wells syndrome),自身炎症和自身免疫混合综合征(mixed autoinflammatory and autoimmune syndrome),NLRP12相关的遗传性周期性发热综合征(NLRP12-associated hereditary periodic fever syndrome)以及与肿瘤坏死因子受体1相关的周期性综合征(tumor necrosis factor receptor 1 associated periodic syndrome)。

[2084] 在一个优选的实施方案中,自身免疫疾病是APECED(自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-表皮营养不良)。

[2085] 在一个优选的实施方案中,自身免疫疾病是杜氏肌营养不良症(DMD)。

[2086] 如本文所用,术语“淋巴瘤或癌症”涵盖与CD45RC^高细胞相关的淋巴瘤或癌症。与CD45RC^高细胞相关的示例性淋巴瘤或癌症包括但不限于急性髓性白血病(AML)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)/骨髓增生综合征、淋巴瘤(例如,霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤)、慢性淋巴性白血病(CLL)和多发性骨髓瘤。

[2087] 因此,本发明涉及通过施用本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物,在有此需要的受试者中消减CD45RC^高细胞,从而扩增和/或增强调节性T细胞,优选Foxp3⁺和/或CD45RC^低Treg,从而预防和/或减少移植排斥;或预防、减少和/或治疗与hCD45RC^高相关的疾病、病症或病况的方法。

[2088] 在一个优选的实施方案中,与hCD45RC^高相关的疾病、病症或病况是系统性红斑狼疮、炎性肠疾病(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、APECED(自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-表皮营养不良)或杜氏肌营养不良症(DMD)。

[2089] 在一个优选的实施方案中,与hCD45RC^高相关的疾病、病症或病况是系统性红斑狼疮、炎性肠疾病(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)或APECED(自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-表皮营养不良)。

[2090] 还涉及本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物,用于在有此需要的受试者中消减CD45RC^高细胞,从而扩增和/或增强调节性T细胞,优选Foxp3⁺和/或CD45RC^低Treg,从而预防和/或减少移植排斥;或预防、减少和/或治疗与hCD45RC^高相关的疾病、病症或病况。

[2091] 在一个实施方案中,配制本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物,以施用给受试者。

[2092] 在一个实施方案中,全身或局部施用本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物。

[2093] 在一个实施方案中,将本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物通过注射、经口、外用(topically)、经鼻、经颊、经直肠、经阴道、经气管内、通过内窥镜检查、经粘膜或经皮施用而施用。

[2094] 在一个实施方案中,采用本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物进行注射,优选全身注射。

[2095] 适于注射的制剂的实例包括但不限于溶液,例如无菌水溶液、凝胶、分散体、乳液、悬浮液、适于在使用前加入液体后用于制备溶液或悬浮液的固体形式,例如粉末、脂质体形式等。

[2096] 全身注射的示例包括但不限于静脉内(iv)、皮下、肌肉(im)、皮内(id)、腹膜内(ip)注射和输注。

[2097] 在一个实施方案中,当注射时,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物是无菌的。获得无菌组合物的方法包括但不限于GMP合成(其中GMP代表“良好的生产实践(Good manufacturing practice)”)。

[2098] 组合物的无菌注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂也可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液。在可接受的媒介物和溶剂中,可以使用的是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任意温和的不挥发性油(bland fixed oil),包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸,如油酸及其甘油酯衍生物,可用于注射剂的制备,天然的药学上可接受的油,如橄榄油或蓖麻油,尤其是它们的聚氧乙烯化形式也是如此。这些油溶液或悬浮液也可含有长链醇稀释剂或分散剂,如羧甲基纤维素或类似的分散剂,其通常用于药

学上可接受的剂型的配制,包括乳剂和悬浮液。其它常用的表面活性剂,如Tween、Span和其它常用于制备药学上可接受的固体、液体或其它剂型的乳化剂或生物利用度增强剂也可用于配制目的。

[2099] 应当理解,本发明还包括了其它合适的施用途径,并且施用模式最终将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。除了通过注射施用(iv、ip、im等)外,其它途径也是可用的,例如雾化(Respaud et al.,2014.MAbs.6(5):1347-55;Guilleminault et al.,2014.J Control Release.196:344-54;Respaud et al.,2015.Expert Opin Drug Deliv.12(6):1027-39)或皮下施用(Jackisch et al.,2014.Geburtshilfe Frauenheilkd.74(4):343-349;Solal-Celigny,2015.Expert Rev Hematol.8(2):147-53)。

[2100] 在一个实施方案中,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物以治疗有效量施用给有此需要的受试者。

[2101] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指有效达到期望的预防和/或治疗结果所需的剂量和时间量。

[2102] 然而,应当理解,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物的总的每日剂量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。对于任意特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的疾病和疾病的严重程度;采用的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物的活性;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所用特定的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗的持续时间;与所用的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物组合或同时使用的药物;以及医学领域公知的类似因素。例如,本领域技术人员熟知,化合物的起始剂量水平低于达到期望治疗效果所需的剂量水平,并逐渐增加剂量直至达到期望效果。每次治疗所需的总剂量可以通过多剂量或单剂量施用。

[2103] 在一个实施方案中,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物的治疗有效量为约0.1mg/kg至约5mg/kg、约0.2mg/kg至约4mg/kg、约0.3mg/kg至约3mg/kg、约0.4mg/kg至约2.5mg/kg、约0.5mg/kg至约2mg/kg。

[2104] 在一个实施方案中,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物的治疗有效量为约10 μ g/kg至约400 μ g/kg、约20 μ g/kg至约300 μ g/kg、约30 μ g/kg至约250 μ g/kg、约35 μ g/kg至约200 μ g/kg、约40 μ g/kg至约160 μ g/kg。

[2105] 在一个实施方案中,将本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物的治疗有效量每天施用一次、每天施用两次、每天施用三次或更多次。

[2106] 在一个实施方案中,每天、每两天、每三天、每四天、每五天、每六天施用治疗有效量的本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物。

[2107] 在一个实施方案中,每周、每两周、每三周施用治疗有效量的本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物。

[2108] 在一个实施方案中,每月、每两个月、每三个月、每四个月、每五个月、每六个月施用治疗有效量的本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物。

[2109] 在一个优选的实施方案中,每12小时、每24小时、每36小时、每48小时、每60小时、每72小时、每96小时施用治疗有效量的本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物。

[2110] 在一个优选的实施方案中,每60小时施用治疗有效量的本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物。

[2111] 在一个实施方案中,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物用于急性施用。在一个实施方案中,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物用于慢性施用。

[2112] 在一个实施方案中,施用治疗有效量的本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物约5天、7天、10天、14天、21天、28天、1个月、2个月、3个月、6个月、1年或更长时间。

[2113] 在一个实施方案中,施用治疗有效量的本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物约一周至约八周、约两周至约七周、约两周至约六周、约两周至约五周的时间。

[2114] 在一个优选的实施方案中,施用治疗有效量的本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物约10天至约40天、约15天至约35天、约20天至约30天的时间。

[2115] 在一个实施方案中,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物在治疗药物之前、同时或之后施用。

[2116] 适用于与本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物共同施用的治疗药物的一些实例包括但不限于免疫抑制剂、细胞毒素、化学治疗剂、细胞因子、免疫刺激剂、裂解肽和放射性同位素。

[2117] 本领域技术人员将理解,本发明的分离的抗体或其结合片段、核酸、表达载体、组合物、药物组合物或药物与特定治疗药物(可选自本文中所述的那些但不限于此)的共同施用,将取决于要预防和/或治疗的疾病或病况。

[2118] 免疫抑制剂的实例包括但不限于mTOR抑制剂,例如西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)、雷达莫司(ridaforolimus)、西罗莫司酯化物(temsirolimus)、尤米莫司(umirolium)和佐他莫司(zotarolimus);IL-1受体拮抗剂,例如阿那白滞素(anakinra);抗代谢物,例如硫唑嘌呤(azathioprine)、来氟米特(leflunomide)、甲氨蝶呤、麦考酚酸(mycophenolic acid)和特立氟胺;IMiD,例如阿普斯特(apremilast)、来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)和沙利度胺;和抗体,例如艾库珠单抗(eculizumab)、阿达木单抗(adalimumab)、阿非利木单抗(afelimomab)、培化赛托珠单抗(certolizumab pegol)、戈利木单抗(golimumab)、英夫利昔单抗(infliximab)、奈立莫单抗(nerelimomab)、美吡珠单抗(mepolizumab)、奥马珠单抗(omalizumab)、法拉莫单抗(faralimomab)、艾西莫单抗(elsilimomab)、利勃珠单抗(lebrikizumab)、奥斯克单抗(ustekinumab)、塞库单抗(secukinumab)、莫洛单抗-CD3(muromonab-CD3)、奥立昔单抗(otelixizumab)、替普珠单抗(teplizumab)、维西珠单抗(visilizumab)、克立昔单抗(clenoliximab)、克利昔单抗(keliximab)、扎那利木单抗(zanolimumab)、依法珠单抗(efalizumab)、埃立珠单抗(erlizumab)、奥奴珠单抗(obinutuzumab)、利妥昔单抗

(rituximab)、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、帕卡珠单抗(pascolizumab)、戈米西单抗(gomiliximab)、鲁利西单抗(lumiliximab)、替利昔单抗(teneliximab)、托拉利珠单抗(toralizumab)、阿塞利珠单抗(aselizumab)、加利昔单抗(galiximab)、加维利莫单抗(gavilimomab)、卢利珠单抗(ruplizumab)、贝利珠单抗(belimumab)、布利莫德(blisibimod)、伊利木单抗(ipilimumab)、曲美木单抗(tremelimumab)、伯特利木单抗(bertilimumab)、来立木单抗(lerdelimumab)、美特木单抗(metelimumab)、那他珠单抗(natalizumab)、妥利珠单抗(tocilizumab)、奥利木单抗(odulimomab)、巴利昔单抗(basiliximab)、达西珠单抗(daclizumab)、伊利莫单抗(inolimomab)、阿佐莫单抗(zolimomab aritox)、阿托利木单抗(atorolimumab)、赛地珠单抗(cedelizumab)、芬特妥珠单抗(fontolizumab)、马司莫单抗(maslimomab)、莫洛莫单抗(morolimumab)、培昔单抗(pexelizumab)、利昔单抗(reslizumab)、罗维珠单抗(rovelizumab)、西普利单抗(siplizumab)、塔利单抗(talizumab)、telimomab aritox、伐昔单抗(vapaliximab)、维帕莫单抗(vepalimomab)、阿巴西普(abatacept)、贝拉西普(belatacept)、依那西普(etanercept)、培那西普(pegsunercept)、阿柏西普(aflibercept)、阿法西普(alefacept)和利洛那西普(rilonacept)。

[2119] 细胞毒素的实例包括但不限于放射性核素(例如 ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{90}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{201}Tl 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{57}Cu 、 ^{213}Bi 和 ^{211}At)、所结合的放射性核素和化学治疗剂。细胞毒素的其他示例包括但不限于抗代谢物(例如5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲氨蝶呤(MTX)、氟达拉滨等),抗微管剂(anti-microtubule agent)(例如长春新碱、长春碱、秋水仙碱、紫杉烷类(例如紫杉醇和多西紫杉醇(docetaxel))等),烷化剂(例如环磷酰胺、美法仑、双氯乙基硝基脲(bischloroethylnitrosurea, BCNU)等),铂剂(例如顺铂(也称为cDDP)、卡铂、奥沙利铂(oxaliplatin)、JM-216、CI-973等),蒽环类药物(例如多柔比星、柔红霉素等),抗生素剂(例如丝裂霉素C),拓扑异构酶抑制剂(例如依托泊苷(etoposide)、替诺泊苷和喜树碱)或其他细胞毒性剂,例如蓖麻毒素、白喉毒素(DT)、假单胞菌外毒素(Pseudomonas exotoxin, PE) A、PE40、相思豆毒蛋白、皂草素(saporin)、美洲商陆病毒蛋白(pokeweed viral protein)、溴化乙锭、糖皮质激素、炭疽毒素等。

[2120] 化学治疗剂的实例包括但不限于铂配位化合物(例如顺铂、卡铂或奥沙利铂);紫杉烷类化合物(例如紫杉醇或多西紫杉醇);拓扑异构酶I抑制剂(例如伊立替康或拓扑替康(topotecan));拓扑异构酶II抑制剂(例如依托泊苷或替尼泊苷(teniposide));长春花生物碱(例如长春碱、长春新碱或长春瑞滨);抗肿瘤核苷衍生物(例如5-氟尿嘧啶、吉西他滨或卡培他滨(capecitabine));烷化剂(例如氮芥或亚硝基脲、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、卡莫司汀或洛莫斯汀);抗肿瘤蒽环类衍生物(例如柔红霉素、多柔比星、伊达比星或米托蒽醌);抗-HER2抗体(例如曲妥珠单抗(trastuzumab));雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、氟维斯群(faslodex)或雷洛昔芬(raloxifene));芳香酶抑制剂(例如依西美坦(exemestane)、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)或伏洛唑(vorozole));分化剂(differentiating agent)(例如类维生素A、维生素D和视黄酸代谢阻断剂[RAMBA]如异维甲酸(accutane));DNA甲基转移酶抑制剂(例如氮杂胞苷(azacytidine));激酶抑制剂(例如flavoperidol、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)或吉非替尼(gefitinib));法尼基

转移酶(farnesyltransferase)抑制剂;和HDAC抑制剂。

[2121] 细胞因子的实例包括但不限于趋化因子(例如CCL1、CCL2/MCP1、CCL3/MIP1 α 、CCL4/MIP1 β 、CCL5/RANTES、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18/PARC/DCCK1/AMAC1/MIP4、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27、CCL28、CXCL1/KC、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8/IL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCL17、CX3CL1、XCL1和XCL2), 肿瘤坏死因子(例如TNFA、淋巴毒素(Lymphotoxin)、TNFSF4、TNFSF5/CD40LG、TNFSF6、TNFSF7、TNFSF8、TNFSF9、TNFSF10、TNFSF11、TNFSF13、TNFSF13B和EDA)和白介素(例如IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1Ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-28、IL-29、IL-30、IL-31、IL-32、IL-33、IL-34、IL-35、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-36Ra、IL-37、IL-38、IFN α 、IFN β 、IFN κ 、IFN ω 和GM-CSF)。

[2122] 免疫刺激剂的实例包括但不限于非格司亭(filgrastim)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、来格司亭(lenograstim)、莫拉司亭(molgramostim)、沙格司亭(sargramostim)、安西司亭(ancestim)、albinterferon、干扰素 α 、聚乙二醇干扰素 α (peginterferon alfa)、干扰素 β 、聚乙二醇干扰素 β 、干扰素 γ 、阿地白介素(aldesleukin)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、生长激素、免疫花青(immunocyanin)、培加酶(pegademase)、催乳素(prolactin)、他索纳明(tasonermin)、组胺二盐酸盐、聚ICLC、维生素D、香菇多糖(lentinan)、普乐沙福(plerixafor)、罗喹美克(roquinimex)、米伐木肽(mifamurtide)、醋酸格拉替雷、胸腺五肽、胸腺素 α 1、胸腺九肽(thymulin)、聚肌苷酸:聚胞苷酸(polyinosinic:polycytidylic acid)、匹多莫德(pidotimod)、卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin vaccine)、黑色素瘤疫苗和西普鲁塞-T疫苗(sipuleucel-T vaccine)。

[2123] 裂解肽的实例包括但不限于毒素(例如,白喉毒素或假单胞菌外毒素)。

[2124] 放射性同位素的实例包括但不限于以下的放射性核素:锝(例如Tc-99和Tc-97)、钾(例如K-40)、铷(例如Rb-82)、碘(例如I-123、I-124、I-125、I-129、I-131)、铯(例如Cs-135、Cs-137)、钴(例如Co-60)、钯(例如Pd-103、Pd-107)、镉(例如Cd-113)、锶(例如Sr-89、Sr-90)、铕(例如Eu-55)、锡(例如Sn-121、Sn-126)、磷(例如P-32、P-33)、铊(例如Tl-201)、铟(例如In-111)、镓(例如Ga-67、Ga-68)、钇(例如Y-90)、铱(例如Ir-192)、铋(例如Bi-213)、镭(例如Ra-223、Ra-225)和钌(例如Ru-106)。

[2125] 本发明进一步涉及本发明的分离的抗体或其结合片段用于检测或定量样品、细胞、组织或器官中的hCD45RC的用途;并且本发明涉及检测或定量样品、细胞、组织或器官中的hCD45RC的方法,其包括使所述样品、细胞、组织或器官与本发明的分离的抗体或其结合片段接触。

[2126] 在一个实施方案中,用于检测或定量hCD45RC的用途和方法可以是体外或体内的。

[2127] 在一个实施方案中,如上文所述,本发明的分离的抗体或其结合片段是被标记的,用于检测或诊断目的。

[2128] 适合于使用本发明的分离的抗体或其结合片段检测或定量hCD45RC的测定法是本领域公知的,且包括但不限于ELISA、夹心ELISA、RIA、FACS、组织免疫组织化学、蛋白质印迹和免疫沉淀。

[2129] 在一个实施方案中,样品是生物样品。生物样品的实例包括但不限于体液(优选血液,更优选血清)、血浆、滑液、支气管肺泡灌洗液、痰、淋巴液、腹水、尿液、羊水、腹膜液、脑脊髓液、胸膜液、心包液和肺泡巨噬细胞、组织裂解物、活检组织和从患病组织制备的提取物。

[2130] 在一个实施方案中,在任意分析前从受试者获取或取回样品。因此,在这个实施方案中,用于检测或定量hCD45RC的用途和方法是体外用途和方法。

[2131] 本发明进一步涉及本发明的分离的抗体或其结合片段用于诊断受试者中与hCD45RC相关的疾病的用途;并且本发明涉及诊断受试者中与hCD45RC相关疾病的方法,其包括使来自所述受试者的样品与本发明的分离的抗体或其结合片段接触。

[2132] 适合于使用本发明的分离的抗体或其结合片段检测或定量hCD45RC的测定法是本领域公知的,且包括但不限于ELISA、夹心ELISA、RIA、FACS、组织免疫组织化学、蛋白质印迹和免疫沉淀。

[2133] 在一个实施方案中,样品是生物样品。生物样品的实例包括但不限于体液(优选血液,更优选血清)、血浆、滑液、支气管肺泡灌洗液、痰、淋巴液、腹水、尿液、羊水、腹膜液、脑脊髓液、胸膜液、心包液和肺泡巨噬细胞、组织裂解物、活检组织和从患病组织制备的提取物。

[2134] 在一个实施方案中,在任意分析前从受试者获取或取回样品。因此,在这个实施方案中,用于诊断与hCD45RC相关的疾病的用途和方法是体外用途和方法。

[2135] 在一个实施方案中,与hCD45RC相关的疾病是上文所定义的与hCD45RC^高相关的疾病。根据这个实施方案,如果在来自受试者的样品中检测到的hCD45RC水平、量或浓度高于参考受试者中(例如,基本上健康的受试者中,或已知其不受累于(affect)或患有(suffer)与hCD45RC相关的疾病的受试者中)的hCD45RC水平、量或浓度,则可以诊断所述受试者受累于或患有与hCD45RC相关的疾病。

[2136] 在一个实施方案中,用于诊断与hCD45RC相关的疾病的用途和方法进一步包括如果诊断出受试者受累于或患有与hCD45RC相关的疾病,则对所述受试者进行治疗的步骤。

[2137] 本申请公开了分离的抗人CD45RC抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段如下地与人CD45RC结合:

[2138] (i) 平衡解离常数(K_D) 等于或小于 5×10^{-7} M;

[2139] (ii) 结合速率(K_{on}) 等于或大于 1×10^4 M⁻¹sec⁻¹; 和/或

[2140] (iii) 解离速率(K_{off}) 等于或小于 5×10^{-2} sec⁻¹;

[2141] 优选其中 K_D 、 K_{on} 和/或 K_{off} 由表面等离子体共振确定。

[2142] 抗体或其结合片段与hCD45RC的C决定簇中展示的至少一个表位结合。

[2143] 抗体或其结合片段与至少一个表位结合,所述表位包含SEQ ID NO:23或其片段,或与SEQ ID NO:23或其片段具有至少约70%同一性的序列的至少5个氨基酸。

[2144] 抗体是单克隆的。

[2145] 抗体是鼠的、嵌合的或人源化的。

[2146] a) 抗体或其结合片段的重链可变区(HCVR) 包含以下三个互补决定区(CDR):

[2147] -VH-CDR1:NYYIG (SEQ ID NO:1);

[2148] -VH-CDR2:X₁-IF-X₂-GG-X₃-Y-X₄-N-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-G (SEQ ID NO:2); 和

- [2149] -VH-CDR3:RNFDY (SEQ ID NO:3), 和
- [2150] b) 所述抗体或其结合片段的轻链可变区 (LCVR) 包含以下三个CDR:
- [2151] -VL-CDR1: X_{11} -ASSSVS- X_{12} -YMH (SEQ ID NO:12);
- [2152] -VL-CDR2: X_{13} -TSN- X_{14} - X_{15} - X_{16} (SEQ ID NO:13); 和
- [2153] -VL-CDR3: X_{17} -QRSSYPLTF (SEQ ID NO:14);
- [2154] 其中:
- [2155] X_1 选自Asp (D)、Ile (I) 和Arg (R);
- [2156] X_2 选自Pro (P) 和Ser (S);
- [2157] X_3 选自Asp (D)、Ser (S) 和Gly (G);
- [2158] X_4 选自Thr (T) 和Ala (A);
- [2159] X_5 选自Tyr (Y) 和Ser (S);
- [2160] X_6 选自Ala (A)、Asn (N) 和Ser (S);
- [2161] X_7 选自Glu (E)、Asp (D)、Pro (P) 和Gln (Q);
- [2162] X_8 选自Lys (K) 和Ser (S);
- [2163] X_9 选自Phe (F) 和Val (V);
- [2164] X_{10} 选自Lys (K) 和Gln (Q);
- [2165] X_{11} 选自Arg (R) 和Ser (S);
- [2166] X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S)、Gly (G) 和一个空位;
- [2167] X_{13} 选自Asn (N) 和Ala (A); X_{13} 是除Ala (A) 或Asn (N) 以外的任意氨基酸;
- [2168] X_{14} 选自Leu (L)、Ser (S) 和Arg (R);
- [2169] X_{15} 选自Pro (P)、Ala (A) 和Gln (Q);
- [2170] X_{16} 选自Ser (S) 和Thr (T); 且
- [2171] X_{17} 选自Gln (Q) 和His (H)。
- [2172] 抗体或其结合片段包含表2中所示的CDR的组合。
- [2173] 抗体或其结合片段包含:
- [2174] a) 选自SEQ ID NO:61-70的HCVR; 和
- [2175] b) 选自SEQ ID NO:71-90的LCVR。
- [2176] 抗体或其结合片段包含选自以下的HCVR和LCVR的组合:
- [2177] SEQ ID NO:61和71; SEQ ID NO:61和81; SEQ ID NO:62和72;
- [2178] SEQ ID NO:62和73; SEQ ID NO:62和74; SEQ ID NO:62和82;
- [2179] SEQ ID NO:62和83; SEQ ID NO:62和84; SEQ ID NO:63和72;
- [2180] SEQ ID NO:63和73; SEQ ID NO:63和74; SEQ ID NO:63和82;
- [2181] SEQ ID NO:63和83; SEQ ID NO:63和84; SEQ ID NO:64和72;
- [2182] SEQ ID NO:64和73; SEQ ID NO:64和74; SEQ ID NO:64和82;
- [2183] SEQ ID NO:64和83; 和SEQ ID NO:64和84。
- [2184] 其中SEQ ID NO:71-74中的 X_{12} 选自Asn (N)、Ser (S) 和Gly (G)。
- [2185] 本申请还公开了编码上述分离的抗体或其结合片段的核酸。
- [2186] 本申请还公开了包含上述核酸的表达载体。
- [2187] 本申请还公开了包含上述分离的抗体或其结合片段、上述核酸或上述表达载体的

组合物。

[2188] 本申请还公开了包含上述分离的抗体或其结合片段、上述核酸或上述表达载体以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[2189] 本申请还公开了上述分离的抗体或其结合片段、上述核酸、上述表达载体、上述组合物或上述药物组合物,用作药物。

[2190] 上述分离的抗体或其结合片段、上述核酸、上述表达载体、上述组合物或上述药物组合物用于:

[2191] -在有此需要的受试者中诱导免疫耐受;

[2192] -预防和/或减少移植排斥;和/或

[2193] -预防、减少和/或治疗与CD45RC高相关的病况,优选选自自身免疫疾病、不希望的免疫应答、单基因疾病和淋巴瘤或癌症。

[2194] 上述分离的抗体或其结合片段、上述核酸、上述表达载体、上述组合物或上述药物组合物用于预防和/或治疗移植物抗宿主病(GVHD)。

[2195] 附图简要说明

[2196] 图1显示了人血中不同白细胞类型上的CD45RC表达水平(通过ABIS-45RC或市售MT2抗体检测)。用ABIS-45RC或MT2对来自健康志愿者的全血(EDTA)中的不同细胞类型进行染色。然后将红细胞裂解(Versalyse, Beckman Coulter),其后进行细胞分析仪分析(Navios, Beckman Coulter)。首先在形态、双细胞(doublet cell)和活细胞上对细胞进行门控。(A(1)到A(3))来自在不同白细胞类型上分析的三名健康志愿者的一名的通过ABIS-45RC或MT2检测的CD45RC表达的代表性点图分析。ABIS-45RC显示在左小图,而MT2在右小图。x轴显示了对所示的每种白细胞类型进行标记的细胞谱系标志物的荧光强度;y轴代表抗CD45RC抗体标记的荧光强度。水平线定义具有高、中/低和负水平的CD45RC表达的细胞,如左上点图所示,且数字代表每个类别中细胞的百分比。(B(1)和B(2))在标记有ABIS-45RC(B(1))或MT2(B(2))的三个供体的不同白细胞类型上的CD45RC^高、CD45RC^低和CD45RC⁻的平均表达+/-SEM。

[2197] 图2显示,ABIS-45RC和市售的抗CD45RC MT2抗体两者竞争相同的表位。从健康志愿者的血液中分离出PBMC,并用抗CD3标记的Mab、嵌合的ABIS-45RC(指定浓度)和抗CD45RC(小鼠克隆MT2)-FITC(以1.33mg/mL标记)来标记T细胞。使用生物素驴抗人IgG+Strepta PercpCy 5.5二抗显示ABIS-45RC反应性。上排点图窗口中的数字代表被两种抗体共同标记的细胞的百分比。

[2198] 图3显示,与市售抗CD45RC MT2相比,ABIS-45RC诱导的细胞毒性更高。将来自健康志愿者(n=3)的PBMC于37℃下与培养基、同种型阴性对照(2.5或10mg/mL)、ABIS-CD45RC(2.5或10mg/mL)或地塞米松(10mg/mL)作为阳性对照一同孵育指定时间点,然后用抗CD3-FITC小鼠抗体标记细胞,凋亡细胞用膜联蛋白-V-PE(Annexin-V-PE)标记。(A-E)图表明所示细胞群体中膜联蛋白V⁺细胞的百分比。(F)膜联蛋白V⁺(早期凋亡)和DAPI⁺(晚期凋亡)细胞的代表性点图。数字表示每个类别中细胞的百分比。

[2199] 图4显示了ABIS-45RC在免疫人源化NSG免疫缺陷小鼠中治疗GVHD的用途。(A)实验程序显示,将来自健康供体志愿者的外周血单核细胞(PBMC)静脉内(iv)输入(第0天)到先前(第-1天)亚致死(2Gy)辐射的NSG免疫缺陷小鼠中。将ABIS-45RC在第0天到第20天之间以

指定方案腹膜内 (ip) 施用。同种型对照为人IgG (IVIg制剂), 并使用与ABIS-45RC相同的方案施用。(B-C) 使用Kaplan-Meier分析法分析NSG小鼠的存活曲线和统计数据 (* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$)。

[2200] 图5是流式细胞术点图的组合, 显示了在两种浓度 (左小图为 $2\mu\text{g/mL}$, 右小图为 $1\mu\text{g/mL}$) 下, 人源化ABIS-45RC抗体变体和鼠ABIS-45RC抗体对人T细胞的反应性。(A) 人源化ABIS-45RC变体A; (B) 人源化ABIS-45RC变体B; (C) 人源化ABIS-45RC变体C; (D) 人源化ABIS-45RC变体D; (E) 人源化ABIS-45RC变体E; (F) 人源化ABIS-45RC变体F; (G) 人源化ABIS-45RC变体G; (H) 人源化ABIS-45RC变体H; (I) 人源化ABIS-45RC变体I; (J) 鼠ABIS-45RC。

[2201] 图6显示了两个流式细胞术点图, 其显示ABIS-45RC (左小图) 和工程化Asn/PheABIS-45RC (右小图) 对人T细胞的反应谱相同。

[2202] 图7显示了来自三名健康志愿者的人血中 CD3^+ 白细胞上的CD45RC表达水平。首先在形态、双细胞 (doublet cell) 和活细胞上对细胞进行门控。(A) 来自所分析的三名健康志愿者中的一名的通过鼠ABIS-45RC检测的CD45RC表达的代表性点图分析; (B) 来自所分析的三名健康志愿者中的一名的通过人源化ABIS-45RC变体A1检测CD45RC表达的代表性点图分析; (C) 来自所分析的三名健康志愿者中的一名的通过人源化ABIS-45RC变体A3检测的CD45RC表达的代表性点图分析。x轴显示FSC; y轴代表抗CD45RC抗体标记的荧光强度。正方形定义具有高、中/低和负水平的CD45RC表达的细胞, 如所示, 且数字代表每个类别中细胞的百分比。

[2203] 图8显示了由ABIS-45RC或人源化变体A1和A3诱导的细胞毒性是相当的。将来自健康志愿者的PBMC于 37°C 下与同种型阴性对照 ($10\mu\text{g/mL}$)、鼠ABIS-CD45RC ($10\mu\text{g/mL}$)、人源化变体A1 ($10\mu\text{g/mL}$) 或人源化变体A3 ($10\mu\text{g/mL}$) 一同孵育指定时间点, 然后用抗CD3和抗CD45RA抗体标记细胞, 凋亡细胞用膜联蛋白-V-PE (Annexin-V-PE) 标记。图表明, 与同种型对照条件相比, $\text{CD3}^+\text{CD45RA}^{\text{hi}}$ 细胞 (A) 和 CD3^- 细胞 (B) 的凋亡倍数。

[2204] 图9显示了猕猴血液中 CD3^+ 细胞 (A) 和 CD3^- 细胞 (B) 上CD45RC的表达水平 (由ABIS-45RC或人源化变体A、A1和A3检测)。首先在形态、双细胞 (doublet cell) 和活细胞上对细胞进行门控。通过ABIS-45RC或ABIS-45RC人源化变体A、A1和A3检测CD45RC表达的代表性点图分析。x轴显示FSC; y轴代表抗CD45RC抗体标记的荧光强度。正方形定义具有阳性水平的CD45RC表达的细胞, 如所示, 且数字代表细胞的百分比。

[2205] 图10显示了用抗人CD45RC治疗的所治疗的人源化小鼠的皮肤移植物存活。用鼠ABIS-45RC或人源化变体A1以及雷帕霉素 (Rapa) 治疗转移了全人PBMC以诱导人皮肤排斥的NSG小鼠。结果以皮肤移植物存活评分表示。

实施例

[2206] 通过以下实施例进一步说明本发明。

[2207] 在整个实施例中, 以下命名适用:

[2208] “ABIS-45RC”: 本发明的鼠抗hCD45RC抗体, 其包含:

[2209] -SEQ ID NO:61的重链可变区;

[2210] -SEQ ID NO:93的重链恒定区;

[2211] -SEQ ID NO:81的轻链可变区; 和

- [2212] -SEQ ID NO:94的轻链恒定区。
- [2213] “抗45RC变体A”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2214] -SEQ ID NO:62的重链可变区;
- [2215] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2216] -SEQ ID NO:82的轻链可变区;和
- [2217] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2218] “抗45RC变体B”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2219] -SEQ ID NO:62的重链可变区;
- [2220] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2221] -SEQ ID NO:83的轻链可变区;和
- [2222] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2223] “抗45RC变体C”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2224] -SEQ ID NO:62的重链可变区;
- [2225] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2226] -SEQ ID NO:84的轻链可变区;和
- [2227] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2228] “抗45RC变体D”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2229] -SEQ ID NO:63的重链可变区;
- [2230] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2231] -SEQ ID NO:82的轻链可变区;和
- [2232] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2233] “抗45RC变体E”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2234] -SEQ ID NO:63的重链可变区;
- [2235] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2236] -SEQ ID NO:83的轻链可变区;和
- [2237] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2238] “抗45RC变体F”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2239] -SEQ ID NO:63的重链可变区;
- [2240] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2241] -SEQ ID NO:84的轻链可变区;和
- [2242] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2243] “抗45RC变体G”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2244] -SEQ ID NO:64的重链可变区;
- [2245] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2246] -SEQ ID NO:83的轻链可变区;和
- [2247] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2248] “抗45RC变体H”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2249] -SEQ ID NO:64的重链可变区;
- [2250] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;

- [2251] -SEQ ID NO:84的轻链可变区;和
- [2252] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2253] “抗45RC变体I”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2254] -SEQ ID NO:64的重链可变区;
- [2255] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2256] -SEQ ID NO:82的轻链可变区;和
- [2257] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2258] “抗45RC变体A1”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2259] -SEQ ID NO:101的重链可变区;
- [2260] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2261] -SEQ ID NO:85的轻链可变区;和
- [2262] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2263] “抗45RC变体A2”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2264] -SEQ ID NO:101的重链可变区;
- [2265] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2266] -SEQ ID NO:103的轻链可变区;和
- [2267] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2268] “抗45RC变体A3”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2269] -SEQ ID NO:65的重链可变区;
- [2270] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2271] -SEQ ID NO:85的轻链可变区;和
- [2272] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2273] “抗45RC变体A4”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2274] -SEQ ID NO:65的重链可变区;
- [2275] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2276] -SEQ ID NO:103的轻链可变区;和
- [2277] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2278] “抗45RC变体A5”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2279] -SEQ ID NO:62的重链可变区;
- [2280] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2281] -SEQ ID NO:85的轻链可变区;和
- [2282] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2283] “抗45RC变体A6”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2284] -SEQ ID NO:101的重链可变区;
- [2285] -SEQ ID NO:91的重链恒定区;
- [2286] -SEQ ID NO:82的轻链可变区;和
- [2287] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2288] “抗45RC变体A7”:ABIS-45RC的人源化变体,其包含:
- [2289] -SEQ ID NO:121的重链可变区;

- [2290] -SEQ ID NO:91的重链恒定区；
- [2291] -SEQ ID NO:85的轻链可变区；和
- [2292] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2293] “抗45RC变体A8”：ABIS-45RC的人源化变体，其包含：
- [2294] -SEQ ID NO:122的重链可变区；
- [2295] -SEQ ID NO:91的重链恒定区；
- [2296] -SEQ ID NO:85的轻链可变区；和
- [2297] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2298] “抗45RC变体A9”：ABIS-45RC的人源化变体，其包含：
- [2299] -SEQ ID NO:123的重链可变区；
- [2300] -SEQ ID NO:91的重链恒定区；
- [2301] -SEQ ID NO:85的轻链可变区；和
- [2302] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2303] “抗45RC变体A10”：ABIS-45RC的人源化变体，其包含：
- [2304] -SEQ ID NO:124的重链可变区；
- [2305] -SEQ ID NO:91的重链恒定区；
- [2306] -SEQ ID NO:85的轻链可变区；和
- [2307] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2308] “抗45RC变体D1”：ABIS-45RC的人源化变体，其包含：
- [2309] -SEQ ID NO:63的重链可变区；
- [2310] -SEQ ID NO:91的重链恒定区；
- [2311] -SEQ ID NO:85的轻链可变区；和
- [2312] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2313] “抗45RC变体I1”：ABIS-45RC的人源化变体，其包含：
- [2314] -SEQ ID NO:67的重链可变区；
- [2315] -SEQ ID NO:91的重链恒定区；
- [2316] -SEQ ID NO:85的轻链可变区；和
- [2317] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2318] “抗45RC变体I2”：ABIS-45RC的人源化变体，其包含：
- [2319] -SEQ ID NO:67的重链可变区；
- [2320] -SEQ ID NO:91的重链恒定区；
- [2321] -SEQ ID NO:103的轻链可变区；和
- [2322] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2323] “MT2”：鼠抗hCD45RC抗体，可商购自OriGene, Ref. AM39022PU-N。
- [2324] “工程化Asn/PheABIS-45RC”：鼠ABIS-45RC，通过在CDR1中插入个残基并在FR3中取代一个残基工程化其LCVR而将其嵌合化（如实施例中所所述）。工程化Asn/PheABIS-45RC包含：
- [2325] -SEQ ID NO:61的重链可变区；
- [2326] -SEQ ID NO:93的重链恒定区；

- [2327] -SEQ ID NO:71的轻链可变区,其中X₁₂为Asn(N);和
- [2328] -SEQ ID NO:94的轻链恒定区。
- [2329] “工程化Ser/PheABIS-45RC”:鼠ABIS-45RC,通过在CDR1中插入一个残基并在FR3中取代一个残基工程化其LCVR而将其嵌合化(如实施例8中所述)。工程化Ser/PheABIS-45RC包含:
- [2330] -SEQ ID NO:61的重链可变区;
- [2331] -SEQ ID NO:93的重链恒定区;
- [2332] -SEQ ID NO:71的轻链可变区,其中X₁₂为Ser(S);和
- [2333] -SEQ ID NO:94的轻链恒定区。
- [2334] “工程化Gly/PheABIS-45RC”:鼠ABIS-45RC,通过在CDR1中插入一个残基并在FR3中取代一个残基工程化其LCVR而将其嵌合化(如实施例8中所述)。工程化Gly/PheABIS-45RC包含:
- [2335] -SEQ ID NO:61的重链可变区;
- [2336] -SEQ ID NO:93的重链恒定区;
- [2337] -SEQ ID NO:71的轻链可变区,其中X₁₂为Gly(G);和
- [2338] -SEQ ID NO:94的轻链恒定区。
- [2339] “嵌合的N50AABIS-45RC”:鼠ABIS-45RC的嵌合变体,其包含鼠ABIS-45RC轻链和人源化重链。嵌合的N50AABIS-45RC包含:
- [2340] -SEQ ID NO:61的重链可变区;
- [2341] -SEQ ID NO:93的重链恒定区;
- [2342] -SEQ ID NO:113的轻链可变区;和
- [2343] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2344] “嵌合的S52AABIS-45RC”:鼠ABIS-45RC的嵌合变体,其包含鼠ABIS-45RC轻链和人源化重链。嵌合的S52AABIS-45RC包含:
- [2345] -SEQ ID NO:61的重链可变区;
- [2346] -SEQ ID NO:93的重链恒定区;
- [2347] -SEQ ID NO:126的轻链可变区;和
- [2348] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2349] “嵌合的N50XABIS-45RC”:鼠ABIS-45RC的嵌合变体,其包含鼠ABIS-45RC轻链和人源化重链。嵌合的N50XABIS-45RC包含:
- [2350] -SEQ ID NO:61的重链可变区;
- [2351] -SEQ ID NO:93的重链恒定区;
- [2352] -SEQ ID NO:129的轻链可变区,其中X₁₃是除Ala(A)或Asn(N)以外的任意氨基酸;和
- [2353] -SEQ ID NO:92的轻链恒定区。
- [2354] 实施例1:ABIS-45RC的反应性
- [2355] 材料与方法
- [2356] PBMC染色和数据采集
- [2357] 用合适的单克隆抗体(Ab)的组合对50μL或100μL新鲜EDTA全血进行染色,然后进

行红细胞裂解(versalyse,Beckman Coulter)。洗涤后,在Navios流式细胞分析仪上分析细胞,并使用Kaluza软件(Beckman Coulter,Marseille,法国)和FlowJo软件(Tree Star Inc)分析数据。

[2358] 抗体和流式细胞术

[2359] 表6:用于流式细胞术分析的抗体。对于左栏中的每种抗体,所使用的克隆在右栏中给出。

[2360]

抗体 (特异性)	克隆
CD117	104D2D1
CD11c	BU15
CD123	9F5
CD127	R34.34
CD14	RMO52
CD16	3G8
CD161	191B8
CD19	SJ25C1
CD25	2A3
CD3	SK7
CD3	UCHT1
CD336	Z231
CD4	13B8.2
CD45	J.33
CD56	N901
CD56	NCAM162
CD8	B9.11
CD8	SK1

[2361]

ILC 混合物	---
CRTH2	BM16
HLADR	L243
谱系 1 DC	---
TCRab	IP26A
TCRgd	IMMU510
Va24	6B11
Va7,2	REA179
CD45RC	MT2
CD45RC	ABIS
链霉亲和素	Alexa fluor 405

[2362] 结果

[2363] 作为首次筛选, ABIS-45RC对使用市售抗CD45RC mAb MT2克隆分选出的CD45RC-细胞无反应, 这表明ABIS45RC可以识别CD45RC(数据未显示)。

[2364] 为了进一步表征ABIS-45RC, 我们分析了其与人PBMC的反应性。如图1A和B所示, T CD4⁺和T CD8⁺细胞的一部分是ABIS-45RC^高, 而其余的是ABIS-45RC^低或ABIS-45RC⁻。大多数B细胞和NK细胞以及pDC是ABIS-45RC^高。大多数NKT、iNKTMAIT、ILC2、ILC3和大多数CD14^{int}CD16⁺单核细胞是ABIS-45RC^高或ABIS-45RC^低。CD14^高CD16⁻单核细胞、mDC、嗜碱性粒细胞和嗜中性粒细胞主要是ABIS-45RC⁻。CD4⁺Treg和CD8⁺Foxp3⁺Treg主要是ABIS-45RC^{低/-}。

[2365] 对主要PBMC群体的分析显示, ABIS-45RC具有与市售抗CD45RC小鼠MT2抗体相当的反应谱(图1和Picarda et al., 2017. JCI Insight. 2 (3): e90088)。

[2366] 实施例2: ABIS-45RC与市售抗CD45RC抗体“MT2”的比较

[2367] 材料与方法

[2368] PBMC的分离

[2369] 收集健康志愿者的血液, 并通过Ficoll梯度离心分离外周血单核细胞(PBMC), 所述Ficoll梯度离心分离能够去除血液产物中不想要的部分, 例如粒细胞、血小板和剩余的红细胞污染物。

[2370] 抗体和流式细胞术

[2371] 使用ABIS-45RC抗体(以所示浓度)、抗CD3抗体和抗CD45RC(小鼠克隆MT2, Biolegend)-FITC(以1.33mg/mL标记)来标记人PBMC。使用生物素驴抗人IgG⁺链霉亲和素PercpCy 5.5二抗显示ABIS-45RC反应性。

[2372] 使用Canto II细胞分析仪(BD Biosciences)测量荧光强度, 并使用FLOWJO软件(Tree Star Inc.)分析数据。首先在其形态上对细胞进行门控, 并通过选择DAPI阴性细胞排除死细胞。

[2373] 细胞毒性分析

[2374] 将人PBMC与37℃培养基、同种型对照抗体(Ms IgG1, 克隆107.3, 10μg/ml)、2.5或10μg/ml的ABIS-45RC或抗CD45RC(小鼠克隆MT2)孵育10分钟至18小时。然后, 用抗CD3(克隆SK7, BD Biosciences)、膜联蛋白-V和DAPI染色细胞。通过流式细胞术对T细胞或非T细胞中的膜联蛋白V⁺和DAPI⁺细胞进行门控来获得凋亡百分比。

[2375] 结果

[2376] ABIS-45RC和市售抗CD45RCMT2抗体两者竞争相同的表位

[2377] 如图2所示, 与市售抗CD45RC MT2克隆的共同标记表明, 两种抗体竞争并因此识别人CD45RC的相同或邻近表位。

[2378] 与市售抗CD45RC相比, ABIS-45RC诱导的细胞毒性更高

[2379] 如图3所示, ABIS-45RC对T细胞具有细胞毒性, 但对非T细胞没有细胞毒性。此外, T细胞的细胞毒性与CD45RC表达水平直接相关, 并且重要的是, 与10μg/mL的MT2克隆相比, 2.5μg/mL的ABIS-45RC表现更好。

[2380] 实施例3: ABIS-45RC的亲和力

[2381] 材料与方法

[2382] 简而言之, 使用Mem-PER膜分离试剂盒(Thermo-fisher)溶解1x10⁷个CD45RC^高PBMC

或CHO细胞,其在质粒转染后表达CD45RC。将ABIS-45RC固定在生物芯片CM5上,并在25℃下孵育细胞膜,以使用单周期动力学和无标定浓度分析法在BIAcore 3000和BIAcore T200上测量亲和常数。

[2383] 结果

[2384] 通过表面等离子体共振 (SPR, 一种用于表征抗体-抗原相互作用的技术) 对CD45RC抗体的亲和力进行测量,并显示亲和力 (K_D) 为 5×10^{-8} M, K_{on} 为 2.91×10^5 M⁻¹.sec⁻¹, 且 K_{off} 为 1.44×10^{-2} sec⁻¹。

[2385] 实施例4:用ABIS-45RC治疗移植物抗宿主病 (GVHD)

[2386] 材料与方法

[2387] PBMC的分离

[2388] 在Établissement Français du Sang (Nantes, 法国) 从健康个体采集血液。根据机构指南提供了书面知情同意书。通过Ficoll-Paque密度-梯度离心 (Eurobio, Courtauf, 法国) 分离PBMC。用低渗溶液和离心去除剩余的红细胞和血小板。

[2389] 动物

[2390] 将8至12周龄的NOD/SCID/IL2R $\gamma^{-/-}$ (NSG) 小鼠以SPF条件饲养在我们自己的动物设施中 (认证号C44-278)。

[2391] GVHD模型

[2392] 对成年NSG免疫缺陷小鼠进行全身亚致死辐射 (第-1天的辐射剂量为2Gy), 以诱导组织中有利GVHD发展的损伤。次日 (第0天), 将来自健康志愿者的 1.5×10^7 个PBMC (包括CD45RC^高和CD45RC^低-T细胞) 静脉注射到这些小鼠中。人PBMC, 且尤其是T细胞, 对小鼠组织有反应并攻击这些小鼠组织, 诱导损伤。这些T细胞以及在肝、肠、肺和皮肤中观察到的损伤模拟了以啮齿动物为供体和接受者的人体或其他GVHD实验系统中在骨髓移植后观察到的GVHD。特别地, 这些组织损伤通常会引起体重减轻, 取决于注射的PBMC数量以及在我们的实验系统中, 所述体重减轻开始于注射PBMC后的约第13天。每天监测体重减轻, 且当体重降至原始体重的20%时处死动物, 以避免不必要的痛苦。

[2393] 处理

[2394] 从第0天开始并在20天内每2.5天, 用纯化的ABIS-45RC、MT2抗CD45RC抗体或无关对照 (临床上使用的IVIg制剂, 包含人纯化的IgG并主要含有IgG1抗体) 以0.8mg/kg腹膜内处理NSG小鼠。

[2395] 从第0天到第10天, 用ABIS-45RC或对照抗体处理的NSG小鼠还腹膜内接受次优剂量0.4mg/天的雷帕霉素。

[2396] 实验过程概述在图4A中。

[2397] 结果

[2398] 用PBMC处理仅引起体重减轻, 开始于约第14天, 并且如图4所示, 所有小鼠在第33天前死亡 (中位存活期: 11天 (图4B) 至15天 (图4C))。

[2399] 用对照抗体和雷帕霉素处理仅延长存活期, 但没有达到统计学显著性 (中位存活期: 21天 (图4C))。

[2400] 用MT2处理可显著延长小鼠存活期 (中位存活期: 19天 (图4B)), 而用ABIS-45RC处理可显著提高小鼠存活期的这种延长至72天 (中位存活期: 35天 (图4B))。

[2401] 最后,ABIS-45RC与雷帕霉素的联合施用完全防止了因GVHD导致的死亡(100%存活,图4C)。

[2402] 实施例5:ABIS-45RC的人源化

[2403] 通过将CDR移植到人种系抗体序列中来进行ABIS-45RC的人源化设计。通过将来自LCVR的三个CDR(SEQ ID NO:15、16和17)移植到与ABIS-45RC的LCVR尽可能同源的人种系LCVR中,来对ABIS-45RC进行人源化。类似地,将来自HCVR的三个CDR(SEQ ID NO:1、4和3)移植到与ABIS-45RC的HCVR尽可能同源的人种系HCVR中。

[2404] 另外,将所选人种系可变区的框架区(FR)中的一些氨基酸残基改变为存在于鼠可变区的氨基酸残基(所谓回复突变(back-mutation))。基于有关免疫球蛋白可变区结构的信息,并在ABIS-45RC的Fv的同源分子模型的指导下,将FR中的这些残基鉴定为或在维持CDR正确构象或在HCVR/LCVR包装中起关键作用,并因此将它们保留在第一个人源化版本(版本A)中,或者如果可能的话,在后续的人源化版本(版本B和C)中用其人种系对应物取代。在同源性分子模型的指导下,在版本B和C中,当判断为可能时,CDR残基用其人类种系对应物取代。

[2405] 同源模型构建

[2406] 根据已建立的方案(Ramos,2012.Methods Mol Biol.907:39-55)构建ABIS-45RC模型。

[2407] 轻链

[2408] 在本节中,除非另有说明,否则氨基酸编号基于SEQ ID NO:81。

[2409] 使用LCVR的框架残基以通过蛋白BLAST搜索已解析的抗体结构的序列。命中最高的有Protein Data Bank(PDB) ID:4NCC(2.50Å分辨率),其在89个FR残基中有83个与ABIS-45RC LCVR的那些相同,89个FR残基中有85个类似于ABIS-45RC LCVR的那些,以及PDB ID:1QOK(2.40分辨率),其在87个FR残基中有83个与ABIS-45RC LCVR的那些相同,87个FR残基中有84个类似于ABIS-45RC LCVR的那些。

[2410] 这两个结构的序列均不同于ABIS-45RC的LCVR的序列(SEQ ID NO:81),具有T9A、T39P、R44K、N49S和P54A取代。此外,PDB ID:4NCC在序列上与ABIS-45RC的LCVR不同,具有L95F、A99G和L105I取代。

[2411] 两种结构的比较显示出高度同源性。然而,碳链在区域A13-E17和E104-K106中采用略微不同的构象。

[2412] 基于后续CDR搜索的结果以及两个N末端残基的存在,选择PDB ID:4NCC的结构的LCVR作为LCVR框架模板,并参考PDB ID:1QOK选择L105I的旋转异构构象(在PyMol中)。

[2413] 随后,使用在每个末端添加有两个残基的ABIS-45RC LCVR的CDR1、CDR2和CDR3序列,以通过蛋白BLAST搜索已解析的抗体结构的序列。

[2414] 对于CDR1,最高命中由具有9个相同残基中的9个的一组序列组成。其中是PDB ID:4NCC和PDB ID:1QOK。因此,采用PDB ID:4NCC结构作为CDR1的模板。

[2415] 对于CDR2,最高命中由具有7个相同残基中的6个的一组序列组成。其中仍是PDB ID:4NCC和PDB ID:1QOK。因此,仍采用PDB ID:4NCC结构作为CDR2的模板。

[2416] 对于CDR3,最高命中(不含空位)是PDB ID:1QOK,具有13个相同残基中的13个。然而,PDB ID:4NCC紧随其后,具有13个相同残基中的12个。两种结构的比较显示出基本相同

的构象,除了L95F取代。因此,采用PDB ID:4NCC结构作为CDR3的模板,并且参考PDB ID:1Q0K选择L95F的旋转异构构象(PyMol中)。

[2417] 因此,没有必要将任意CDR模板拟合到LCVR框架模板,因为选择了PDB ID:4NCC作为所有LCVR的CDR的基础模板。

[2418] 最后,为了匹配ABIS-45RC LCVR序列,手动对LCVR局部模型进行在8个位置处的诱变(PyMol中),并选择最佳旋转异构体。

[2419] 重链

[2420] 在本节中,除非另有说明,否则氨基酸编号基于SEQ ID NO:61。

[2421] 接下来,使用HCVR的框架残基以通过蛋白BLAST搜索已解析的抗体结构的序列。最高命中是PDB ID:30PZ (3.40Å分辨率),其在90个框架残基中有84个与ABIS-45RC HCVR的那些相同,在90个框架残基中有85个类似于ABIS-45RC HCVR的那些。

[2422] 由于PDB ID:30PZ缺少N末端残基,并且解析的分辨率相当差,因此还调查了具有最高同一性/相似性评分的其他命中。其中最高的有PDB ID:4CAD (2.50Å分辨率),其在91个框架残基中有78个与ABIS-45RC HCVR的那些相同,在91个框架残基中有87个类似于ABIS-45RC HCVR的那些;以及PDB ID:1RUR (1.50Å分辨率),其在91个框架残基中有75个与ABIS-45RC HCVR的那些相同,在91个框架残基中有87个类似于ABIS-45RC HCVR的那些相似。

[2423] PDB ID:30PZ和PDB ID:4CAD结构的比较显示出高度的同源性,其中主要差异是可选的残基旋转异构体。

[2424] PDB ID:30PZ和PDB ID:1RUR结构的比较同样显示出高度同源性;然而, V_H -FR2环L45-G49相对于PDB ID:30PZ和PDB ID:4CAD结构有显著的构象变化。

[2425] 此外,基于序列,预测ABIS-45RC的HCVR和PDB ID:4CAD由于位置6上存在谷氨酰胺,会表现出N末端链5-12的Honegger III型(Honegger&Plückthun,2001.J Mol Biol.309(3):687-99)构象。但是,预测PDB ID:1RUR由于位置6上存在谷氨酸,会表现出Honegger I型构象。然而,三个结构表现出相同的5-12链构象。并且,预测ABIS-45RC的HCVR、PDB ID:4CAD和PDB ID:1RUR的序列会采用K-形式(K-form,纽结的碱基构象),其由修订的对HCVR的CDR3的Shirai规则定义(Kuroda et al.,2008.Proteins.73(3):608-20)。

[2426] 基于后续CDR搜索的结果、更高的整体序列相似性、与PDB ID:30PZ的结构一致性以及更高的实验分辨率,选择结构PDB ID:1RUR的HCVR作为HCVR框架模板;但是,使用45-49末端上的两个残基的N和C末端悬突在HCVR模板中用PDB ID:4CAD(具有与PDB ID:30PZ相同的构象)的45-49环取代PDB ID:1RUR的45-49环,以将环模板片段锚定到框架模板上。

[2427] 随后,使用在每个末端添加了两个残基的HCVR的LCVR的CDR1、CDR2和CDR3序列,以通过蛋白BLAST搜索已解析的抗体结构的序列。

[2428] 对于CDR1,存在具有12个相同残基中的9个的一组序列命中。其中是PDB ID:1RUR。因此,选择PDB ID:1RUR结构作为CDR1的模板。

[2429] 对于CDR2,最高命中是PDB ID:3NTC (1.55Å分辨率),其在12个残基中有8个与ABIS-45RC的HCVR的那些相同,在12个残基中有9个类似于ABIS-45RC的HCVR的那些。而PDB ID:1RUR紧随其后,其在12个残基中有7个与ABIS-45RC的HCVR的那些相同,在12个残基中有

9个类似于ABIS-45RC的HCVR的那些。两种结构的比较显示出基本相同的构象,且PDB ID:3NTC的同一性较高是由于为BLAST搜索目的而向CDR2序列添加的2个C末端残基。因此,优选PDB ID:1RUR结构作为CDR2的模板。

[2430] 对于CDR3,两个最高命中(不含空位)是PDB ID:1NGY (2.20Å分辨率)和PDB ID:1NGZ (1.60Å分辨率),两者均在11个残基中有8个与ABIS-45RC的HCVR的那些相同,在11个残基中有9个类似于ABIS-45RC的HCVR的那些相似。两种结构的比较显示出显著不同的主链构象。不受理论的束缚,发明人假设这种差异可能是由于位置101上的残基所致。在PDB ID:1NGY中,较大的甲硫氨酸不能采用PDB ID:1NGZ的较小的丝氨酸的朝向(将其侧链导向蛋白核心)。由于匹配ABIS-45RC的HCVR序列的期望取代是F101,因此采用PDB ID:1NGY结构作为CDR3的模板。接下来,为了完成HCVR局部模型,使用其末端的两个残基悬突将CDR3模板移植到修饰的PDB ID:1RUR HCVR模板上,以将CDR模板片段锚定在框架模板上(在PyMol中)。

[2431] 最后,为了匹配ABIS-45RC的HCVR序列,手动对HCVR局部模型在23个位置进行诱变(PyMol中),并选择最佳旋转异构体。

[2432] 最终模型组装

[2433] 随后,选择HCVR和LCVR局部模型的最佳三级排列来组装最终模型。HCVR和LCVR模板序列已提交给PackingAngle Prediction Server (PAPS) (Abhinandan&Martin, 2010. *Protein Eng Des Sel*. 23 (9):689-97),以寻找所预测的最佳拟合三级结构。PAPS服务器预测,已解析的抗体结构PDB ID:1MNU,相对包装角度(packaging angle)为-45.6°,将提供HCVR和LCVR的最佳三级排列。因此,通过将HCVR和LCVR局部模型的保守锚区段的骨架坐标拟合到PDB ID:1MNU (PyMol中)来组装最终模型。

[2434] 最后,采用具有GROMOS96力场(Scott et al.,1999. *J Phys Chem A*. 103 (19):3596-3607)的GROMACS (Van der Spoel et al.,2005. *J Comput Chem*. 26 (16):1701-18)对这个最终模型的坐标进行一轮能量最小化。

[2435] 人种系

[2436] 为了设计ABIS-45RC的HCVR和LCVR的CDR移植版本,选择了三个人种系两次:

[2437] -用于HCVR的IGHV1-2*01、IGHV5-51*01和IGHV3-11*05;和

[2438] -用于LCVR的IGKV1-9*01、IGKV6-21*02和IGKV3-11*01。

[2439] 人源化HCVR和LCVR的设计

[2440] HCVR和LCVR的人源化版本A是保守版本,其显著最小化和/或避免CDR残基的改变。因此,预测这些版本作为融合到人恒定区[SEQ ID NO:91和92]的嵌合抗体(ABIS-45RC的HCVR[SEQ ID NO:61]和LCVR[SEQ ID NO:81]将提供相似或更好的结合和/或效力活性。

[2441] 设计HCVR和LCVR两者的人源化版本B以达到与最接近的人种系的序列同一性百分比为至少85%。这可以通过种系化(即用相应的人种系残基取代小鼠残基)FR和/或CDR氨基酸残基来实现。需要85%的截断百分比同一性以获得表示“人源化”的substem-zu-,命名根据2014年世界卫生组织(WHO)关于抗体国际非专有名称(INN)的指南。

[2442] 设计HCVR和LCVR两者的人源化版本C以达到最大程度的人化(即与相应人种系的序列同一性程度最高)。在检查同源分子模型后,已鉴定出许多残基作为种系化的候选者。因此,已经考虑了可以合理地进行种系化的所有残基。

[2443] HCVR,使用IGHV1-2*01

[2444] 为了从IGHV1-2*01设计人源化HCVR版本A,将鼠CDR (SEQ ID NO:1、4和3) 移植到IGHV1-2*01中,并将FR2和FR3中的4个残基回复突变为亲本鼠残基,以保持抗体的全部活性。这些残基是SEQ ID NO:61中的I48、L70、A72和V97。得到的HCVR如SEQ ID NO:62所示,并且与IGHV1-2*01人种系具有81.6%的序列同一性。

[2445] 为了从IGHV1-2*01设计人源化HCVR版本B,除版本A之外,进一步对CDR2中的5个氨基酸残基进行种系化(即被相应的IGHV1-2*01人种系残基所取代)。这些残基是SEQ ID NO:61中的D56G、A58T、S60Y、N61A和K65Q。得到的HCVR如SEQ ID NO:65所示,并且与IGHV1-2*01人种系具有86.7%的序列同一性。

[2446] 为了从IGHV1-2*01设计人源化HCVR版本C,除版本B之外,进一步对CDR2中的2个氨基酸残基进行种系化。这些残基是SEQ ID NO:61中的D50R和E62Q。得到的HCVR如SEQ ID NO:68所示,并且与IGHV1-2*01人种系具有88.8%的序列同一性。

[2447] 从版本B开始,进一步从IGHV1-2*01设计了HCVR的多种其他人源化版本。实际上,要获得好的人源化单克隆抗体,85%被认为是足够的(源自IGHV1-2*01的版本B与IGHV1-2*01人种系具有86.7%的序列同一性)。为了降低引入突变的风险,因此设计了版本D、E、F、G和H以达到85%而不再有其他。

[2448] 从IGHV1-2*01得到的HCVR版本D、E、F、G和H分别如SEQ ID NO:101、121、122、123和124所示,并且均与IGHV1-2*01人种系具有85.7%的序列同一性。

[2449] HCVR,使用IGHV5-51*01

[2450] 为了从IGHV5-51*01设计人源化HCVR版本A,将鼠CDR (SEQ ID NO:1、4和3) 移植到IGHV5-51*01中,并将FR1、FR2和FR3中的6个残基回复突变为亲本鼠残基,以保持抗体的全部活性。这些残基是SEQ ID NO:61中的A24、T28、I48、L70、L83和V97。得到的HCVR如SEQ ID NO:63所示,并且与IGHV5-51*01人种系具有79.6%的序列同一性。

[2451] 为了从IGHV5-51*01设计人源化HCVR版本B,除版本A之外,进一步对FR1中的1个氨基酸残基和CDR2中的6个氨基酸残基进行种系化。这些残基是SEQ ID NO:61中的A24G、D56S、A58T、S60Y、N61S、K63S和K65Q。得到的HCVR如SEQ ID NO:66所示,并且与IGHV5-51*01人种系具有86.7%的序列同一性。

[2452] 为了从IGHV5-51*01设计人源化HCVR版本C,除版本B之外,进一步对FR1中的1个氨基酸残基和CDR2中的2个氨基酸残基进行种系化。这些残基是SEQ ID NO:61中的T28S、D50I和E62P。得到的HCVR如SEQ ID NO:69所示,并且与IGHV5-51*01人种系具有89.8%的序列同一性。

[2453] HCVR,使用IGHV3-11*05

[2454] 为了从IGHV3-11*05设计人源化HCVR版本A,将鼠CDR (SEQ ID NO:1、4和3) 移植到IGHV3-11*05中,并将FR1、FR2和FR3中的9个残基回复突变为亲本鼠残基,以保持抗体的全部活性。这些残基是SEQ ID NO:61中的Y27、T30、I48、G49、L70、A72、T74、A79和V97。得到的HCVR如SEQ ID NO:64所示,并且与IGHV3-11*05人种系具有76.5%的序列同一性。

[2455] 为了从IGHV3-11*05设计人源化HCVR版本B,除版本A之外,进一步对FR1中的2个氨基酸残基,CDR2中的6个氨基酸残基和FR3中的1个氨基酸残基进行种系化。这些残基是SEQ ID NO:61中的Y27F、T30S、D56S、A58T、S60Y、N61A、E62D、K63S和A79L。得到的HCVR如SEQ ID NO:67所示,并且与IGHV3-11*05人种系具有89.8%的序列同一性。

[2456] 为了从IGHV3-11*05设计人源化HCVR版本C,除版本B之外,进一步对FR2中的1个氨基酸残基和CDR2中的1个氨基酸残基进行种系化。这些残基是SEQ ID NO:61中的I48V和P53S。得到的HCVR如SEQ ID NO:70所示,并且与IGHV3-11*05人种系具有87.8%的序列同一性。

[2457] LCVR,使用IGKV1-9*01

[2458] 为了从IGKV1-9*01设计人源化LCVR版本A,将鼠CDR (SEQ ID NO:15、16和17,其中X₁₂不存在) 移植到IGKV1-9*01中,并将FR2和FR3中的3个残基回复突变为亲本鼠残基,以保持抗体的全部活性。这些残基是SEQ ID NO:81中的F35、W46和Y70。得到的LCVR如SEQ ID NO:82所示,并且与IGKV1-9*01人种系具有83.2%的序列同一性。

[2459] 为了从IGKV1-9*01设计人源化LCVR版本B,除版本A之外,进一步对CDR1中的1个氨基酸残基和FR2中的1个氨基酸残基进行种系化。这些残基是SEQ ID NO:81中的S24R和F35Y。得到的LCVR如SEQ ID NO:85所示,并且与IGKV1-9*01人种系具有85.3%的序列同一性。

[2460] 为了从IGKV1-9*01设计人源化LCVR版本C,除版本B之外,进一步对CDR2中的2个氨基酸残基和FR3中的1个氨基酸残基进行种系化。这些残基是SEQ ID NO:81中的N49A、P54Q和Y70F。得到的LCVR如SEQ ID NO:88所示,并且与IGKV1-9*01人种系具有88.4%的序列同一性。

[2461] 为了在CDR1中引入如在人种系IGKV1-9*01中发现的额外残基(Ser;S),进一步从IGKV1-9*01设计了LCVR版本D。在CDR1环中引入额外的残基已显示保留了结合活性(数据未显示)。在版本B的CDR1中引入丝氨酸残基使序列同一性达到86.3%,因此为了降低引入突变的风险,设计了版本D,其中将Kabat残基L36恢复为原始的小鼠残基Phe (F)。得到的LCVR如SEQ ID NO:103所示。

[2462] LCVR,使用IGKV6-21*02

[2463] 为了从IGKV6-21*02设计人源化LCVR版本A,将鼠CDR (SEQ ID NO:15、16和17,其中X₁₂不存在) 移植到IGKV6-21*02中,并将FR2和FR3中的4个残基回复突变为亲本鼠残基,以保持抗体的全部活性。这些残基是SEQ ID NO:81中的F35、W46、Y48和Y70。得到的LCVR如SEQ ID NO:83所示,并且与IGKV6-21*02人种系具有81.1%的序列同一性。

[2464] 为了从IGKV6-21*02设计人源化LCVR版本B,除版本A之外,进一步对CDR1中的1个氨基酸残基、FR2中的1个氨基酸残基、CDR2中的1个氨基酸残基和FR3中的1个氨基酸残基进行种系化。这些残基是SEQ ID NO:81中的S24R、F35Y、L53S和Y70F。得到的LCVR如SEQ ID NO:86所示,并且与IGKV6-21*02人种系具有85.3%的序列同一性。

[2465] 为了从IGKV6-21*02设计人源化LCVR版本C,除版本B之外,进一步对CDR3中的1个氨基酸残基进行种系化。这个残基是SEQ ID NO:81中的Q88H。得到的LCVR如SEQ ID NO:89所示,并且与IGKV6-21*02人种系具有86.3%的序列同一性。

[2466] LCVR,使用IGKV3-11*01

[2467] 为了从IGKV3-11*01设计人源化LCVR版本A,将鼠CDR (SEQ ID NO:15、16和17,其中X₁₂不存在) 移植到IGKV3-11*01中,并将FR2和FR3中的3个残基回复突变为亲本鼠残基,以保持抗体的全部活性。这些残基是SEQ ID NO:81中的F35、W46和Y70。得到的LCVR如SEQ ID NO:84所示,并且与IGKV3-11*01人种系具有84.2%的序列同一性。

[2468] 为了从IGKV3-11*01设计人源化LCVR版本B,除版本A之外,进一步对CDR1中的1个氨基酸残基进行种系化。这个残基是SEQ ID NO:81中的S24R。得到的LCVR如SEQ ID NO:87所示,并且与IGKV3-11*01人种系具有85.3%的序列同一性。

[2469] 为了从IGKV3-11*01设计人源化LCVR版本C,除版本B之外,进一步对FR2中的1个氨基酸残基、CDR2中的3个氨基酸残基和FR3中的1个氨基酸残基进行种系化。这些残基是SEQ ID NO:81中的F35Y、L53R、P54A、S55和Y70F。得到的LCVR如SEQ ID NO:90所示,并且与IGKV3-11*01人种系具有90.5%的序列同一性。

[2470] 实施例6:人源化抗45RC抗体的生产、纯化和表征

[2471] 使用分析尺寸排阻色谱法 (SEC-HPLC) 和差示扫描量热法 (DSC) 分别比较了9种人源化抗45RC变体A至I的概况和热稳定性。这些变体对应于包含实施例5中描述的“版本A”HCVR和LCVR的抗体。还使用分析尺寸排阻色谱法 (SEC-HPLC) 和差示扫描量热法 (DSC) 分别比较了4种其他人源化抗45RC变体A1、A2、I1和I2的概况和热稳定性。

[2472] 材料与方法

[2473] SEC-HPLC

[2474] 使用配有Superdex 200增加型5/150GL色谱柱 (GE Healthcare) 的Shimadzu Prominence HPLC系统。色谱柱先前已在与样品分析期间所用相同的缓冲液和条件下进行了校准(使用来自GE Healthcare的Molecular Weight SEC Calibration试剂盒,在PBS 1X中,以0.25mL/min,柱温箱设置为30℃)。

[2475] 在SEC分析之前,将所有样品离心 (20.000g, 5分钟, 4℃), 并通过具有IgG分析程序的Nanodrop ND-1000分光光度计对其蛋白含量进行定量。

[2476] 将等度程序设置为在18分钟内以0.25mL/min注射每个样品约15μg。在SEC分析之后,从原始数据中提取280nm色谱图,并通过峰积分进行分析。

[2477] DSC

[2478] 使用Microcal™ VP-Capillary DSC系统进行差示扫描量热实验。

[2479] 在DSC分析之前,将在1x PBS缓冲液中的样品离心 (20.000g, 5分钟, 4℃), 并通过具有IgG分析程序的Nanodrop ND-1000分光光度计对其蛋白含量进行定量。然后将样品在PBS中稀释至1mg/mL的终浓度。

[2480] 预平衡时间为3分钟,并且在20至110℃之间以60℃/小时的扫描速率、25秒的过滤时间和媒介反馈 (medium feedback) 获得随后的热谱图。

[2481] 在样品分析之前,测量5次缓冲液/缓冲液扫描以稳定仪器,并且在每次蛋白/缓冲液扫描之间进行缓冲液/缓冲液扫描。

[2482] 将数据拟合到非2态展开模型 (non-2-state unfolding model), 其中减去转化前和转化后调整的基线。以转化峰以下的面积确定量热焓 (ΔH), 而从所使用的模型确定范特霍夫焓 (ΔH_v)。

[2483] 结果

[2484] SEC-HPLC

[2485] SEC参数的概述在下表7中给出。

[2486] 表7:人源化ABIS-45RC变体A-I、A1、A2; I1和I2的SEC参数。

[2487]

ABIS-45RC 变体	峰#	RT	面积	面积%	所计算的 MW
A	1	4.939	373336	10.62	510
	2	5.212	790998	22.50	404
	3	6.099	2351531	66.88	190
B	1	4.671	1305266	26.47	640
	2	5.013	1451918	29.44	478
	3	5.899	2174527	44.10	225
C	1	4.896	405089	14.04	529
	2	5.148	527782	18.29	426
	3	5.980	1788411	61.97	210
	4	7.708	164621	5.70	48
D	1	4.939	126757	5.38	510

[2488]

	2	5.268	430061	18.25	385
	3	6.137	1799214	76.37	184
E	1	4.738	607732	18.87	605
	2	5.039	686150	21.31	468
	3	5.925	1925975	59.82	220
F	1	4.811	791680	13.93	568
	2	5.124	1306598	22.99	435
	3	5.977	3585434	63.08	211
G	1	4.768	185266	3.54	589
	2	5.092	889883	16.99	447
	3	5.893	4159958	79.46	226
H	1	4.896	105313	1.90	529
	2	5.158	506367	9.11	423
	3	5.962	4941812	88.99	213
I	1	5.142	123472	3.16	429
	2	6.081	3783288	96.84	193
A1	1	5.074	129770	2.65	478
	2	6.098	4775239	97.35	189
A2	1	5.074	129770	2.65	478
	2	6.098	4775239	97.35	189
I1	1	4.885	131671	2.5	567
	2	5.146	355754	6.78	447
	3	6.142	4760685	90.7	181
I2	1	4.864	32276	0.73	578
	2	5.150	168687	3.79	446
	3	6.181	4246352	95.48	175

[2489] RT:保留时间(分钟)

[2490] MW:分子量(kDa)

[2491] 上表7以粗体显示了对应于抗CD45RC抗体的峰(对于变体A至H、I1和I2的每个来说为峰3;对于变体I、A1和A2的每个来说为峰2),其中RT和所计算的MW预期针对单体的非沉淀且非解离的抗体。

[2492] DSC

[2493] DSC参数的总结在下表8中给出。

[2494] 表8:人源化ABIS-45RC变体A-I、A1、A2;I1和I2的DSC参数。抗体的变性发生在两个步骤中,因此给出两个熔解温度(melting temperature),每个步骤一个。

[2495]

ABIS-45RC变体	Conc.	T _{1/2}	ΔH	T _{起始}	T _{m1}	T _{m2}
A	0.0035	7.09	763	55.59	66.44	80.64

B	0.0056	7.09	776	55.96	64.73	81.01
C	0.0031	7.93	596	55.95	63.05	79.74
D	0.0023	5.83	863	60.09	70.91	80.10
E	0.0042	5.83	762	57.09	71.28	80.05
F	0.0099	5.41	867	58.63	71.15	80.34
G	0.0087	5.01	824	60.76	69.93	80.79
H	0.0093	4.59	877	59.79	68.14	80.24
I	0.0055	5.42	809	62.07	70.83	81.27
A1	0.0049	3.32	969	61.09	68.17	81.91
A2	0.0070	5.83	1150	60.21	66.92	81.94
I1	0.0067	3.75	1080	63.08	73.08	81.84
I2	0.0055	4.16	1030	63.68	72.43	82.02

[2496] Conc.: 浓度, mM。

[2497] $T_{1/2}$: 半峰高处的转化宽度, °C。

[2498] ΔH : 展开的量热焓, cal/M。

[2499] $T_{起始}$: 展开转化开始时的温度, °C。

[2500] T_{m1} : 第一个步骤的变性/溶解温度, °C。

[2501] T_{m2} : 第二个步骤的变性/溶解温度, °C。

[2502] 实施例7: 人源化ABIS-45RC变体A-I的反应性

[2503] 材料与方法

[2504] PBMC的分离

[2505] 收集健康志愿者的血液, 并通过Ficoll梯度离心分离外周血单核细胞(PBMC), 所述Ficoll梯度离心能够去除血液产物中不想要的部分, 例如粒细胞、血小板和剩余的红细胞污染物。

[2506] 抗体和流式细胞术

[2507] 用鼠ABIS-45RC抗体或人源化ABIS-45RC抗体变体A-I的每种(以2 μ g/mL和1 μ g/mL); 和抗CD3抗体标记人PBMC。使用生物素驴抗人IgG⁺链霉亲和素PerCPy 5.5二抗显示鼠和人源化ABIS-45RC抗体的反应性。

[2508] 使用Canto II细胞分析仪(BD Biosciences)测量荧光强度, 并使用FLOWJO软件(Tree Star Inc.)分析数据。首先在形态上对细胞进行门控, 并通过选择DAPI阴性细胞来排除死细胞。

[2509] 结果

[2510] ABIS-45RC和市售抗CD45RCMT2抗体两者竞争相同的表位

[2511] 用人源化ABIS-45RC抗体(变体A, 图5A; 变体B, 图5B; 变体C, 图5C; 变体D, 图5D; 变体E, 图5E; 变体F, 图5F; 变体G, 图5G; 变体H, 图5H; 变体I, 图5I) 或鼠ABIS-45RC(图5J) 进行标记, 显示抗体以相似的方式识别人CD45RC。

[2512] 实施例8: 工程化抗体

[2513] ABIS-45RC的LCVR的CDR1具有鼠抗体特有的标准结构, 其长度为10个氨基酸残基(SEQ ID NO:15, 其中X₁₂不存在, 即SASSSVSYMH)。

[2514] 对于实施例5中描述的LCVR的人源化版本A、B和C的设计,将这个10个氨基酸残基的CDR1移植到人种系中,其中有回复突变和/或种系化,但没有任意残基的添加或缺失。然而,在人种系中,LCVR的CDR1的最小长度为11个氨基酸残基。

[2515] 因此,为了增加人源化抗体的人化,发明人已设法将ABIS-45RC VL-CDR1“SASSSVSYMH”工程化以使其延伸一个额外残基。一个候选位置是SEQ ID NO:15中的位置8(命名为X₁₂),即SEQ ID NO:81中的S30和Y31之间。在用于人源化设计的所有候选种系中,这个位置被Asn(N)、Ser(S)或Gly(G)占据,而在鼠种系中,这个位置是空的。

[2516] 为了研究此类插入的结构相关性和稳定性,通过插入天冬酰胺来延伸ABIS-45RC VL-CDR1,即SEQ ID NO:15,其中X₁₂是Asn(N),即SASSSVSNYMH。然后通过蛋白BLAST对已解析的抗体结构的序列进行搜索。最高命中是结构PDB ID:5CMA的LCVR CDR1。随后,使用其末端的两个残基的悬突将这个结构区段移植到ABIS-45RC模型上,从而将CDR模板片段锚定到模型上。观察到,为了容纳额外残基,存在构象变化,其使相邻残基移位,从而与Y70呈现轻微的空间冲突。然而,在所有人种系中,这个残基是更易容纳的苯丙氨酸。

[2517] 工程化鼠抗体

[2518] 基于以上,发明人通过在VL-CDR1中插入天冬酰胺残基(Asn,N),并将SEQ ID NO:81的Y70进一步突变为苯丙氨酸(Phe,F),来对ABIS-RC45抗体进行工程化。得到的“工程化Asn/PheABIS-RC45”LCVR如SEQ ID NO:71所示,其中X₁₂是Asn(N)。

[2519] 通过在VL-CDR1中插入丝氨酸残基(Ser,S)或甘氨酸残基(Gly,G),并将SEQ ID NO:81的Y70进一步突变为苯丙氨酸(Phe,F),也已经在同样基础上生产了两种其他鼠抗体。两个得到的“工程化Ser/PheABIS-RC45”和“工程化Gly/Phe ABIS-RC45”LCVR如SEQ ID NO:71所示,其中X₁₂分别是Ser(S)或Gly(G)。

[2520] 工程化人源化抗体

[2521] 基于以上,可以进一步设计工程化人源化LCVR版本A、B和C(如实施例5中所述),如SEQ ID NO:72-80所示,其中X₁₂是Asn(N)、Ser(S)或Gly(G),且位置70中的残基是Phe(F)。

[2522] 实施例9:工程化Asn/PheABIS-45RC的反应性

[2523] 材料与方法

[2524] 收集健康志愿者的血液,并通过Ficoll梯度离心分离外周血单核细胞(PBMC),其能够去除血液产物中不想要的部分,例如粒细胞、血小板和剩余的红细胞污染物。

[2525] 用ABIS-45RC或用工程化Asn/Phe ABIS-45RC和抗CD3抗体标记人PBMC。使用生物素驴抗人IgG⁺链霉亲和素PerCPy 5.5二抗显示反应性。

[2526] 使用Canto II细胞分析仪(BD Biosciences)测量荧光强度,并使用FLOWJO软件(Tree Star Inc.)分析数据。首先在形态上对细胞进行门控,并通过选择DAPI阴性细胞来排除死细胞。

[2527] 结果

[2528] 如图6所示,用ABIS-45RC(左小图)或工程化Asn/PheABIS-45RC(右小图)进行的标记显示,两种抗体以相似的方式识别人CD45RC。

[2529] 实施例10:人源化ABIS-45RC的反应性

[2530] 材料与方法

[2531] 收集健康志愿者的血液,并通过Ficoll梯度离心分离外周血单核细胞(PBMC),其

能够去除血液产物中不想要的部分,例如粒细胞、血小板和剩余的红细胞污染物。

[2532] 用PBIS-45RC或人源化ABIS-45RC分别以20、5、1.25或0.3 μ g/mL和抗CD3抗体标记人PBMC。使用生物素驴抗人IgG⁺链霉亲和素PercpCy 5.5二抗显示反应性。

[2533] 使用Canto II细胞分析仪(BD Biosciences)测量荧光强度,并使用FLOWJO软件(Tree Star Inc.)分析数据。首先在形态上对细胞进行门控,并通过选择DAPI阴性细胞来排除死细胞。

[2534] 结果

[2535] 用不同浓度的鼠ABIS-45RC(图7A)或人源化ABIS-45RC变体A1(图7B)或变体A3(图7C)进行的标记显示,两种抗体以相似的方式识别人CD45RC。

[2536] 实施例11:人源化ABIS-45RC变体诱导细胞死亡

[2537] 材料与方法

[2538] 将人PBMC与培养基、同种型对照Ab或抗CD45RC变体(10 μ g/mL)一同孵育6小时。然后,将细胞用抗CD3和抗CD45RA、膜联蛋白V和DAPI染色。通过流式细胞术在T细胞或非T细胞中门控DAPI⁺膜联蛋白V⁺+DAPI⁻膜联蛋白V⁺细胞,以获得总凋亡百分比。

[2539] 结果

[2540] ABIS-45RC或人源化变体A1或A3有效诱导CD3⁺细胞(图8A)而非CD3⁻细胞(图8B)的细胞死亡。

[2541] 实施例12:人源化ABIS-45RC与灵长类动物的交叉反应性

[2542] 材料与方法

[2543] 收集来自食蟹猕猴(*cynomolgus macaque*)的血液,并通过Ficoll梯度离心分离外周血单核细胞(PBMC)。用ABIS-45RC或用10 μ g/ml的人源化ABIS-45RC和抗CD3抗体标记PBMC。使用生物素驴抗人IgG⁺链霉亲和素PercpCy 5.5二抗显示反应性。

[2544] 使用Canto II细胞分析仪(BD Biosciences)测量荧光强度,并使用FLOWJO软件(Tree Star Inc.)分析数据。首先在形态上对细胞进行门控,并通过选择DAPI阴性细胞来排除死细胞。

[2545] 结果

[2546] 用ABIS-45RC或人源化变体A、A1或A3进行的标记显示,所有抗体在CD3⁺细胞(图9A)和CD3⁻细胞(图9B)中均以相似的方式识别猕猴CD45RC。

[2547] 实施例13:用ABIS-45RC和人源化变体A1治疗人皮肤排斥

[2548] 材料与方法

[2549] PBMC的分离

[2550] 在Établissement Français du Sang(Nantes,法国)从健康个体采集血液。根据机构指南提供了书面知情同意书。通过Ficoll-Paque密度-梯度离心(Eurobio,Courtateauf,法国)分离PBMC。用低渗溶液和离心去除剩余的红细胞和血小板。

[2551] 动物

[2552] 将8至12周龄的NOD/SCID/IL2R γ ^{-/-}(NSG)小鼠以SPF条件饲养在我们自己的动物设施中(认证号C44-278)。

[2553] 人皮肤移植模型

[2554] 从健康志愿者的腹部整形手术获得人皮肤,并如先前所述(Bézie et al.,

2018.Front Immunol.8:2014) 进行移植。一个月后,将来自同种异基因健康志愿者的 5×10^6 个PBMC与或不与抗体进行静脉注射。

[2555] 通过肉眼观察,基于皮肤的干燥(得分1)、僵硬(得分2)、结疤(得分3)、部分缺失(得分4)和完全缺失(得分5),对移植排斥从0至5评分。

[2556] 通过流式细胞术在血液中监测人PBMC的植入。

[2557] 处理

[2558] 从第0天开始并在20天内每2.5天,用纯化的ABIS-45RC或人源化变体A1抗体以0.8mg/kg腹膜内处理NSG小鼠,同时从第0天到第10天以0.4mg/天的次优剂量腹膜内施用雷帕霉素。

[2559] 结果

[2560] 仅用PBMC处理引起体重减轻,开始于约第14天,并且如Sure 10所示,所有小鼠在第33天前死亡。

[2561] 我们先前证明了仅用雷帕霉素处理不延长存活期(中位存活期:21天(Bézie et al., 2018.Front Immunol.8:2014))。此处,用ABIS-45RC或人源化变体A1处理完全消除了皮肤移植排斥。

序列表

<110> 法国国家健康和医学研究院 (INSERM)

南特大学 (UNIVERSITE DE NANTES)

南特大学医疗中心 (CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES)

C • 吉永璐 (GUILLONNEAU Carole)

I • 阿内贡 (ANEGON Ignacio)

<120> 抗人CD45RC抗体及其用途

<130> CV - 1093/PCT

<150> EP18306230.6

<151> 2018-09-21

<160> 129

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CDR1

<400> 1

Asn Tyr Tyr Ile Gly

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Xaa是选自Asp (D), Ile (I) 和Arg (R)

<220>

<223> VH-CDR2

<220>

<221> SITE

<222> 4

<223> Xaa是选自Pro和Ser (S)

<220>

<221> SITE

<222> 7

<223> Xaa是选自Asp (D) , Ser (S) 和Gly (G)
<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> Xaa是选自Ala (A) 和Thr (T)
<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> Xaa是选自Ser (S) 和Tyr (Y)
<220>
<221> SITE
<222> 12
<223> Xaa是选自Asn (N) , Ala (A) 和Ser (S)
<220>
<221> SITE
<222> 13
<223> Xaa是选自Glu (E) , Asp (D) , Pro (P) 和Gln (Q)
<220>
<221> SITE
<222> 14
<223> Xaa是选自Lys (K) 和Ser (S)
<220>
<221> SITE
<222> 15
<223> Xaa是选自Phe (F) 和Val (V)
<220>
<221> SITE
<222> 16
<223> Xaa是选自Lys (K) 和Gln (Q)
<400> 2
Xaa Ile Phe Xaa Gly Gly Xaa Tyr Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Gly
<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> VH-CDR3

<400> 3

Arg Asn Phe Asp Tyr

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CDR2

<400> 4

Asp Ile Phe Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Asn Ser Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CDR2

<400> 5

Asp Ile Phe Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Asn Ser Asn Glu Lys Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CDR2

<400> 6

Asp Ile Phe Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CDR2

<400> 7

Asp Ile Phe Pro Gly Gly Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Glu Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CDR2

<400> 8

Asp Ile Phe Pro Gly Gly Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CDR2

<400> 9

Arg Ile Phe Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CDR2

<400> 10

Ile Ile Phe Pro Gly Gly Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CDR2
<400> 11
Asp Ile Phe Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> Xaa是选自Ser (S) 和Arg (R)
<220>
<223> VL-CDR1
<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> Xaa是不存在, 或者是选自Asn (N), Ser (S) 和Gly (G)
<400> 12
Xaa Ala Ser Ser Ser Val Ser Xaa Tyr Met His
1 5 10
<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> Xaa是选自Asn (N) 和Ala (A); 或者Xaa是任意氨基酸
但不是Ala (A) 或Asn (N)
<220>
<223> VL-CDR2
<220>
<221> SITE
<222> 5
<223> Xaa是选自Leu (L), Ser (S) 和Arg (R)
<220>
<221> SITE

<222> 6
<223> Xaa是选自Pro (P) , Ala (A) 和Gln (Q)
<220>
<221> SITE
<222> 7
<223> Xaa是选自Ser (S) 和Thr (T)
<400> 13
Xaa Thr Ser Asn Xaa Xaa Xaa
1 5
<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> Xaa是选自Gln (Q) 和His (H)
<220>
<223> VL-CDR3
<400> 14
Xaa Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe
1 5 10
<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> VL-CDR1
<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> Xaa是不存在 或者是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)
<400> 15
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Xaa Tyr Met His
1 5 10
<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL-CDR2
<400> 16
Asn Thr Ser Asn Leu Pro Ser
1 5
<210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> VL-CDR3
<400> 17
Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe
1 5 10
<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> VL-CDR1
<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> Xaa是不存在 或者是选自Asn (N), Ser (S) 和Gly (G)
<400> 18
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Xaa Tyr Met His
1 5 10
<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> VL-CDR2
<400> 19
Asn Thr Ser Asn Ser Pro Ser
1 5
<210> 20
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-CDR2

<400> 20

Ala Thr Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-CDR3

<400> 21

His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-CDR2

<400> 22

Asn Thr Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 23

<211> 48

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<220>

<223> hCD45RC的决定簇C

<400> 23

Asp Val Pro Gly Glu Arg Ser Thr Ala Ser Thr Phe Pro Thr Asp Pro

1 5 10 15

Val Ser Pro Leu Thr Thr Thr Leu Ser Leu Ala His His Ser Ser Ala

20 25 30

Ala Leu Pro Ala Arg Thr Ser Asn Thr Thr Ile Thr Ala Asn Thr Ser

35 40 45

<210> 24

<211> 144

<212> DNA

<213> 人(Homo sapiens)

<220>

<223> hCD45RC的外显子6

<400> 24

gatgtccag gagagaggag tacagccagc acctttccta cagacccagt ttccccattg 60
acaaccaccc tcagccttgc acaccacagc tctgctgcct tacctgcacg cacctccaac 120
accaccatca cagcgaacac ctca 144

<210> 25

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR1

<400> 25

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 26

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR2

<400> 26

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 27

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR3

<400> 27

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15
Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Val Arg
20 25 30

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR4

<400> 28

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 29

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR1

<400> 29

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR2

<400> 30

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 31

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR3

<400> 31

Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys Val Arg

	20	25	30
<210> 32			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> VH-FR4			
<400> 32			
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
1	5	10	
<210> 33			
<211> 30			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> VH-FR1			
<400> 33			
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu			
1	5	10	15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr			
	20	25	30
<210> 34			
<211> 14			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> VH-FR2			
<400> 34			
Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly			
1	5	10	
<210> 35			
<211> 32			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> VH-FR3			
<400> 35			
Gln Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln			
1	5	10	15

Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Val Arg
20 25 30

<210> 36

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR1

<400> 36

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 37

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR2

<400> 37

Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 38

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR3

<400> 38

Arg Phe Thr Leu Ser Ala Asp Thr Ala Lys Asn Ser Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
20 25 30

<210> 39

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR1

<400> 39

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 20 25 30

<210> 40

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR1

<400> 40

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 20 25 30

<210> 41

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR3

<400> 41

Arg Phe Thr Leu Ser Ala Asp Thr Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
 20 25 30

<210> 42

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-FR1

<400> 42

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
 20 25 30

<210> 43

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> VH-FR2
<400> 43
Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10
<210> 44
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> VL-FR1
<400> 44
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
 20
<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> VL-FR2
<400> 45
Trp Phe Gln Gln Lys Thr Gly Thr Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr
1 5 10 15
<210> 46
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> VL-FR3
<220>
<221> SITE
<222> 15
<223> Xaa是选自Tyr (Y) 和Phe (F)
<400> 46

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Xaa Ser
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR4

<400> 47

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
1 5

<210> 48

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR1

<400> 48

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 49

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR2

<400> 49

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 50

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR3

<220>

<221> SITE

<222> 15

<223> Xaa是选自Tyr (Y) 和Phe (F)

<400> 50

Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Xaa	Thr
1				5				10					15		
Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
			20				25					30			

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR4

<400> 51

Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
1				5				

<210> 52

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR1

<400> 52

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Phe	Gln	Ser	Val	Thr	Pro	Lys
1				5				10					15		
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys									
			20												

<210> 53

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR2

<400> 53

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
1				5				10					15	

<210> 54

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR3

<220>

<221> SITE

<222> 15

<223> Xaa是选自Tyr (Y) 和Phe (F)

<400> 54

Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Xaa	Thr
1				5				10						15	
Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
			20					25					30		

<210> 55

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR1

<400> 55

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10						15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys									
			20												

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR2

<400> 56

Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Trp	Ile	Tyr
1				5				10						15

<210> 57

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR3

<220>

<221> SITE

<222> 15

<223> Xaa是选自Tyr (Y) 和Phe (F)

<400> 57

Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Xaa	Thr
1				5				10					15		
Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			20					25					30		

<210> 58

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR2

<400> 58

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
1				5				10					15	

<210> 59

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR2

<400> 59

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
1				5				10					15	

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-FR2

<400> 60

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Trp	Ile	Tyr
1				5				10					15	

<210> 61

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠HCVR

<400> 61

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Thr
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ala	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25						30	
Tyr	Ile	Gly	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	His	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Phe	Pro	Gly	Gly	Asp	Tyr	Ala	Asn	Ser	Asn	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Val	Arg	Arg	Asn	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val
			100						105					110	

Ser Ser

<210> 62

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 62

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25						30	
Tyr	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Phe	Pro	Gly	Gly	Asp	Tyr	Ala	Asn	Ser	Asn	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Val	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Val Arg Arg Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 63

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 63

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Tyr Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Phe Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Asn Ser Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Arg Arg Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 64

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 64

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

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

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

Gly Asp Ile Phe Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Asn Ser Asn Glu Lys Val

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Ala Asp Thr Ala Lys Asn Ser Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Val Arg Arg Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
100	105	110

Ser Ser

<210> 65

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 65

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Phe Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Arg Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 66

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 66

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20						25					30	
Tyr	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40						45		
Gly	Asp	Ile	Phe	Pro	Gly	Gly	Ser	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ser	Glu	Ser	Phe
		50					55					60			
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Leu	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65						70				75					80
Leu	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Val	Arg	Arg	Asn	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
			100					105					110		

Ser Ser

<210> 67

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 67

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Ile	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40						45		
Gly	Asp	Ile	Phe	Pro	Gly	Gly	Ser	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
		50					55					60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Leu	Ser	Ala	Asp	Thr	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65						70				75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Val	Arg	Arg	Asn	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
			100					105					110		

Ser Ser

<210> 68

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 68

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25						30	
Tyr	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Arg	Ile	Phe	Pro	Gly	Gly	Gly	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Val	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90						95	
Val	Arg	Arg	Asn	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
			100					105						110	

Ser Ser

<210> 69

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 69

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25						30	
Tyr	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Ile	Ile	Phe	Pro	Gly	Gly	Ser	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Leu	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Leu	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
				85				90						95	
Val	Arg	Arg	Asn	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
			100					105						110	

Ser Ser

<210> 70

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 70

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Tyr Ile Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Asp Ile Phe Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Ala Asp Thr Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Arg Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 71

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠LCVR

<220>

<221> SITE

<222> 31

<223> Xaa是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)

<400> 71

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Xaa Tyr

20 25 30

Met His Trp Phe Gln Gln Lys Thr Gly Thr Ser Pro Arg Leu Trp Ile

<223> 人源化的LCVR

<220>

<221> SITE

<222> 31

<223> Xaa是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)

<400> 73

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Phe	Gln	Ser	Val	Thr	Pro	Lys
1				5					10					15	
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Xaa	Tyr
			20					25						30	
Met	His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile
			35					40						45	
Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
			50					55						60	
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Glu	Ala
65					70					75					80
Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu
					85					90					95
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
					100					105					

<210> 74

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<220>

<221> SITE

<222> 31

<223> Xaa是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)

<400> 74

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Xaa	Tyr
			20					25						30	
Met	His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Trp	Ile
			35					40						45	
Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
			50					55						60	

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 75

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<220>

<221> SITE

<222> 31

<223> Xaa是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)

<400> 75

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Xaa Tyr
20 25 30
Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile
35 40 45
Tyr Asn Thr Ser Asn Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 76

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<220>

<221> SITE

<222> 31

<223> Xaa是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)

<400> 76

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Phe	Gln	Ser	Val	Thr	Pro	Lys
1				5					10					15	
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Xaa	Tyr
			20					25						30	
Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile
			35				40							45	
Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Ser	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Glu	Ala
65					70					75					80
Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu
				85						90					95
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100						105						

<210> 77

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<220>

<221> SITE

<222> 31

<223> Xaa是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)

<400> 77

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Xaa	Tyr
			20					25						30	
Met	His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Trp	Ile
			35				40							45	
Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu

182

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Phe	Gln	Ser	Val	Thr	Pro	Lys
1				5					10					15	
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Xaa	Tyr
			20					25						30	
Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile
		35					40					45			
Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Ser	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Glu	Ala
65					70					75					80
Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 80

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<220>

<221> SITE

<222> 31

<223> Xaa是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)

<400> 80

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Xaa	Tyr
			20					25						30	
Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Trp	Ile
		35					40					45			
Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 81

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠LCVR

<400> 81

Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
			20					25					30		
His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Thr	Gly	Thr	Ser	Pro	Arg	Leu	Trp	Ile	Tyr
		35					40					45			
Asn	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		50				55					60				
Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Met	Glu	Ala	Glu
65					70				75					80	
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr
				85					90					95	
Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys						
			100						105						

<210> 82

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<400> 82

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
			20					25					30		
His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
		35					40					45			
Asn	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		50				55					60				
Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
65					70				75					80	
Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr

	85	90	95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	
<210> 83			
<211> 106			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人源化的LCVR			
<400> 83			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys			
1	5	10	15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met			
	20	25	30
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr			
	35	40	45
Asn Thr Ser Asn Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser			
	50	55	60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu			
65	70	75	80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu Thr			
	85	90	95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	

<210> 84

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<400> 84

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met			
	20	25	30
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Trp Ile Tyr			
	35	40	45
Asn Thr Ser Asn Leu Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser			
	50	55	60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 85

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<400> 85

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asn Thr Ser Asn Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 86

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<400> 86

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
20				25				30							
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
35				40				45							
Ala	Thr	Ser	Asn	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
50				55				60							
Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
65				70				75				80			
Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr
85				90				95							
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
100				105											

<210> 89

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<400> 89

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Phe	Gln	Ser	Val	Thr	Pro	Lys
1		5		10		15									
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
20				25				30							
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
35				40				45							
Asn	Thr	Ser	Asn	Ser	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
50				55				60							
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu
65				70				75				80			
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr
85				90				95							
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
100				105											

<210> 90

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<400> 90

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asn Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 91

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人HCCR

<400> 91

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
165	170	175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
225	230	235
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
305	310	315
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人LCCR

<400> 92

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50					55					60									
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu				
65					70					75					80				
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser				
85					90					95									
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys									
100					105														
<210> 93																			
<211> 323																			
<212> PRT																			
<213> 人工序列																			
<220>																			
<223> 鼠HCCR																			
<400> 93																			
Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala				
1				5				10				15							
Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr				
20				25				30											
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser				
35				40				45											
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu				
50				55				60											
Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val				
65				70				75				80							
Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys				
85				90				95											
Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro				
100				105				110											
Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu				
115				120				125											
Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser				
130				135				140											
Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu				
145				150				155				160							
Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr				
165				170				175											
Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn				
180				185				190											
Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro				

195	200	205
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln		
210	215	220
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val		
225	230	235
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val		
245	250	255
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln		
260	265	270
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn		
275	280	285
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val		
290	295	300
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His		
305	310	315
		320
Ser Pro Gly		
<210> 94		
<211> 107		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 鼠LCCR		
<400> 94		
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu		
1	5	10
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe		
20	25	30
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg		
35	40	45
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
50	55	60
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu		
65	70	75
Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser		
85	90	95
Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
100	105	
<210> 95		
<211> 342		

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠HCVR

<400> 95

cagggtccagc tgcaacagtc tggcgctgag ctggtttaggc ctgggacttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg ccgctggata caccttcact aactactaca taggttgggt aaagcagagg 120
cctggacatg gccttgagtg gatcggagat attttcctg gaggtgacta tgccaacagc 180
aatgagaagt tcaagggcaa agccacactg actgcagaca catcctccag cacagcctac 240
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgccatct attactgtgt gagaaggaac 300
tttgactact ggggccaagg caccactctc acagtgtcct ca 342

<210> 96

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠LCVR

<400> 96

caaattgttc tcaccagtc tccaacaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtgacc 60
ataacctgca gtgccagctc aagtgtaatg tacatgcact ggttcagca gaagacaggc 120
acttctccca gactctggat ttataacaca tccaacctgc cttctggagt ccccgctcgc 180
ttcagtgcca gtggatctgg gacctcttac tctctcacia tcagccgaat ggaggctgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtagttacc cactcacgtt cggtgctggg 300
accaagctgg agctgaaa 318

<210> 97

<211> 990

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人HCCR

<400> 97

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
aaatcttgtg acaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaacctt 420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa 990

<210> 98

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人LCCR

<400> 98

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
 tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
 aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
 agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 99

<211> 1306

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<220>

<223> hCD45

<300>

<308> UniProt登陆P08575-3

<309> 2018 03 28

<400> 99

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe
 1 5 10 15
 Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro
 20 25 30
 Thr Gly Leu Thr Thr Ala Lys Met Pro Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp
 35 40 45
 Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu

50	55	60
Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn		
65	70	75
Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe		80
	85	90
Asn Thr Thr Gly Val Ser Ser Val Gln Thr Pro His Leu Pro Thr His		95
	100	105
Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Ala Gly Thr Asp Thr Gln Thr Phe Ser		110
	115	120
Gly Ser Ala Ala Asn Ala Lys Leu Asn Pro Thr Pro Gly Ser Asn Ala		125
	130	135
Ile Ser Asp Val Pro Gly Glu Arg Ser Thr Ala Ser Thr Phe Pro Thr		140
145	150	155
Asp Pro Val Ser Pro Leu Thr Thr Thr Leu Ser Leu Ala His His Ser		160
	165	170
Ser Ala Ala Leu Pro Ala Arg Thr Ser Asn Thr Thr Ile Thr Ala Asn		175
	180	185
Thr Ser Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro		190
	195	200
Ser Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser		205
	210	215
Lys Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu		220
225	230	235
Tyr Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu		240
	245	250
Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn		255
	260	265
Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys		270
	275	280
Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu		285
	290	295
Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr		300
305	310	315
Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln		320
	325	330
Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys		335
	340	345
Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp		350
	355	360
		365

Ser	Glu	Ile	Leu	Tyr	Asn	Asn	His	Lys	Phe	Thr	Asn	Ala	Ser	Lys	Ile	370	375	380
Ile	Lys	Thr	Asp	Phe	Gly	Ser	Pro	Gly	Glu	Pro	Gln	Ile	Ile	Phe	Cys	385	390	395
Arg	Ser	Glu	Ala	Ala	His	Gln	Gly	Val	Ile	Thr	Trp	Asn	Pro	Pro	Gln	405	410	415
Arg	Ser	Phe	His	Asn	Phe	Thr	Leu	Cys	Tyr	Ile	Lys	Glu	Thr	Glu	Lys	420	425	430
Asp	Cys	Leu	Asn	Leu	Asp	Lys	Asn	Leu	Ile	Lys	Tyr	Asp	Leu	Gln	Asn	435	440	445
Leu	Lys	Pro	Tyr	Thr	Lys	Tyr	Val	Leu	Ser	Leu	His	Ala	Tyr	Ile	Ile	450	455	460
Ala	Lys	Val	Gln	Arg	Asn	Gly	Ser	Ala	Ala	Met	Cys	His	Phe	Thr	Thr	465	470	475
Lys	Ser	Ala	Pro	Pro	Ser	Gln	Val	Trp	Asn	Met	Thr	Val	Ser	Met	Thr	485	490	495
Ser	Asp	Asn	Ser	Met	His	Val	Lys	Cys	Arg	Pro	Pro	Arg	Asp	Arg	Asn	500	505	510
Gly	Pro	His	Glu	Arg	Tyr	His	Leu	Glu	Val	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Leu	515	520	525
Val	Arg	Asn	Glu	Ser	His	Lys	Asn	Cys	Asp	Phe	Arg	Val	Lys	Asp	Leu	530	535	540
Gln	Tyr	Ser	Thr	Asp	Tyr	Thr	Phe	Lys	Ala	Tyr	Phe	His	Asn	Gly	Asp	545	550	555
Tyr	Pro	Gly	Glu	Pro	Phe	Ile	Leu	His	His	Ser	Thr	Ser	Tyr	Asn	Ser	565	570	575
Lys	Ala	Leu	Ile	Ala	Phe	Leu	Ala	Phe	Leu	Ile	Ile	Val	Thr	Ser	Ile	580	585	590
Ala	Leu	Leu	Val	Val	Leu	Tyr	Lys	Ile	Tyr	Asp	Leu	His	Lys	Lys	Arg	595	600	605
Ser	Cys	Asn	Leu	Asp	Glu	Gln	Gln	Glu	Leu	Val	Glu	Arg	Asp	Asp	Glu	610	615	620
Lys	Gln	Leu	Met	Asn	Val	Glu	Pro	Ile	His	Ala	Asp	Ile	Leu	Leu	Glu	625	630	635
Thr	Tyr	Lys	Arg	Lys	Ile	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Leu	Phe	Leu	Ala	Glu	645	650	655
Phe	Gln	Ser	Ile	Pro	Arg	Val	Phe	Ser	Lys	Phe	Pro	Ile	Lys	Glu	Ala	660	665	670
Arg	Lys	Pro	Phe	Asn	Gln	Asn	Lys	Asn	Arg	Tyr	Val	Asp	Ile	Leu	Pro			

675	680	685
Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly		
690	695	700
Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg		
705	710	715
Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe		
725	730	735
Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr		
740	745	750
Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser		
755	760	765
Met Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn		
770	775	780
Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val		
785	790	795
Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe		
805	810	815
Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu		
820	825	830
Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro		
835	840	845
Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile		
850	855	860
Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp		
865	870	875
Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val		
885	890	895
Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr		
900	905	910
Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr		
915	920	925
Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu		
930	935	940
Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln		
945	950	955
His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn		
965	970	975
Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu		
980	985	990

Met Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp		
995	1000	1005
Ser Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met		
1010	1015	1020
Ser Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys		
1025	1030	1035 1040
Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys		
	1045	1050 1055
Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys		
	1060	1065 1070
Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val		
	1075	1080 1085
Asp Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe		
	1090	1095 1100
Glu Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr		
1105	1110	1115 1120
Gln Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu		
	1125	1130 1135
Leu Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn		
	1140	1145 1150
Ser Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile His		
	1155	1160 1165
Cys Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn		
	1170	1175 1180
Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln Val		
1185	1190	1195 1200
Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr Phe Glu		
	1205	1210 1215
Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr Pro Ala Gln		
	1220	1225 1230
Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe		
	1235	1240 1245
Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro		
	1250	1255 1260
Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu Gly		
1265	1270	1275 1280
Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly		
	1285	1290 1295
Pro Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln Gly Ser		

199

<220>

<221> SITE

<222> 31

<223> Xaa是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)

<400> 102

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Xaa	Tyr
			20					25						30	
Met	His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile
			35				40						45		
Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70				75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100						105						

<210> 103

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<400> 103

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
			20					25						30	
Met	His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile
			35				40						45		
Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70				75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					

100	105
<210> 104	
<211> 1193	
<212> PRT	
<213> 人(Homo sapiens)	
<220>	
<223> hCD45RC	
<300>	
<308> UniProt登陆P08575-10	
<309> 2018 03 28	
<400> 104	
Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe	
1 5 10 15	
Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro	
20 25 30	
Thr Asp Val Pro Gly Glu Arg Ser Thr Ala Ser Thr Phe Pro Thr Asp	
35 40 45	
Pro Val Ser Pro Leu Thr Thr Thr Leu Ser Leu Ala His His Ser Ser	
50 55 60	
Ala Ala Leu Pro Ala Arg Thr Ser Asn Thr Thr Ile Thr Ala Asn Thr	
65 70 75 80	
Ser Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro Ser	
85 90 95	
Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys	
100 105 110	
Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr	
115 120 125	
Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn	
130 135 140	
Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu	
145 150 155 160	
Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr	
165 170 175	
Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys	
180 185 190	
Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile	
195 200 205	
Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn	
210 215 220	

Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu			
225	230	235	240
Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser			
	245	250	255
Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile			
	260	265	270
Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg			
	275	280	285
Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg			
	290	295	300
Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp			
305	310	315	320
Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu			
	325	330	335
Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala			
	340	345	350
Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys			
	355	360	365
Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser			
	370	375	380
Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly			
385	390	395	400
Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val			
	405	410	415
Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln			
	420	425	430
Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr			
	435	440	445
Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys			
	450	455	460
Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala			
465	470	475	480
Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser			
	485	490	495
Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys			
	500	505	510
Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr			
	515	520	525
Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe			

530	535	540
Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg		
545	550	555
Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr		
565	570	575
Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser		
580	585	590
Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys		
595	600	605
Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp		
610	615	620
Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg		
625	630	635
Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met		
645	650	655
Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln		
660	665	670
His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn		
675	680	685
Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr		
690	695	700
Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys		
705	710	715
Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro Ile		
725	730	735
Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly		
740	745	750
Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val		
755	760	765
Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln		
770	775	780
Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn		
785	790	795
Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu		
805	810	815
His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu		
820	825	830
Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His		
835	840	845

Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val		
850	855	860
Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met		
865	870	875 880
Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser		
	885	890 895
Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser		
	900	905 910
Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu		
	915	920 925
Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val		
	930	935 940
Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala		
945	950	955 960
Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp		
	965	970 975
Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu		
	980	985 990
Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln		
	995	1000 1005
Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu		
	1010	1015 1020
Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn Ser		
1025	1030	1035 1040
Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile His Cys		
	1045	1050 1055
Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn Leu		
	1060	1065 1070
Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln Val Val		
	1075	1080 1085
Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr Phe Glu Gln		
	1090	1095 1100
Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr Pro Ala Gln Asn		
1105	1110	1115 1120
Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe Asp		
	1125	1130 1135
Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro Leu		
	1140	1145 1150
Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser		

1155	1160	1165
Glu Pro Thr Ser Gly Thr	Glu Gly Pro Glu His Ser	Val Asn Gly Pro
1170	1175	1180
Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln Gly Ser		
1185	1190	
<210> 105		
<211> 66		
<212> PRT		
<213> 人(Homo sapiens)		
<220>		
<223> hCD45的决定簇A		
<400> 105		
Gly Leu Thr Thr Ala Lys Met Pro Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp Pro		
1	5	10
Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu Arg		
20	25	30
Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn Thr		
35	40	45
Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe Asn		
50	55	60
Thr Thr		
65		
<210> 106		
<211> 47		
<212> PRT		
<213> 人(Homo sapiens)		
<220>		
<223> hCD45的决定簇B		
<400> 106		
Gly Val Ser Ser Val Gln Thr Pro His Leu Pro Thr His Ala Asp Ser		
1	5	10
Gln Thr Pro Ser Ala Gly Thr Asp Thr Gln Thr Phe Ser Gly Ser Ala		
20	25	30
Ala Asn Ala Lys Leu Asn Pro Thr Pro Gly Ser Asn Ala Ile Ser		
35	40	45
<210> 107		
<211> 1211		
<212> PRT		
<213> 人(Homo sapiens)		

<220>

<223> hCD45RA

<300>

<308> UniProt登陆P08575-8

<309> 2018 03 28

<400> 107

```

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe
1           5           10           15
Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro
           20           25           30
Thr Gly Leu Thr Thr Ala Lys Met Pro Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp
           35           40           45
Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu
           50           55           60
Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn
65           70           75           80
Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe
           85           90           95
Asn Thr Thr Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser
           100          105          110
Pro Ser Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro
           115          120          125
Ser Lys Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr
           130          135          140
Leu Tyr Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn
145          150          155          160
Glu Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His
           165          170          175
Asn Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser
           180          185          190
Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val
           195          200          205
Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr
           210          215          220
Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr
225          230          235          240
Gln Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn
           245          250          255
Lys Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys

```

260	265	270
Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys		
275	280	285
Ile Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe		
290	295	300
Cys Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro		
305	310	315
Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu		
325	330	335
Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln		
340	345	350
Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile		
355	360	365
Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr		
370	375	380
Thr Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met		
385	390	395
Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg		
405	410	415
Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr		
420	425	430
Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp		
435	440	445
Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly		
450	455	460
Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn		
465	470	475
Ser Lys Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser		
485	490	495
Ile Ala Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys		
500	505	510
Arg Ser Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp		
515	520	525
Glu Lys Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu		
530	535	540
Glu Thr Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala		
545	550	555
Glu Phe Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu		
565	570	575

Ala Arg Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu		
580	585	590
Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala		
595	600	605
Gly Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro		
610	615	620
Arg Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp		
625	630	635
Phe Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val		
645	650	655
Thr Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro		
660	665	670
Ser Met Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile		
675	680	685
Asn Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile		
690	695	700
Val Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln		
705	710	715
Phe Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu		
725	730	735
Leu Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly		
740	745	750
Pro Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr		
755	760	765
Ile Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val		
770	775	780
Asp Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met		
785	790	795
Val Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu		
805	810	815
Tyr Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro		
820	825	830
Tyr Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro		
835	840	845
Leu Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr		
850	855	860
Gln His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser		
865	870	875
Asn Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu		

	885		890		895
Glu Met Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp					
	900		905		910
Asp Ser Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile					
	915		920		925
Met Ser Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu					
	930		935		940
Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val					
945		950		955	960
Lys Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile					
	965		970		975
Cys Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu					
	980		985		990
Val Asp Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val					
	995		1000		1005
Phe Glu Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln					
	1010		1015		1020
Tyr Gln Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys					
1025		1030		1035	1040
Glu Leu Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys					
	1045		1050		1055
Asn Ser Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile					
	1060		1065		1070
His Cys Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu					
	1075		1080		1085
Asn Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln					
	1090		1095		1100
Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr Phe					
1105		1110		1115	1120
Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr Pro Ala					
	1125		1130		1135
Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp Lys Ile Glu					
	1140		1145		1150
Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn					
	1155		1160		1165
Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu					
	1170		1175		1180
Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn					
1185		1190		1195	1200

Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln Gly Ser
 1205 1210
 <210> 108
 <211> 1192
 <212> PRT
 <213> 人(Homo sapiens)
 <220>
 <223> hCD45RB
 <300>
 <308> UniProt登陆P08575-9
 <309> 2018 03 28
 <400> 108
 Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe
 1 5 10 15
 Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro
 20 25 30
 Thr Gly Val Ser Ser Val Gln Thr Pro His Leu Pro Thr His Ala Asp
 35 40 45
 Ser Gln Thr Pro Ser Ala Gly Thr Asp Thr Gln Thr Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ala Ala Asn Ala Lys Leu Asn Pro Thr Pro Gly Ser Asn Ala Ile Ser
 65 70 75 80
 Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro Ser Gly
 85 90 95
 Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys Pro
 100 105 110
 Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr Asn
 115 120 125
 Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn Val
 130 135 140
 Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu Thr
 145 150 155 160
 Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr Ala
 165 170 175
 Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe
 180 185 190
 Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys
 195 200 205
 Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn Ile

210	215	220
Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu Ile		
225	230	235
Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu		240
245	250	255
Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile Lys		
260	265	270
Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg Ser		
275	280	285
Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser		
290	295	300
Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys		
305	310	315
Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys		320
325	330	335
Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys		
340	345	350
Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys Ser		
355	360	365
Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser Asp		
370	375	380
Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro		
385	390	395
His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg		400
405	410	415
Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr		
420	425	430
Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro		
435	440	445
Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys Ala		
450	455	460
Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala Leu		
465	470	475
Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser Cys		480
485	490	495
Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys Gln		
500	505	510
Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr Tyr		
515	520	525

Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe Gln		
530	535	540
Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg Lys		
545	550	555 560
Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr Asp		
	565	570 575
Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser Asn		
	580	585 590
Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys Tyr		
	595	600 605
Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp Arg		
	610	615 620
Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg Cys		
625	630	635 640
Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met Glu		
	645	650 655
Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln His		
	660	665 670
Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn Lys		
	675	680 685
Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr Ser		
	690	695 700
Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys Leu		
705	710	715 720
Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro Ile Val		
	725	730 735
Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly Ile		
	740	745 750
Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val Tyr		
	755	760 765
Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln Val		
	770	775 780
Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn Gln		
785	790	795 800
Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu His		
	805	810 815
Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu Ala		
	820	825 830
Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His Ile		

835	840	845
Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val Ile		
850	855	860
Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met Ser		
865	870	875
Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser Asp		880
885	890	895
Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser Tyr		
900	905	910
Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu Thr		
915	920	925
Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val Ile		
930	935	940
Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala Gln		
945	950	955
Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp Leu		
965	970	975
Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu Leu		
980	985	990
Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln Tyr		
995	1000	1005
Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu Ile		
1010	1015	1020
Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn Ser Ser		
1025	1030	1035
Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile His Cys Arg		
1045	1050	1055
Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn Leu Leu		
1060	1065	1070
Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln Val Val Lys		
1075	1080	1085
Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr Phe Glu Gln Tyr		
1090	1095	1100
Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr Pro Ala Gln Asn Gly		
1105	1110	1115
Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe Asp Asn		
1125	1130	1135
Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly		
1140	1145	1150

Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser Glu
 1155 1160 1165
 Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala
 1170 1175 1180
 Ser Pro Ala Leu Asn Gln Gly Ser
 1185 1190
 <210> 109
 <211> 1258
 <212> PRT
 <213> 人(Homo sapiens)
 <220>
 <223> hCD45RAB
 <300>
 <308> UniProt登陆P08575-5
 <309> 2018 03 28
 <400> 109
 Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe
 1 5 10 15
 Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro
 20 25 30
 Thr Gly Leu Thr Thr Ala Lys Met Pro Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp
 35 40 45
 Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu
 50 55 60
 Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn
 65 70 75 80
 Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe
 85 90 95
 Asn Thr Thr Gly Val Ser Ser Val Gln Thr Pro His Leu Pro Thr His
 100 105 110
 Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Ala Gly Thr Asp Thr Gln Thr Phe Ser
 115 120 125
 Gly Ser Ala Ala Asn Ala Lys Leu Asn Pro Thr Pro Gly Ser Asn Ala
 130 135 140
 Ile Ser Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro
 145 150 155 160
 Ser Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser
 165 170 175
 Lys Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu

	180					185					190						
Tyr	Asn	Lys	Glu	Thr	Lys	Leu	Phe	Thr	Ala	Lys	Leu	Asn	Val	Asn	Glu		
	195					200					205						
Asn	Val	Glu	Cys	Gly	Asn	Asn	Thr	Cys	Thr	Asn	Asn	Glu	Val	His	Asn		
	210					215					220						
Leu	Thr	Glu	Cys	Lys	Asn	Ala	Ser	Val	Ser	Ile	Ser	His	Asn	Ser	Cys		
225						230					235					240	
Thr	Ala	Pro	Asp	Lys	Thr	Leu	Ile	Leu	Asp	Val	Pro	Pro	Gly	Val	Glu		
	245					250					255						
Lys	Phe	Gln	Leu	His	Asp	Cys	Thr	Gln	Val	Glu	Lys	Ala	Asp	Thr	Thr		
	260					265					270						
Ile	Cys	Leu	Lys	Trp	Lys	Asn	Ile	Glu	Thr	Phe	Thr	Cys	Asp	Thr	Gln		
	275					280					285						
Asn	Ile	Thr	Tyr	Arg	Phe	Gln	Cys	Gly	Asn	Met	Ile	Phe	Asp	Asn	Lys		
	290					295					300						
Glu	Ile	Lys	Leu	Glu	Asn	Leu	Glu	Pro	Glu	His	Glu	Tyr	Lys	Cys	Asp		
305						310					315					320	
Ser	Glu	Ile	Leu	Tyr	Asn	Asn	His	Lys	Phe	Thr	Asn	Ala	Ser	Lys	Ile		
	325					330					335						
Ile	Lys	Thr	Asp	Phe	Gly	Ser	Pro	Gly	Glu	Pro	Gln	Ile	Ile	Phe	Cys		
	340					345					350						
Arg	Ser	Glu	Ala	Ala	His	Gln	Gly	Val	Ile	Thr	Trp	Asn	Pro	Pro	Gln		
	355					360					365						
Arg	Ser	Phe	His	Asn	Phe	Thr	Leu	Cys	Tyr	Ile	Lys	Glu	Thr	Glu	Lys		
	370					375					380						
Asp	Cys	Leu	Asn	Leu	Asp	Lys	Asn	Leu	Ile	Lys	Tyr	Asp	Leu	Gln	Asn		
385						390					395					400	
Leu	Lys	Pro	Tyr	Thr	Lys	Tyr	Val	Leu	Ser	Leu	His	Ala	Tyr	Ile	Ile		
	405					410					415						
Ala	Lys	Val	Gln	Arg	Asn	Gly	Ser	Ala	Ala	Met	Cys	His	Phe	Thr	Thr		
	420					425					430						
Lys	Ser	Ala	Pro	Pro	Ser	Gln	Val	Trp	Asn	Met	Thr	Val	Ser	Met	Thr		
	435					440					445						
Ser	Asp	Asn	Ser	Met	His	Val	Lys	Cys	Arg	Pro	Pro	Arg	Asp	Arg	Asn		
	450					455					460						
Gly	Pro	His	Glu	Arg	Tyr	His	Leu	Glu	Val	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Leu		
465						470					475					480	
Val	Arg	Asn	Glu	Ser	His	Lys	Asn	Cys	Asp	Phe	Arg	Val	Lys	Asp	Leu		
	485					490					495						

Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp		
500	505	510
Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser		
515	520	525
Lys Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile		
530	535	540
Ala Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg		
545	550	555
Ser Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu		
565	570	575
Lys Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu		
580	585	590
Thr Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu		
595	600	605
Phe Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala		
610	615	620
Arg Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro		
625	630	635
Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly		
645	650	655
Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg		
660	665	670
Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe		
675	680	685
Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr		
690	695	700
Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser		
705	710	715
Met Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn		
725	730	735
Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val		
740	745	750
Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe		
755	760	765
Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu		
770	775	780
Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro		
785	790	795
Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile		

	805		810		815
Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp					
	820		825		830
Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val					
	835		840		845
Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr					
	850		855		860
Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr					
865		870		875	880
Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu					
	885		890		895
Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln					
	900		905		910
His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn					
	915		920		925
Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu					
	930		935		940
Met Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp					
945		950		955	960
Ser Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met					
	965		970		975
Ser Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys					
	980		985		990
Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys					
	995		1000		1005
Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys					
	1010		1015		1020
Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val					
1025		1030		1035	1040
Asp Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe					
	1045		1050		1055
Glu Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr					
	1060		1065		1070
Gln Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu					
	1075		1080		1085
Leu Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn					
	1090		1095		1100
Ser Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile His					
1105		1110		1115	1120

Cys Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn
 1125 1130 1135
 Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln Val
 1140 1145 1150
 Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr Phe Glu
 1155 1160 1165
 Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr Pro Ala Gln
 1170 1175 1180
 Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe
 1185 1190 1195 1200
 Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro
 1205 1210 1215
 Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu Gly
 1220 1225 1230
 Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly
 1235 1240 1245
 Pro Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln Gly Ser
 1250 1255
 <210> 110
 <211> 1145
 <212> PRT
 <213> 人(Homo sapiens)
 <220>
 <223> hCD45R0
 <300>
 <308> UniProt登陆P08575-4
 <309> 2018 03 28
 <400> 110
 Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe
 1 5 10 15
 Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro
 20 25 30
 Thr Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro Ser
 35 40 45
 Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys
 50 55 60
 Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn

85	90	95
Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu		
100	105	110
Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr		
115	120	125
Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys		
130	135	140
Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile		
145	150	155
Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn		
165	170	175
Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu		
180	185	190
Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser		
195	200	205
Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile		
210	215	220
Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg		
225	230	235
Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg		
245	250	255
Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp		
260	265	270
Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu		
275	280	285
Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala		
290	295	300
Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys		
305	310	315
Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser		
325	330	335
Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly		
340	345	350
Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val		
355	360	365
Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln		
370	375	380
Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr		
385	390	395
		400

Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys			
	405	410	415
Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala			
	420	425	430
Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser			
	435	440	445
Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys			
	450	455	460
Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr			
465	470	475	480
Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe			
	485	490	495
Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg			
	500	505	510
Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr			
	515	520	525
Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser			
	530	535	540
Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys			
545	550	555	560
Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp			
	565	570	575
Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg			
	580	585	590
Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met			
	595	600	605
Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln			
	610	615	620
His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn			
625	630	635	640
Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr			
	645	650	655
Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys			
	660	665	670
Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro Ile			
	675	680	685
Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly			
	690	695	700
Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val			

705	710	715	720
Tyr Gly Tyr Val Val	Lys Leu Arg Arg	Gln Arg Cys Leu Met	Val Gln
725	730	735	
Val Glu Ala Gln Tyr	Ile Leu Ile His	Gln Ala Leu Val	Glu Tyr Asn
740	745	750	
Gln Phe Gly Glu Thr	Glu Val Asn Leu Ser	Glu Leu His Pro	Tyr Leu
755	760	765	
His Asn Met Lys Lys	Arg Asp Pro Pro	Ser Glu Pro Ser	Pro Leu Glu
770	775	780	
Ala Glu Phe Gln Arg	Leu Pro Ser Tyr	Arg Ser Trp Arg	Thr Gln His
785	790	795	800
Ile Gly Asn Gln Glu	Glu Asn Lys Ser	Lys Asn Arg Asn	Ser Asn Val
805	810	815	
Ile Pro Tyr Asp Tyr	Asn Arg Val Pro	Leu Lys His Glu	Leu Glu Met
820	825	830	
Ser Lys Glu Ser Glu	His Asp Ser Asp	Glu Ser Ser Asp	Asp Asp Ser
835	840	845	
Asp Ser Glu Glu Pro	Ser Lys Tyr Ile	Asn Ala Ser Phe	Ile Met Ser
850	855	860	
Tyr Trp Lys Pro Glu	Val Met Ile Ala	Ala Gln Gly Pro	Leu Lys Glu
865	870	875	880
Thr Ile Gly Asp Phe	Trp Gln Met Ile	Phe Gln Arg Lys	Val Lys Val
885	890	895	
Ile Val Met Leu Thr	Glu Leu Lys His	Gly Asp Gln Glu	Ile Cys Ala
900	905	910	
Gln Tyr Trp Gly Glu	Gly Lys Gln Thr	Tyr Gly Asp Ile	Glu Val Asp
915	920	925	
Leu Lys Asp Thr Asp	Lys Ser Ser Thr	Tyr Thr Leu Arg	Val Phe Glu
930	935	940	
Leu Arg His Ser Lys	Arg Lys Asp Ser	Arg Thr Val Tyr	Gln Tyr Gln
945	950	955	960
Tyr Thr Asn Trp Ser	Val Glu Gln Leu	Pro Ala Glu Pro	Lys Glu Leu
965	970	975	
Ile Ser Met Ile Gln	Val Val Lys Gln	Lys Leu Pro Gln	Lys Asn Ser
980	985	990	
Ser Glu Gly Asn Lys	His His Lys Ser	Thr Pro Leu Leu	Ile His Cys
995	1000	1005	
Arg Asp Gly Ser Gln	Gln Thr Gly Ile	Phe Cys Ala Leu	Leu Asn Leu
1010	1015	1020	

Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln Val Val
 1025 1030 1035 1040
 Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr Phe Glu Gln
 1045 1050 1055
 Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr Pro Ala Gln Asn
 1060 1065 1070
 Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe Asp
 1075 1080 1085
 Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro Leu
 1090 1095 1100
 Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser
 1105 1110 1115 1120
 Glu Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro
 1125 1130 1135
 Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln Gly Ser
 1140 1145

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-CDR2

<400> 111

Ala Thr Ser Asn Leu Pro Ser

1 5

<210> 112

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<220>

<221> SITE

<222> 31

<223> Xaa是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)

<400> 112

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Xaa Tyr

	20		25		30										
Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile
	35						40					45			
Tyr	Ala	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50						55					60			
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
	100							105							

<210> 113

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<400> 113

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1			5						10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
			20					25				30			
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
	35						40					45			
Ala	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50						55					60			
Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
65					70					75					80
Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr
				85					90					95	
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
	100							105							

<210> 114

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人HCCR

<400> 114

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70				75					80	
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90					95		
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
		115					120					125			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130					135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150				155					160	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			165					170					175		
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185				190			
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195					200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210					215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225					230				235					240	
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245					250					255		
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
		260						265				270			
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr

305	310	315	320
Gln Lys Ser Leu	Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
	325	330	
<210> 115			
<211> 113			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人HCCR			
<400> 115			
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
1	5	10	15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
	20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
	35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
	50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Ala Ala Ala His His His His His			
	100	105	110
His			
<210> 116			
<211> 17			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> VH-CDR2			
<400> 116			
Asp Ile Phe Pro Gly Gly Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Glu Lys Phe Gln			
1	5	10	15
Gly			
<210> 117			
<211> 17			
<212> PRT			
<213> 人工序列			

<220>

<223> VH-CDR2

<400> 117

Asp Ile Phe Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 118

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CDR2

<400> 118

Asp Ile Phe Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 119

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-CDR2

<400> 119

Asp Ile Phe Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Ser Ala Glu Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 120

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-CDR2

<400> 120

Asn Thr Ala Asn Leu Pro Ser

1 5

<210> 121

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 121

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25						30	
Tyr	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Phe	Pro	Gly	Gly	Gly	Tyr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Glu	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Val	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90						95	
Val	Arg	Arg	Asn	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
			100					105					110		

Ser Ser

<210> 122

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 122

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25						30	
Tyr	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Phe	Pro	Gly	Gly	Gly	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Glu	Lys	Phe
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Val	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90						95	
Val	Arg	Arg	Asn	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
			100					105					110		

Ser Ser

<210> 123

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 123

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Phe Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Arg Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 124

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的HCVR

<400> 124

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Phe Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Ser Ala Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Arg	Leu Arg Ser Asp Asp	Thr Val Val Tyr Tyr	Cys
	85	90	95
Val Arg Arg Asn Phe	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	Thr Leu Val Thr	Val
	100	105	110
Ser Ser			
<210>	125		
<211>	107		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人源化的LCVR		
<220>			
<221>	SITE		
<222>	31		
<223>	Xaa是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)		
<400>	125		
Gln Ile Val Leu Thr	Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser	Pro Gly	
1	5	10	15
Glu Lys Val Thr Ile Thr	Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser	Xaa Tyr	
	20	25	30
Met His Trp Phe Gln Gln	Lys Thr Gly Thr Ser Pro Arg Leu Trp	Ile	
	35	40	45
Tyr Asn Thr Ala Asn Leu	Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	Gly	
	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Ser	Phe Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu	Ala	
65	70	75	80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr	Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro	Leu	
	85	90	95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr	Lys Leu Glu Leu Lys		
	100	105	
<210>	126		
<211>	106		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人源化的LCVR		
<400>	126		
Gln Ile Val Leu Thr	Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser	Pro Gly	

1	5	10	15
Glu Lys Val Thr	Ile Thr Cys Ser	Ala Ser Ser Ser	Val Ser Tyr Met
20	25	30	
His Trp Phe Gln	Gln Lys Thr Gly	Thr Ser Pro Arg	Leu Trp Ile Tyr
35	40	45	
Asn Thr Ala Asn	Leu Pro Ser Gly	Val Pro Ala Arg	Phe Ser Gly Ser
50	55	60	
Gly Ser Gly Thr	Ser Tyr Ser Leu	Thr Ile Ser Arg	Met Glu Ala Glu
65	70	75	80
Asp Ala Ala Thr	Tyr Tyr Cys Gln	Gln Arg Ser Ser	Tyr Pro Leu Thr
85	90	95	
Phe Gly Ala Gly	Thr Lys Leu Glu	Leu Lys	
100	105		

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> SITE

<222> 1

<223> Xaa是任意氨基酸但不是Ala (A) 或Asn (N)

<220>

<223> VL-CDR2

<400> 127

Xaa Thr Ser Asn Leu Pro Ser

1 5

<210> 128

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<220>

<221> SITE

<222> 31

<223> Xaa是选自Asn (N) , Ser (S) 和Gly (G)

<220>

<221> SITE

<222> 50

<223> Xaa是任意氨基酸但不是Ala (A)或Asn (N)

<400> 128

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Xaa	Tyr
			20					25						30	
Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile
			35					40						45	
Tyr	Xaa	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
			50					55						60	
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu
					85					90					95
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
				100						105					

<210> 129

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的LCVR

<220>

<221> SITE

<222> 49

<223> Xaa是任意氨基酸但不是Ala (A)或Asn (N)

<400> 129

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
			20					25						30	
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
			35					40						45	
Xaa	Thr	Ser	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
			50					55						60	
Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
65					70					75					80
Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr
					85					90					95

Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
100					105				

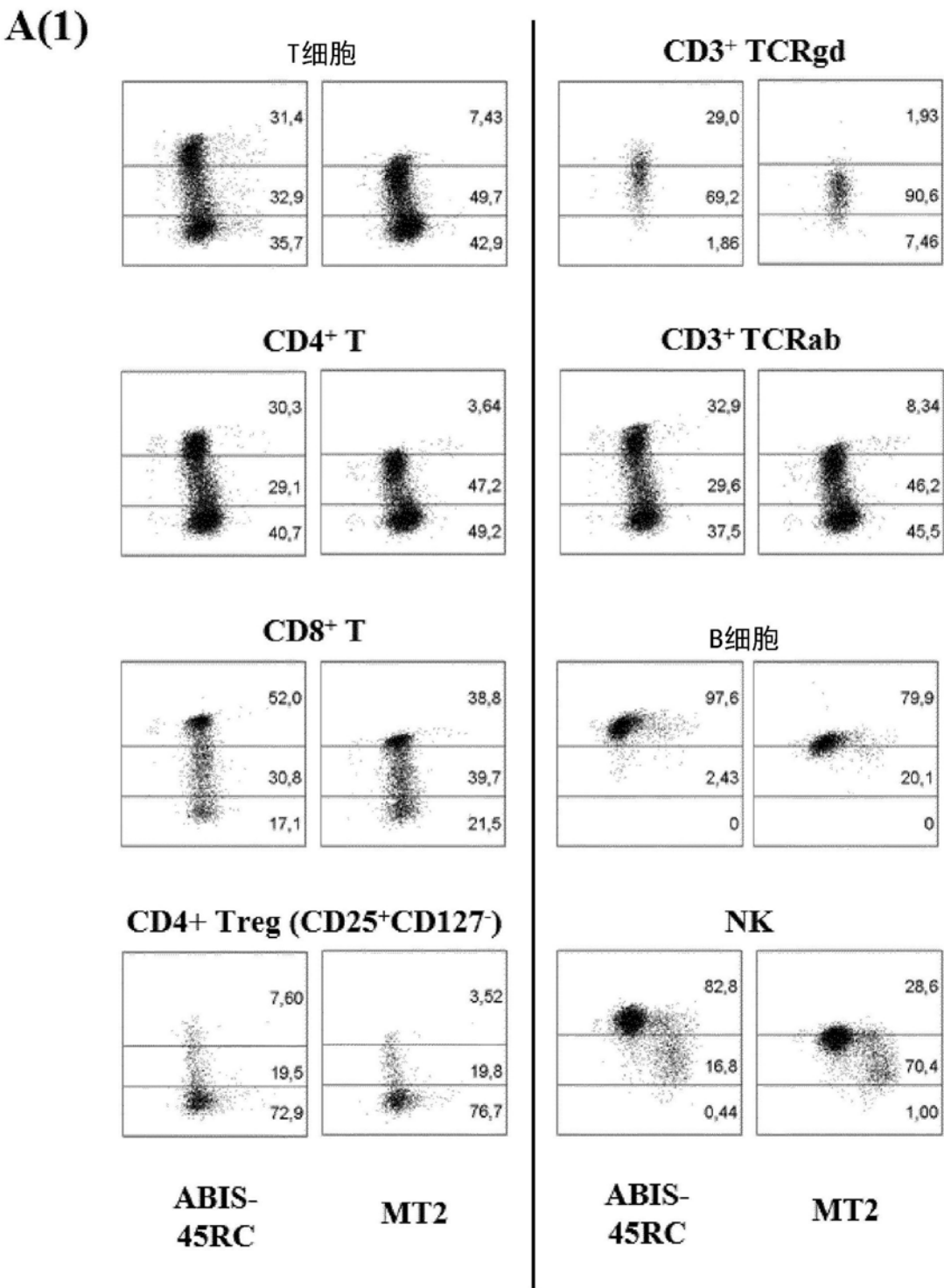


图1A (1)

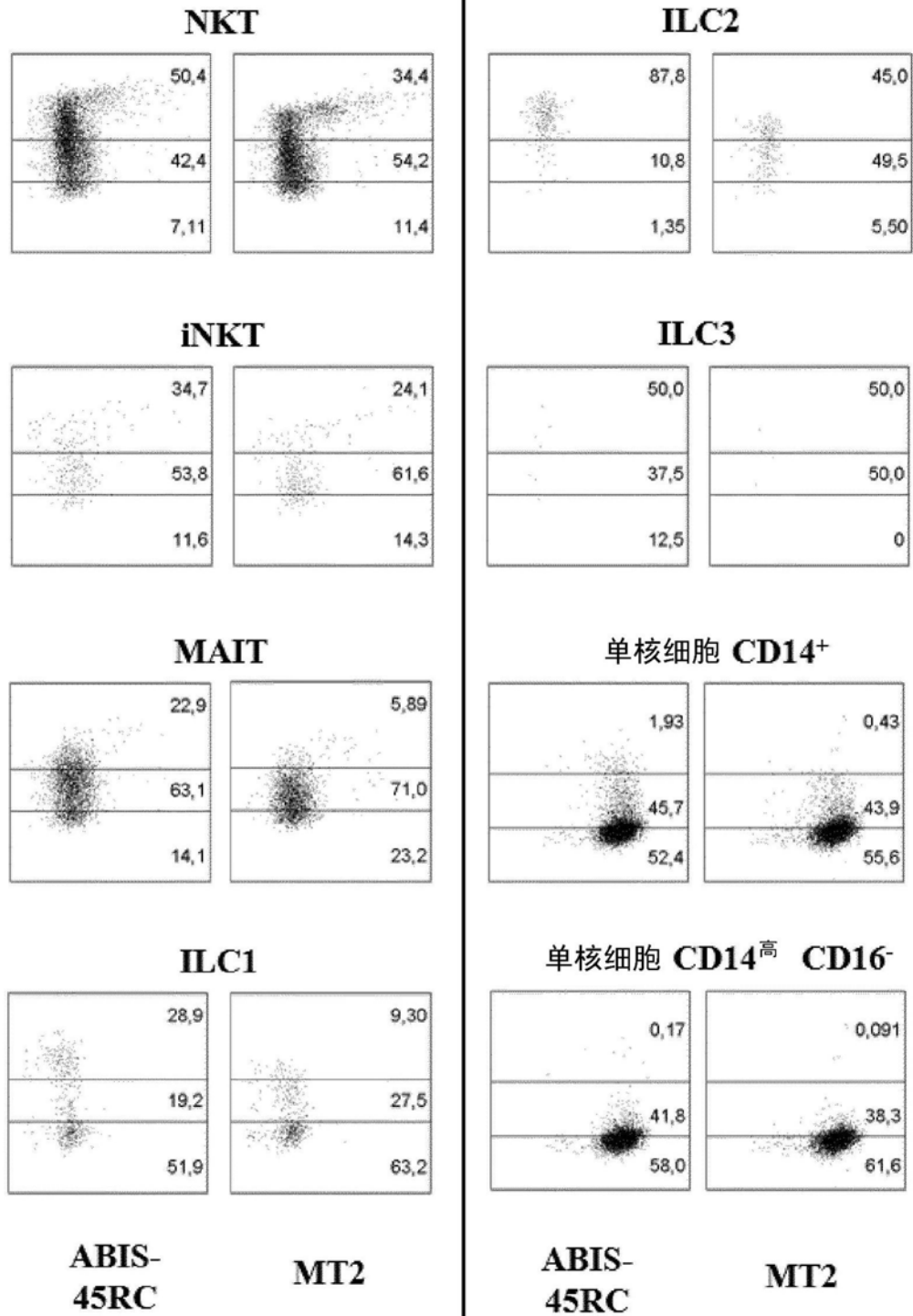
A(2)

图1A (2)

A(3)

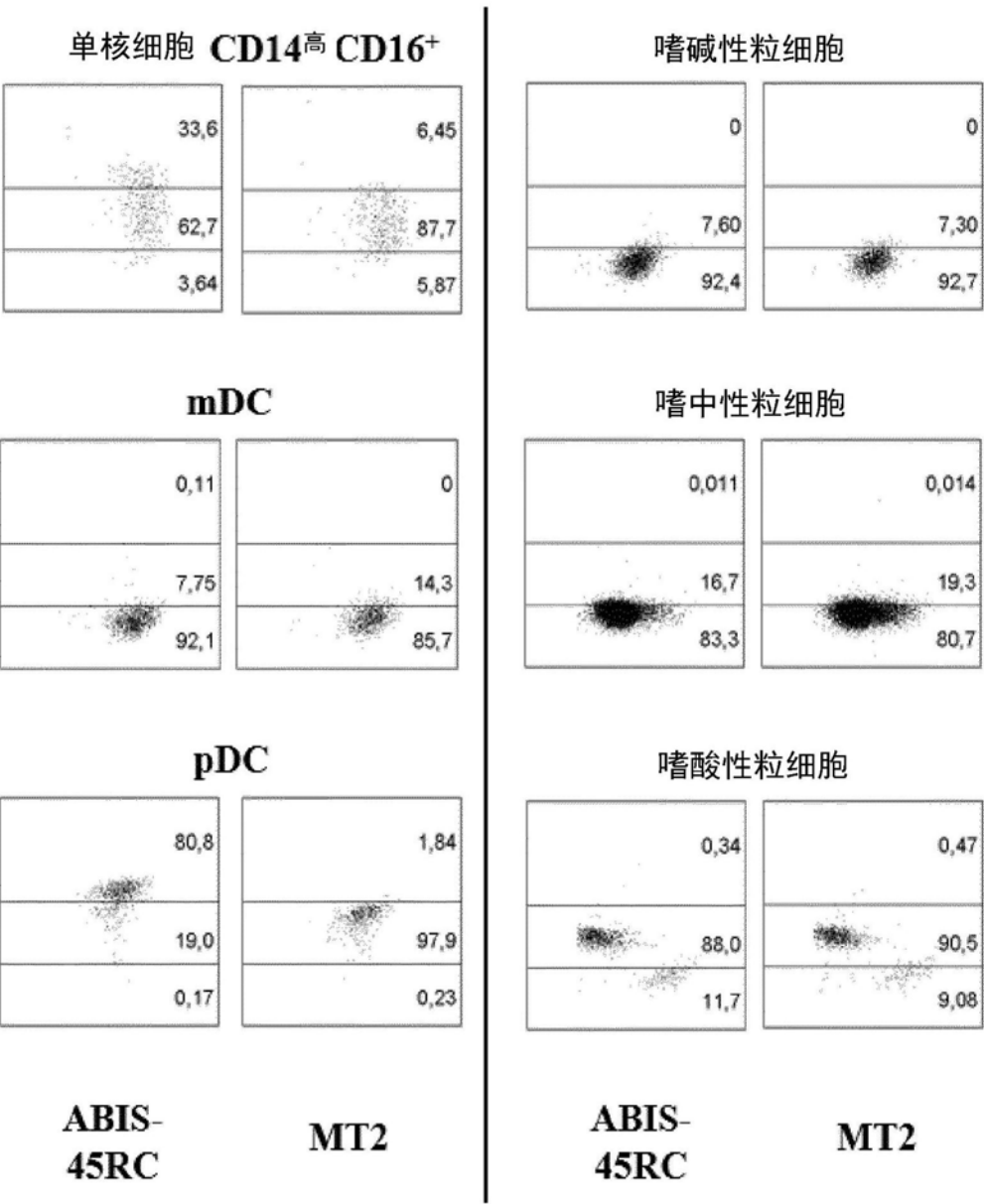


图1A(3)

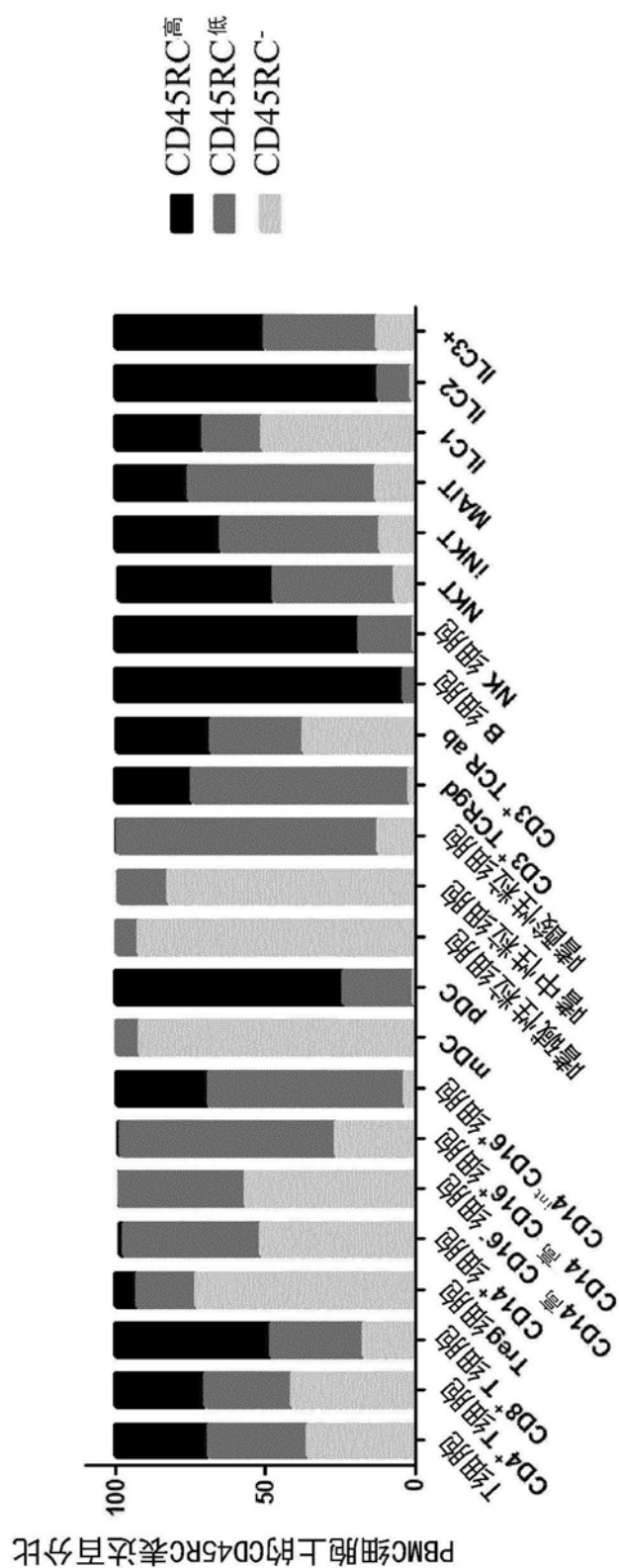


图1B(1)

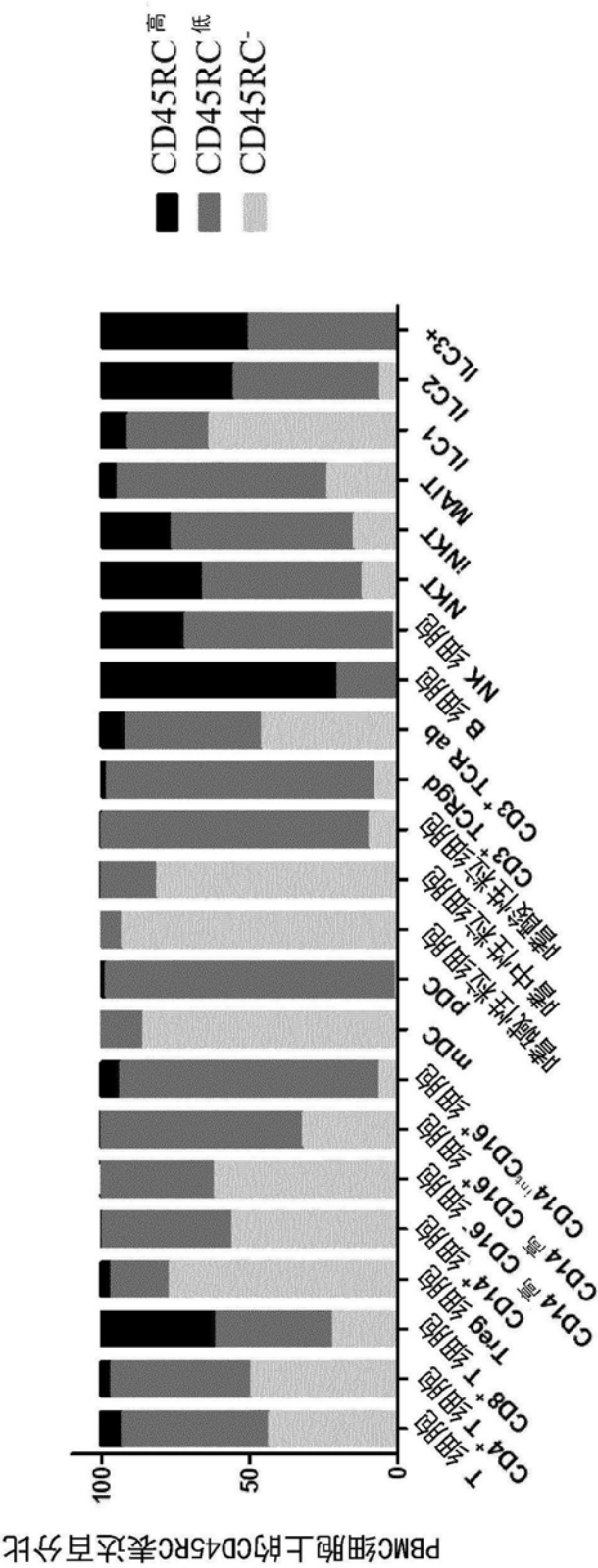


图1B (2)

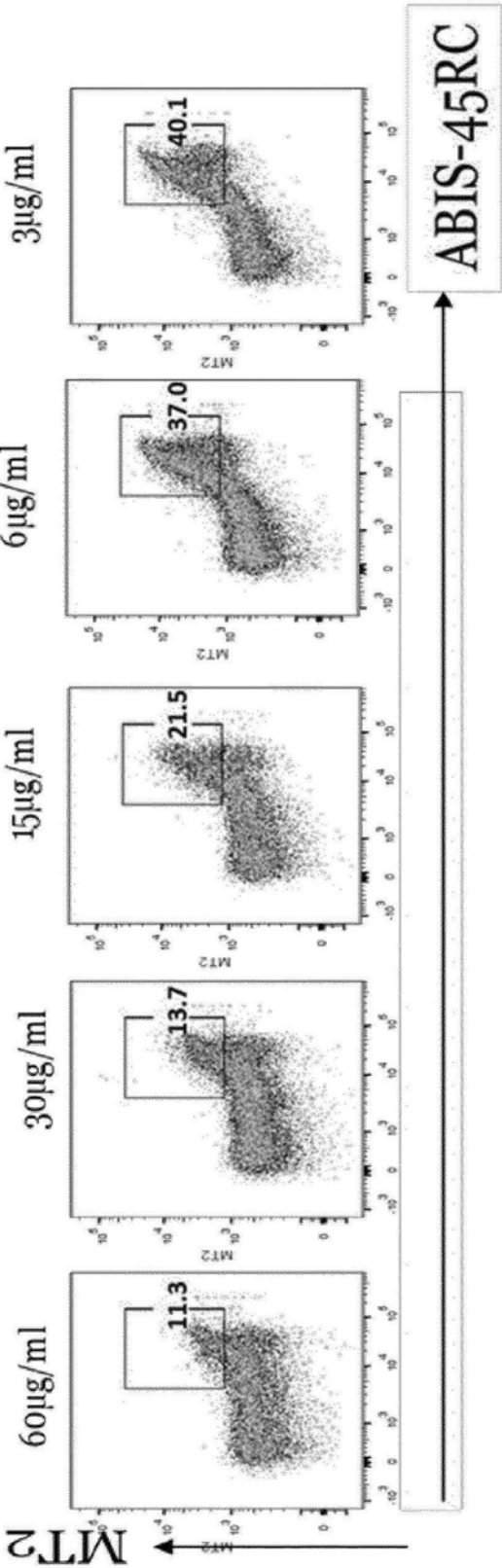


图2

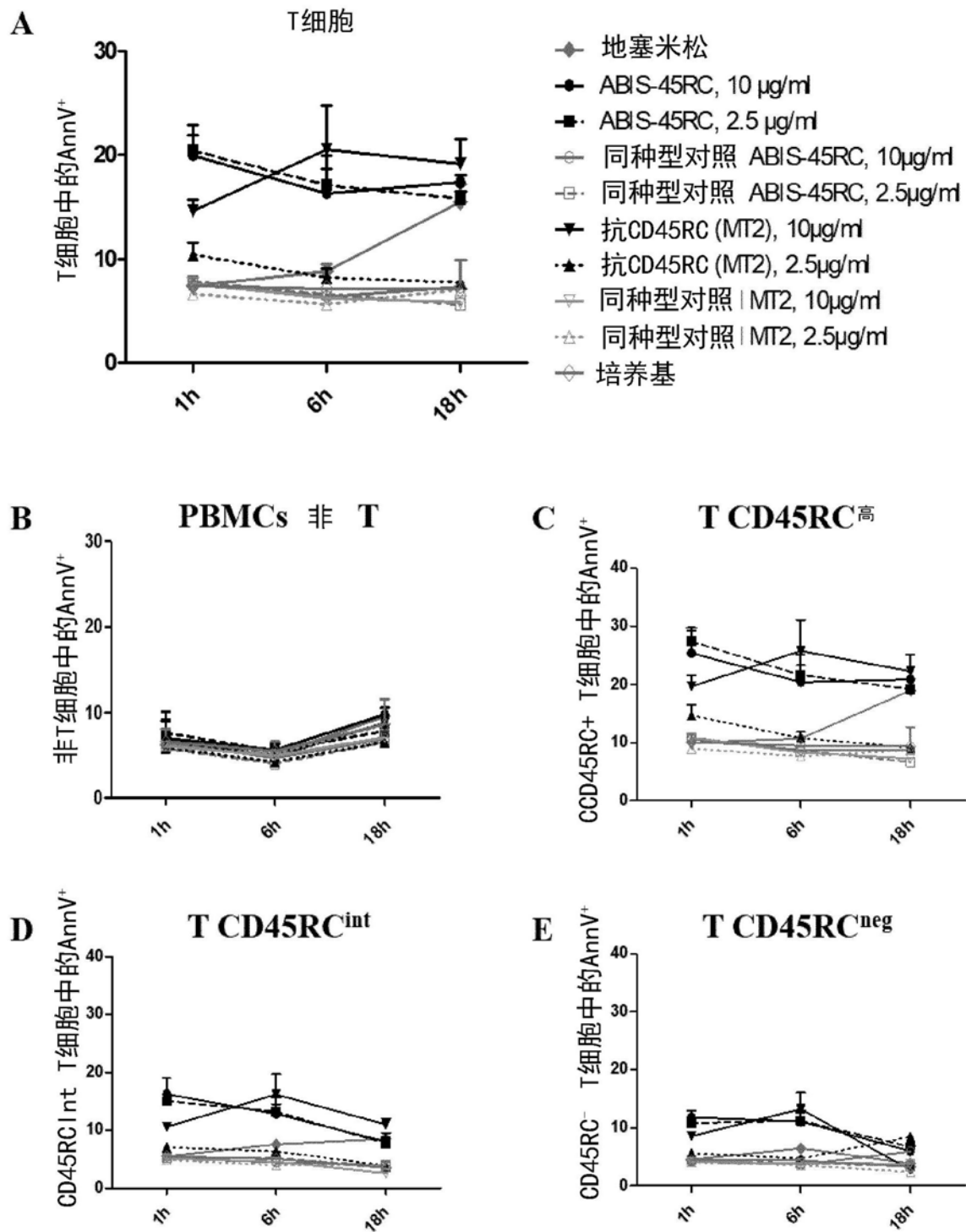


图3A-E

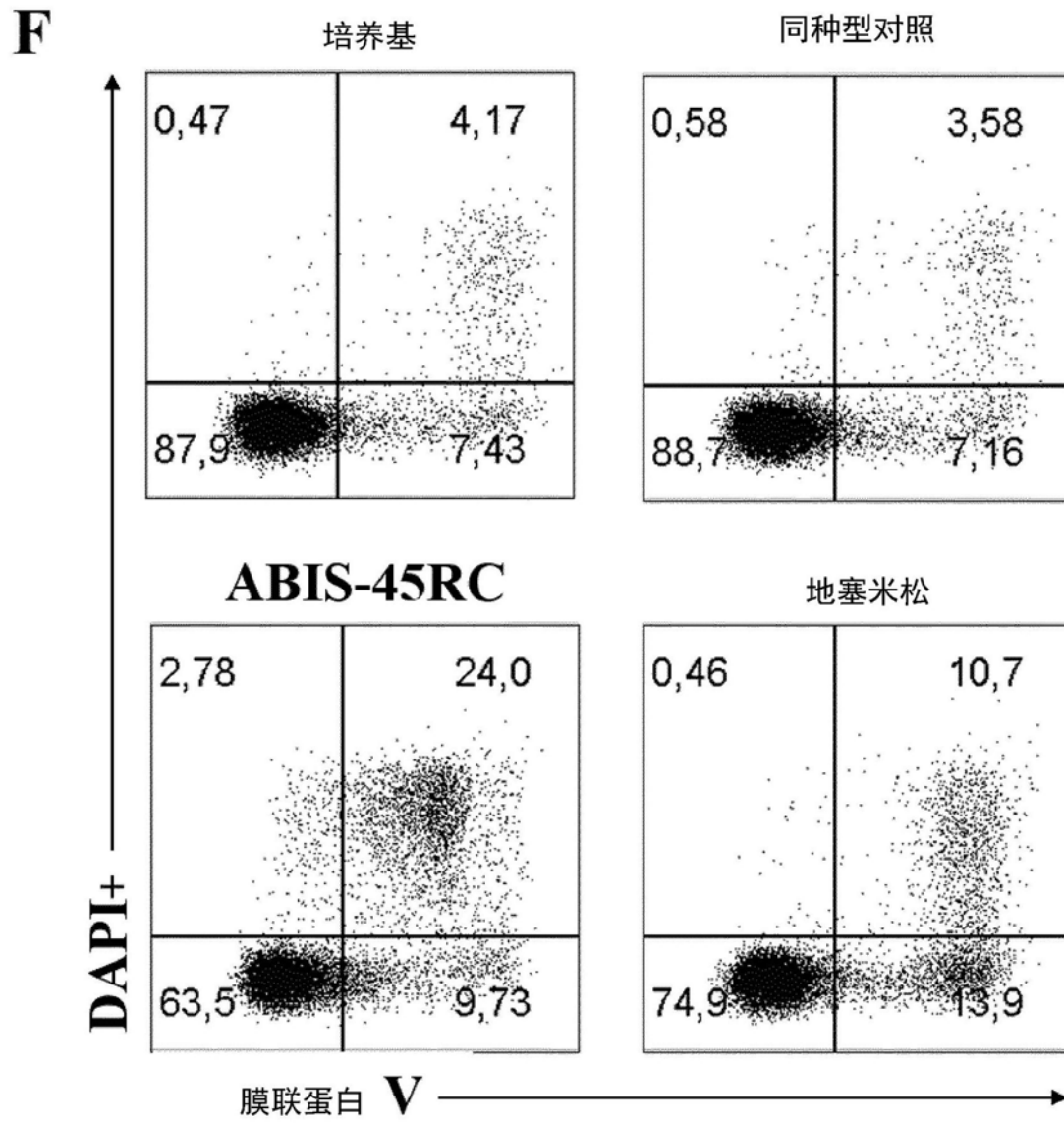


图3F

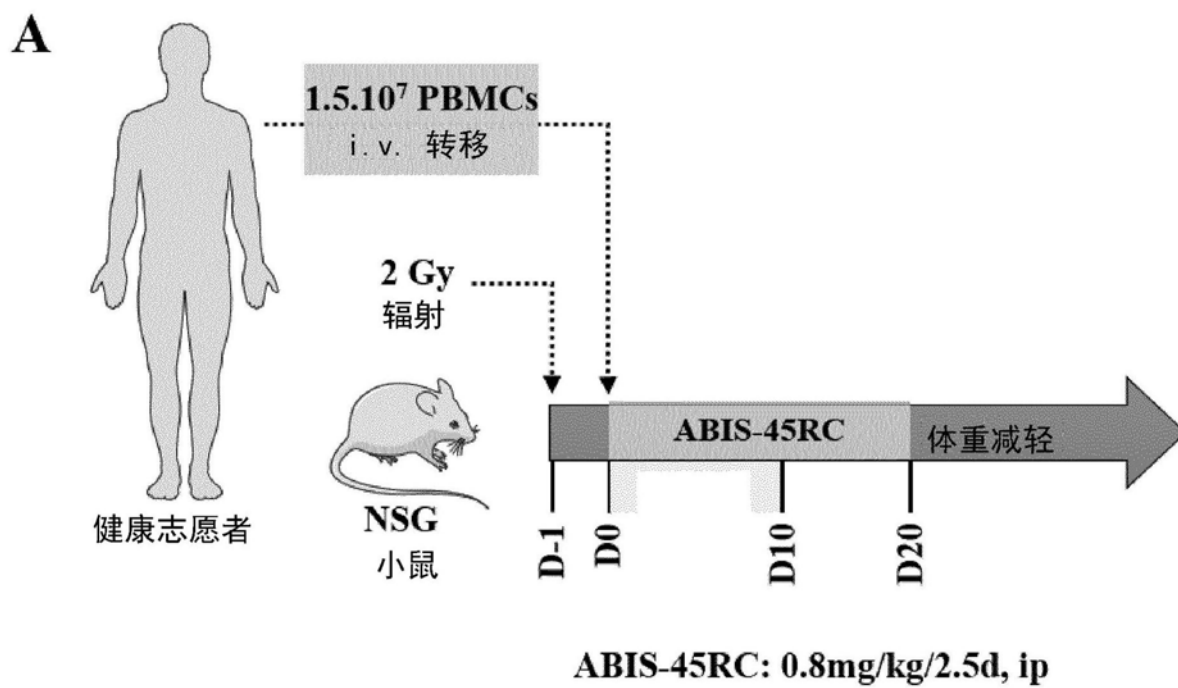


图4A

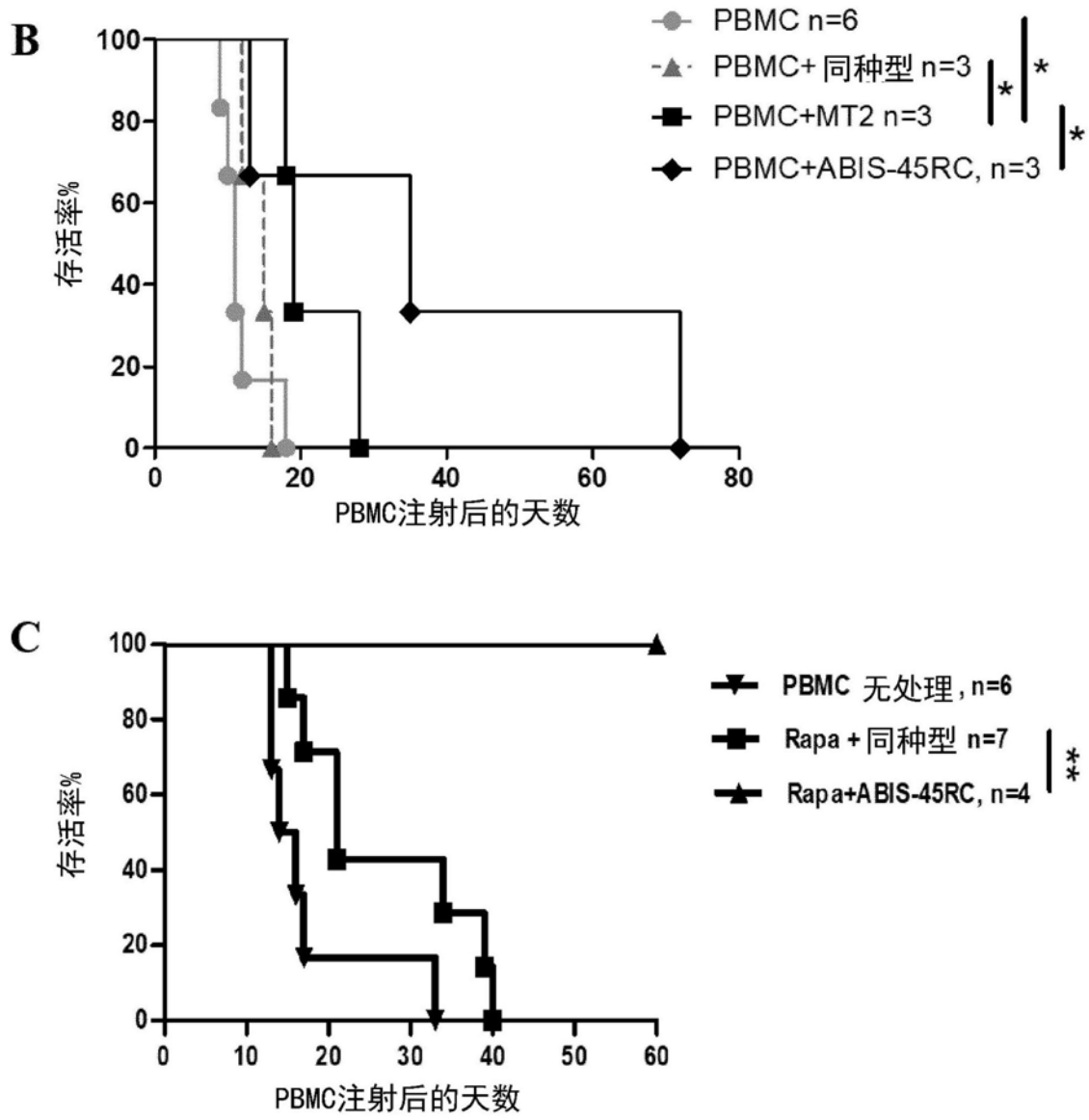


图4B-C

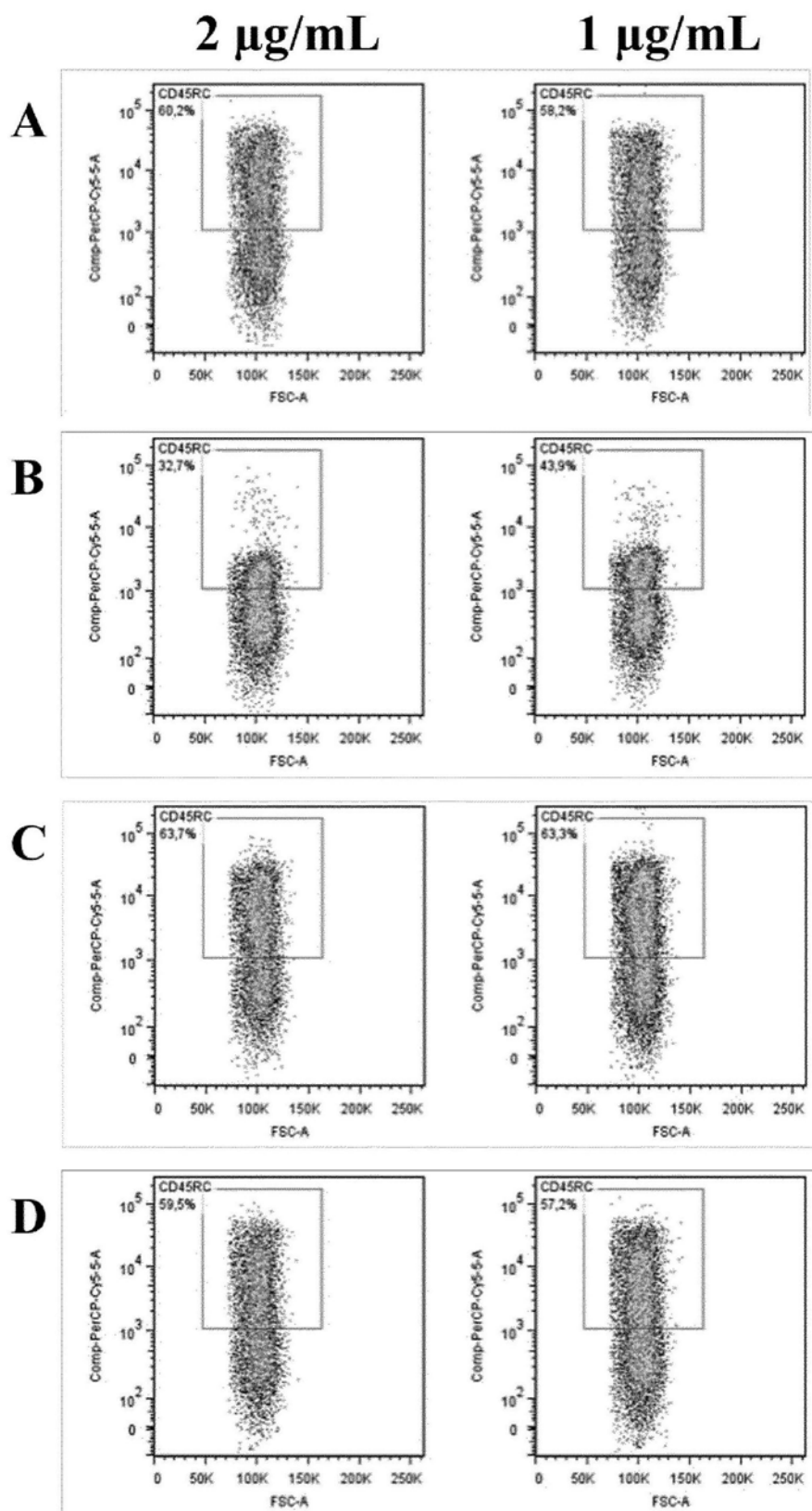


图5A-D

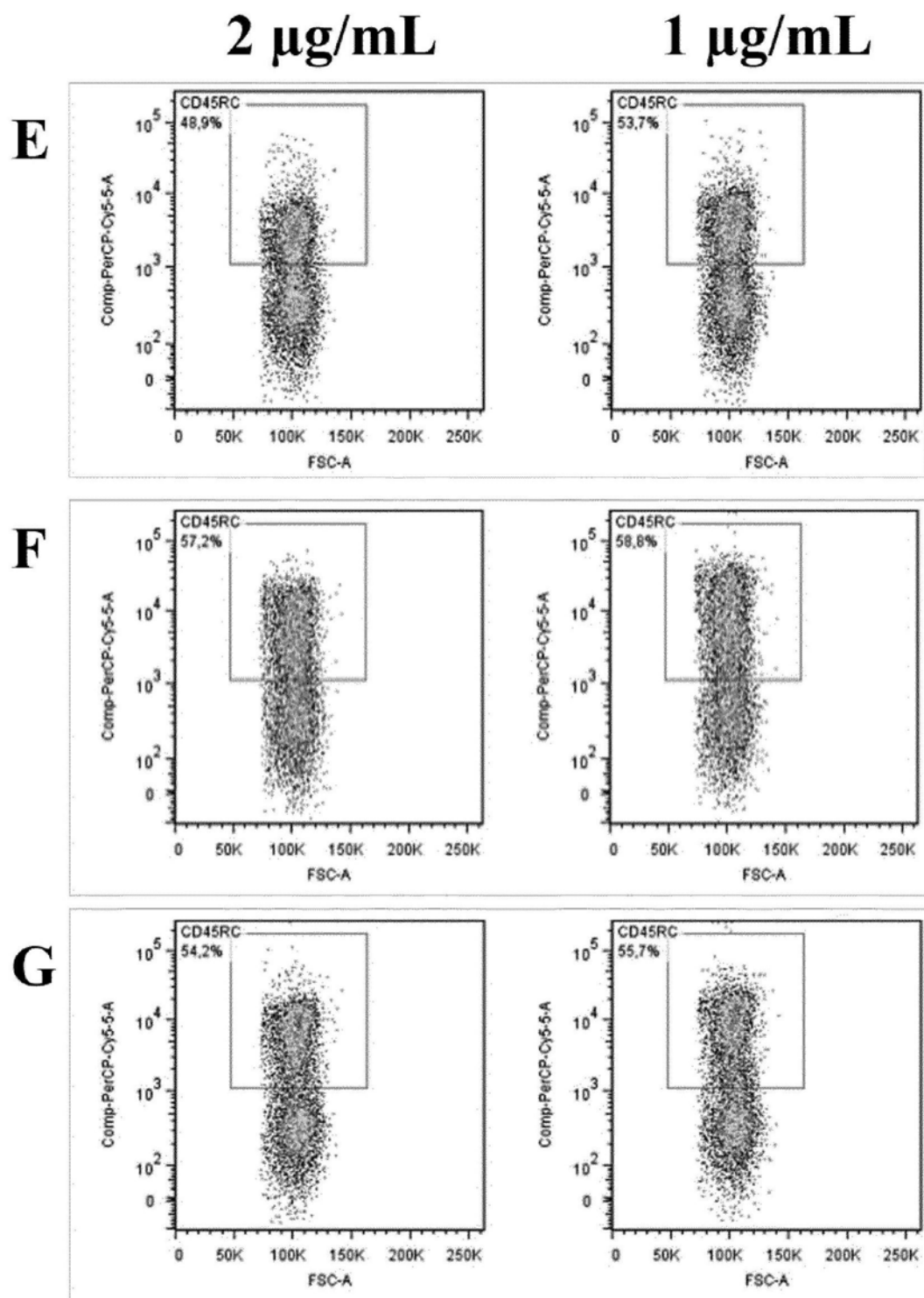


图5E-G

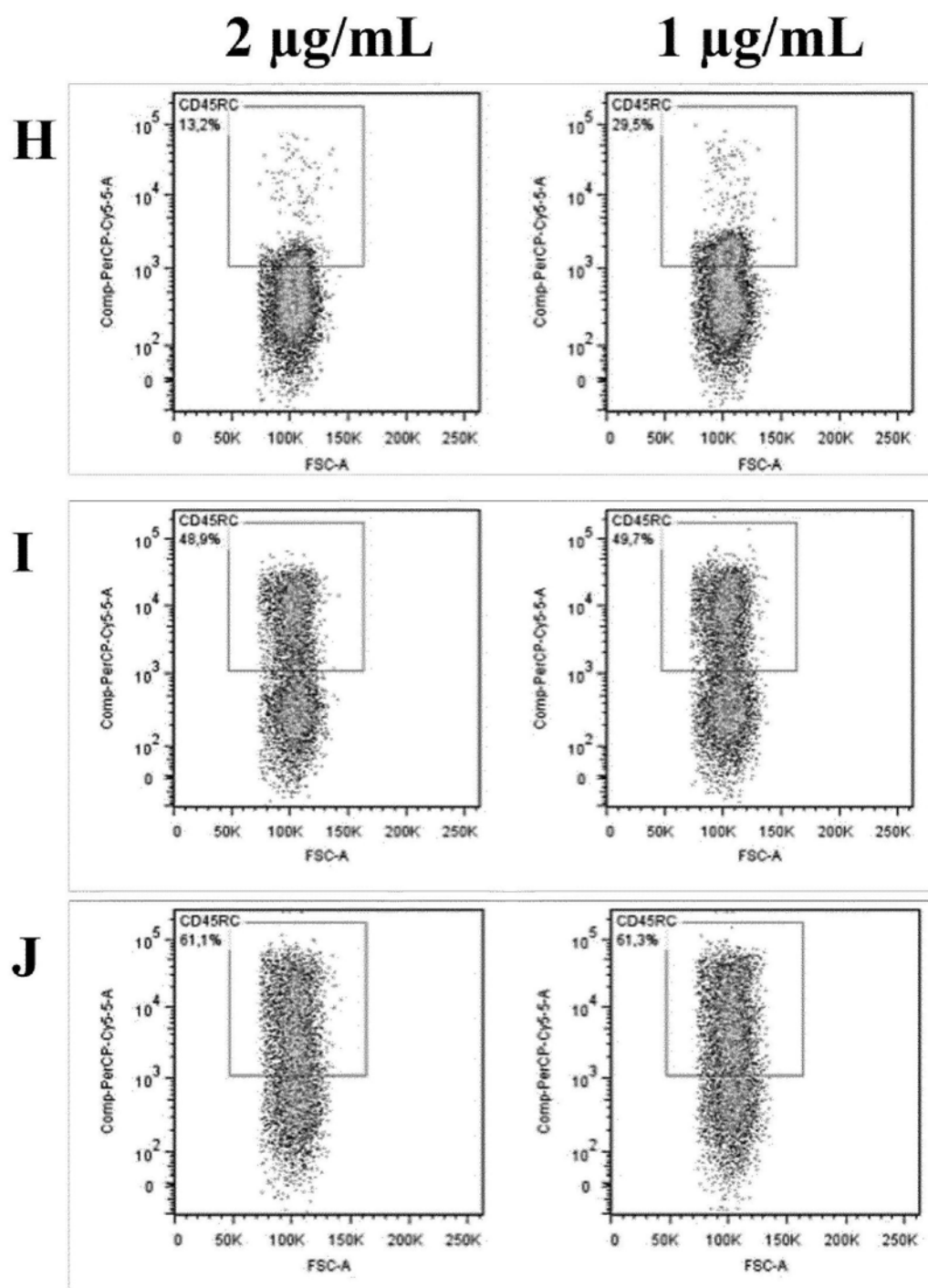


图5H-J

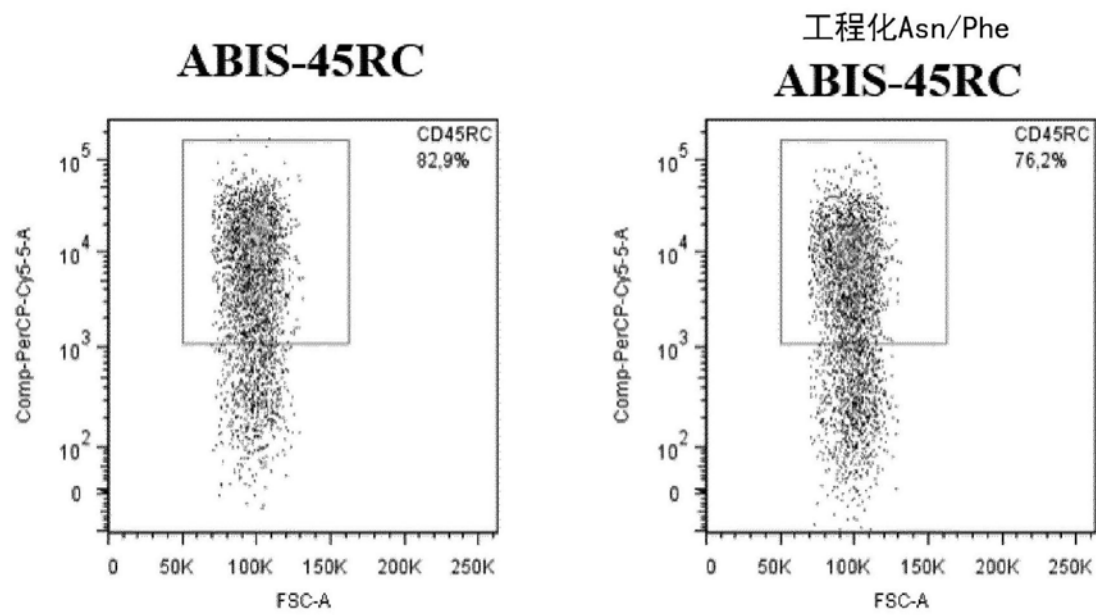


图6

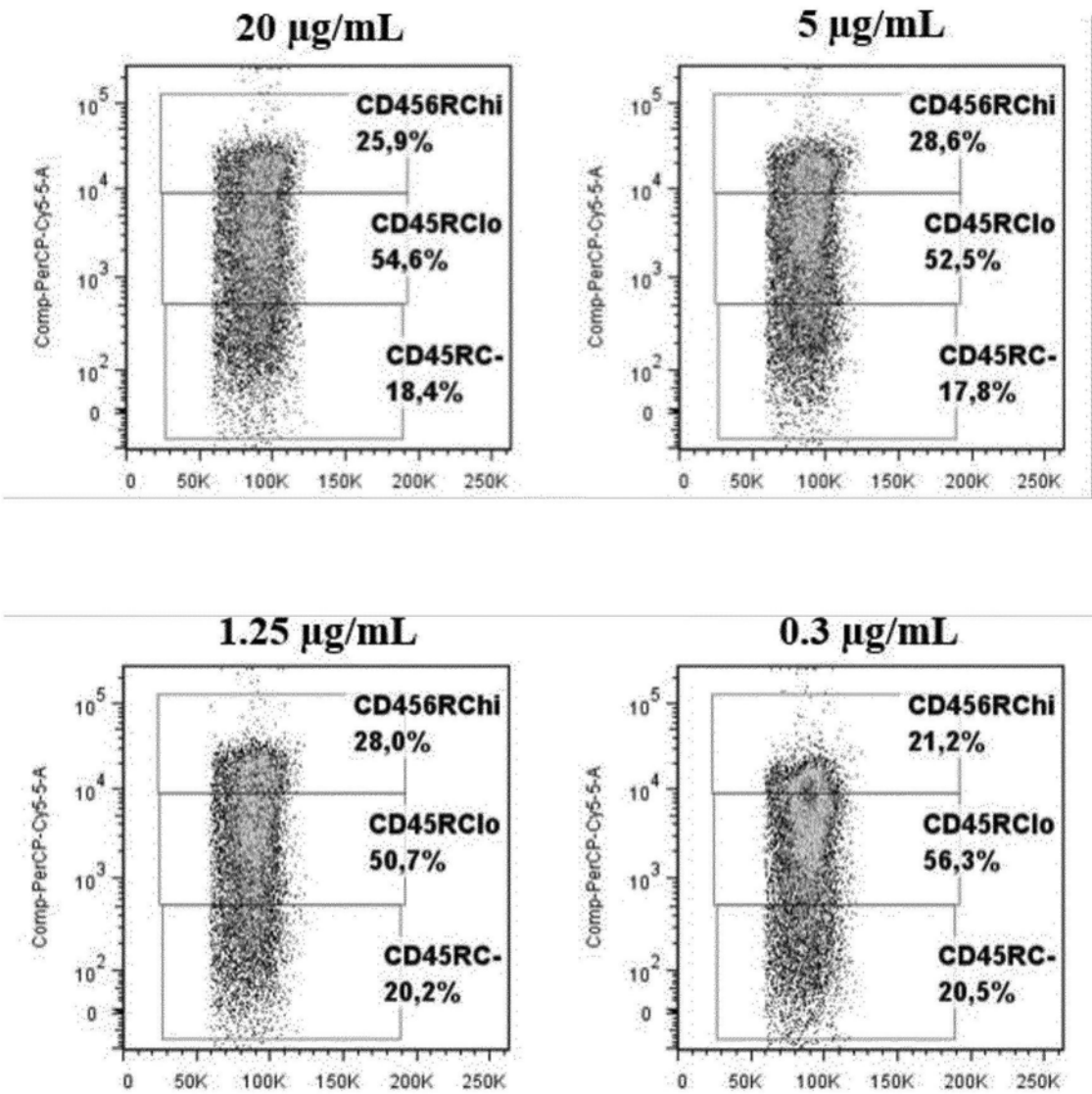


图7A

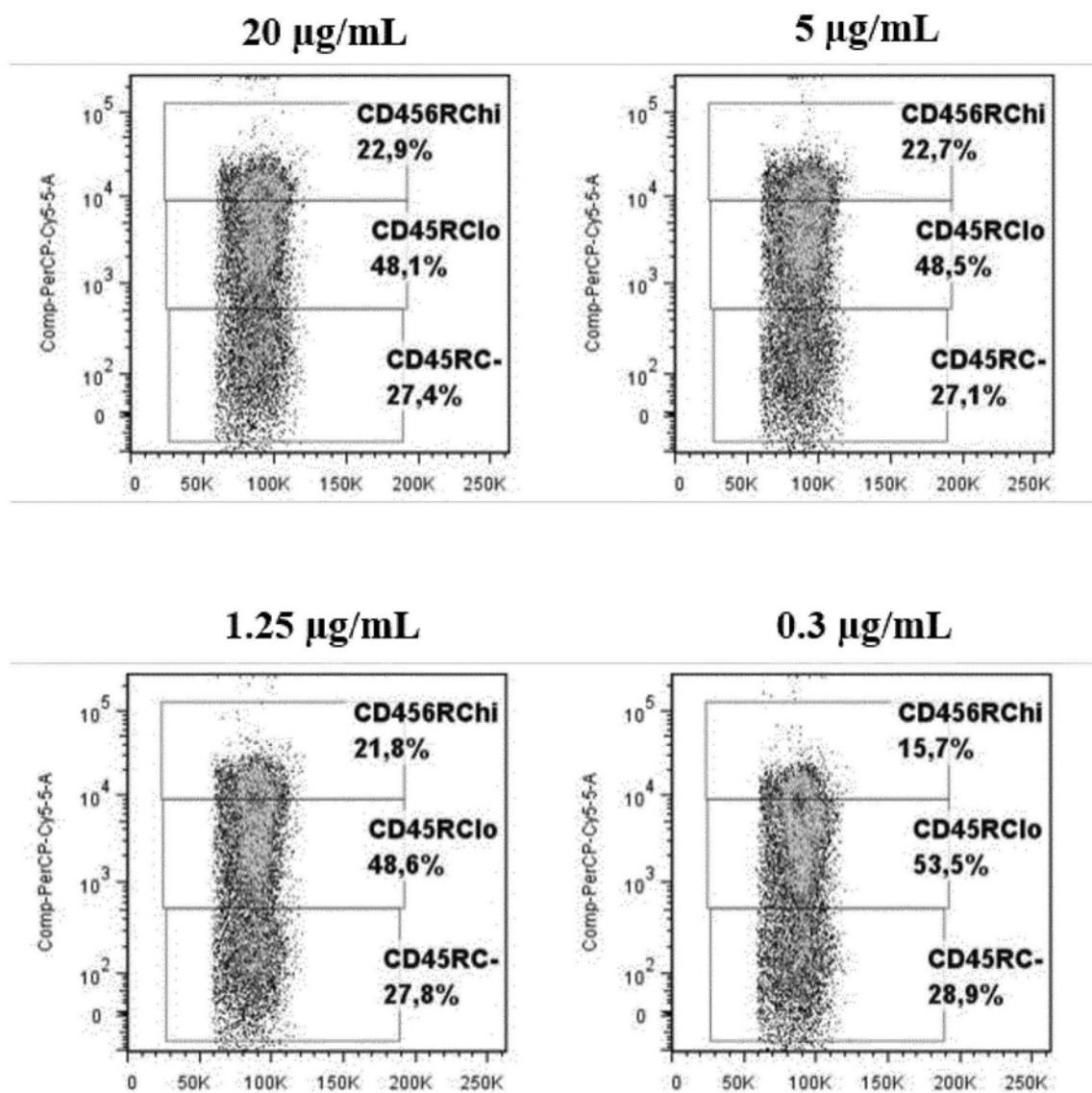


图7B

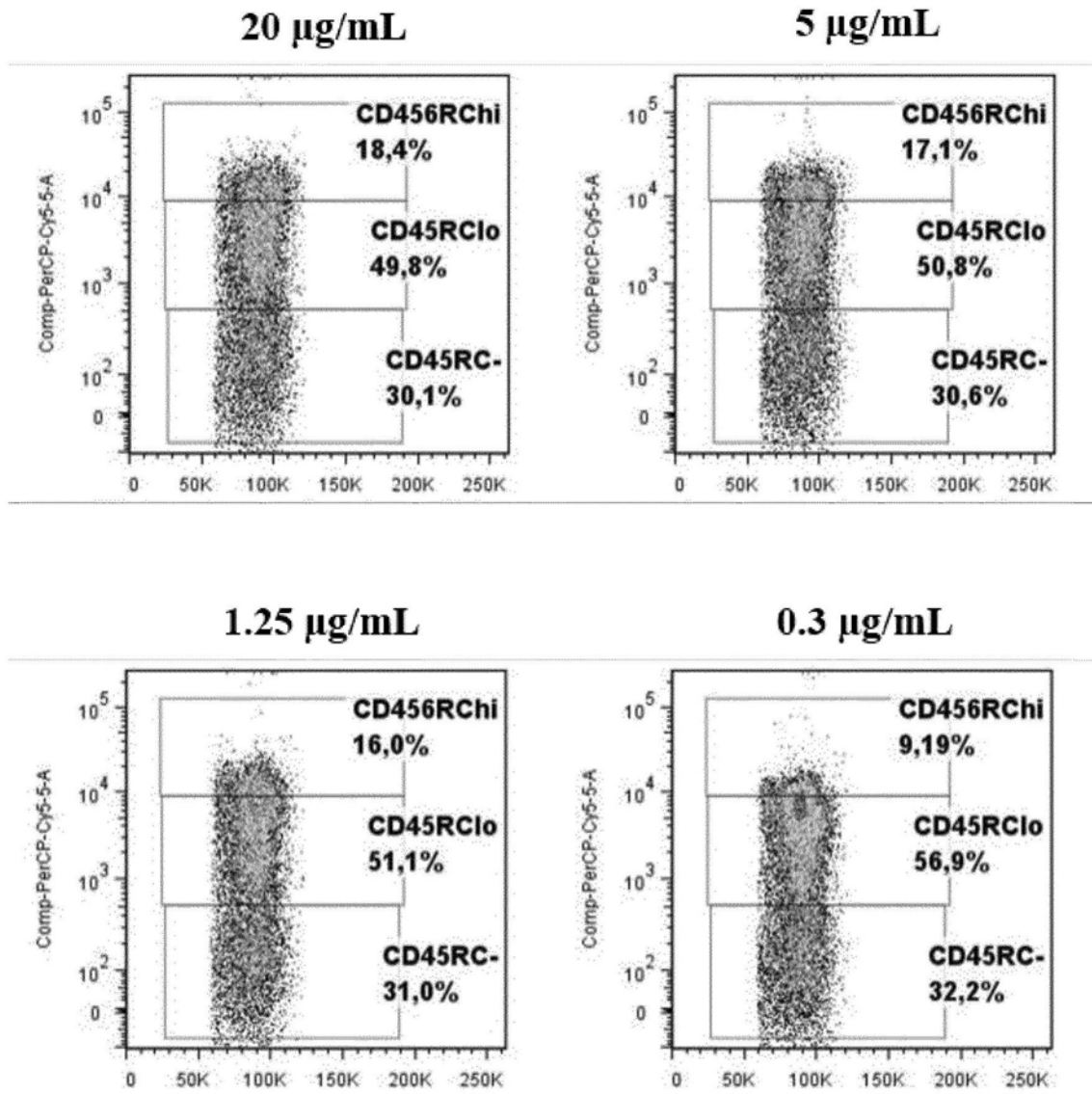


图7C

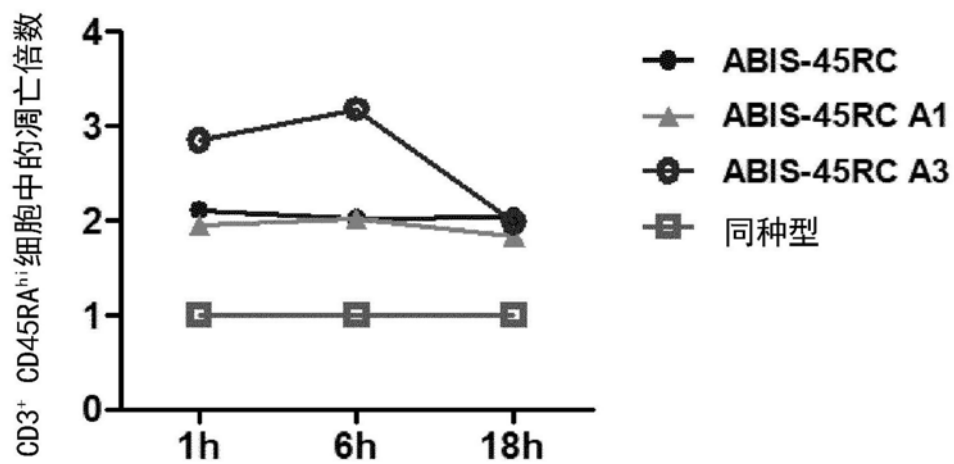


图8A

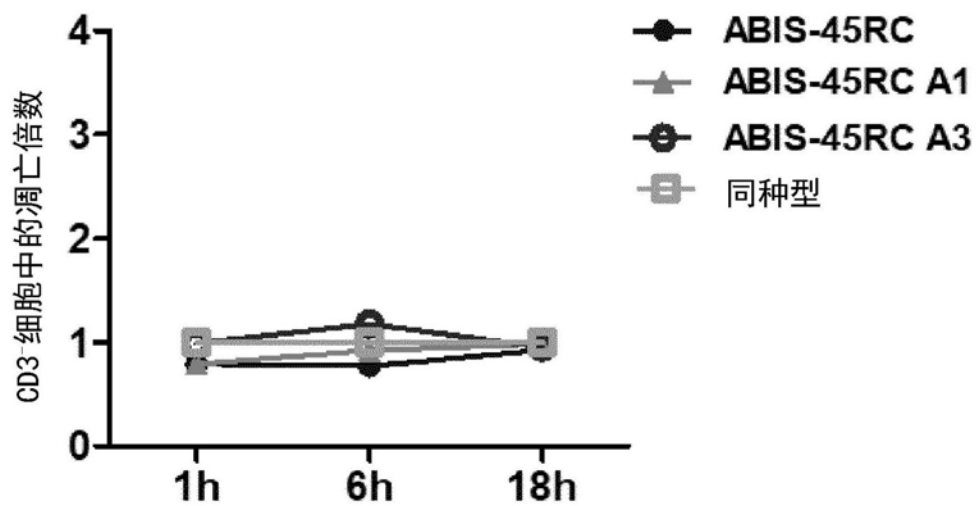


图8B

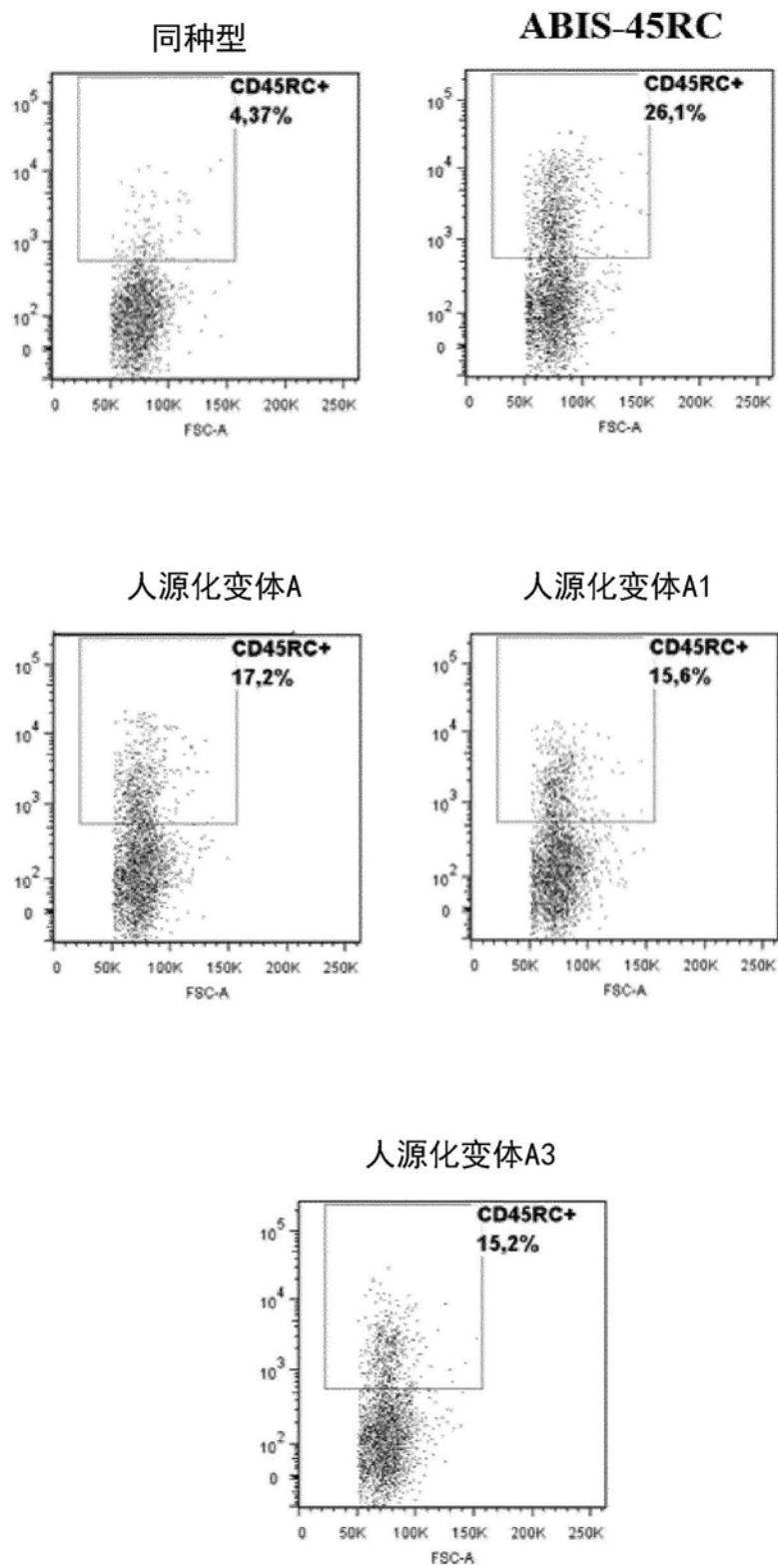


图9A

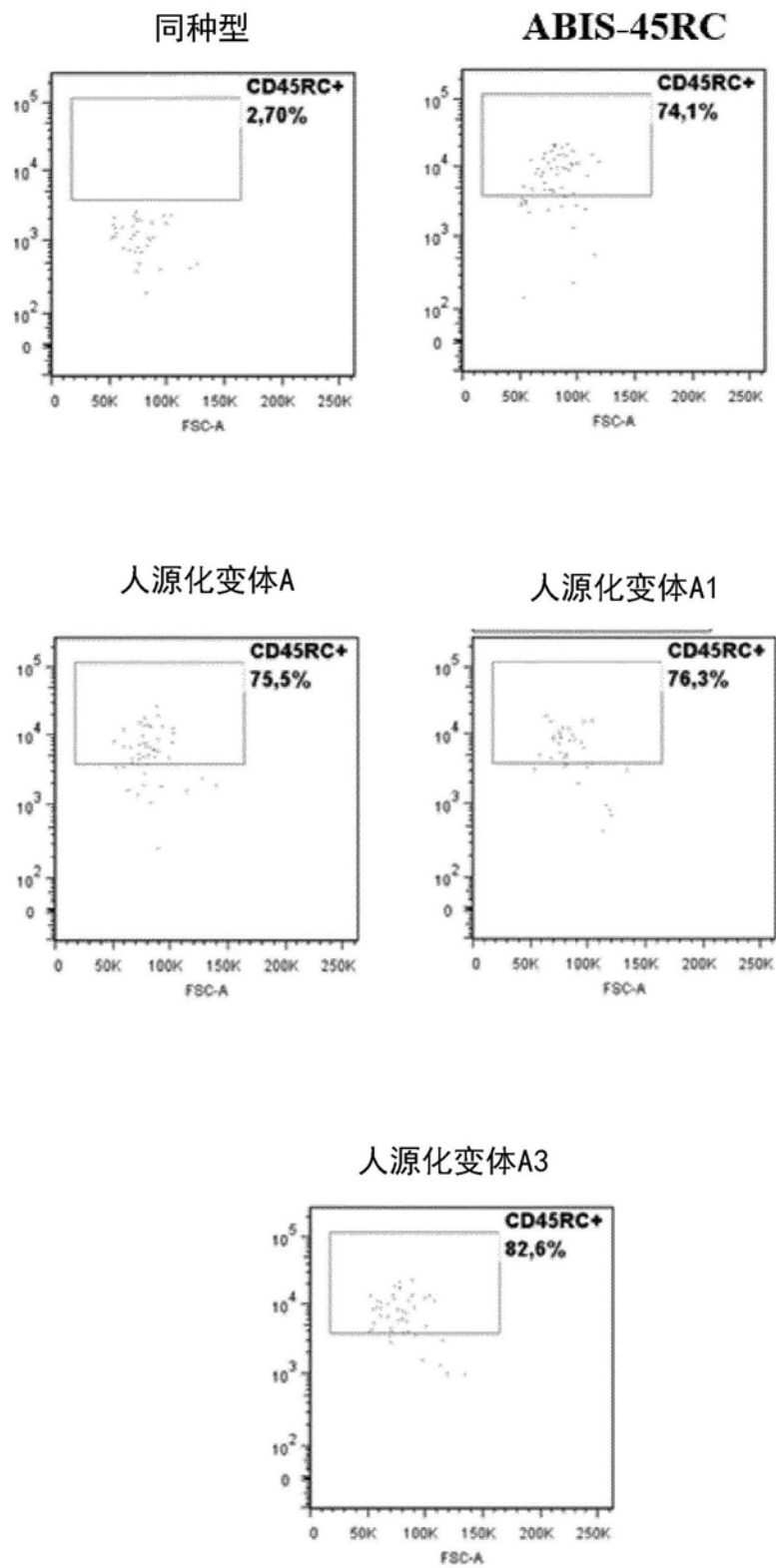


图9B

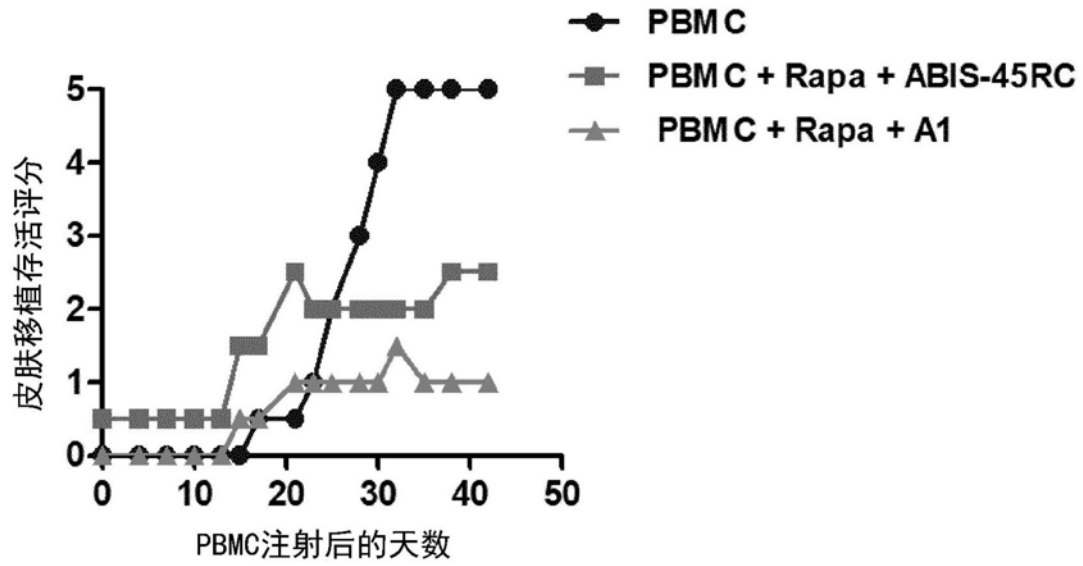


图10