



(10) 授权公告号 CN 114729049 B

(45) 授权公告日 2024.10.25

(21) 申请号 202080080763.5

(22) 申请日 2020.09.25

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114729049 A

(43) 申请公布日 2022.07.08

(30) 优先权数据
62/906,876 2019.09.27 US
63/057,508 2020.07.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/076834 2020.09.25

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/058711 EN 2021.04.01

(73) 专利权人 葛兰素史密斯科莱知识产权发展
有限公司
地址 英国米德尔塞克斯

(72) 发明人 Y.Y.德根哈特 J.关 K.W.汉斯
P.J.莫利

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
专利代理师 易方方

(51) Int.Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 107148430 A, 2017.09.08
CN 107708741 A, 2018.02.16
审查员 程静之

权利要求书2页 说明书68页
序列表78页 附图34页

(54) 发明名称

抗原结合蛋白

(57) 摘要

本公开内容涉及用于治疗CD96介导的疾病
的组合物及相关方法。

1. CD96结合蛋白,其包含以下6个CDR:
SEQ ID NO:115的CDRH1;
SEQ ID NO:145的CDRH2;和
SEQ ID NO:147的CDRH3;和
SEQ ID NO:97的CDRL1;
SEQ ID NO:99的CDRL2;和
SEQ ID NO:101的CDRL3。
2. 根据权利要求1所述的CD96结合蛋白,其中所述结合蛋白包含:
与SEQ ID NO:86为75%相同的VH区;和/或
与SEQ ID NO:85为75%相同的VL区。
3. 根据权利要求1或2所述的CD96结合蛋白,其中所述结合蛋白包含:
与SEQ ID NO:86为100%相同的VH区;和/或
与SEQ ID NO:85为100%相同的VL区。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的CD96结合蛋白,其中所述结合蛋白包含合成多肽、人源化序列或嵌合序列。
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的CD96结合蛋白,其是抗体并且其包含抗体Fc区,所述抗体Fc区可以与Fc γ 受体结合和/或可以促进IFN γ 释放。
6. 根据权利要求5所述的CD96结合蛋白,其中所述Fc区是野生型IgG1Fc或其功能变体。
7. CD96结合蛋白,其是抗体,并且其中所述结合蛋白包含:与SEQ ID NO:165的氨基酸序列100%相同的重链;和/或与SEQ ID NO:166的氨基酸序列100%相同的轻链。
8. 核酸序列,其编码根据权利要求1-7中任一项所定义的CD96结合蛋白。
9. 根据权利要求8所述的核酸序列,其中所述序列包含编码重链的SEQ ID NO:88或167;和/或编码轻链的SEQ ID NO:87或168。
10. 表达载体,其包含根据权利要求8或9所定义的核酸序列。
11. 根据权利要求10所述的表达载体,其编码SEQ ID NO 167的重链和SEQ ID NO 168的轻链的核酸序列。
12. 重组宿主细胞,其包含根据权利要求8或9所定义的核酸序列或者根据权利要求10或11所定义的表达载体。
13. 用于产生CD96结合蛋白的方法,所述方法包括在适用于表达所述核酸序列或载体的条件下培养根据权利要求12所定义的宿主细胞,由此产生包含所述CD96结合蛋白的多肽。
14. CD96结合蛋白,其通过根据权利要求13所述的方法产生。
15. 细胞系,其经工程化以表达根据权利要求1至7中任一项所述的CD96结合蛋白。
16. 药物组合物,其包含根据权利要求1至7中任一项所定义的CD96结合蛋白和药学上可接受的赋形剂。
17. 根据权利要求16所述的药物组合物,其包含根据权利要求1、3或7中任一项所定义的CD96结合蛋白和药学上可接受的赋形剂。
18. 治疗有效量的根据权利要求1至7中任一项所定义的CD96结合蛋白或根据权利要求16-17中任一项所定义的药物组合物在制备用于在有此需要的受试者中治疗实体瘤的药物中的用途。

19. 治疗有效量的根据权利要求1、3或7中任一项所定义的CD96结合蛋白在制备用于在
有此需要的受试者中治疗实体瘤的药物中的用途。

20. 根据权利要求18或19所述的用途,其中所述治疗还包括确定所述受试者是否表达
CD96。

21. 根据权利要求18或19所述的用途,其中所述受试者是人受试者。

22. 根据权利要求18或19所述的用途,其中所述CD96结合蛋白是根据权利要求7所述的
抗体并且所述实体瘤选自卵巢癌、肺癌、胃癌、膀胱癌、结肠直肠癌、肝癌、肾癌和头颈部鳞
状细胞癌。

23. 根据权利要求22所述的用途,其中所述肺癌是NSCLC、所述肝癌是HCC和/或所述肾
癌是RCC。

24. 根据权利要求16-17中任一项所述的药物组合物,其还包含PD-1拮抗剂和/或抗
TIGIT抗体。

25. 根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂是包含SEQ ID NO:160的
重链序列和SEQ ID NO:162的轻链序列的抗体。

26. 根据权利要求18或19所述的用途,其中所述药物还包括PD-1拮抗剂和/或抗TIGIT
抗体。

27. 根据权利要求26所述的用途,其中所述疾病是癌症并且其中所述CD96结合蛋白和
所述PD-1拮抗剂和/或抗TIGIT抗体同时或以任何顺序依次向所述受试者施用。

28. 根据权利要求27所述的用途,其中所述受试者是人受试者。

29. 根据权利要求27所述的用途,其中所述癌症是实体瘤并且其中所述PD1拮抗剂是包
含SEQ ID NO:160的重链序列和SEQ ID NO:162的轻链序列的抗体。

30. 根据权利要求29所述的用途,其中所述实体瘤选自卵巢癌、肺癌、胃癌、膀胱癌、结
肠直肠癌、肝癌、肾癌和头颈部鳞状细胞癌。

31. 根据权利要求30所述的用途,其中所述肺癌是NSCLC、所述肝癌是HCC和/或所述肾
癌是RCC。

抗原结合蛋白

技术领域

[0001] 本发明涉及与CD96,特别是人CD96特异性结合的抗原结合蛋白及其片段。本发明还涉及使用所述抗原结合片段治疗疾病或病症的方法、包含所述抗原结合片段的药物组合物及制造方法。本发明的其他实施方案将从以下描述中变得显而易见。

技术背景

[0002] CD96/TACTILE(“T细胞活化增加的晚期表达”)是免疫球蛋白超家族中的细胞表面受体,其主要在T细胞、自然杀伤(NK)细胞和自然杀伤T(NKT)细胞上表达。CD96属于受体家族,其包括已知与结合素和结合素样配体相互作用的CD226和TIGIT(“具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体”)。CD155/NECL5(“结合素样蛋白-5”)是所有三种受体(CD96、TIGIT和CD226)的主要配体。TIGIT以比CD226(119nM)更高的亲和力(3.15nM)与CD155结合,并且CD96结合是中间的(37.6nM)(Martinet L.&Smyth M.J.Nat Rev Immunol.2015年4月;15(4):243-54)。除CD155之外,TIGIT和CD226还以大大降低的亲和力结合另一种配体CD112。最近,发现了新的受体CD112R,它也与CD112结合(Zhu Y.等J Exp Med.2016Feb 8;213(2):167-76)。

[0003] 在该轴的受体中,CD226(DNAM-1)是NK细胞的主要活化受体之一。已经报道了CD226增强NK细胞对癌细胞的细胞毒性,并且对肿瘤免疫监视至关重要(Lakshmikanth T.等J Clin Invest.2009;119(5):1251-63;Chan C.J.等J Immunol.2010;184(2):902-11;Gilfillan S.等J Exp Med.2008;205(13):2965-73;Iguchi-Manaka A.等J Exp Med.2008;205(13):2959-64)。相反,已知CD96(Chan C.J.等Nat Immunol.2014;15(5):431-8)和TIGIT(Lozano E.等J Immunol.2012;188(8):3869-75)都通过抑制NK和/或T细胞功能来抑制免疫反应。TIGIT表达与T细胞衰竭(Lozano E.等2012;Kurtulus S., et al.J Clin Invest.2015;125(11):4053-62)和NK细胞衰竭(Zhang Q.等Nat Immunol.2018;19(7):723-32)有关,并且数种抗TIGIT抗体处于临床开发中。

[0004] 总体而言,相对于CD96,关于CD226和TIGIT的文献和机制理解要多得多。CD226不具有与在其他免疫活化受体中一样经典的ITAM基序。在配体结合和受体二聚化之后,它通过一系列磷酸化事件(包括PKC和Vav1蛋白)传导正信号传导。TIGIT的细胞质尾部包含ITT基序和经典的抑制性ITIM基序。在CD155结合之后,发生ITT基序的酪氨酸磷酸化,并且免疫抑制信号传导到涉及SHIP1的下游。相比之下,尚未阐明CD96的信号传导。已知在CD96的细胞质尾部存在潜在的抑制性ITIM基序,以及存在于多种免疫活化受体(例如ICOS和CD28)中的潜在活化YXXM基序(Georgiev H.等Front Immunol.2018;9:1072)。

[0005] 尽管CD96是在超过25年前发现的(Wang PL等J Immunol.1992;148(8):2600-8),但是几乎不知道CD96的功能,除它是免疫球蛋白家族的与CD226和TIGIT共享配体CD155的成员的事实之外(Fuchs A.等J Immunol.2004;172(7):3994-8)。将CD96与癌症联系的后续出版物主要集中在CD96作为白血病干细胞(LSC)标志物。第一篇表明CD96作为潜在免疫肿瘤靶标的论文由Mark Smyth教授的实验室于2014年发表;CD96显示在NK细胞中与CD226竞

争CD155结合,并且在小鼠中CD96在LPS活化之后负调节促炎细胞因子(包括IFN γ (γ))的产生(Chan C.J.等2014)。CD96敲除小鼠以及经抗CD96抗体处理的小鼠对MCA诱导的肉瘤形成(Id.)较低敏感。在同一研究中,CD226或CD155阻断导致更差的结果,这被假定是由于CD155:CD226活化途径(Id.)的丧失。

[0006] 随后,已经发表了支持抑制CD96用于癌症治疗的进一步体内研究(参见,例如Blake S.J.等Cancer Discov.2016;6(4):446-59;Brooks J.等2018;78(2):475-88;Harjunpää H.等Oncoimmunology.2018;7(7):e1445949)。因此,需要改进的用于治疗疾病的靶向CD96的抗原结合蛋白及其片段。本公开内容中提供了此类组合物及相关方法。

发明内容

[0007] 在第一方面,本发明提供了CD96结合蛋白。在第二方面,本发明还提供了编码CD96结合蛋白的核酸构建体。在第三方面,本发明提供了包含根据第二方面所述的核酸的表达载体。在第四方面,本发明提供了包含前述方面中所述的核酸或表达载体的重组宿主细胞。在第五方面,本发明还提供了产生CD96结合蛋白的方法,其包括在适用于表达所述核酸序列或载体的条件下培养如前述方面中所述的宿主细胞,由此产生包含CD96结合蛋白的多肽。本发明的第六方面是通过前述方面中所述的制备方法产生的CD96结合蛋白。在第七方面,本发明还提供了药物组合物,其包含前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白和药学上可接受的赋形剂。本公开内容的另一方面是在有此需要的受试者中治疗疾病的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白或药物组合物给受试者。本公开内容的另一方面是前述方面中所述的治疗方法,其还包括受试者是否表达CD96。本公开内容的另一方面是如前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白或药物组合物,其用于治疗或用于治疗疾病。

[0008] 当结合附图阅读时,将更好地理解以下对本发明优选实施方案的详细描述。为了说明本发明的目的,在附图中示出了目前优选的实施方案。然而,应理解,本发明不限于附图中示出的实施方案的精确安排和手段。

附图说明

[0009] 图1示出了CD96结合蛋白与人CD3⁺T细胞的结合(A),以及CD96结合蛋白阻止CD155与表达人CD96的CHO细胞结合的能力(B)。

[0010] 图2示出了CD96结合蛋白与人(a)、食蟹猴(b)或小鼠(c)CD96结合的溶液平衡滴定(SET)数据。

[0011] 图3示出了CD96结合蛋白与用人或食蟹猴CD96同种型瞬时转染的HEK细胞的结合。

[0012] 图4示出了CD96结合蛋白(相对于同种型对照)与原代人T细胞(总CD3⁺T细胞相对于CD4⁺或CD8⁺亚群)的结合。

[0013] 图5示出了CD96结合蛋白与活化的原代食蟹猴T细胞的结合。

[0014] 图6示出了使用成像细胞术在与人PBMC结合之后在CD8⁺T细胞中使用成像细胞术的CD96内化;CD8⁺T细胞的代表性细胞图像(灰色=CD8染色,白色=CD96结合蛋白-PE染色)

[0015] 图7示出了CD96结合蛋白,当与原代人T细胞中的膜CD96预复合时,阻止CD155:Fc与所述T细胞结合。

- [0016] 图8示出了通过CD96结合蛋白与人T细胞预结合的CD155:Fc的取代。
- [0017] 图9示出了人Fc γ 报告基因测定数据,表明CD96结合蛋白与原代人T细胞上的CD96的结合不通过Fc γ 受体诱导交联和/或信号传导。
- [0018] 图10示出了在CD4⁺和CD8⁺T细胞中的人ADCC靶细胞杀伤测定数据;在CD96结合蛋白的存在下,在CD4⁺或CD8⁺T细胞中未观察到细胞死亡增加的证据。
- [0019] 图11示出了在CD4⁺T细胞中的人CDC靶细胞杀伤测定;没有从CD96结合蛋白观察到诱导的补体依赖性细胞毒性的证据。
- [0020] 图12示出了在混合PBMC-MLR测定中CD96结合蛋白(从CHO或HEK细胞中表达)的IFN γ 释放的EC50数据。
- [0021] 图13示出了在有或没有CD4⁺(A)或CD8⁺(B)T细胞的情况下,在混合PBMC-MLR测定中CD96结合蛋白(从HEK细胞中表达)对IFN γ 产生的活性。
- [0022] 图14示出了在混合PBMC-MLR测定中CD96结合蛋白对IFN γ 和颗粒酶B分泌的影响。
- [0023] 图15示出了在CD96结合蛋白和对照的存在下,在混合PBMC-MLR测定中,第3天在不同细胞群中IFN γ ⁺细胞的频率。
- [0024] 图16示出了在混合PBMC-MLR测定中,在用CD96结合蛋白和对照处理之后在CD4⁺、CD8⁺和NK细胞群中CD96⁺细胞的频率。
- [0025] 图17示出了在混合PBMC-MLR测定中,在用CD96结合蛋白和对照处理之后在CD4⁺、CD8⁺和NK细胞群中CD96的表达水平。
- [0026] 图18示出了FAC表征,其展示在混合PBMC-MLR测定中CD96结合蛋白对CD226⁺单阳性相对于CD226⁺CD96⁺双阳性NK细胞的比率的影响。
- [0027] 图19示出了FAC表征,展示在混合PBMC-MLR测定中CD96结合蛋白对NK细胞总群中的IFN γ ⁺GrzB⁺双阳性细胞的影响。
- [0028] 图20示出了在人PBMC测定中板结合的CD155-Fc对IFN γ 产生的抑制作用。
- [0029] 图21示出了在肾癌TIL功能测定中单独或与抗PD1或抗TIGIT抗体组合的CD96结合蛋白的活性。
- [0030] 图22示出了在NK细胞依赖性B16F10黑色素瘤肺定植模型中CD96结合蛋白的生物发光成像研究数据,示出了在注射B16F10 RFluc黑色素瘤细胞后约15分钟获得的代表性生物发光图像。
- [0031] 图23示出了在没有耗竭;有CD4、CD8或NK细胞耗竭的情况下,在鼠中B16F10细胞注射后第14天的肺生物发光信号。
- [0032] 图24示出了第14天和第20天的体内生物发光肺信号,表现出CD96结合蛋白(相对于对照)对不同组的肺转移的影响。
- [0033] 图25示出了第20天(研究结束)经CD96结合蛋白处理的CD4⁺/CD8⁺耗竭的小鼠肺相对于对照的图像。
- [0034] 图26示出了如通过MSD评价的,在抗TIGIT mAb的存在下,在CD96结合蛋白或同种型对照的存在下在CD155包被的PBMC测定中的IFN γ 产生。
- [0035] 图27示出了如通过MSD评价的,在抗TIGIT mAb的存在下,在CD96结合蛋白或同种型对照的存在下在CD155包被的PBMC测定中的TNF α 产生。
- [0036] 图28示出了如通过MSD评价的,在抗TIGIT mAb的存在或不存在下持续3天,在CD96

结合蛋白或同种型对照的存在下在CD155包被的PBMC测定中的IFN γ 产生。

[0037] 发明详述

[0038] 本公开内容提供了CD96结合蛋白、编码所述蛋白的核酸及相关主题。

[0039] 如本文和权利要求书中使用的,名词的单数形式包括复数引用,除非上下文另有明确指出。因此,例如,提及“肽链”是指一种或更多种肽链并且包括本领域技术人员已知的其等效物。

[0040] 如本文和权利要求书中使用的,术语“包含/包括”涵盖“包含/包括”或“由……组成”,例如“包含/包括X”的组合物可以唯一地由X组成,或可以包括另外的事物,例如X+Y。

[0041] 术语“基本上由……组成”将特征的范围限制为指定的材料或步骤,以及实质上不影响所要求保护的特征的基本特征的那些材料或步骤。

[0042] 术语“由...组成”不包括任何另外的组分的存在。

[0043] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。尽管与本文所述的那些相似或等效的任何组合物和方法可用于实施或测试本公开内容的方法,但是本文描述了示例性的组合物和方法。本文所述的本公开内容的任何方面和实施方案也可以组合。例如,本文中公开的任何从属或独立权利要求的主题可以成倍增加地组合(例如,基于它们所属的独立权利要求,每个从属权利要求的一个或更多个引用可以组合成单个权利要求)。

[0044] 本文中提供的范围包括所述的特定范围内的所有值以及特定范围的端点附近的值。本公开内容的附图和表还描述了可以构成本文中公开的任何方法的要素的范围和离散值。

[0045] 本文所述的浓度是在环境温度和压力下确定的。例如,这可以是在室温下或在工艺的特定部分内的温度和压力。优选地,在25°C和1bar压力的标准状态下确定浓度。

[0046] 术语“约”意指在任何特定测量值的平均值的两个标准偏差内的值。

[0047] “亲和力”是一个分子与另一分子结合的程度。抗原结合蛋白与其靶标的结合亲和力可以通过平衡方法(例如酶联免疫吸附测定(ELISA)或放射免疫测定(RIA))或动力学(例如BIACORE™分析)来确定。

[0048] 如本文中使用的,术语“抗原”是指被抗原结合蛋白选择性识别的大分子结构。抗原包括但不限于蛋白质(有或没有多糖)或包含一个或更多个T细胞表位的蛋白质组合物。如本文中所考虑的,抗原结合蛋白的靶标结合结构域可以识别糖蛋白的糖侧链而不是大分子的特定氨基酸序列。因此,糖部分或硫酸化糖部分用作抗原。

[0049] 如本文中使用的,术语“抗原结合蛋白”是指分离的蛋白质、抗体、抗体片段(例如,Fab等)及其他抗体衍生的蛋白质构建体,例如包含能够与CD96结合的结构域(例如,结构域抗体等)的那些。此类替代抗体形式包括三抗体、四抗体、微型抗体和微小抗体(minibody)。还包括替代支架,其中根据本公开内容的任何分子的一个或更多个CDR可以安排在合适的非免疫球蛋白蛋白支架或骨架上,例如亲和体、SpA支架、LDL受体A类结构域、avimer(参见,例如美国专利申请公开号2005/0053973、2005/0089932、2005/0164301)或EGF结构域。ABP还包括此类抗体或其他分子的抗原结合片段。此外,当与适当的轻链配对时,ABP可以包含本发明的形成全长抗体、(Fab')₂片段、Fab片段、双特异性或双互补位分子或其等效物的VH区(例如scFV、双体、三体或四体、Tandabs等)。ABP可以包含抗体,其是IgG1、IgG2、IgG3或

IgG4; IgM; IgA、IgE或IgD或其经修饰的变体。可以相应地选择抗体重链的恒定结构域。轻链恒定结构域可以是 κ 或 λ 恒定结构域。ABP也可以是W086/01533中所述类型的嵌合抗体,其包含抗原结合区和非免疫球蛋白区。本公开内容的抗原结合蛋白可以作为含有抗体和赋形剂的冻干粉提供,该赋形剂可以用药学上可接受的载体(例如,无菌水)重构。然后该重构的药物组合物可以皮下或静脉内施用(例如,使用进一步稀释)。本公开内容的抗原结合蛋白也可以作为含有抗体、赋形剂和药学上可接受的载体的液体制剂提供。然后该液体药物组合物可以皮下或静脉内施用(例如,使用进一步稀释)。术语“ABP”、“抗原结合蛋白”和“结合蛋白”在本文中可互换使用。如本文中使用的,术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”可互换使用,并且是指由通过肽键共价连接的氨基酸残基组成的化合物。蛋白质或肽必须包含至少两个氨基酸,并且对可以包含蛋白质或肽序列的氨基酸的最大数量没有限制。多肽包括包含通过肽键彼此连接的两个或更多个氨基酸的任何肽或蛋白质。如本文中使用的,该术语既是指短链,其在本领域中也通常被称为例如肽、寡肽和寡聚体,又是指更长链,其在本领域中也通常被称为蛋白质,其存在很多类型。“多肽”包括例如生物活性片段、基本上同源的多肽、寡肽、同二聚体、异二聚体、多肽的变体、经修饰的多肽、衍生物、类似物、融合蛋白等。多肽包括天然肽、重组肽、合成肽或其组合。

[0050] 如本文中使用的,术语“抗体变体”意指通过在至少一个重链、轻链或其组合中的导致相对于亲本抗体的结构变化(例如,不同的氨基酸侧链、不同的翻译后修饰或其他修饰)的至少一个氨基酸修饰(例如,通过具有不同的氨基酸侧链)、翻译后修饰或其他修饰与亲本抗体不同的抗体。结构变化可以通过本领域众所周知的多种方法(例如LC-MS、直接测序)直接确定,或通过例如等电聚焦等的方法间接确定。此类方法是本领域普通技术人员众所周知的。

[0051] 如本文中使用的,术语“表位”是指与特定结合结构域接触的抗原部分。表位可以是线性的或构象的/不连续的。构象或不连续的表位包含由其他序列分隔的氨基酸残基,即在抗原一级序列的不连续序列中。尽管残基可以来自肽链的不同区域,但是它们在抗原的三维结构中非常接近。在多聚体抗原的情况下,构象或不连续的表位可以包括来自不同肽链的残基。包含在表位内的特定残基可以通过计算机建模程序或通过通过本领域已知的方法(例如X射线晶体学)获得的三维结构来确定。如本文中所考虑的,术语表位包括对可以由抗原结合蛋白或结构域(例如糖基化蛋白的糖部分)识别的多肽的翻译后修饰。

[0052] 如本文中使用的,术语“分离的”意指从天然状态改变或除去。例如,活体动物中天然存在的核酸或肽不是“分离的”,但是与其天然状态的共存材料部分或完全分离的相同核酸或肽是“分离的”。分离的核酸或蛋白质可以以基本上纯化的形式存在,或可以存在于非天然环境(例如宿主细胞)中。

[0053] CD96(分化簇96),也被称为TACTILE,是在T细胞和NK细胞上表达的受体,与CD226(DNAM01)具有序列相似性,并且是属于免疫球蛋白超家族的1型跨膜糖蛋白。

[0054] 人CD96具有3种亚型:两种膜(V1;V2)和可溶性形式。较长的V1同种型是MW为65,634Da的585个氨基酸蛋白质。较短的同种型V2(569aa)的MW为63,888Da。V2与V1的不同之处在于第二结构域的Ig折叠具有短的缺失。报道了CD96的第一结构域包含CD155结合所需的表位,而第二结构域调节结合的幅度/强度。CD96V2与CD155的结合比CD96V1强得多,并且也是除急性髓性白血病AML(细胞)之外的主要表达形式。对CD96(sCD96)的可溶形式几乎不知

道。已经报道了在健康供体血液中检测到sCD96 (1-3ng/ml),在乙型肝炎病毒(HBV) HBV/肝硬化患者中检测到更高水平。

[0055] 基于正常人体组织的mRNA分析,在造血细胞中观察到CD96的最高表达(检测CD96的V1和V2的探针)。在含有大量淋巴细胞的组织中也观察到CD96表达,例如脾、肺、甲状腺和小肠。在造血细胞中,CD96在T细胞和NK细胞中最富集,在一些B细胞中表达较低。与CD96一样,TIGIT和CD226在造血细胞中最富集,并且在T细胞和NK细胞中表达。CD226也在常规DC细胞中表达。配体CD155在人正常组织中表现出广泛的表达模式,并且也在DC细胞和巨噬细胞(抗原呈递细胞)中表达。CD155不在T细胞或NK细胞中表达。

[0056] 抗原结合蛋白-靶抗原相互作用的结合亲和力(KD)可以为1mM或更小、100nM或更小、10nM或更小、2nM或更小或1nM或更小。可替代地,KD可以为5至10nM;或1至2nM。KD可以为1pM至500pM;或500pM至1nM。例如,某些有用的此类变体的结合亲和力(KD)为至少约40nM或至少约35nM或至少约30nM,例如约10pM至约30nM。

[0057] 抗原结合蛋白的结合亲和力通过缔合常数(Ka)和解离常数(Kd) ($KD=Kd/Ka$) 确定。结合亲和力可以通过BIACORE™测量,例如通过将测试抗体捕获到蛋白A包被的传感器表面上并且使靶抗原流过该表面。可替代地,结合亲和力可以通过FORTEBIO测量,例如将测试抗体受体捕获到蛋白A包被的针上并且使靶抗原流过该表面。可替代地,结合亲和力(KD)可以通过使用MSD-SET分析(MSD溶液平衡滴定)测量,例如将测试抗体滴定到标准结合MSD板上并且使用MSD SECTOR IMAGER检测。MSD-SET确定抗体的溶液相、平衡亲和力。该方法依赖于在一系列滴定的抗体浓度中检测平衡时的游离抗原。

[0058] Kd可以为 $1 \times 10^{-3} \text{ Ms}^{-1}$ 或更小、 $1 \times 10^{-4} \text{ Ms}^{-1}$ 或更小、或 $1 \times 10^{-5} \text{ Ms}^{-1}$ 或更小。Kd可以为 $1 \times 10^{-5} \text{ Ms}^{-1}$ 至 $1 \times 10^{-4} \text{ Ms}^{-1}$;或 $1 \times 10^{-4} \text{ Ms}^{-1}$ 至 $1 \times 10^{-3} \text{ Ms}^{-1}$ 。缓慢的Kd可以导致抗原结合蛋白-靶抗原复合物的缓慢解离和靶抗原的中和提高。

[0059] 如本文中使用的,术语“特异性抗原结合活性”意指如例如通过表面等离子共振(SPR)测量的抗原结合活性。CD96特异性结合活性可以通过SPR使用BIACORE™仪器确定,例如以结合模式进行。它是结合活性除以样品中的总蛋白质含量。

[0060] 本文中使用的术语“VH”和“VL”分别是指抗原结合蛋白的重链可变区和轻链可变区。

[0061] “CDR”定义为抗原结合蛋白的互补决定区氨基酸序列。这些是免疫球蛋白重链和轻链的高变区。在免疫球蛋白的可变部分中有三个重链和三个轻链CDR(或CDR区)。因此,如本文中使用的,“CDR”是指所有三个重链CDR、所有三个轻链CDR、所有重链和轻链CDR或至少一个CDR,表情包其中至少一个CDR是CDRH3。框架区遵循这些CDR区中的每一个。可接受的重链可变区和轻链可变区框架1、框架2和框架3区是本领域普通技术人员容易识别的。可接受的重链恒定区(包括铰链区)和轻链恒定区也是本领域普通技术人员容易识别的。可接受的抗体同种型同样容易被本领域普通技术人员识别。

[0062] 贯穿本说明书,可变结构域序列和全长抗体序列中的氨基酸残基根据Kabat编号规则进行编号。类似地,本说明书中使用的术语“CDR”、“CDRL1”、“CDRL2”、“CDRL3”、“CDRH1”、“CDRH2”、“CDRH3”遵循Kabat编号规则。

[0063] 对本领域技术人员显而易见的是,可变结构域序列和全长抗体序列中的氨基酸残基有替代的编号规则。CDR序列还有替代的编号规则,例如根据Chothia编号规则阐述的那

些。抗体的结构和蛋白质折叠可以意指其他残基被认为是CDR序列的一部分,并且技术人员如此理解。

[0064] 技术人员可用的CDR序列的其他编号规则包括“AbM”(巴斯大学)和“contact”(伦敦大学学院)方法。使用Kabat、Chothia、AbM和contact方法中的至少两种方法可以确定最小重叠区域,以提供“最小结合单元”。最小结合单元可以是CDR的子部分。

[0065] 下表1表示各CDR或结合单元使用各编号规则的一种定义。表1中使用Kabat编号方案对可变结构域氨基酸序列进行编号。应注意,一些CDR定义可以根据使用的个别出版物而不同。

[0066] 表1

	Kabat CDR	Chothia CDR	AbM CDR	Contact CDR	最小结合单元
[0067] H1	31-35/35A/35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32
H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56
H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

[0068] 在本公开内容的一个实施方案中是CD96结合蛋白,其包含:(a) (i) 选自以下CDR中的任一种或组合:来自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90和94的CDRH1、CDRH2、CDRH3和/或来自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89和93的CDRL1、CDRL2、CDRL3;(ii) (i)的CDR变体,其中该变体具有1、2或3个氨基酸修饰;或(b) VH区,其包含与SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90或94的序列至少80%相同(或至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%相同)的序列;和/或VL区,其包含与SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89或93的序列至少80%相同的序列。

[0069] 在另一个实施方案中,CD96结合蛋白包含:(a) (i) 选自以下CDR中的任一种或组合:来自SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90和94的CDRH1、CDRH2、CDRH3和/或来自SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89和93的CDRL1、CDRL2、CDRL3;(ii) (i)的CDR变体,其中该变体具有1、2或3个氨基酸修饰;或(b) VH区,其包含SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90或94的序列;和/或VL区,其包含与SEQ ID NO:1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89或93的序列至少80%相同(或至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%相同)的序列。

[0070] 本公开内容的另一个实施方案是前述方面中所述的CD96结合蛋白,其包含选自SEQ ID NO:105-125的CDRH1;选自SEQ ID NO:126-146的CDRH2;和/或选自SEQ ID NO:147-150的CDRH3;选自SEQ ID NO:97-98的CDRL1;选自SEQ ID NO:99-100的CDRL2;和/或选自SEQ ID NO:101-104的CDRL3。

[0071] 本公开内容的另一个实施方案是前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其中该结合蛋白包含与SEQ ID NO:147、148、149或150 100%相同的CDRH3。

[0072] 本公开内容的另一个实施方案是前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其包含与SEQ ID NO:105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124或125 100%相同的CDRH1;与SEQ ID NO:126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145或146 100%相同的CDRH2;和/或与SEQ ID NO:147、148、149或150 100%相同的CDRH3;与SEQ ID NO:97或98 100%相同的CDRL1;与SEQ ID NO:99或100 100%相同的CDRL2;和/或与SEQ ID NO:101、102、103或104 100%相同的CDRL3。

[0073] 本公开内容的另一个实施方案是前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其中所有6个CDR都存在于结合蛋白中。

[0074] 本公开内容的另一个实施方案是前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其包含SEQ ID NO:115的CDRH1;SEQ ID NO:145的CDRH2;和SEQ ID NO:147的CDRH3;和/或SEQ ID NO:97的CDRL1;SEQ ID NO:99的CDRL2;以及SEQ ID NO:101的CDRL3。

[0075] 本公开内容的另一个实施方案是前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其中该结合蛋白包含:与SEQ ID NO:86 75%相同的VH区;和/或与SEQ ID NO:85 75%相同(或与这些序列至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%相同)的VL区。本公开内容的另一方面是前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其中该结合蛋白包含:与SEQ ID NO:86 100%相同的VH区;和/或与SEQ ID NO:85 100%相同的VL区。

[0076] 在本公开内容的一个实施方案中,本发明提供了CD96结合蛋白,其包含如本文所述的任何CDR(单独或以所述的组合),并且还包含可以与Fc γ 受体结合和/或可以促进IFN γ 释放的Fc区。此种Fc区可以是野生型IgG1Fc。

[0077] 在本公开内容的一个实施方案中,本发明提供了CD96结合蛋白,其包含如本文所述的任何VH区(单独或以所述的组合)并且还包含可以与Fc γ 受体结合和/或可以促进IFN γ 释放的Fc区。此种Fc区可以是野生型IgG1Fc。

[0078] 在本公开内容的一个实施方案中,本发明提供了CD96结合蛋白,其包含如本文所述的任何VL区(单独或以所述的组合)并且还包含可以与Fc γ 受体结合和/或可以促进IFN γ 释放的Fc区。此种Fc区可以是野生型IgG1Fc。

[0079] 本公开内容的另一个实施方案是如前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其是抗体,其中该结合蛋白包含:与SEQ ID NO:165 75%相同(或至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%相同)的(完整)重链;和/或与SEQ ID NO:166 75%相同(或至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%相同)的(完整)轻链。

[0080] 本公开内容的另一方面是前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其中该结合蛋白包含:与SEQ ID NO:86 100%相同的VH区;和/或与SEQ ID NO:85 100%相同的VL区。

[0081] 本公开内容的另一方面是前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其是抗体,并且其中该结合蛋白包含:与SEQ ID NO:165的氨基酸序列100%相同的(完整)重链;和/或与SEQ ID NO:166的氨基酸序列100%相同的(完整)轻链(在SEQ ID NO:165和166中CDR加下划线);或是与CD96结合的抗体并且其中该重链由SEQ ID NO:167的核酸序列编码和/或该

轻链由SEQ ID NO:168的核酸序列编码。

[0082] 本公开内容的另一方面是前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其是抗体,并且其中该结合蛋白包含:与SEQ ID NO:170的氨基酸序列100%相同的(完整)重链;和/或与SEQ ID NO:169的氨基酸序列(CDR加下划线)100%相同的(完整)轻链,或是与CD96结合的抗体并且其中该重链由SEQ ID NO:172的核酸序列编码和/或该轻链由SEQ ID NO:171的核酸序列编码。

[0083] 本公开内容的另一方面是前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其是抗体,并且其中该结合蛋白包含:与SEQ ID NO:174的氨基酸序列100%相同的(完整)重链;和/或与SEQ ID NO:173的氨基酸序列100%相同的(完整)轻链(CDR加下划线),或是与CD96结合的抗体并且其中该重链由SEQ ID NO:176的核酸序列编码和/或该轻链由SEQ ID NO:175的核酸序列编码。

[0084] 本发明包括与本文所述的任何氨基酸序列100%相同的结合蛋白以及是本文所述的氨基酸序列的变体(例如与本文中的序列至少75%相同或至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%相同的序列)的蛋白质。

[0085] 本发明还包括编码本发明的结合蛋白的核酸,其包括与本文所述的任何核酸序列100%相同的核酸以及是本文所述的序列的变体(例如与本文中的序列至少75%相同或至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%相同的序列)的核酸。

[0086] 具有本申请中提供的氨基酸序列的CDR和可变区对CD96的结合亲和力等于或优于CD155的结合亲和力和/或是可以阻止或取代CD155与CD96的结合的可变区(可用于确定这的结合测定的实例在本文的实施例1和2中陈述)。本文所述的序列的有用变体是其中可变区对CD96的结合亲和力等于或优于CD155或可以阻止或取代CD155与CD96的结合的变体(可用于确定这的实例在本文的实施例1和2中陈述)。例如,当例如如本文详述的,通过MSD-SET测定确定结合亲和力时,某些有用的此类变体的结合亲和力(KD)为至少约40nM或至少约35nM或至少约30nM,例如约10pM至约30nM。

[0087] 根据本发明的有用的CD96结合蛋白(例如抗体)可以包含此类可变区以及如本文所述的Fc区,其中所述Fc区可以与Fc γ 受体结合和/或可以促进IFN γ 释放。根据本发明的此种Fc区是野生型IgG1Fc或其功能变体(例如Fc无效的变体,该区域可以与Fc γ 受体结合和/或可以促进IFN γ 释放)。因此,本发明的任何CDR和/或可变区可以与本发明的Fc区组合,例如野生型IgG1Fc或其功能变体。

[0088] 本公开内容的另一个实施方案是前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白,其中该结合蛋白包含合成多肽、人源化序列或嵌合序列。

[0089] 如本文中使用的,术语“保守序列修饰”旨在是指不显著影响或改变含有该氨基酸序列的抗体或抗体片段的结合特征的氨基酸修饰。此类保守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将修饰引入本发明的抗体或抗体片段,例如定点诱变和PCR介导的诱变。保守氨基酸取代是其中氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基取代。本领域已经定义了具有相似侧链的氨基酸残基家族。这些家族包括具有碱性侧链(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(例如,天冬氨酸、谷氨酸)、不带电荷的极性侧链(例如,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸)、非极性侧链

(例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸)、 β -支链侧链(例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳香族侧链(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)的氨基酸。

[0090] 术语“结构域”是指折叠的蛋白质结构,其保留了其独立于蛋白质其余部分的三级结构。通常,结构域负责蛋白质的离散功能特性,并且在许多情况下,可以添加、除去或转移到其他蛋白质,而不损失蛋白质的其余部分和/或结构域的功能。

[0091] 术语“核酸”或“多核苷酸”是指脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)及其单链或双链形式的聚合物。除非特别限制,否则该术语涵盖含有天然核苷酸的已知类似物的核酸,其具有与参考核酸相似的结合特性并且以与天然存在的核苷酸相似的方式代谢。除非另有说明,否则特定的核酸序列还隐含地涵盖其经保守修饰的变体(例如,简并密码子取代)、等位基因、直系同源物、SNP和互补序列以及明确说明的序列。特别地,简并密码子取代可以通过生成其中一个或更多个选定(或所有)密码子的第三位置被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代的序列来实现(Batzer等*Nucleic Acid Res.*19:5081(1991);Ohtsuka等,*J. Biol. Chem.*260:2605-2608(1985);和Rossolini等,*Mol. Cell. Probes* 8:91-98(1994))。

[0092] 在本公开内容的一个实施方案中是编码前述实施方案中任一项所述的CD96结合蛋白的核酸序列。

[0093] 本公开内容的另外的实施方案是前述实施方案中所述的核酸序列,其中该序列包含编码重链的SEQ ID NO:4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92或96;和/或编码轻链的SEQ ID NO:3、7、11、15、19、23、27、31、35、39、43、47、51、55、59、63、67、71、75、79、83、87、91或95。本公开内容的另一个实施方案是包含前述实施方案中任一项所述的核酸的表达载体。

[0094] 本文所述的组合物可以通过许多常规技术产生。例如,该组合物可以在重组表达系统中表达和纯化。在一个实施方案中,通过在适用于在任何前述实施方案中所述的CD96结合蛋白表达的条件下培养宿主细胞的方法产生该组合物,其中该组合物被表达和任选地纯化以及任选地配制在药物组合物中。

[0095] 许多不同的表达系统和纯化方案可用于产生组合物。通常,用编码抗体的重组表达载体转化宿主细胞。可以使用范围广泛的宿主细胞,包括哺乳动物来源的真核细胞系(例如,CHO、Perc6、HEK293、HeLa、NS0)。合适的宿主细胞包括哺乳动物细胞,例如CHO(例如,CHOK1和CHO-DG44)。

[0096] 宿主细胞可以是分离的宿主细胞。宿主细胞通常不是多细胞生物(例如,植物或动物)的一部分。宿主细胞可以是非人宿主细胞。

[0097] 用于真核或哺乳动物细胞宿主的适当的克隆和表达载体以及克隆方法是本领域中已知的。

[0098] 可以在促进抗体表达的条件下培养细胞。例如,生产生物反应器用于培养细胞。生产生物反应器的体积可以为:(i)约20,000升、约10,000升;约5,000升;约2,000升;约1,000升;或约500升;(ii)500至20,000升;或500至10,000升;500至5,000升;1,000至10,000升、或2,000至10,000升。例如,可以在生产生物反应器中在约6.75至pH 7.00的pH下培养细胞。可替代地,可以在生产生物反应器中培养细胞约12至约18天。可替代地,可以在生产生物反应器中在约6.75至pH 7.00的pH下培养细胞约12至约18天。该培养步骤可以有助于控制脱

酰胺化的抗体变体的水平,例如降低脱酰胺化的抗体变体的水平。

[0099] 可以通过常规的蛋白质纯化程序回收和纯化组合物。例如,可以直接从培养基中收获组合物。收获细胞培养可以通过澄清,例如通过离心和/或深度过滤。回收组合物后进行纯化以确保足够的纯度。

[0100] 本发明的另一个实施方案是包含前述实施方案中任一项所述的核酸序列或表达载体的重组宿主细胞。本公开内容的另一个实施方案是用于产生CD96结合蛋白的方法,其包括在适用于表达所述核酸序列或载体的条件下培养如前述实施方案中所述的宿主细胞,由此产生包含CD96结合蛋白的多肽。本公开内容的另一个实施方案是通过前述实施方案中所述的产生方法产生的CD96结合蛋白。本公开内容的另一个实施方案在经工程化以表达前述实施方案中任一项所述的CD96结合蛋白的细胞系中。

[0101] 查询核酸序列与主题核酸序列之间的“同一性百分比”是“同一性”值,以百分比表示,其是在进行成对BLASTN比对后当主题核酸序列与查询核酸序列具有100%的询问覆盖率时通过BLASTN算法计算的。查询核酸序列与主题核酸序列之间的此种成对BLASTN比对通过使用国家生物技术研究所以中心(the National Center for Biotechnology Institute)网站上可用的BLASTN算法的默认设置进行,其中低复杂度区域的过滤器关闭。重要地,查询核酸序列可以由本文的一项或更多项权利要求中鉴定的核酸序列描述。

[0102] 查询核酸序列与主题核酸序列之间的“同一性百分比”是“同一性”值,以百分比表示,其是在进行成对BLASTN比对后当主题核酸序列与查询核酸序列具有100%的询问覆盖率时通过BLASTN算法计算的。查询核酸序列与主题核酸序列之间的此种成对BLASTN比对通过使用国家生物技术研究所以中心(the National Center for Biotechnology Institute)网站上可用的BLASTN算法的默认设置进行,其中低复杂度区域的过滤器关闭。重要地,查询核酸序列可以由本文的一项或更多项权利要求中鉴定的核酸序列描述。

[0103] 查询序列可以与主题序列100%相同,或它可以与主题序列相比包括至多某个整数的氨基酸或核苷酸改变,使得同一性%小于100%。例如,查询序列与主题序列至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同。此类改变包括至少一种氨基酸缺失、取代(包括保守和非保守取代)或插入,并且其中所述改变可以发生在查询序列的氨基末端或羧基末端位置或那些末端位置之间的任何位置,单独散布在询问序列中的氨基酸或核苷酸中或在查询序列内的一个或更多个连续基团中。

[0104] 如本文中使用的,“序列同一性”是两个或更多个氨基酸序列或两个或更多个核酸序列之间的相关程度,如通过比较序列确定的。序列的比较和序列同一性的确定可以使用数学算法来完成;本领域技术人员将意识到可用于比对两个序列并且确定它们之间的同一性百分比的计算机程序。本领域技术人员将理解不同的算法可以产生略微不同的结果。

[0105] 如本文中使用的,关于抗体的术语“特异性结合”及其语法变体意指识别和结合特定抗原,但是基本上不识别或结合样品中的其他分子的抗体或抗体片段。例如,与来自一种物种的抗原特异性结合的抗体也可以与来自一种或更多种物种的抗原结合。但是,此种跨物种反应性本身不改变抗体的特异性分类。在另一个实例中,与抗原特异性结合的抗体也可以与该抗原的不同等位基因形式结合。然而,此种交叉反应本身不改变抗体的特异性分类。在一些情况下,术语“特异性结合(specific binding或specifically binding)”可用于是指抗体、蛋白质或肽与第二化学物质的相互作用,以意指相互作用取决于化学物质上

的特定结构(例如,抗原决定簇或表位)的存在;例如,抗体通常识别并且结合特定的蛋白质结构,而不是蛋白质。如果抗体对表位“A”具有特异性,则在含有经标记的“A”和抗体的反应中,含有表位A(或游离、未经标记的A)的分子的存在减少与抗体结合的经标记的A的量。

[0106] 如本文中使用的,术语“药物组合物”意指适用于向患者施用的组合物。

[0107] 本文所述的药物组合物可以包含本文所述的CD96结合蛋白的纯化配制物。

[0108] 例如,药物制剂可以包含与药学上可接受的载体组合的本文所述的CD96结合的纯化配制物。

[0109] 通常,此类药物组合物包含如由可接受的药学实践已知和要求的药学上可接受的载体。此类载体的实例包括任选地用合适的缓冲液缓冲到在5至8范围内的pH的无菌载体,例如盐水、林格溶液(Ringers solution)或葡萄糖溶液。

[0110] 药物组合物可以通过注射或输注(例如,静脉内、腹膜内、皮内、皮下、肌内或门静脉内)施用。此类组合物适当地不含可见的颗粒物质。药物组合物可以包含1mg至10g的抗原结合蛋白,例如5mg至1g的抗原结合蛋白。可替代地,组合物可以包含5mg至500mg的抗原结合蛋白,例如5mg至50mg。

[0111] 用于制备此类药物组合物的方法是本领域技术人员众所周知的。药物组合物可以在单位剂型中包含1mg至10g的抗原结合蛋白,任选地与使用说明书一起。根据本领域技术人员众所周知或显而易见的方法,药物组合物可以在施用前冻干(冷冻干燥)以重构。当抗体具有IgG1同种型时,可以向药物组合物添加铜螯合剂(例如柠檬酸盐(例如柠檬酸钠)或EDTA或组氨酸)以降低该同种型抗体的铜介导的降解程度。药物组合物还可以包含增溶剂(例如精氨酸)、表面活性剂/抗聚集剂(例如聚山梨醇酯80)和惰性气体(例如氮气)以代替小瓶顶部空间的氧气。

[0112] 在本公开内容的一个实施方案中是药物组合物,其包含如前述实施方案中任一项所述的CD96结合蛋白和药学上可接受的赋形剂。本公开内容的另外的实施方案是包含治疗有效量的如前述实施方案中任一项所述的CD96结合蛋白的药物组合物。

[0113] 如本文中使用的,术语“抗肿瘤作用”是指可以通过降低肿瘤生长速率、减小肿瘤体积、减少肿瘤细胞数量、减少转移数量、增加预期寿命或改善与癌症病症相关的各种生理症状来表现的生物作用。“抗肿瘤作用”也可以通过本发明的肽、多核苷酸、细胞和抗体首先预防肿瘤发生的能力来表现。

[0114] 如本文中使用的,术语“癌症”、“赘生物”和“肿瘤”可互换使用,并且以单数或复数形式,是指已经经历了使它们对宿主生物体病理的恶性转化的细胞。可以通过在特定实施方案中所考虑的组合物和方法靶向的细胞的示例性实例包括但不限于以下癌症:滑膜肉瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、黏液样圆形细胞脂肪肉瘤(MRCLS)和多发性骨髓瘤(MM)。可以通过成熟的技术(特别是组织学检查)容易地将原发性癌细胞与非癌细胞区分开。如本文中使用的,癌细胞的定义不仅包括原代癌细胞,还包括源自癌细胞祖先的任何细胞。这包括转移的癌细胞以及源自癌细胞的体外培养物和细胞系。当提及通常表现为实体瘤的癌症类型时,“临床上可检测”的肿瘤是基于肿瘤块可检测到的肿瘤;例如,通过例如计算机断层扫描(CT)扫描、磁共振成像(MRI)、X射线、身体检查上的超声或触诊的程序,和/或是由于可从患者获得的样品中的一种或更多种癌症特异性抗原的表达而可检测到的肿瘤。肿瘤可以是造血(或血液或血液学或血液相关)癌症,例如源自血细胞或免疫细胞的癌症,可以被称为“液

体肿瘤”。基于血液肿瘤的临床病症的具体实例包括白血病,例如慢性粒细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和急性淋巴细胞白血病;浆细胞恶性肿瘤,例如多发性骨髓瘤、MGUS和华氏巨球蛋白血症;淋巴瘤,例如非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤;等等。

[0115] 癌症可以是其中存在异常数量的母细胞或不想要的细胞增殖或被诊断为血液癌症的任何癌症,包括淋巴样和髓系恶性肿瘤。髓系恶性肿瘤包括但不限于急性髓系(或髓细胞或骨髓性或成髓细胞)白血病(未分化或分化的)、急性早髓细胞(或早幼粒细胞(promyelocytic或promyelogenous或promyeloblastic))白血病、急性髓单核细胞(或成髓单核细胞)白血病、急性单核细胞(或单核细胞性)白血病、红白血病和巨核细胞(或成巨核细胞)白血病。这些白血病可以被统称为急性髓系(或髓细胞或骨髓性)白血病(AML)。髓系恶性肿瘤还包括骨髓增殖性疾病(MPD),其包括但不限于慢性骨髓性(或髓系)白血病(CML)、慢性髓单核细胞白血病(CMML)、原发性血小板增多症(或血小板增多)和真性红细胞增多症(PCV)。髓系恶性肿瘤还包括脊髓发育不良(或脊髓发育不良综合征或MDS),其可以被称为难治性贫血(RA)、难治性贫血伴母细胞增多症(RAEB)和难治性贫血伴母细胞过多转化(RAEBT);以及骨髓纤维变性(MFS)伴有或不伴有原因不明的骨髓样化生。

[0116] 造血癌症还包括淋巴样恶性肿瘤,其可以影响淋巴结、脾、骨髓、外周血和/或结外部位。淋巴癌包括B细胞恶性肿瘤,其包括但不限于B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)。B-NHL可以是惰性的(或低级的)、中级的(或侵袭性的)或高级的(非常侵袭性的)。惰性B细胞淋巴瘤包括滤泡性淋巴瘤(FL);小淋巴细胞淋巴瘤(SLL);边缘区淋巴瘤(MZL),包括淋巴结MZL、结外MZL、脾MZL和带有绒毛淋巴细胞的脾MZL;淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL);和粘膜相关淋巴组织(MALT或结外边缘区)淋巴瘤。中级B-NHL包括伴有或不伴有白血病损害的套细胞淋巴瘤(MCL)、弥漫性大细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性大细胞(或3级或3B级)淋巴瘤和原发性纵隔淋巴瘤(PML)。高级B-NHL包括伯基特淋巴瘤(BL)、伯基特样淋巴瘤、小非裂细胞淋巴瘤(SNCL)和淋巴母细胞淋巴瘤。其他B-NHL包括免疫母细胞淋巴瘤(或免疫细胞瘤)、原发性渗出性淋巴瘤、HIV相关(或AIDS相关)淋巴瘤和移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD)或淋巴瘤。B细胞恶性肿瘤还包括但不限于慢性淋巴细胞白血病(CLL)、幼淋巴细胞白血病(PLL)、华氏巨球蛋白血症(WM)、毛细胞白血病(HCL)、大颗粒淋巴细胞(LGL)白血病、急性淋巴样(或淋巴细胞或淋巴母细胞)白血病和Castleman病。NHL还可以包括T细胞非霍奇金淋巴瘤(T-NHL),其包括但不限于未特别指明的T细胞非霍奇金淋巴瘤(NOS)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫母细胞淋巴疾病(AILD)、鼻自然杀伤(NK)细胞/T细胞淋巴瘤、 γ/δ 淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿和Sezary综合征。

[0117] 造血癌症还包括霍奇金淋巴瘤(或疾病),包括经典霍奇金淋巴瘤、结节性硬化性霍奇金淋巴瘤、混合细胞型霍奇金淋巴瘤、淋巴细胞为主型(LP)霍奇金淋巴瘤、结节性LP霍奇金淋巴瘤和淋巴细胞耗竭型霍奇金淋巴瘤。造血癌症还包括浆细胞疾病或癌症,例如包括冒烟型MM的多发性骨髓瘤(MM)、意义未明(或未知或不清楚)的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、浆细胞瘤(骨、髓外)、淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)、华氏巨球蛋白血症、浆细胞白血病和原发性淀粉样变性(AL)。造血癌症还可以包括其他造血细胞的其他癌症,包括多形核白细胞(或嗜中性粒细胞)、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞、血小板、红细胞和自然杀伤细胞。包括本文中被称为“造血细胞组织”的造血细胞的组织包括骨髓;外周血;胸腺;和外周淋巴组织,例如脾、淋巴结、黏膜相关的淋巴组织(例如肠道相关淋巴组织)、扁桃

体、Peyer斑和阑尾,以及与其他黏膜相关的淋巴组织,例如支气管内膜。

[0118] 在一个实施方案中,可以通过本发明的结合蛋白治疗的癌症可以包括实体瘤(例如,复发性、转移性或晚期实体瘤)。此种实体瘤的实例包括卵巢癌、肺癌(例如NSCLC)、胃癌、膀胱癌、结肠直肠癌、肝癌(例如HCC)、肾癌(例如RCC)和头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)。

[0119] 如本文中使用的,术语“治疗”意指治疗和/或预防。通过抑制、缓解或根除疾病状态来获得治疗作用。

[0120] 如本文中使用的,“治疗有效量”或“有效量”意指提供治疗或预防益处或引发研究者、兽医、医生或其他临床医生正在寻找的组织、系统或受试者的生物学或医学反应的量。治疗有效量和治疗方案通常根据经验确定,并且可以取决于因素,例如患者的年龄、体重和健康状况以及要治疗的疾病或病症。这些因素在主治医师的权限范围内。

[0121] 如本文中使用的,术语“治疗”及其语法变体意指治疗性疗法。关于特定病症,治疗意指:(1)改善或预防病症的一种或更多种生物学表现的病症,(2)干扰(a)导致或负责病症的生物学级联的一个或多个点或(b)病症的一种或更多种生物学表现,(3)减轻与该病症或其治疗相关的一种或更多种症状、作用或副作用,(4)减缓病症或病症的一种或更多种生物学表现的进展,和/或(5)通过在一段时间内消除该病症的一种或更多种生物学表现或将其降低到不可检测的水平(被认为是该表现的缓解状态,在缓解期间无需另外的治疗)来治愈所述病症或该病症的一种或更多种生物学表现。本领域技术人员将理解被认为是特定疾病或病症缓解的持续时间。由此也考虑预防性疗法。本领域技术人员将理解“预防”不是绝对的术语。在医学中,“预防”被理解是指预防性施用药物以显著降低病症或其生物学表现的可能性或严重程度,或是指延迟此种病症或其生物学表现的发作。预防性疗法是适当的,例如,当受试者被认为具有发生癌症的高风险时,例如当受试者具有强烈的癌症家族史或当受试者已暴露于致癌物时。

[0122] 术语“个体”、“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。在一个实施方案中,受试者是哺乳动物,例如灵长类动物,例如猴或人。在另外的实施方案中,受试者是人。

[0123] 向受试者施用的抗原结合蛋白的剂量通常为受试者体重的 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $150\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 至 $50\text{mg}/\text{kg}$ 、 1 至 $25\text{mg}/\text{kg}$ 、约 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $3\text{mg}/\text{kg}$ 或 1 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 。例如,剂量可以为 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $30\text{mg}/\text{kg}$ 或 $60\text{mg}/\text{kg}$ 。剂量也可以是 $10\text{mg}/\text{kg}$ 至 $110\text{mg}/\text{mg}$ 、 $15\text{mg}/\text{kg}$ 至 $25\text{mg}/\text{kg}$ 或 $15\text{mg}/\text{kg}$ 至 $100\text{mg}/\text{kg}$ 。抗原结合蛋白可以例如肠胃外、皮下、静脉内或肌内施用。剂量也可以基于每位受试者施用,例如约 $20\text{mg}/\text{受试者}$ 至约 $750\text{mg}/\text{受试者}$ 、约 $75\text{mg}/\text{受试者}$ 至约 $750\text{mg}/\text{受试者}$ 、约 $20\text{mg}/\text{受试者}$ 至约 $200\text{mg}/\text{受试者}$ 。剂量可以是具有这些剂量范围的任何离散子范围。例如,该剂量也可以基于每位受试者皮下施用,例如约 $100\text{mg}/\text{受试者}$ (例如,每4周一次),或 $300\text{mg}/\text{受试者}$ (或其他剂量可以皮下施用,前提是实现与静脉内施用大致相同或相当的生物利用度——例如 $100\text{mg}/\text{受试者}$ 的3个剂量以达到 $300\text{mg}/\text{受试者}$ 的皮下施用的总剂量)。

[0124] 本文中提供的任何类型的范围包括在所述的特定范围内的所有值和关于特定范围的端点的值。

[0125] 如果需要,本公开内容的抗体或抗原结合蛋白的有效日剂量(例如,作为药物组合物)可以在一整天中以适当的间隔分开地施用的2个、3个、4个、5个、6个或更多个剂量施用,任选地,在单位剂型中。

[0126] 剂量的施用可以通过在2至24h(例如2至12h或2至6h)的时间段内缓慢连续输注。此种施用可以导致副作用减少。

[0127] 根据需要,剂量的施用可以重复一次或更多次,例如,每天3次、每天一次、每2天一次、每周一次、每14天一次、每月一次、每3个月一次、每4个月一次、每6个月一次或每12个月一次。抗原结合蛋白可以通过维持疗法施用,例如每周一次持续6个月或更长的时间。抗原结合蛋白可以通过间歇性疗法施用,例如,在循环中3至6个月的时间,然后3至6个月不给药,随后再次施用抗原结合蛋白3至6个月等。

[0128] 例如,该剂量可以皮下施用,每14或28天一次,在施用的每一天以多个剂量的形式。在一个实施方案中,组合物的剂量为每4周(28天)一次100mg。

[0129] 抗原结合蛋白可以以将治疗靶向特定部位的方式施用到受试者。

[0130] 本公开内容的方法中的CD96结合蛋白可以与一种或更多种其他治疗活性剂(例如抗体、小分子抑制剂)组合或共施用或与细胞疗法组合使用。如本文中使用的,术语“共施用”意指同时施用或以任何方式单独顺序施用如本文所述的CD96结合蛋白和已知可用于治疗癌症的一种或更多种另外活性剂(包括化疗和放疗)。如本文中使用的,术语一种或更多种另外活性剂包括已知的或当施用于需要癌症治疗的患者时显示出有利特性的任何化合物或治疗剂。优选地,如果施用不是同时的,则化合物在彼此接近的结束时间施用。此外,化合物是否以相同的剂型施用并不重要,例如一种化合物可以通过注射施用,另一种化合物可以经口施用。

[0131] 通常,在本发明的癌症治疗中,可以共施用对被治疗的易感肿瘤具有活性的任何抗肿瘤剂。此类药物的实例可以在V.T.Devita,T.S.Lawrence和S.A.Rosenberg(编辑)的Cancer Principles and Practice of Oncology,第10版(9月5日,2014),Lippincott Williams&Wilkins Publishers中找到。本领域普通技术人员能够基于药物的特定特征和所涉及的癌症来辨别哪些药剂组合是有用的。可用于本发明的典型抗肿瘤剂包括但不限于抗微管剂或抗有丝分裂剂;铂配位络合物;烷化剂;抗生素;拓扑异构酶I抑制剂;拓扑异构酶II抑制剂;抗代谢物;激素和激素类似物;信号转导途径抑制剂;非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂;免疫治疗剂;促凋亡剂;细胞周期信号传导抑制剂;蛋白酶体抑制剂;热休克蛋白抑制剂;癌症代谢抑制剂;和癌症基因治疗剂。

[0132] 用于与本发明公开的CD96结合蛋白组合或共施用的一种或更多种另外活性成分的实例是抗肿瘤剂。抗肿瘤剂的实例包括但不限于化疗剂;免疫调节剂;免疫调节剂;和免疫刺激佐剂。

[0133] 目前公开的CD96结合蛋白也可以与抗TIGIT抗体组合使用。此种组合可以进一步增强CD155/CD226活化。与抗TIGIT抗体的组合可用于治疗实体瘤,例如肾肿瘤,例如肾细胞癌(RCC)。此种抗TIGIT抗体的实例是tiragolumab。

[0134] 抗微管剂或抗有丝分裂剂是在细胞周期的M期或有丝分裂期对肿瘤细胞微管具有活性的周期特异性试剂。抗微管剂的实例包括但不限于双萜和长春花生物碱。

[0135] 铂配位络合物是非周期特异性抗癌剂,其与DNA相互作用。铂络合物进入肿瘤细胞,发生水合作用,并且与DNA形成链内和链间交联,引起对肿瘤的不利生物学效应。铂配位络合物的实例包括但不限于顺铂和卡铂。

[0136] 烷化剂是非周期抗癌特异性试剂和强亲电子试剂。通常,烷化剂通过烷基化通过

DNA分子的亲核部分(例如磷酸盐、氨基、巯基、羟基、羧基和咪唑基团)与DNA形成共价连接。此种烷基化破坏了导致细胞死亡的核酸功能。烷化剂的实例包括但不限于氮芥,例如环磷酰胺、美法仑和苯丁酸氮芥;烷基磺酸盐,例如白消安;亚硝基脲,例如卡莫司汀;和三氮烯类,例如氮烯唑胺。

[0137] 抗生素抗肿瘤剂是非周期特异性试剂,其可以与DNA结合或嵌入。该作用破坏了核酸的正常功能,导致细胞死亡。抗生素抗肿瘤剂的实例包括但不限于放射菌素,例如放线菌素;萘环类药物,例如柔红霉素和阿霉素;和博来霉素。

[0138] 拓扑异构酶I抑制剂包括但不限于喜树碱。喜树碱的细胞毒活性被认为与其拓扑异构酶I抑制活性有关。

[0139] 拓扑异构酶II抑制剂包括但不限于表鬼臼毒素。表鬼臼毒素是源自曼德拉草植物的周期特异性抗肿瘤剂。表鬼臼毒素通常通过与拓扑异构酶II和DNA形成三元络合物来影响细胞周期的S期和G₂期细胞,引起DNA链断裂。链断裂累积,细胞死亡随之而来。表鬼臼毒素的实例包括但不限于依托泊苷和替尼泊苷。

[0140] 抗代谢肿瘤剂是周期特异性抗肿瘤剂,其通过抑制DNA合成或通过抑制嘌呤或嘧啶碱基合成从而限制DNA合成来在细胞周期的S期(DNA合成)起作用。因此,S期不进行,细胞死亡随之而来。抗代谢物抗肿瘤剂的实例包括但不限于氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤和吉西他滨。

[0141] 激素和激素类似物是治疗癌症的有用化合物,其中激素与癌症的生长和/或缺乏生长之间存在关系。可用于癌症治疗的激素和激素类似物的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇,例如泼尼松和泼尼松龙;氨鲁米特和其他芳香酶抑制剂,例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑和依西美坦;孕激素,例如醋酸甲地孕酮;雌激素、雄激素和抗雄激素,例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙氯地孕酮和5 α -还原酶(例如非那雄胺和度他雄胺);抗雌激素,例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、碘氧芬以及选择性雌激素受体调节剂(SERMS);促性腺激素释放激素(GnRH)及其类似物,其刺激促黄体化激素(LH)和/或促卵泡激素(FSH)的释放、LHRH激动剂和拮抗剂(例如醋酸高锡林和亮脯利特)。

[0142] 信号转导途径抑制剂是阻断或抑制引起细胞内变化的化学过程的那些抑制剂。如本文中使用的,该变化是细胞增殖或分化。可用于本发明的信号转导抑制剂包括但不限于受体酪氨酸激酶、非受体酪氨酸激酶、SH2/SH3结构域阻断剂、丝氨酸/苏氨酸激酶、磷脂酰肌醇-3激酶、肌醇信号传导和Ras致癌基因的抑制剂。

[0143] 数种蛋白质酪氨酸激酶催化参与调节细胞生长的各种蛋白质中特定酪氨酸残基的磷酸化。此类蛋白酪氨酸激酶可以广泛分类为受体或非受体激酶。

[0144] 受体酪氨酸激酶是具有细胞外配体结合结构域、跨膜结构域和酪氨酸激酶结构域的跨膜蛋白。受体酪氨酸激酶参与调节细胞生长,并且通常被称为生长因子受体。例如通过过表达或突变的许多这些激酶的不适当或不受控制的活化(即异常的激酶生长因子受体活性)已经显示出导致不受控制的细胞生长。因此,此类激酶的异常活性与恶性组织生长有关。因此,此类激酶的抑制剂可以提供癌症治疗方法。生长因子受体包括例如表皮生长因子受体(EGFr)、血小板衍生生长因子受体(PDGFr)、erbB2、erbB4、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、具有免疫球蛋白样和表皮生长因子同源结构域的酪氨酸激酶(TIE-2)、胰岛素生长因子-I(IGFI)受体、巨噬细胞集落刺激因子(Cfms)、BTK、ckit、cmet、成纤维细胞生长因

子(FGF)受体、Trk受体(TrkA、TrkB和TrkC)、ephrin(eph)受体和RET原癌基因。数种生长受体抑制剂正在开发中,包括配体拮抗剂、抗体、酪氨酸激酶抑制剂和反义寡核苷酸。生长因子受体和抑制生长因子受体功能的试剂例如在Kath J.C.,*Exp.Opin.Ther.Patents*,10(6):803-818(2000);Shawver L.K.等,*Drug Discov.Today*,2(2):50-63(1997);和Lofts, F.J.和Gullick W.J.,“Growth factor receptors as targets.”in *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*,Kerr D.J.和Workman P.(编辑),(6月27日,1994),CRC Press中进行描述。生长因子受体抑制剂的非限制性实例包括帕唑帕尼和索拉非尼。

[0145] 不是生长因子受体激酶的酪氨酸激酶被称为非受体酪氨酸激酶。可用于本发明的非受体酪氨酸激酶是抗癌药物的靶标或潜在靶标,包括cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK(粘附斑激酶)、Brutons酪氨酸激酶和Bcr-Abl。此类非受体激酶和抑制非受体酪氨酸激酶功能的试剂在Sinha S.和Corey S.J.,*J.Hematother.Stem Cell Res.*,8(5):465-480(2004)和Bolen,J.B.,Brugge,J.S.,*Annu.Rev.Immunol.*,15:371-404(1997)中进行描述。

[0146] SH2/SH3结构域阻断剂是破坏多种酶或衔接蛋白中SH2或SH3结构域结合的试剂,包括PI3-K p85亚基、Src家族激酶、衔接分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)和Ras-GAP。作为抗癌药物的靶标的SH2/SH3结构域在Smithgall T.E.,*J.Pharmacol.Toxicol.Methods*,34(3):125-32(1995)中进行讨论。

[0147] 丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂包括但不限于MAP激酶级联阻断剂,其包括Raf激酶(rafk)、分裂素或细胞外调节激酶(MEK)和细胞外调节激酶(ERK)的阻断剂;蛋白激酶C家族成员阻断剂,包括PKC阻断剂(α 、 β 、 γ 、 ϵ 、 μ 、 λ 、 ι 、 ζ);I κ B激酶(IKKa、IKKb);PKB家族激酶;AKT激酶家族成员;TGF β 受体激酶;和哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)抑制剂,包括但不限于雷帕霉素(FK506)和rapalogs、RAD001或依维莫司(**AFINITOR®**)、CCI-779或西罗莫司脂化物、AP23573、AZD8055、WYE-354、WYE-600、WYE-687和Pp121。丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂的实例包括但不限于曲美替尼、达拉非尼和Akt抑制剂afuresertib和N-((1S)-2-氨基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基)-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-咪唑羧酰胺。

[0148] 磷脂酰肌醇3-激酶家族成员的抑制剂包括PI3-激酶、ATM、DNA-PK和Ku的阻断剂,也可用于本发明。此类激酶在Abraham R.T.,*Curr.Opin.Immunol.*,8(3):412-418(1996);Canman C.E.和Lim D.S.,*Oncogene*,17(25):3301-3308(1998);Jackson S.P.,*Int.J.Biochem.Cell Biol.*,29(7):935-938(1997);和Zhong H.等,*Cancer Res.*,60(6):1541-1545(2000)中进行讨论。

[0149] 还可用于本发明的是肌醇信号传导抑制剂,例如磷脂酶C阻断剂和肌醇类似物。此类信号抑制剂在Powis G.和Kozikowski A.,“Inhibitors of Myo-Inositol Signaling.”in *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*,Kerr D.J.和Workman P.(编辑),(6月27日,1994),CRC Press中进行描述。

[0150] 另一类信号转导途径抑制剂是Ras致癌基因的抑制剂。此类抑制剂包括法呢基转移酶、香叶基-香叶基转移酶和CAAX蛋白酶以及反义寡核苷酸、核酶和其他免疫疗法的抑制剂。此类抑制剂已经显示出在含有野生型突变ras的细胞中阻断ras活化,从而充当抗增殖剂。Ras致癌基因抑制在Scharovsky O.G.等,*J.Biomed.Sci.*,7(4):292-298(2000);Ashby M.N.,*Curr.Opin.Lipidol.*,9(2):99-102(1998);和Bennett C.F.和Cowsert L.M.,*Biochem.Biophys.Acta.*,1489(1):19-30(1999)中进行讨论。

[0151] 受体激酶配体结合的拮抗剂也可用作信号转导抑制剂。该类信号转导途径抑制剂包括使用受体酪氨酸激酶的细胞外配体结合结构域的人源化抗体或其他拮抗剂。受体激酶配体结合的抗体或其他拮抗剂的实例包括但不限于西妥昔单抗(ERBITUX®)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®);曲妥珠单抗(KADCYLA®);帕妥珠单抗(PERJETA®);ErbB抑制剂,包括拉帕替尼、埃罗替尼和吉非替尼;和2C3 VEGFR2特异性抗体(参见Brekken R.A.等,Cancer Res.,60(18):5117-5124(2000))。

[0152] 非受体激酶血管生成抑制剂也可用于本发明。血管生成相关的VEGFR和TIE2的抑制剂在以上关于信号转导抑制剂(两种受体是受体酪氨酸激酶)进行了讨论。血管生成通常与erbB2/EGFR信号传导有关,因为erbB2和EGFR的抑制剂已经显示出抑制血管生成,主要是VEGF表达。因此,非受体酪氨酸激酶抑制剂可以与本发明的EGFR/erbB2抑制剂组合使用。例如,抗VEGF抗体,其不识别VEGFR(受体酪氨酸激酶),但是与配体结合;整联蛋白($\alpha\beta 3$)的小分子抑制剂,其抑制血管生成;内皮抑素和血管增生抑制素(非RTK)也可以证明与所公开的化合物组合是有用的。(参见Bruns CJ等,Cancer Res.,60(11):2926-2935(2000);Schreiber A.B.等,Science,232(4755):1250-1253(1986;Yen L.等,Oncogene,19(31):3460-3469(2000))。

[0153] 用于免疫治疗方案的试剂也可用于与本发明组合。有许多生成针对erbB2或EGFR的免疫反应的免疫策略。这些策略通常在肿瘤疫苗接种领域。通过使用小分子抑制剂的组合抑制erbB2/EGFR信号传导途径,可以大大增强免疫方法的功效。免疫/肿瘤疫苗方法的讨论在Reilly R.T.等,Cancer Res.,60(13):3569-3576(2000);和Chen Y.等,Cancer Res.,58(9):1965-1971(1998)中找到。

[0154] 用于促凋亡方案的试剂(例如Bcl-2反义寡核苷酸)也可用于本发明的组合。Bcl-2蛋白家族的成员阻断细胞凋亡。因此,Bcl-2的上调与化学抗性有关。研究已经表明,表皮生长因子(EGF)刺激Bcl-2家族的抗凋亡成员(即Mcl-1)。因此,旨在下调肿瘤中Bcl-2表达的策略已经显示出临床益处。使用Bcl-2反义寡核苷酸策略的此类促凋亡策略在Waters J.S.等,J.Clin.Oncol.,18(9):1812-1823(2000);和Kitada S.等,Antisense Res.Dev.,4(2):71-79(1994)中进行讨论。

[0155] 细胞周期信号传导抑制剂抑制参与细胞周期控制的分子。被称为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的蛋白激酶家族及其与被称为细胞周期蛋白的蛋白家族的相互作用控制真核细胞周期的进展。不同细胞周期蛋白/CDK复合物的协同活化和失活是细胞周期的正常进展所必需的。数种细胞周期信号传导抑制剂正在开发中。例如,细胞周期蛋白依赖性激酶(包括CDK2、CDK4和CDK6)及其抑制剂的实例在例如Rosania G.R.和Chang Y.T.,Exp.Opin.Ther.Patents,10(2):215-230(2000)中进行描述。此外,p21WAF1/CIP1被描述为细胞周期蛋白依赖性激酶(Cdks)的有效的通用的抑制剂(Ball K.L.,Prog.Cell Cycle Res.,3:125-134(1997))。已知诱导p21WAF1/CIP1表达的化合物参与抑制细胞增殖和具有肿瘤抑制活性(Richon V.M.等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,97(18):10014-10019(2000)),并且被包括作为细胞周期信号抑制剂。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂参与p21WAF1/CIP1的转录活化(Vigushin D.M.和Coombes R.C.,Anticancer Drugs,13(1):1-13(2002)),并且是用于在本文中组合使用的合适的细胞周期信号传导抑制剂。此类HDAC抑制剂的实例包括但不限于伏立诺他、罗米地辛、帕比司他、丙戊酸和mocetinostat。

[0156] 蛋白酶体抑制剂是阻断蛋白酶体(分解蛋白质的细胞复合物,如p53蛋白)作用的药物。数种蛋白酶体抑制剂已上市或正在研究用于治疗癌症。用于在本文中组合使用的合适的蛋白酶体抑制剂包括但不限于硼替佐米、双硫仑、表没食子儿、salinosporamide A和卡非佐米。

[0157] 70千道尔顿热休克蛋白(Hsp70s)和90千道尔顿热休克蛋白(Hsp90s)是普遍表达的热休克蛋白家族。Hsp70和Hsp90在某些癌症类型中过表达。数种Hsp70和Hsp90抑制剂正在研究用于治疗癌症。用于在本文中组合使用的Hsp70和Hsp90抑制剂的实例包括但不限于坦螺旋霉素和根赤壳菌素。

[0158] 许多肿瘤细胞显示出与正常组织明显不同的代谢。例如,糖酵解(将葡萄糖转化为丙酮酸的代谢过程)的速率增加,并且生成的丙酮酸被还原为乳酸,而不是通过三羧酸(TCA)循环在线粒体中进一步氧化。该效应即使在有氧条件下很常见,被称为瓦博格效应(Warburg Effect)。

[0159] 乳酸脱氢酶A(LDH-A)是在肌肉细胞中表达的乳酸脱氢酶同种型,通过将丙酮酸还原为乳酸然后将其输出到细胞外,在肿瘤细胞代谢中起关键作用。该酶已经显示出在许多肿瘤类型中上调。瓦博格效应中描述的葡萄糖代谢改变对癌细胞的生长和增殖至关重要,并且使用RNA-i敲除LDH-A已经显示出导致在异种移植模型中细胞增殖和肿瘤生长的减少(Tennant D.A.等,Nat.Rev.Cancer,10(4):267-277(2010);FantinV.R.等,Cancer Cell,9(6):425-434(2006))。

[0160] 已经在癌症前体病变中发现高水平的脂肪酸合酶(FAS)。FAS的药理学抑制影响参与癌症发展和维持的关键致癌基因的表达。Alli P.M.等,Oncogene,24(1):39-46(2005)。

[0161] 癌症代谢抑制剂,包括LDH-A抑制剂和脂肪酸生物合成抑制剂(或FAS抑制剂),适用于在本文中组合使用。

[0162] 癌症基因疗法涉及使用病毒或非病毒基因递送载体选择性转移重组DNA/RNA,以出于治疗目的改变癌症调用。癌症基因疗法的实例包括但不限于自杀和溶瘤基因疗法以及过继性T细胞疗法。

[0163] 如本文中使用的,“免疫调节剂”是指影响免疫系统的包括单克隆抗体的任何物质。本发明的CD96结合蛋白可以被认为是免疫调节剂。免疫调节剂可用作治疗癌症的抗肿瘤剂。例如,免疫调节剂包括但不限于CTLA-4的抗体或其他拮抗剂,例如易普利姆玛(YERVOY®);和PD-1的抗体或其他拮抗剂,例如多塔利单抗、纳武单抗(OPDIVO®)、帕姆单抗(KEYTRUDA®)和西米普利单抗(LIBTAYO®)。其他免疫调节剂包括但不限于PD-L1、OX-40、LAG3、TIM-3、41BB和GITR的抗体或其他拮抗剂。

[0164] 如本文中使用的,“PD-1拮抗剂”意指阻断癌细胞上表达的PD-L1与免疫细胞(T细胞、B细胞或NKT细胞)上表达的PD-1的结合,并且优选地还阻断癌细胞上表达的PD-L2与免疫细胞表达的PD-1的结合的任何化合物或生物分子。PD-1及其配体的替代名称或同义词包括:PD-1的PDCD1、PD1、CD279和SLEB2;PD-L1的PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H;PD-L2的PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Bt dc和CD273。人PD-1氨基酸序列可以在NCBI基因座号:NP_005009中找到。人PD-L1和PD-L2氨基酸序列可以分别在NCBI基因座号:NP_054862和NP_079515中找到。

[0165] 可用于本发明的任何方面的PD-1拮抗剂包括单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片

段,其与PD-1或PD-L1特异性结合,并且优选地与人PD-1或人PD-L1特异性结合。mAb可以是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体,并且可以包括人恒定区。在一些实施方案中,人恒定区选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区,并且在优选实施方案中,人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。在一些实施方案中,抗原结合片段选自Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv和Fv片段。

[0166] 与人PD-1结合并且可用于本发明的各个方面和实施方案的mAb的实例在美国专利号8,552,154;美国专利号8,354,509;美国专利号8,168,757;美国专利号8,008,449;美国专利号7,521,051;美国专利号7,488,802;W02004072286;W02004056875;和W02004004771中进行描述。

[0167] 可用于本发明的任何方面和实施方案的其他PD-1拮抗剂包括与PD-1特异性结合,并且优选地与人PD-1特异性结合的免疫粘附素,例如含有融合到恒定区(例如免疫球蛋白分子的Fc区)的PD-L1或PD-L2的细胞外或PD-1结合部分的融合蛋白。与PD-1特异性结合的免疫粘附素分子的实例在W02010027827和W02011066342中进行描述。在本发明的治疗方法、药物和用途中用作PD-1拮抗剂的特定融合蛋白包括AMP-224(也被称为B7-DCIg),其是PD-L2-FC融合蛋白并且与人PD-1结合。

[0168] 纳武单抗是可作为**OPDIVO®**商购的人源化单克隆抗PD-1抗体。纳武单抗适用于治疗一些不可切除或转移性黑色素瘤。纳武单抗通过其配体PD-L1和PD-L2结合并且阻断Ig超家族跨膜蛋白PD-1的活化,导致T细胞活化和细胞介导的针对肿瘤细胞或病原体的免疫反应。活化的PD-1通过抑制P13k/Akt途径活化负调节T细胞活化和效应功能。纳武单抗的其他名称包括:BMS-936558、MDX-1106和ONO-4538。纳武单抗的氨基酸序列以及使用和制备方法在美国专利号US 8,008,449中公开。

[0169] 帕姆单抗是可作为**KEYTRUDA®**商购的人源化单克隆抗PD-1抗体。帕姆单抗适用于治疗一些不可切除或转移性黑色素瘤。帕姆单抗的氨基酸序列以及使用方法在美国专利号8,168,757中公开。

[0170] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含以下CDR中的任一种或组合:

[0171] CDRH1:SYDMS(SEQ ID NO:151)

[0172] CDRH2:TISGGGSYTTYQDSVKG(SEQ ID NO:152)

[0173] CDRH3:PYYAMDY(SEQ ID NO:153)

[0174] CDRL1:KASQDVGTA(A)(SEQ ID NO:154)

[0175] CDRL2:WASTLHT(SEQ ID NO:155)

[0176] CDRL3:QHYSSYPWT(SEQ ID NO:156)

[0177] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含重链可变区CDR1(“CDRH1”),其包含相对于SEQ ID NO:151中所示的氨基酸序列具有一个或两个氨基酸变异的氨基酸序列(“CDR变体”)。

[0178] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含重链可变区CDR2(“CDRH2”),其包含相对于SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列具有五个或更少(例如四个或更少、三个或更少、两个或更少、或一个)氨基酸变异的氨基酸序列(“CDR变体”)。在另外的实施方案中,CDRH2包含相对于SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列具有一个或两个氨基酸变异的氨基酸序列。

[0179] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含重链可变区CDR3(“CDRH3”),其包含相对于SEQ ID NO:153中所示的氨基酸序列具有一个或两个氨基酸变异的氨基酸序列(“CDR变

体”)。

[0180] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含轻链可变区CDR1(“CDRL1”),其包含相对于SEQ ID NO:154中所示的氨基酸序列具有三个或更少(例如一个或两个)氨基酸变异的氨基酸序列(“CDR变体”)。

[0181] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含轻链可变区CDR2(“CDRL2”),其包含相对于SEQ ID NO:155中所示的氨基酸序列具有一个或两个氨基酸变异的氨基酸序列(“CDR变体”)。

[0182] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含轻链可变区CDR3(“CDRL3”),其包含相对于SEQ ID NO:156中所示的氨基酸序列具有三个或更少(例如一个或两个)氨基酸变异的氨基酸序列(“CDR变体”)。在一个特定的实施方案中,CDRL3包含相对于SEQ ID NO:156中所示的氨基酸序列具有一个氨基酸变异的氨基酸序列。在另外的实施方案中,变体CDRL3包含SEQ ID NO:157中所示的氨基酸序列。

[0183] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含CDRH1,其包含相对于SEQ ID NO:151中所示的氨基酸序列具有至多一个氨基酸变异的氨基酸序列;CDRH2,其包含相对于SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列具有至多五个氨基酸变异的氨基酸序列;CDRH3,其包含相对于SEQ ID NO:153中所示的氨基酸序列具有至多一个氨基酸变异的氨基酸序列;CDRL1,其包含相对于SEQ ID NO:154中所示的氨基酸序列具有至多三个氨基酸变异的氨基酸序列;CDRL2,其包含相对于SEQ ID NO:155中所示的氨基酸序列具有至多一个氨基酸变异的氨基酸序列;和/或CDRL3,其包含相对于SEQ ID NO:156中所示的氨基酸序列具有至多三个氨基酸变异的氨基酸序列。

[0184] 在本发明的一个实施方案中,PD-1拮抗剂在具有SEQ ID NO:158中所示的氨基酸序列的重链可变区中包含CDRH1(SEQ ID NO:151)、CDRH2(SEQ ID NO:151)和CDRH3(SEQ ID NO:153)。在一些实施方案中,本发明的抗PD-1抗体包含与SEQ ID NO:158具有至少90%序列同一性的重链可变区。适合地,本发明的PD-1拮抗剂可以包含与SEQ ID NO:158具有约85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链可变区。

[0185] PD-1拮抗剂重链(V_H)可变区:

[0186] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTYQDSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:158)

[0187] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含重链可变区(“ V_H ”),其包含SEQ ID NO:158中所示的氨基酸序列具有至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中, V_H 包含相对于SEQ ID NO:158中所示的氨基酸序列具有至少一个氨基酸变异(例如相对于SEQ ID NO:158中所示的氨基酸序列具有1至5个,例如1至3个,特别是至多2个氨基酸变异)的氨基酸序列。

[0188] 在本发明的一个实施方案中,PD-1拮抗剂在具有SEQ ID NO:159中所示的氨基酸序列的轻链可变区中包含CDRL1(SEQ ID NO:154)、CDRL2(SEQ ID NO:155)和CDRL3(SEQ ID NO:156)。在一个实施方案中,本发明的PD-1拮抗剂包含SEQ ID NO:158的重链可变区和SEQ ID NO:159的轻链可变区。

[0189] 在一些实施方案中,本发明的PD-1拮抗剂包含与SEQ ID NO:159中所示的氨基酸

序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区。适合地,本发明的PD-1拮抗剂可以包含与SEQ ID NO:159具有约85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链可变区。

[0190] PD-1拮抗剂轻链(V_L)可变区:

[0191] DIQLTQSPSFLSAYVGDRTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSG TEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:159)

[0192] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含轻链可变区(" V_L "),其包含与SEQ ID NO:159中所示的氨基酸序列具有至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中, V_L 包含相对于SEQ ID NO:159中所示的氨基酸序列具有至少一个氨基酸变异的氨基酸序列(例如相对于SEQ ID NO:159中所示氨基酸序列具有1至5个,例如1至3个,特别是至多2个氨基酸变异)的氨基酸序列。

[0193] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含 V_H ,其包含与SEQ ID NO:158中所示的氨基酸序列具有至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;并且 V_L 包含与SEQ ID NO:159中所示的氨基酸序列具有至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含与SEQ ID NO:158的氨基酸序列至少约90%相同的 V_H 和/或与SEQ ID NO:159的氨基酸序列至少约90%相同的 V_L 。

[0194] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含具有SEQ ID NO:158中所示的氨基酸序列的 V_H 和具有SEQ ID NO:159中所示的氨基酸序列的 V_L 。

[0195] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂是包含与SEQ ID NO:160中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链(HC)氨基酸序列的单克隆抗体。

[0196] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTYQDSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPEPTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:160)

[0197] 在一个实施方案中,HC包含相对于SEQ ID NO:160中所示的氨基酸序列具有至少一个氨基酸变异(例如相对于SEQ ID NO:160中所示的氨基酸序列具有1至10个,例如1至7个,特别是至多6个氨基酸变异)的氨基酸序列。在另外的实施方案中,HC包含相对于SEQ ID NO:160中所示的氨基酸序列的一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个氨基酸变异。

[0198] 在一个实施方案中,HC链在SEQ ID NO:160的380和/或385位包含变异。这些位置的天冬酰胺残基可以被修饰,例如通过脱酰胺化(将天冬酰胺(N)残基转化为天冬氨酸(D)残基)。因此,在一个实施方案中,HC包含SEQ ID NO:162(N380D)、SEQ ID NO:163(N385D)或SEQ ID NO:164(N380D和N385D)的氨基酸序列。

[0199] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂是包含与SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻

链(LC)氨基酸序列的单克隆抗体。

[0200] DIQLTQSPSFLSAYVGDRTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFGSGSGS
TEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO:161)

[0201] 在一个实施方案中,LC包含相对于SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列具有至少一个氨基酸变异(例如相对于SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列具有1至10个,例如1至5个,特别是至多3个氨基酸变异)的氨基酸序列。在另外的实施方案中,LC包含相对于SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列的一个、两个或三个氨基酸变异。

[0202] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含HC,其包含与SEQ ID NO:160中所示的氨基酸序列具有至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;LC包含与SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列具有至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。因此,该抗体是具有与SEQ ID NO:160的重链氨基酸序列至少约90%相同的重链和/或具有与SEQ ID NO:161的轻链氨基酸序列至少约90%相同的轻链的抗体。

[0203] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含与SEQ ID NO:160的氨基酸序列至少约90%相同的重链氨基酸序列和/或与SEQ ID NO:161的氨基酸序列至少约90%相同的轻链氨基酸序列。

[0204] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂包含SEQ ID NO:160的重链序列和SEQ ID NO:161的轻链序列。在一个实施方案中,该抗体是包含SEQ ID NO:160的重链序列和SEQ ID NO:162的轻链序列的多塔利单抗。

[0205] 抗PD-L1抗体及其制备方法是本领域已知的。此种针对PD-L1的抗体可以是多克隆或单克隆的,和/或重组的,和/或人源化的。PD-L1抗体正在开发中作为用于治疗癌症的免疫调节剂。

[0206] 示例性PD-L1抗体在美国专利号9,212,224;美国专利号8,779,108;美国专利号8,552,154;美国专利号8,383,796;美国专利号8,217,149;美国专利公开号20110280877;W02013079174;和W02013019906中公开。另外的示例性的PD-L1的抗体(也被称为CD274或B7-H1)及使用方法在美国专利号8,168,179;美国专利号7,943,743;美国专利号7,595,048;W02014055897;W02013019906;和W02010077634中公开。在本发明的治疗方法、药物和用途中用作PD-1拮抗剂的特异性抗人PD-L1单克隆抗体包括MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736、MSB0010718C。

[0207] 阿替利珠单抗是可作为TECENTRIQ®商购的完全人源化的单克隆抗PD-L1抗体。阿替利珠单抗适用于治疗一些局部晚期或转移性尿路上皮癌。阿替利珠单抗阻断PD-L1与PD-1和CD80的相互作用。其他示例性PD-L1抗体包括阿维单抗(BAVENCIO®)、德瓦鲁单抗(IMFINZI®)

[0208] CD134,也被称为OX40,是TNFR受体超家族的成员,与CD28不同,其不在静止的幼稚T细胞上组成型表达。OX40是次级共刺激分子,在活化后24至72小时后表达;其配体OX40L也不在静止的抗原呈递细胞上表达,而是在其活化后。OX40的表达依赖于T细胞的完全活化;

在没有CD28的情况下,OX40的表达延迟,并且水平降低四倍。OX-40抗体、OX-40融合蛋白及使用它们的方法在美国专利号:US 7,504,101;US 7,758,852;US 7,858,765;US 7,550,140;US 7,960,515;WO2012027328;WO2013028231中公开。

[0209] 用于与目前公开的CD96结合蛋白组合使用或共施用的一种或多种另外活性成分(抗肿瘤剂)的另外实例是CD20、类视黄醇或其他激酶抑制剂的抗体或其他拮抗剂。此类抗体或拮抗剂的实例包括但不限于利妥昔单抗(RITUXAN®和MABTHERA®)、奥法木单抗(ARZERRA®)和贝沙罗汀(TARGRETIN®)。

[0210] 用于与目前公开的CD96结合蛋白组合使用或共施用的一种或多种另外活性成分(抗肿瘤剂)的另外实例是Toll样受体4(TLR4)拮抗剂,包括但不限于氨基烷基氨基葡萄糖苷磷酸盐(AGP)。

[0211] 已知AGP可用作疫苗佐剂和免疫刺激剂,用于刺激细胞因子产生、活化巨噬细胞、促进先天免疫反应和增加免疫动物中的抗体产生。AGP是TLR4的合成配体。AGP及其通过TLR4的免疫调节作用在专利出版物例如WO2006016997、WO 2001090129和/或美国专利号6,113,918中公开,并且已经在文献中报道。另外的AGP衍生物在美国专利号7,129,219、美国专利号6,911,434和美国专利号6,525,028中公开。某些AGP充当TLR4的激动剂,而另一些被认为是TLR4拮抗剂。

[0212] 用于与目前公开的CD96结合蛋白组合使用或共施用的一种或多种另外活性成分(抗肿瘤剂)的另外非限制性实例是ICOS的抗体。

[0213] 具有激动剂活性的人ICOS的鼠抗体的CDR示于PCT/EP2012/055735(WO 2012131004)中。ICOS的抗体也在WO 2008137915、WO 2010056804、EP 1374902、EP1374901和EP1125585中公开。

[0214] 用于与目前公开的CD96结合蛋白组合使用或共施用的一种或多种另外活性成分(抗肿瘤剂)的另外实例是聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂。此类抑制剂的非限制性实例包括尼拉帕尼、奥拉帕尼、鲁卡帕尼和他拉唑帕尼。

[0215] 与目前公开的CD96结合蛋白组合使用或共施用的一种或多种另外活性成分(抗肿瘤剂)的另外非限制性实例是STING调节化合物、CD39抑制剂和A2a和A2a腺苷拮抗剂。

[0216] 可以与CD96结合蛋白或其药学上可接受的盐组合使用的选择抗肿瘤剂,包括但不限于:阿巴瑞克、阿贝西利、阿比特龙、阿法替尼、阿柏西普、aldoxorubicin、阿来替尼、阿仑单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿西替尼、AZD-9291、贝利司他、苯达莫司汀、贝伐单抗、博纳吐单抗、博苏替尼、本妥昔单抗、卡巴他赛、卡博替尼、卡培他滨、色瑞替尼、氯法拉滨、考比替尼、克唑替尼、达雷妥尤单抗、达沙替尼、地加瑞克、地诺单抗、地努妥昔单抗、多西他赛、埃罗妥珠单抗、恩替诺特、恩杂鲁胺、表柔比星、艾日布林、非格司亭、氟马替尼、氟维司群、呋喹替尼、吉姆单抗奥佐米星、替伊莫单抗、依鲁替尼、idelalisib、伊马替尼、伊立替康、伊沙匹隆、伊沙佐米、来那度胺、乐伐替尼、亚叶酸、二氯甲基二乙胺、耐昔妥珠单抗、奈拉滨、奈妥吡坦、尼罗替尼、奥滨尤妥珠单抗、奥拉帕尼、omacetaxine、奥斯替尼、奥沙利铂、紫杉醇、帕博西尼、帕洛诺司琼、帕尼单抗、培非格司亭、聚乙二醇干扰素alpha-2b、培美曲塞、普乐沙福、泊马度胺、普纳替尼、普拉曲沙、奎扎替尼、镭223、雷莫芦单抗、瑞格拉非尼、罗拉吡坦、瑞卡帕布、sipuleucel-T、索尼德吉、舒尼替尼、talimogene laherparepvec、替吡嘧啶、托泊替康、曲贝替尼、三氟胸苷、曲普瑞林、尿苷、凡德他尼、维利帕尼、维莫非尼、维

奈托克、长春新碱、维莫德吉和唑来膦酸。

[0217] 治疗可以是治疗性的、预防性的 (prophylactic) 或防治性的 (preventative)。受试者是有此需要的受试者。除未来可患上该疾病的那些之外, 需要治疗的那些可以包括已经遭受特定医学疾病的个体。

[0218] 因此, 本文所述的本公开内容的方法、抗原结合蛋白和组合物可用于预防性治疗或防治性治疗 (如果指明的话)。在这种情况下, 本公开内容的方法、抗原结合蛋白和组合物可用于预防或延迟疾病的一个或更多个方面或症状的发作。受试者可以是无临床症状的。受试者可以具有该疾病的遗传易感性。向此种个体施用预防有效量的抗原结合蛋白。预防有效量是预防或延迟本文所述疾病的一个或更多个方面或症状发作的量。

[0219] 本公开内容的方法、抗原结合蛋白和组合物不需要影响完全治愈, 或根除疾病的每种症状或表现以构成可行的治疗性治疗。如本领域所认识的, 在治疗方法中用作治疗剂的药物可以降低给定疾病状态的严重程度, 但是不需要消除疾病的每种表现以被视为有用的治疗剂。类似地, 预防性施用的治疗不需要完全有效地预防疾病的发作以构成可行的预防剂。简单地降低疾病的影响 (例如, 通过减少其症状的数量或严重程度, 或通过增加另一种治疗的有效性, 或通过产生另一种有益效果) 或者降低疾病发生的可能性 (例如通过延迟疾病的发作) 或在受试者中的恶化是足够的。

[0220] 本公开内容的另一方面是一种用于在有此需要的受试者中治疗疾病的方法, 其包括向所述受试者施用治疗有效量的如前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白或药物组合物给受试者。本公开内容的另外方面是前述方面中所述的治疗方法, 其还包括受试者是否表达CD96。

[0221] 本公开内容的另一方面是如前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白或药物组合物, 其用于治疗或用于治疗疾病。

[0222] 本公开内容的另一方面是如前述权利要求中任一项所述的CD96结合蛋白或药物组合物在制造用于治疗疾病的药物中的用途。

[0223] 本公开内容的另一方面是药物组合物, 其包含治疗有效量的如前述方面中任一项所述的CD96结合蛋白。

[0224] 本公开内容的一个实施方案是一种用于在有此需要的受试者 (例如人受试者) 中治疗疾病的方法, 其包括向所述受试者施用治疗有效量的如前述实施方案中任一项所述的CD96结合蛋白或前述实施方案中任一项所述的药物组合物给受试者。

[0225] 本公开内容的一个实施方案是一种用于在有此需要的受试者中治疗疾病的方法, 其包括向所述受试者施用治疗有效量的如前述实施方案中任一项所述的CD96结合或药物组合物给受试者。本公开内容的另外实施方案是一种用于在有此需要的受试者中治疗疾病的方法, 其还包括确定受试者是否表达CD96。本公开内容的另外实施方案是如前述实施方案中任一项所述的CD96结合蛋白或药物, 其用于治疗。本公开内容的另外实施方案是如前述实施方案中任一项所述的CD96结合蛋白或药物组合物, 其用于治疗疾病。另外实施方案是前述实施方案中任一项所述的CD96结合蛋白或药物组合物在制造用于治疗疾病的药物中的用途。本公开内容的另外实施方案是一种用于治疗疾病或治疗的方法, 其包括向所述受试者施用治疗有效量的如前述实施方案中任一项所述的CD96结合或药物组合物给受试者, 其中要治疗的疾病是癌症。在另外的方面, 癌症是实体瘤 (例如复发性、转移性或晚期实

体瘤)。癌症可以是：肝癌(例如HCC)、卵巢癌、肺癌例如非小细胞肺癌(NSCLC)、肾癌(例如RCC)、结肠癌、胃癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)，或它可以是白血病和/或任何B细胞恶性肿瘤。

实施例

[0226] 实施例1

[0227] CD96结合蛋白的生成

[0228] 结合蛋白生成

[0229] 使用生物素化重组人和食蟹猴CD96与细胞分选和基于FACS的选择技术组合,从初始真核文库中分离对人CD96具有特异性的全人抗体。将来自初始真核文库选择的重链输出与轻链文库进行改组,并且进行进一步的选择以鉴定最佳轻链配对。

[0230] 进行亲和力成熟以提高抗体亲和力/效力。这涉及将抗体42Y073-86F08-1 (SEQ ID NO:2的GAGYYGDKPMDV)的CDRH3整合到具有CDRH1或CDRH2多样性的预制文库中。对该多样化文库进行进一步选择,并且对先导分子进行鉴定和测序。先导分子的可变轻链和重链的氨基酸和核酸序列示于SEQ ID NO:1-96中。CDR区的氨基酸序列示于SEQ ID NO:97-150中。

Fc选择

[0231] 在选择先导分子的过程期间,结合蛋白被评价为人IgG1 WT分子或Fc无效的人IgG1分子。为了制备Fc无效分子,将234、235和237位的氨基酸残基(特别是L234和L235,或L235和G237)突变为丙氨酸,从而生成hIgG1 'LALA' (L234A/L235A)和hIgG1 'LAGA' (L235A/G237A) Fc无效的的人IgG1分子。这些结合蛋白表现出CD96结合和CD155结合的中和。选择了三种CD96结合蛋白42Y073-86F08-66 (86F08-66)、42Y073-86F08-16 (86F08-16)和42Y073-86F04-23 (86F04-23)用于进一步评价。结合蛋白42Y073-86F08-66也被称为GSK 6097608 (单克隆抗体)。使用不同的IgG变体(人IgG1、IgG2、IgG4PE或IgG1 Fc无效的)评价这三种CD96结合蛋白的原代T细胞结合以及CD155中和活性。如图1所示,Fc的变化不影响与表达CD96的细胞的结合或CD155与表达CD96的细胞的结合的中和。

[0232] 实施例2

[0233] CD96结合蛋白的表征

[0234] 与表达人或食蟹猴CD96的CHO细胞结合

[0235] 在PBS中制备表达人CD96v2或食蟹猴CD96v2的CHO细胞。将食蟹猴CD96v2细胞用1 μ M紫色增殖染料(VPD450)染色。将细胞在预热的培养基(含有10%胎牛血清的RPMI)中稀释,并且在37 $^{\circ}$ C下再孵育10分钟,然后以400g离心5分钟并且在流动缓冲液(PBS+0.5%BSA+2mMEDTA)中重悬到1.5x 10⁶/ml。将经染色的CHO-cyCD96和未经染色的CHO-huCD96细胞组合,并且在4 $^{\circ}$ C下与测试抗CD96结合蛋白的稀释物一起添加到384孔测定板的孔中1h。进一步将细胞与抗-IgG APC缀合物抗体一起孵育,并且通过流式细胞术确定CHO-cyCD96和CHO-huCD96细胞中的每一种上的表面结合抗体的量。使用4参数逻辑模型拟合中值荧光强度(MFI)值以计算结合的EC₅₀。数据总结于表2中。

[0236] 人CD155与表达人CD96v2的CHO细胞的结合的中和

[0237] 在U形底96孔板中在PBS中制备CD96结合蛋白。添加表达人CD96v2的CHO细胞并且在室温下孵育30分钟。在通过离心洗涤细胞3次之后,在室温下再添加人CD155-Fc-AF647缀

合物30分钟。在洗涤三次后,固定细胞并且通过流式细胞术分析CD155-Fc-AF647染色水平。使用4参数逻辑模型拟合中值荧光强度(MFI)值以计算IC50值。数据总结于表2中。

[0238] CD96结合蛋白与原代人T细胞的结合。

[0239] 使用密度梯度离心用Histopaque-1077从白细胞过滤器(leukoreduction filter)中分离人PBMC。随后按照制造商的说明书使用总T细胞分离试剂盒(Miltenyi)分离CD3⁺T细胞。将测试CD96结合蛋白的连续稀释物与人T细胞在4℃下孵育1h。在缓冲液中洗涤3次后,在4℃下添加抗人IgG-APC缀合物1h。在洗涤三次之后,固定细胞并且通过流式细胞术分析APC染色。使用4参数逻辑模型拟合中值荧光强度(MFI)值以计算结合的EC50。数据总结于表2中。

[0240] 表2. 结合数据和通过CD96结合蛋白的人CD155与表达hCD96v2的CHO细胞结合的中和

克隆	谱系	CHO-huCD96 EC50 (nM)	CHO-cyCD96 EC50 (nM)	中和 IC50 (nM)	T 细胞结合 EC50 (nM)		
[0241]	42Y073-1A01-	1A01	0.47	0.01	0.03	0.32	
	42Y073-1A01-	1A01	0.77	0.02	0.03	ND	
	42Y073-1A01-	1A01	0.02	0.04	0.06	0.01	
	42Y073-1A01-	1A01	0.02	0.03	0.03	0.01	
	42Y073-1A01-	1A01	0.02	0.03	0.10	ND	
	42Y073-1A01-	1A01	0.01	0.02	0.03	0.38	
	42Y073-86F04	86F04	0.04	0.04	0.31	0.09	
	42Y073-86F04	86F04	0.04	0.07	0.18	0.05	
	42Y073-86F04	86F04	0.05	0.07	0.38	0.05	
	42Y073-86F04	86F04	0.06	0.11	0.25	0.01	
	42Y073-86F04	86F04	0.07	0.11	0.59	0.01	
	42Y073-86F04	86F04	0.06	0.03	0.76	0.01	
	[0242]	42Y073-86F04	86F04	0.04	0.05	0.71	0.06
		42Y073-86F04	86F04	0.05	0.16	0.21	0.06
42Y073-86F08		86F08	0.07	0.00	0.33	0.05	
42Y073-86F08		86F08	0.04	0.08	0.28	0.05	
42Y073-86F08		86F08	0.04	0.07	0.38	0.01	
42Y073-86F08		86F08	0.17	0.03	0.93	0.04	
42Y073-86F08		86F08	0.03	0.04	0.78	0.01	
42Y073-86F08		86F08	0.10	0.03	0.52	0.01	
42Y073-86F08		86F08	0.03	0.09	0.41	0.18	
42Y073-86F08		86F08	0.05	0.06	0.17	0.03	
42Y073-86F08		86F08	0.05	0.02	1.55	0.01	
42Y073-2B04-		2B04	1.06	0.04	0.40	ND	

[0243] 选择42Y073-86F08-66用于进一步表征

[0244] 为了帮助选择先导分子,评估了抗CD96结合蛋白的生物物理特性。即通过计算机分析预测免疫原性、脱酰胺化、糖基化、氧化、天冬氨酸异构化,并且在以下条件下评估聚集、碎裂和化学降解特性:在10mg/ml或1mg/ml下50mM磷酸钠pH 7.5和50mM乙酸钠pH 5.0,以及未受应力和受应力(在40℃下热应力2周)条件。在HEK瞬态系统中表达抗CD96结合蛋白,并且使用蛋白A亲和和尺寸排阻色谱法纯化。抗CD96结合蛋白评分如下:

[0245] 表3-样品制备风险:

回收率			
标准	低	潜在	高
[0246] 透析后	>80%	80-70%	<70%
孵育后	>98%	95-98%	<95%

[0247] 表4-通过aSEC(分析型尺寸排阻色谱法)的聚集和破碎风险:

特征	低	潜在	高
[0248] 总单体%	>95.0%	94-95%	<94%
总HMwS%	<5.0%	5.0-5.5%	>5.5%
总LMwS%	<2.5%	2.5-3%	>3%

[0249] 表5-通过DLS(动态光散射)的聚集风险:

特征	低	潜在	高
[0250] 平均 Rh* (nm)	4.5-7	7-8	>8
[0251] 平均质量%	>98%	N/A	<98%

[0252] *Rh=流体力学半径

[0253] 通过BIAcore的抗原结合:

[0254] 在未受应力与受应力样品之间的抗原结合变化在±10%内被认为是可接受的范围(低风险)。超出该范围的分子可以表明由于结合活性损失而导致的潜在风险。

[0255] 数据总结于表6和表7中。在表6中,鉴定了预测风险在序列中的位置(Kabat编号)。在表7中,观察到的风险和观察它们的条件使用以下缩写:Agg=聚集;增加质量%=异质性增加;结合损失=观察到大于测定限值的结合损失;结合增加=结合的增加(表示可能的聚集倾向);HMwS=高分子量物质;LMwS=低分子量物质;Rh=流体动力学半径(其中较大的半径表示可能的聚集);PBS=磷酸盐缓冲液;pH 5.0;和P=50mM磷酸钠pH 7.5。

[0256] 42Y073-86F08-66、42Y073-86F08-16和42Y073-86F04-23显示出最小的开发责任和最小的计算机风险。然而,因为观察到以下属性,选择42Y073-86F08-66用于发展和进一步表征:

[0257] • 如通过分析型尺寸排阻色谱法(aSEC)确定的,总高分子量物质(HMwS;<5%)、低分子量物质(LMwS;<2.5%)和单体(95%)的可接受水平的百分比;

[0258] • 如通过动态光散射(DLS)确定的,尺寸分布(在SEC峰2中>98%)和流体力学半径(4.5-7nm)的预期值;

[0259] • 如通过毛细管等电聚焦(cIEF)确定的,在未受应力与受应力之间的化学异质性的最小意外变化;和

[0260] • 对于抗原结合,通过抗原结合测定确定<10%的变化。

[0261] 表6.CD96结合蛋白的计算机生物物理分析结果

	氧化	脱酰胺化	异构化	其他	
[0262]	42Y073-86F04-3	潜在 (H_cdr2:54)	低	低	低
	42Y073-86F04-5	低	低	低	低
	42Y073-86F04-18	潜在 (H_cdr2:54)	低	低	低
	42Y073-86F04-23	潜在 (H_cdr2:54)	低	低	低
	42Y073-86F04-33	低	低	低	低
	42Y073-86F08-3	低	低	低	潜在 (DP 基序 H_cdr3:100C)
	42Y073-86F08-4	低	低	低	潜在 (DP 基序 H_cdr3:100C)
	42Y073-86F08-16	低	低	低	潜在 (DP 基序 H_cdr3:100C)
[0263]	42Y073-86F08-22	低	低	低	潜在 (DP 基序 H_cdr3:100C)
	42Y073-86F08-47	低	低	低	潜在 (DP 基序 H_cdr3:100C)
	42Y073-2B04-46	低	低	潜在 (H_cdr2:52)	低
	42Y073-1A01-85	低	低	低	潜在 (DP 基序 H_cdr3:101)
	42Y073-1A01-100	低	低	低	潜在 (DP 基序 H_cdr3:101)
	42Y073-1A01-103	低	低	低	潜在 (DP 基序 H_cdr3:101)
	42Y073-1A01-126	低	低	低	潜在 (DP 基序 H_cdr3:101)

[0264]	42Y073-86F08-66	低 (H_cdr3:100E, H_fr2:48)	低	低	潜在 (DP 基序 H_cdr3:100C)
	42Y073-86F08-16	低	低	低	潜在 (DP 基序 H_cdr3:100C)
	42Y073-86F04-23	潜在 (H_cdr2:54)	低	低	低

[0265] 表7.CD96结合蛋白的进一步生物物理分析结果

	样品制备	聚集&破碎 (aSEC)	聚集(DLS)	抗原结合	cIEF	
[0266]	42Y073-86F04-3	低	低	高 (在 U、S、 A 和 P 下聚 集并且在 U、S 和 P 下增加质量 %)	低	低
	42Y073-86F04-5	低	低	潜在 (在 U、S 和 P 下聚集 和增加质量 %)	低	低
	42Y073-86F04-18	低	低	低	低	低
	42Y073-86F04-23	低	低	低	低	低
	42Y073-86F04-33	低	低	低	低	低
	42Y073-86F08-3	低	低	低	潜在 (在 S 和 A 下 11%结合 损失)	低
	42Y073-86F08-4	低	高 (在 S 和 A 下 HMwS)	低	高 (在 S 和 A 下 37%结合 损失)	低
	42Y073-86F08-16	低	低	低	低 (在 S 和 P 下 9.57%结	低

[0267]

				合增加)	
42Y073-86F08-22	低	高 (在 S 和 A 下 HMwS)	低	高 (在 S 和 A 下 41%结合 损失)	低
42Y073-86F08-47	低	低	低	潜在 (在 S 和 P 下 34%结合 增加)	低
42Y073-2B04-46	高 (在 PBS 中产量损 失)	高 (在 U、S 和 A 下 HMwS 和 LMwS)	高 (在 S、A 下聚集和增 加质量%)	高 (在 S 和 A 下 36%结合 损失)	低
42Y073-1A01-85	低	低	低	低 (在 S 和 P 下 9.99%结 合)	低
42Y073-1A01-100	低	低	低	低	低
42Y073-1A01-103	低	低	低	低	低
42Y073-1A01-126	低	低	低	潜在 (在 S 和 P 下 13%结合 损失)	低
42Y073-86F08-66	低	低	低	潜在 (在 S 和 A 下 12%结合 损失)	低
42Y073-86F08-16	低	低	低	低 (在 A 下结 合损失)	低
42Y073-86F04-23	潜在 (在 U 和 A 下 74.3%回 收率)	低 (在 S 下 LMwS)	低 (在 U、S 和 P 下 Rh)	低	低

[0268] CD96结合蛋白的表位分箱(Epitope binning)

[0269] 进行表位结合竞争测定以确定与本文中呈现的抗CD96结合蛋白结合的CD96表位。简而言之,将HuCD96-His与第一CD96结合蛋白一起在室温下孵育1h,然后通过BLI测量在蛋白A传感器上捕获的第二结合蛋白的结合。如果观察到第二CD96结合蛋白的结合,则认为两种结合蛋白是非竞争性的并且被分配到不同的表位箱中。如果看不到第二CD96结合蛋白的

结合,则认为两种结合蛋白是竞争性的并且被分配到相同的表位箱中。使用与第一和第二结合蛋白相同的结合蛋白,对于每种CD96结合蛋白都包括自分箱对照。

[0270] 除42Y073-2B04-46之外,观察到所有CD96结合蛋白之间的竞争,表明除42Y073-2B04-46之外的所有结合CD96的相似表位。该数据表明,除42Y073-2B04-46之外,本文中呈现的所有CD96结合蛋白都与CD96的相同表位或空间上接近的表位结合,使得抑制另外的CD96结合蛋白的结合(即它们属于相同的表位箱)。然而,42Y073-2B04-46不与本文中呈现的其他CD96结合蛋白竞争的发现表明该克隆结合CD96的不同表位(因此属于不同的表位箱)。因此,连同表2中呈现的数据,应理解,通过本文中呈现的CD96结合蛋白的人CD155与表达hCD96v2的CHO细胞结合的结合和中和不限于与CD96的任何特定表位的结合。

[0271] CD96结合蛋白与CD96同种型的进一步结合亲和力研究

[0272] 使用溶液平衡滴定(MSD-SET)测定确定42Y073-86F08-66(具有野生型Fc的全人IgG1抗体,从CHO细胞中表达和纯化的)与重组CD96的结合亲和力。42Y073-86F08-66与重组人CD96v2结合的平均KD为20pM,与重组食蟹猴CD96v2结合的平均KD为278pM(图2)。另外,证明了42Y073-86F08-66与重组鼠CD96v2结合的平均KD为479pM。

[0273] 在表面等离子共振(SPR)测定中,42Y073-86F08-66不与重组人CD155、人CD226、人TIGIT或人结合素-1结合,这些是该途径中的同源物。

[0274] MSD-SET测定程序:

[0275] 摘要:使用MSD-SET(MSD溶液平衡滴定)分析来确定在25°C下这些抗体与人和小鼠CD96蛋白的亲和力,因为解离速率太慢而无法在该温度下通过BIAcore测量。MSD-SET确定抗体的溶液相、平衡亲和力。该方法依赖于在一系列滴定的抗体浓度下检测平衡时的游离抗原。

[0276] 程序:

[0277] 使用1.5nM的恒定浓度的生物素化的人CD96蛋白,使用3nM的食蟹猴生物素化的CD96蛋白。对于人CD96和食蟹猴CD96,将抗体样品从6nM开始在22点曲线上按5分之一滴定。将滴定的抗体和CD96蛋白在室温下孵育24h。24h后,在室温下将5nM抗体包被到标准结合MSD板(Meso Scale Discovery,L15XA)上30分钟。然后在700rpm摇动下将板用STARTING BLOCK封闭缓冲液(Thermo Scientific,#37542)封闭30min,然后用洗涤缓冲液洗涤3次。在700rpm摇动下将经孵育的溶液添加MSD板150s,然后洗涤1次。通过在板上孵育3min,用经SULFOTAG标记的链霉亲和素(Meso Scale Discovery,R32AD-1)检测板上捕获的抗原。将板用洗涤缓冲液洗涤3次,然后在MSD SECTOR IMAGER仪器上使用具有表面活性剂的1x Read Buffer T(Meso Scale Discovery,R92TC-1)读取。使用GRAPHPAD PRISM软件将游离抗原百分比作为滴定的抗体的函数作图,并且拟合二次方程。CD96结合蛋白与过表达CD96蛋白的HEK细胞的结合

[0278] 通过流式细胞术使用用这些不同同种型转染的HEK细胞确定42Y073-86F08-66与细胞膜上的已知的人或食蟹猴CD96同种型的结合(图3)。尽管对表达的同种型的最大结合反应和在实验之间存在差异(最可能是由于表达效率的变化),但是已经证明了与这些CD96同种型相当的结合活性,如42Y073-86F08-66的EC50所示的(表8)。综合这些数据表明,42Y073-86F08-66能够识别人和食蟹猴中存在的所有膜形式的CD96。

[0279] 表8.42Y073-86F08-66对于与用CD96同种型瞬时转染的HEK细胞的结合的效力

	人 CD96v1	人 CD96v2	食蟹猴 CD96v1	食蟹猴 CD96v2	血液来源的 食蟹猴CD96v2
[0280] 几何平均值 EC50 (范围) nM (n=3)	5.28 (3.13-8.89)	6.44 (4.72-8.78)	9.17 (6.83-12.3)	7.88 (5.54-11.21)	7.34 (5.27-10.23)

[0281] CD96结合蛋白与人和食蟹猴T细胞上的天然CD96的结合亲和力

[0282] 为了证实42Y073-86F08-66与在原代人和猴细胞上表达的天然CD96结合,通过流式细胞术确定在两种物种中42Y073-86F08-66与CD3⁺T细胞和亚群(CD4⁺或CD8⁺)的结合。42Y073-86F08-66以高亲和力与人CD4⁺和CD8⁺T细胞结合(EC50分别为47pM和45pM)(图4和表9)。与过表达CD96(nM)的HEK细胞相比,42Y073-86F08-66与原代人T细胞结合的效力(pM)更高,因为与在强组成型启动子元件的控制下瞬时转染CD96同种型后CD96的表达相比,在原代细胞上CD96的表达相对较低。

[0283] 表9. 42Y073-86F08-66对原代人T细胞的效力(总CD3⁺T细胞相对于CD4⁺或CD8⁺亚群)

	人总 CD3+ T 细胞	人 CD4 ⁺ T 细胞	人 CD8 ⁺ T 细胞
[0284] 几何平均值 EC50 (范围) pM (n=6)	49.9 (39.6-62.6)	47.0 (37.7-58.5)	44.7 (31.6-63.3)

[0285] 为了证实在食蟹猴中42Y073-86F08-66与CD96结合,确定了与原代猴T细胞的结合。基于42Y073-86F08-66和可商购的抗CD96抗体6F9的结合,发现与人T细胞相比,食蟹猴T细胞表达更低水平的CD96。对恒河猴T细胞进行了类似的观察。为了稳健地量化CD96靶标接合,使用抗CD2/3/28珠将纯化的食蟹猴CD3⁺T细胞活化17天以上调CD96表达。对于来自食蟹猴的3个不同的活化T细胞样品,确定42Y073-86F08-66结合,并且在所有这些样品中证实了42Y073-86F08-66结合。尽管样品中存在差异最大信号,但是EC50非常相似(平均76.6pM),是在人T细胞(49.9pM)的2倍(图5)。

[0286] 与人T细胞和NK细胞结合后CD96结合蛋白的内化

[0287] 使用成像细胞仪在来自3个供体的人PBMC培养物中确定在结合后42Y073-86F08-66的命运。在基线处,在来自所有3个供体的所有3个细胞群(CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和NK细胞)的细胞膜上观察到42Y073-86F08-66的高度点状染色,并且在45小时的时间过程中该染色模式保持(图6)。在所有三个定义的细胞群(CD4⁺、CD8⁺和NK细胞)中,42Y073-86F08-66-PE的内化是缓慢的,并且在45小时的时间过程中没有完成。这些数据表明,相对于其他靶向T细胞表面受体的抗体,42Y073-86F08-66的内化是缓慢的。CD96结合蛋白抑制CD96配体CD155与表达CD96的细胞的结合

[0288] 在原代人T细胞中,表明42Y073-86F08-66与膜CD96的预复合抑制后者与其配体(重组人CD155:Fc)的结合(IC50 0.16nM)(图7)。

[0289] 通过CD96结合蛋白破坏已建立的CD96:CD155相互作用

[0290] 当CD155:Fc与原代人T细胞预结合时,42Y073-86F08-66可以以剂量依赖性方式

(IC₅₀ 1.93nM) 竞争关闭CD155 (图8), 表明42Y073-86F08-66可以取代CD96结合的CD155 (CD96的天然配体)。

[0291] 通过CD96结合蛋白的Fc受体接合

[0292] 由于42Y073-86F08-66是具有WT Fc的全人源IgG1抗体, 故预期与相关的Fc受体结合。

[0293] 使用一组表达活化人Fc γ 受体报告基因 (Fc γ RI、Fc γ RIIa (R)、Fc γ RIIa (H)、Fc γ RIIIa (V) 和Fc γ RIIIa (F)) 的重组细胞系 (Promega), 我们证明了42Y073-86F08-66与原代人T细胞上的CD96的结合不导致人Fc γ 受体的活化 (图9)。相比之下, 对照抗CD52抗体 (Campath) 在所有测试的Fc γ 受体表达细胞中有效地引发了Fc γ R活化信号。

[0294] 重要的是通过使用原代人细胞的细胞杀伤测定证实了报告基因测定的发现。在含有NK细胞的新鲜人PBMC培养物中, 没有证据表明在42Y073-86F08-66的存在下CD4或CD8 T细胞的细胞死亡增加 (图10)。在相同的实验中, 在抗CD52抗体 (Campath) 的存在下CD4和CD8 T细胞都被有效地耗竭。

[0295] 补体活化的经典途径的第一步是通过补体成分C1q与用抗体调理的细胞结合来介导的。使用SPR确定人补体成分C1q与42Y073-86F08-66结合的亲和力, 该亲和力 (KD 643.5nM) 高于IgG1 WT同种型对照的亲和力 (KD 94.4nM)。使用原代人T细胞作为靶标, 研究了42Y073-86F08-66诱导补体依赖性细胞毒性 (CDC) 的潜力。

[0296] 在使用人血清作为补体来源的CDC测定中, 没有证据表明通过42Y073-86F08-66耗竭CD4或CD8 T细胞, 而对照抗CD52抗体有效地介导了这两个亚群的耗竭 (图11)。综合这些数据表明, 用42Y073-86F08-66修饰的表达CD96的T细胞的ADCC或CDC介导的耗竭的风险是微不足道的。

[0297] 实施例3

[0298] CD96结合蛋白的体外功效和机制研究

[0299] 在原代混合人PBMC-MLR测定中42Y073-86F08-66的体外功效

[0300] 在原代PBMC测定中在不添加CD155、抗CD3或抗TIGIT的情况下测试了从CHO细胞和HEK细胞中表达和纯化的42Y073-86F08-66的作用。对于该测定, 将来自8个不同人供体的PBMC混合在一起并且与在溶液中的不同抗体一起添加到孔中。孵育3天后, 通过使用均相时间分辨荧光 (HTRF) 检测方法测量上清液中的IFN γ 。在该测定中, 不需要抗CD3, 因为PBMC被不同供体中的MHC错配活化。两种CD96结合蛋白 (在CHO或HEK细胞中表达的) 的效力是相似的 (图12)。两者似乎都比Tecentriq (EC₅₀ 49pM) 更有效。在相同实验的单独重复中, 42Y073-86F08-66 (HEK)、42Y073-86F08-66 (CHO) 和Tecentriq的EC₅₀分别为22pM、10pM和140pM (图12)。还在3天结束时测量了细胞活力, 仅Tecentriq显示出细胞活力的一些降低。抗CD96mAb或同种型对照都没有降低细胞活力, 与在ADCC测定中观察到的细胞耗竭不足一致。

[0301] 在混合人PBMC-MLR测定中CD4⁺T细胞是42Y073-86F08-66诱导的IFN γ 的主要来源

[0302] 为了解决在PBMC测定中在42Y073-86F08-66 (HEK) 和42Y073-86F08-66 (CHO) 处理后上清液中观察到的分泌IFN γ 增加是由哪些细胞亚群负责的问题, 进行细胞耗竭研究。来自4个不同供体的PBMC分别耗竭了CD4⁺T细胞或CD8⁺T细胞, 然后混合在一起用于进行淋巴细胞活化和抗体处理。使用人CD4或CD8 MicroBeads (Miltenyi) 进行耗竭, 并且通过流式细胞

术验证CD4⁺或CD8⁺T细胞耗竭的纯度。从PBMC中耗竭98.5%-99.5%的CD4⁺细胞,从PBMC中耗竭97.2%-100%CD8⁺细胞。与未耗竭的细胞相比,从T细胞耗竭的混合PBMC-MLR测定中获得的数据表明,在该测定中CD4⁺T细胞而非CD8⁺T细胞是负责通过42Y073-86F08-66诱导IFN γ 的主要亚群(HEK)(图13)。

[0303] 流式细胞术研究以了解CD96结合蛋白的作用机制

[0304] 为了进一步了解抗CD96的作用机制,进行流式细胞术研究以研究在人PBMC中不同细胞群中细胞表面受体以及细胞内细胞因子的表达变化。使用相同的混合PBMC-MLR测定系统。将来自8个供体的PBMC混合在一起用于通过MHC错配进行细胞活化。在添加抗CD96或同种型对照抗体之后,将PBMC孵育0天(基线)或3天,随后固定细胞并且通过流式细胞术对各种标志物进行定量。为了证实在该实验中42Y073-86F08-66的活性,第3天后还通过MSD和ELISA测量上清液中分泌的IFN γ 和颗粒酶B。如前所观察到的,42Y073-86F08-66增强了IFN γ 和颗粒酶B的释放(图14)。使用抗TIGIT mAb克隆1F4(Roche,hIgG1-WT)未观察到分泌的IFN γ 或颗粒酶B的增加。

[0305] 为了了解哪些细胞群有助于通过42Y073-86F08-66增加的IFN γ ,通过流式细胞术在不同细胞群中测量了IFN γ 的细胞内染色。即使在经IgG1同种型对照处理的组中,与第0天相比,第3天IFN γ ⁺CD4⁺、CD8⁺和NK细胞亚群的表达(数据未示出)以及频率显著增加,表明通过混合来自不同供体的PBMC进行淋巴细胞活化(图15)。使用42Y073-86F08-66处理进一步显著增加了所有三个免疫亚群(即CD4⁺、CD8⁺和NK细胞)中IFN γ ⁺细胞的频率(图15)。抗TIGIT抗体(克隆1F4)仅增加了NK细胞群中IFN γ ⁺细胞的频率。

[0306] 另外,与第0天相比,在第3天在细胞活化后,在所有三个细胞群中CD96表达显著增加,这是检查点蛋白通常观察到的概况。与匹配的同种型对照组相比,抗CD96抗体处理显著降低了所有3个亚群CD4⁺、CD8⁺和NK细胞中的CD96MFI和CD96⁺细胞频率。尽管在经42Y073-86F08-66处理的组中CD96表达的降低更加显著,但是Fc无效的86F08-66-LAGA抗体处理也导致CD96概况降低(图16-图17)。抗TIGIT ab克隆1F4没有显示出作用。在42Y073-86F08-66处理后该显现的CD96表达减少可能是由于抗CD96检测抗体与治疗性Ab之间的竞争,这表明通过治疗性抗体的受体占据,或它可能是由于在42Y073-86F08-66结合后CD96受体的内在化。分析中使用的检测抗体是商业Ab克隆6F9(BD Biosciences)。

[0307] CD226是NK细胞中的主要活化受体之一,然而,其在T细胞中的作用尚未充分确立。为了更详细地了解机制,我们专注于在PBMC-MLR测定中表征CD226⁺NK细胞群。在第3天在细胞活化后CD96表达的上调增加了CD226⁺CD96⁺NK细胞的频率。与两种同种型对照(5.91%/46.4%=0.127)以及86F08-66 IgG1 LAGA Fc无效的抗体(13.8%/47.2%=0.29)相比,在第3天使用42Y073-86F08-66处理导致CD226⁺单阳性相对于CD226⁺CD96⁺双阳性NK细胞的比例更高(26.2%/25.2%=1),可能通过CD96的靶标占据和/或内在化(图18)。由于CD226是轴中的活化受体并且CD96是相同轴中的推定检查点受体,故CD226⁺单阳性细胞可以比CD226⁺CD96⁺双阳性细胞代表更多的活化NK细胞。

[0308] 在42Y073-86F08-66处理后第3天,42Y073-86F08-66处理导致在CD226⁺NK细胞中IFN γ ⁺细胞和GrzB⁺细胞的频率更高。使用Fc无效的IgG1-LAGA先导抗体(86F08-66-LAGA)未观察到任何影响。

[0309] 总体而言,与同种型对照Ab或Fc无效的IgG1-LAGA先导抗体(86F08-66-LAGA)相

比,在第3天42Y073-86F08-66处理导致在总NK细胞中IFN γ ⁺GrzB⁺双阳性细胞更多(图19)。

[0310] 用于筛选CD96结合蛋白的CD155-PBMC测定

[0311] 为了确定板结合的CD155-Fc对人PBMC中IFN γ 产生的抑制作用,在4°C下使用rhCD155-Fc(Cat#9174-CD-050,R&D Systems)以不同剂量将圆底96孔非TC板(#351177)包被过夜,并且在室温下使用含有5%BSA(cat#9576,Sigma)的AIM-V培养基(Cat#12055-091,Therrmo Fisher)封闭30min。在室温下将PBMC(Cat#70025,Stemcell Technologies)用CD96结合蛋白、抗TIGIT mAb(Cat#MAB7898,R&D Systems)或同种型对照预处理10min,在含有0.01 μ g/ml抗CD3 mAb的AIM-V培养基中以 2×10^5 个细胞/孔添加到孔中并且培养3天。收获上清液并且储存在-20°C下,用于通过MSD或ELISA测量IFN γ 和颗粒酶B。板结合的CD155-Fc对人PBMC中IFN γ 产生的抑制作用示于图20中。CD96结合蛋白似乎减轻了CD155-Fc介导的IFN γ 抑制(相对于IgG1-WT同种型对照抗体)(图26)。进行另外的测定以确定CD96结合蛋白减轻CD155-Fc介导的TNF α 抑制的能力(在抗TIGIT mAb的存在下)(图27)。在有和没有抗TIGIT mAb的情况下进行的进一步测定表明,在有和没有抗TIGIT mAb存在的情况下,CD96结合蛋白减轻了CD155-Fc对IFN γ 产生的抑制的能力是明显的(图28)。

[0312] 在人肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)测定中CD96结合蛋白的活性

[0313] 肿瘤微环境(TME)是免疫抑制的,并且在肿瘤中发现的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)通常是免疫功能障碍或“衰竭”的。开发了原代人TIL测定以评价42Y073-86F08-66在体外的潜在治疗效果。将新鲜的原发性切除肿瘤机械和酶促解离到含有肿瘤细胞和TIL的单细胞悬浮液中。用次优剂量的可溶性抗CD3(克隆HIT3a)使细胞悬浮液中的TIL温和地活化,并且一式三份接种到96孔超低附着圆底球体形成板中。然后将抗体添加到孔中,并且在6天后测量上清液中的IFN γ 。在该测定中在3个浓度(10、2和0.5 μ g/mL)下单独或与抗PD-1(Keytruda/pembrolizumab)(10 μ g/mL)或抗TIGIT(100 μ g/mL)组合评价42Y073-86F08-66。还测试了单独的抗PD-1作为阳性对照用于高于单独的抗CD3的诱导IFN γ 。还包括适当的同种型对照。

[0314] 在该测定中测试了总共6个肿瘤(4个子宫内膜和2个肾)。对于4个子宫内膜肿瘤,抗PD-1与抗CD3处理一起诱导与单独的抗CD3相当的IFN γ 水平,表明抗CD3刺激可能过高并且可能需要进一步的技术开发。在两个肾肿瘤之一(样品5001063)中,,抗PD-1处理增加了(通过单因素方差分析, $p < 0.05$)高于单独的抗CD3的IFN γ 产生。另外,抗PD-1+42Y073-86F08-66(10 μ g/mL)组合处理显著(通过单因素方差分析, $p < 0.001$)将IFN γ 水平提高到7764pg/mL,高于10 μ g/mL的单独42Y073-86F08-66(599pg/ml)、单独的抗PD-1(2692pg/mL)或两者的简单相加效应(图21)。对于第二肾肿瘤(样品1002273),抗PD-1处理没有增强高于单独的抗CD3刺激的IFN γ 产生。这些肿瘤没有预先筛选PD-1轴表达或CD96轴表达。这些TIL测定的复杂性得到广泛认可,并且已经观察到患者肿瘤对抗PD-1处理的反应的变化。鉴于未经筛选的患者对抗PD-1(Keytruda)的总体反应率低于25%,这并不令人惊讶。

[0315] 实施例4

[0316] 体内功效和机制研究

[0317] 在NK细胞依赖性B16F10黑色素瘤肺定植模型中CD96结合蛋白的生物发光成像研究

[0318] NK细胞是先天淋巴细胞家族的一部分,并且通过细胞毒活性和炎症细胞因子的释放,在控制早期肿瘤生长和转移扩散方面发挥显著作用。研究NK细胞依赖性抗癌活性的常

用体内模型是B16F10黑色素瘤肺定植模型。该模型也在CD96癌症相关出版物中进行描述(Blake S.J.等2016)。我们决定使用相同的模型来研究42Y073-86F08-66(在HEK细胞中产生)的体内活性。为了实时并且以更定量的方式测量抗CD96mAb在控制肺转移中的功效,而不是使用常规的B16F10黑色素瘤细胞,使用编码萤火虫荧光素酶(RFluc)的B16F10细胞来对来自肺的荧光素酶信号(表示肿瘤负荷)进行体内成像。

[0319] 在尾静脉施用约500,000个B16F10 RFluc转移性黑色素瘤细胞后,在第0天(注射细胞后约15分钟)、第7、10、14、17和20天进行体内生物发光成像。(从先前模型开发研究中在注射后15分钟就在肺中发生初始细胞定植)。给药频率为每周两次(图22)。在第20天进行体内成像之后,收获小鼠用于对小鼠肺进行离体生物发光成像。

[0320] 为了进一步评价特定免疫细胞类型(CD4⁺、CD8⁺和NK细胞)在该系统中的作用,使用已建立的抗体处理方法耗竭CD4⁺细胞、CD8⁺细胞、NK细胞或CD4⁺和CD8⁺细胞二者。随后的流式细胞术分析证实了CD4⁺/CD8⁺耗竭组中的NK细胞以及T细胞的耗竭。

[0321] 在第14天的生物发光成像显示NK细胞耗竭组的肺中的信号显著增加(图23)。当肺部信号(p/s)较低时,转移较少。事实上,20只小鼠中有19只未能存活到研究结束,这可能是由于肺肿瘤负担太重。该数据清楚地支持在该模型中NK细胞主要负责抑制肺转移的关键作用。

[0322] 当NK耗竭小鼠仍存活时在第14天进行的体内生物发光成像显示,对于NK耗竭组,与同种型对照处理相比,42Y073-86F08-66(在HEK细胞中产生)处理显著减少肺转移(*P<0.05)(图24,A)。对于未耗竭的组,也观察到了这种趋势,但是无统计学意义。在第20天,对于未耗竭的组,在经42Y073-86F08-66处理的组中肺信号降低,但是无统计学意义(ns)。对于T细胞耗竭的组,与同种型对照相比,42Y073-86F08-66显著降低(**P<0.01)肺信号(图24,B)。当肺信号(p/s)较低时,转移较少。在第20天处死小鼠后肺的数字图片证实了42Y073-86F08-66的作用(图25)。

[0323] 实施例5

[0324] 功效数据及机制总结

[0325] 42Y073-86F08-66对T细胞的活性的证据

[0326] 人:在PBMC以及肿瘤微环境中在CD4和CD8 T细胞上以可容易检测的水平表达CD96。在TIL中,除NK细胞之外,还在CD8、CD4 T_H17细胞以及Treg上发现CD96。与其表达模式一致,流式细胞术分析表明,42Y073-86F08-66处理增加了在混合PBMC-MLR测定中IFN γ ⁺ CD4⁺和CD8⁺T细胞的百分比。耗竭研究表明,当CD4 T细胞耗竭时,在混合PBMC-MLR测定中通过42Y073-86F08-66的IFN γ 释放显著损失。然而,在该特定的测定中CD8耗竭不是非常有效的。

[0327] 小鼠:在体内环境中,对于B16F10肺定植测定,当NK耗竭的小鼠仍然存活时在肿瘤细胞注射后第14天,与同种型对照相比,当NK细胞耗竭时,42Y073-86F08-66处理仍显示肺转移的统计学显著减少,可能是通过活化T细胞。

[0328] NK细胞活性的证据

[0329] 人:在PBMC以及肿瘤微环境中在NK细胞上以可容易检测的水平表达CD96。事实上,在TIL亚群中,在NK细胞上发现了最高水平的CD96表达。CD226是NK细胞的主要活化受体之一,文献中也报道了CD96的强NK活性靶标验证数据。在体外环境中,使用流式细胞术的细胞

内细胞因子染色研究显示,在混合PBMC-MLR测定中在42Y073-86F08-66处理后IFN γ ⁺GrzB⁺ NK细胞增加。

[0330] 小鼠:在体内环境中,使用公认的高度NK细胞依赖性模型,即B16F10肺定植模型,在CD4和CD8⁺ T细胞都耗竭时42Y073-86F08-66能够显著抑制肺转移,强烈建议通过NK活性。

[0331] 实施例6:抗CD96mAb——非临床毒理学研究

[0332] GSK6097608B(以下被称为GSK6097608,其与42Y073-86F08-66相同)是靶向分化簇(CD)96的单克隆抗体(mAb),正在开发用于治疗癌症。在食蟹猴和BALB/c小鼠中使用抗CD96 mAb进行静脉内(IV)剂量范围和4周重复剂量毒性研究。另外,在猴中进行单剂量PK和PD研究。在人血液样品中进行体外CRA以及与多塔利单抗(抗PD-1mAb)的组合CRA。使用具有后续验证性结合测定的人微阵列进行结合概况的评估。使用所选的人和食蟹猴组织进行初步免疫组织化学(IHC)研究。

[0333] 选择BALB/c小鼠和食蟹猴作为评估抗CD96 mAb安全性概况的非临床物种。由于抗CD96 mAb以相似的亲和力与人和猴CD96受体交叉反应,故猴被认为是评估抗CD96 mAb潜在毒性的适当的非临床物种。基于初始PK和功效研究结果,以及抗CD96 mAb与鼠脾细胞的体外结合和通过用CD3/CD28预刺激鼠脾细胞并且与抗CD96 mAb一起孵育产生细胞因子,在BALB/c小鼠中进行另外的非临床安全性研究。

[0334] 在至多100mg/kg/周的4周剂量后,在猴毒理学研究中抗CD96 mAb具有良好的耐受性。在所有研究中,CD96受体占有率(RO)或CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞和NK细胞上的靶标参与均保持。观察到不影响受体结合或全身暴露的低滴度抗药物抗体(ADA)的发生率较低。在组织(包括原发性和继发性免疫组织)中表达CD96的循环细胞数量没有变化,并且没有组织病理学发现,表明表达CD96的效应细胞的片段可结晶(Fc)依赖性耗竭的风险较低。在小鼠中抗CD96 mAb以100mg/kg/周耐受4周;然而,在第三周剂量施用后,由于ADA或循环免疫复合物,10mg/kg/周的较低剂量引起免疫介导的过敏反应。

[0335] 使用从5个男性和5个女性健康供体中分离的PBMC进行体外CRA评价单独抗CD96mAb、单独多塔利单抗以及抗CD96 mAb与多塔利单抗的组合。与培养基对照相比,在使用每种抗体处理的大多数供体中,白细胞介素(IL)-10(免疫调节性抗炎细胞因子)的增加最小,并且对于在单独抗CD96 mAb和单独多塔利单抗条件中的每一种下1个供体,IL-6和/或肿瘤坏死因子 α (TNF- α)轻度至中度处理相关的增加。这些水平低于诱导泛细胞因子反应的抗CD3和抗CD28阳性对照。总体而言,组合处理没有增加细胞因子反应;然而,在单独使用抗CD96 mAb条件下,IL-6和TNF- α 增加的1个供体对组合处理也更敏感。结果表明细胞因子释放综合征(CRS)的总体风险较低,但是可能存在个体参与者对细胞因子诱导的反应。

[0336] 基于耐受性和不存在相关不良发现,在猴(性别平均4周平均曲线下面积)[AUC]0-168h:580mg·h/mL[范围:483至647mg·h/mL]和Cmax:5.54mg/mL[范围:5.10至6.54mg/mL])和小鼠(性别平均4周平均AUC0-168h:319mg·h/mL和Cmax:2.98mg/mL)中未观察到的不良反应水平(NOEL)确定为100mg/kg/周(测试的最高剂量)。

[0337] 实施例7:首次在抗CD96 mAb作为单一疗法和与多塔利单抗组合(也被称为TSR 042)的人研究中

[0338] GSK6097608B(以下被称为GSK6097608,其与42Y073-86F08-66相同)是靶向分化簇(CD)96的单克隆抗体(抗CD96 mAb),正在开发用于治疗癌症。通过相关受体CD155与CD96的

接合充当“关闭开关”或免疫检查点以下调免疫反应。该CD96拮抗剂抗体被开发以阻断CD96:CD155抑制轴并且增加T细胞和自然杀伤(NK)细胞的抗肿瘤活性。该首次人中(FTIH)研究评价GSK6097608作为单一疗法和与多塔利单抗组合的安全性、耐受性、药代动力学(PK)、药效学(PD)和初步临床活性。多塔利单抗(也被称为TSR 042)是调查研究的免疫球蛋白(Ig)G4(IgG4)同种型的人源化mAb;它对与程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)结合具有高亲和力,导致抑制与程序性死亡配体(PD-L)1和PD-L2的结合。基于观察到的同类其他抗体的抗肿瘤活性,预期多塔利单抗在广谱癌症中表现出临床活性。

[0339] 基于支持途径之间的分子相互作用和解决不同免疫群体的效用的证据,GSK6097608不仅可以与PD-(L)1(程序性细胞死亡蛋白1和/或程序性死亡配体1)抑制协同工作,而且使对当前基于T细胞的疗法难以治疗或产生抗性的患者受益。

[0340] 与抗PD-1组合的科学原理

[0341] 尽管在多种肿瘤类型中阻断免疫检查点途径PD-(L)1和CTLA-4的治疗益处,但是大多数患者对使用检查点抑制剂的单一疗法没有反应,并且正在积极探索通过组合方法增加其活性的策略。将抗CD96 mAb(GSK6097608)与旨在阻断PD-(L)1途径的试剂(多塔利单抗,抗PD-1mAb)组合的原理是基于支持以下的证据:途径之间的分子相互作用、解决不同免疫群体的效用以及干预策略之间的治疗互补性。

[0342] 在机制层面上,PD-1信号传导已经显示出使CD226的细胞内结构域去磷酸化,减弱CD96介导的CD155重定向后共刺激的潜力。应注意,在纳武单抗(抗PD-1)治疗后,在黑色素瘤组织中CD96的表达上调,表明CD96抑制轴作为可能的PD-1阻断的适应性抗性机制。使用CD96阻断也可以观察到途径成分的相互上调,因为GSK6097608介导的干扰素 γ (IFN γ)诱导具有上调PD-L1表达的潜力。总体而言,这些观察结果表明,CD96和PD-(L)1的共同阻断可以是实现有效的抗肿瘤免疫反应所必需的。

[0343] 使用多塔利单抗的临床经验

[0344] 多塔利单抗目前正在开发作为用于患有复发性或晚期实体瘤的患者的单一疗法,包括子宫内膜癌(微卫星稳定和微卫星不稳定性高的[MSI-H]肿瘤)、非小细胞肺癌(NSCLC)和非子宫内膜MSI-H实体瘤和聚合酶 ϵ 突变的癌症。另外,多塔利单抗正在开发作为用于患有晚期实体瘤(包括黑色素瘤、NSCLC和结肠直肠癌)或晚期或转移性癌症(包括内皮卵巢癌、三阴性乳腺癌和尿路上皮癌)的患者的与其他治疗试剂的组合疗法。

[0345] 截至2019年1月21日,使用多塔利单抗有4项正在进行的1期研究、2项正在进行的2期研究和1项正在进行的3期研究。

[0346] 已经在超过627个已经接受至少1剂多塔利单抗的患有晚期癌症的参与者中评价了多塔利单抗的安全性和耐受性。在FTIH研究4010 01-001(GARNET)中335个用多塔利单抗单一疗法治疗的参与者中,93.7%报告了至少1次治疗中出现的不良事件(TEAE),其中最常报告的是疲劳、恶心和腹泻事件。在36个参与者(10.7%)中报告了与研究干预相关的TEAE \geq 3级。仅在2个参与者中出现大多数与研究干预相关的TEAE \geq 3级,除疲劳(6个参与者)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)增加(4个参与者)、贫血(4个参与者)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)增加(3个参与者)、脂肪酶增加(3个参与者)之外。在106个参与者(31.6%)中出现严重不良事件(SAE);在21个这些参与者中,这些SAE被认为与研究干预相关。在1个参与者中出现所有与研究干预相关的SAE,除肺炎(4个参与者)、呼吸困难(2个参与者)、发热(2个参

与者)和斑丘疹(2个参与者)之外。23个接受多塔利单抗单一疗法的参与者(6.9%)经历了至少1次严重程度 ≥ 3 级的免疫相关不良事件(irAE);对于23个irAE ≥ 3 级的参与者中的18个,研究者将不良事件(AE)评估为与研究干预相关。在 ≤ 2 个参与者中报告了大多数 ≥ 3 级irAE。 >2 个参与者中报告的irAE ≥ 3 级为AST增加(4个参与者)、ALT增加(4个参与者)、脂肪酶增加(4个参与者)和皮疹(3个参与者)。

[0347] 在292个用多塔利单抗与其他治疗试剂组合治疗的参与者中,94.5%报告了至少1次TEAE,其中最常报告的是疲劳、恶心和呼吸困难事件。在108个参与者(37.0%)中出现SAE;在这些108个参与者中的20个,SAE与研究干预有关。

[0348] 基于来自人经验的安全性数据以及可用的非临床药理学和毒理学信息,多塔利单抗已经证明可接受的临床和非临床安全性概况似乎与批准的mAb PD-1抑制剂帕姆单抗和纳武单抗的安全性经验一致。

[0349] 基于观察到的同类其他抗体的抗肿瘤活性,预期多塔利单抗在广谱癌症中表现出临床活性。在2018年4月的美国癌症研究协会年会上公布了来自15个患有MSI-H子宫内膜癌参与者和24个至少接受过1次肿瘤评估的NSCLC参与者的初步功效数据。研究者使用实体瘤免疫相关反应评估标准(irRECIST)评估反应。在15个患有MSI-H子宫内膜癌的参与者中,总体反应率为47%,并且由所有部分反应(PR)组成;20%具有疾病稳定(SD),33%具有疾病进展。在24个患有NSCLC的参与者中,ORR为29%,由所有PR组成;42%具有SD,17%具有疾病进展。因此,在患有晚期和复发性癌症的参与者中,来自用多塔利单抗治疗的患有NSCLC的参与者的初步功效数据似乎与其他PD-(L)1抑制剂(例如派姆单抗)报告的疗效相当(ORR:19%) [Herbst, 2016]。

[0350] 目标和终点

[0351] 该FTIH、开放标签、剂量递增研究评估在局部晚期、复发性或转移性实体瘤参与者中作为单一疗法(A组)或与多塔利单抗组合(B组)的GSK6097608的安全性、耐受性、PK、PD和初步临床活性;该研究用于定义推荐的第2阶段剂量(RP2D)。

[0352] 表10-研究总结:

[0353]

目标	终点
主要	
<ul style="list-style-type: none"> 确定 GSK6097608 作为单一疗法 (A 组) 或与多塔利药物组合 (B 组) 的向患有晚期或复发性实体瘤的参与者 IV 施用的安全性、耐受性和 RP2D 	<ul style="list-style-type: none"> DLT 的发生率 AE 和 SAE 的发生率、持续时间和严重程度
次要	
<ul style="list-style-type: none"> 进一步表征 GSK6097608 作为单一疗法 (A 组) 或与多塔利药物组合 (B 组) 的向患有晚期或复发性实体瘤的参与者 IV 施用的安全性和耐受性 	<ul style="list-style-type: none"> 安全性评估的变化 (例如实验室参数、生命体征、心脏参数) 剂量调整 (例如, 剂量减少或延迟) 由于 AE 而导致的撤回
<ul style="list-style-type: none"> 评价 GSK6097608 作为单一疗法 (A 组) 或与多塔利药物组合 (B 组) 的向患有晚期或复发性实体瘤的参与者 IV 施用的抗肿瘤活性 	<ul style="list-style-type: none"> 基于 RECIST 1.1 标准的 ORR
<ul style="list-style-type: none"> 评价 GSK6097608 作为单一疗法 (A 组) 或与多塔利药物组合 (B 组) 的免疫原性 	<ul style="list-style-type: none"> GSK6097608 (A 组和 B 组) 和多塔利单抗 (B 组) 的 ADA 发生率和滴度
<ul style="list-style-type: none"> 表征 GSK6097608 作为单一疗法 (A 组) 或与多塔利药物组合 (B 组) 的 PK 特性 	<ul style="list-style-type: none"> GSK6097608 (A 组和 B 组): 血浆浓度、PK 参数, 例如 C_{max}、C_{min}、AUC、t_{1/2}, 如数据允许的 多塔利单抗 (B 组): 血浆浓度、PK 参数, 例如 C_{max}、C_{min}、AUC、

目标	终点
	t _{1/2} , 如数据允许的
探索	
<ul style="list-style-type: none"> 进一步评价 GSK6097608 的临床活性 	<ul style="list-style-type: none"> 基于 iRECIST 标准的 ORR 基于 RECIST 1.1 和 iRECIST 的 DCR、TTR、DoR 和 TTP, 如数据允许的
<ul style="list-style-type: none"> 评价 GSK6097608 当作为单一疗法 (A 组) 或与多塔利药物组合 (B 组) 施用时在血液和肿瘤中的 PD 作用 	<ul style="list-style-type: none"> 血液和肿瘤生物标志物的 PD 评估, 其可以包括 CD96 轴、免疫细胞表型、基因表达 (RNA)、基因组 DNA、T 细胞或 B 细胞受体序列、游离细胞肿瘤核酸和各种免疫功能测量
<ul style="list-style-type: none"> 评价 GSK6097608 对 PD、临床活性和安全性的暴露水平反应关系 	<ul style="list-style-type: none"> PK、临床活性、安全性终点与 PD 标志物的参数之间的关系, 其可以包括: <ul style="list-style-type: none"> PK (血浆浓度、PK 参数, 例如 C_{max}、C_{min}、AUC、t_{1/2}, 如数据允许的) PD 标志物 (例如, 免疫细胞表型、免疫功能测量) 基于 RECIST 1.1 标准的 ORR 安全性 (例如实验参数、AE 和 SAE)
<ul style="list-style-type: none"> 探索作为单一疗法 (A 组) 或与多塔利药物 (B 组) 组合的 GSK6097608 在肿瘤和血液中抗肿瘤活性与生物标志物之间的关系 	<ul style="list-style-type: none"> 抗肿瘤活性与基线生物标志物之间的相关性, 其可以包括 CD96 轴和其他免疫表型标志物, 通过 IHC 或肿瘤中转录 (RNA)、可溶性血清生物标志物以及种系或肿瘤 DNA 特征
<ul style="list-style-type: none"> 药物遗传学: 研究种系 DNA 的遗传变异与治疗反应之间的关系 	<ul style="list-style-type: none"> 种系遗传评价可用于: <ul style="list-style-type: none"> 反应, 包括单独或与任何伴随药物组合的 GSK6097608 疾病易感性、严重程度、进展和相关情况
<ul style="list-style-type: none"> 探索肠道微生物组成以及与治疗反应的关系 	<ul style="list-style-type: none"> 对粪便样品中的微生物进行测序。分析数据以鉴定用于丰富参与者的潜在选择生物标志物 治疗前使用抗生素/益生菌与抗
目标	终点
	肿瘤活性之间的相关性

[0354]

[0355]

[0356] 缩写:ADA=抗药抗体;AE=不良事件;AUC=曲线下面积;Cmax=最大浓度;Cmin=最小浓度;DCR=疾病控制率;DLT=剂量限制性毒性;DNA=脱氧核糖核酸;DoR=反应持续时间;IHC=免疫组织化学;iRECIST=修改后的实体瘤反应评价标准,1.1版,用于基于免疫的治疗;IV=静脉内;ORR=总体反应率;PD=药效学;PK=药代动力学;RNA=核糖核酸;RECIST 1.1=实体瘤反应评价标准,1.1版;RP2D=推荐的第2阶段剂量;SAE=严重不良事件;t_{1/2}=半衰期;TTP=进展时间;TTR=反应时间。

[0357] 总体设计

[0358] 这是FTIH、开放标签、非随机、多中心研究,设计用于研究递增剂量的GSK6097608作为单一疗法(A组)或与多塔利单抗组合(B组)的向患有局部晚期、复发性或转移性实体瘤的参与者IV施用的安全性、耐受性、PK、PD和初步临床活性。

[0359] 在剂量递增委员会(DEC)的指导下以递增剂量(A组)作为单一疗法评价每3周一次(Q3W)IV施用的GSK6097608。为了进一步评价PK和PD,另外的参与者(至多15个参与者)以RP2D参与PK/PD群组,在以下肿瘤类型中:非小细胞肺癌(NSCLC)、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)或其他基于新出现的非临床和/或临床数据定义的肿瘤类型。对于剂量探索,另外的参与者(至多15个参与者/群组)以先前明确的剂量水平参与PK/PD群组。这些另外的参与者有助于评估安全性和初步抗癌活性以及总体PK/PD数据概况。

[0360] 一旦基于PK数据鉴定了可耐受且具有足够药物暴露的GSK6097608剂量,就可以开始参与组合组(B组)。在B组中,使用固定给药方案的多塔利单抗评价GSK6097608的递增剂量。为了进一步评价PK和PD,另外的参与者(至多15个参与者)以RP2D参与PK/PD群组,在以下肿瘤类型中:NSCLC、HNSCC或其他基于新出现的非临床和/或临床数据定义的肿瘤类型。对于剂量探索,除以RP2D处理的群组之外,参与者(至多15个参与者/群组)以先前明确的剂量水平参与PK/PD群组。

[0361] 这些另外的参与者有助于评估安全性和初步抗癌活性以及总体PK/PD数据概况。

[0362] 筛选时和在研究干预访视期间的疾病状态评估由研究者根据实体瘤反应评价标准1.1版(RECIST 1.1)和基于免疫治疗的修改后的RECIST(iRECIST)进行。由于疾病进展而停止治疗的决定是基于iRECIST;然而,一些次要和探索的抗癌活性分析是基于RECIST 1.1。集中收集扫描检查并存储,以允许选择集中审查。

[0363] 分析

[0364] 在每个剂量群组之后,使用Neuenschwander连续性重新评估方法(N-CRM)来指导单一疗法和组合疗法剂量递增。剂量递增决定主要是基于剂量限制性毒性(DLT);然而,考虑了临床安全性评估、PK和PD数据的整体情况。测试非正式的统计假设,并且分析是描述性的。

[0365] 这是2组、开放标签的干预研究。

[0366] 参加者数量

[0367] 招募约100个参与者来接受研究干预。要招募的参与者的总数是估计值,并且取决于充分表征DLT概况和确定RP2D所需的数量。

[0368] 干预组和持续时间

[0369] 在A组(单一疗法)中,在研究者或具有适当资格的指定人员的医学监督下在约30分钟内向参与者IV施用GSK6097608。

[0370] 在B组(组合疗法)中,首先IV施用GSK6097608。然后在GSK6097608输注结束后30分钟内IV施用多塔利单抗。两种研究干预都在研究者或指定人员的医血监督下施用。

[0371] 该研究包括3个阶段:筛选(在首次给药前至多28天进行评估)、治疗(直到疾病进展、不可接受的毒性、死亡或撤回同意)以及治疗停止和随访(90天)。研究参与的总持续时间从签署知情同意书(ICF)开始,并且持续到最终方案定义的随访评估期。最长的研究参与持续时间参与取决于参与者的研究干预持续时间,大约持续时间至多2年。

[0372] 肿瘤成像和疾病评估

[0373] 病变评估方法和时间、疾病评价、疾病进展和反应标准根据实体瘤反应评价标准1.1版(RECIST 1.1)进行。RECIST 1.1用于在筛选时评估疾病负担(靶标和非靶标病变确定),并且作为肿瘤反应终点的主要衡量。研究者使用iRECIST来评估肿瘤反应和进展并且做出治疗决定。

[0374] 序列表

[0375] Kabat所定义的CDR加下划线。

[0376] 42Y073-86F08-1可变轻链氨基酸序列

[0377] SEQ ID NO:1

[0378] DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

[0379] 42Y073-86F08-1可变重链氨基酸序列

[0380] SEQ ID NO:2

[0381] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTASYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTVSS

[0382] 42Y073-86F08-1可变轻链核酸序列

[0383] SEQ ID NO:3

[0384] GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACTTTCGGCGGCGGC
ACCAAGGTGGAGATTAAG

[0385] 42Y073-86F08-1可变重链核酸序列

[0386] SEQ ID NO:4

[0387] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCTACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCCATTTTCGGCACCGCCAGCTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGCGCC
GGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0388] 42Y073-86F04-3可变轻链氨基酸序列

[0389] SEQ ID NO:5

[0390] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

- [0391] 42Y073-86F04-3可变重链氨基酸序列
- [0392] SEQ ID NO:6
- [0393] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSYNAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQTTVTVSS
- [0394] 42Y073-86F04-3可变轻链核酸序列
- [0395] SEQ ID NO:7
- [0396] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCCCTTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG
- [0397] 42Y073-86F04-3可变重链核酸序列
- [0398] SEQ ID NO:8
- [0399] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGCTACAACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCCATTATGGGCACCGCCAGGTACGCCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGCTGCTG
GGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC
- [0400] 42Y073-86F04-4可变轻链氨基酸序列
- [0401] SEQ ID NO:9
- [0402] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK
- [0403] 42Y073-86F04-4可变重链氨基酸序列
- [0404] SEQ ID NO:10
- [0405] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFESEAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRARYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQTTVTVSS
- [0406] 42Y073-86F04-4可变轻链核酸序列
- [0407] SEQ ID NO:11
- [0408] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCCCTTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG
- [0409] 42Y073-86F04-4可变重链核酸序列
- [0410] SEQ ID NO:12
- [0411] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCGAGAGCGAGGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCCATTTTCGGCAGGGCCAGGTACGCCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGCTGCTG

GGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0412] 42Y073-86F04-5可变轻链氨基酸序列

[0413] SEQ ID NO:13

[0414] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

[0415] 42Y073-86F04-5可变重链氨基酸序列

[0416] SEQ ID NO:14

[0417] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRGKYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLGESGMDVWGQGTITVTVSS

[0418] 42Y073-86F04-5可变轻链核酸序列

[0419] SEQ ID NO:15

[0420] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCCTCTAGGTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCTTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG

[0421] 42Y073-86F04-5可变重链核酸序列

[0422] SEQ ID NO:16

[0423] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCCACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCCATTTTCGGCAGGGGCAAGTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGCTGCTG
GGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0424] 42Y073-86F04-6可变轻链氨基酸序列

[0425] SEQ ID NO:17

[0426] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

[0427] 42Y073-86F04-6可变重链氨基酸序列

[0428] SEQ ID NO:18

[0429] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSGHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRARYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLGESGMDVWGQGTITVTVSS

[0430] 42Y073-86F04-6可变轻链核酸序列

[0431] SEQ ID NO:19

[0432] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCCTCTAGGTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCTTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG

[0433] 42Y073-86F04-6可变重链核酸序列

[0434] SEQ ID NO:20

[0435] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGGCCACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCATTTCGGCAGGGCCAGGTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGCTGCTG
GGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0436] 42Y073-86F04-18可变轻链氨基酸序列

[0437] SEQ ID NO:21

[0438] DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

[0439] 42Y073-86F04-18可变重链氨基酸序列

[0440] SEQ ID NO:22

[0441] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTFSSRAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWQGTTVTVSS

[0442] 42Y073-86F04-18可变轻链核酸序列

[0443] SEQ ID NO:23

[0444] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCTTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG

[0445] 42Y073-86F04-18可变重链核酸序列

[0446] SEQ ID NO:24

[0447] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCAGGGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCATTATGGGCACCGCCAGGTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGCTGCTG
GGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0448] 42Y073-86F04-33可变轻链氨基酸序列

[0449] SEQ ID NO:25

[0450] DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

[0451] 42Y073-86F04-33可变重链氨基酸序列

[0452] SEQ ID NO:26

[0453] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGILPIFGRANYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWQGTTVTVSS

[0454] 42Y073-86F04-33可变轻链核酸序列

[0455] SEQ ID NO:27

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGT
GACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCA

AGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC
TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTCCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCC
CACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

[0456] 42Y073-86F04-33可变重链核酸序列

[0457] SEQ ID NO:28

[0458] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCTACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCCTGCCATTTTCGGCAGGGCCAACTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGA ACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGCTGCTG
GGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0459] 42Y073-86F04-88可变轻链氨基酸序列

[0460] SEQ ID NO:29

[0461] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

[0462] 42Y073-86F04-88可变重链氨基酸序列

[0463] SEQ ID NO:30

[0464] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRANYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQTTVTVSS

[0465] 42Y073-86F04-88可变轻链核酸序列

[0466] SEQ ID NO:31

[0467] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCACTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG

[0468] 42Y073-86F04-88可变重链核酸序列

[0469] SEQ ID NO:32

[0470] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCAGCGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCCATTTTCGGCAGGGCCAACTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGA ACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGCTGCTG
GGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0471] 42Y073-86F08-3可变轻链氨基酸序列

[0472] SEQ ID NO:33

[0473] DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

[0474] 42Y073-86F08-3可变重链氨基酸序列

[0475] SEQ ID NO:34

[0476] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPALGTANYAQKFQGRVT

ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPM DVWGQT TVTVSS

[0477] 42Y073-86F08-3可变轻链核酸序列

[0478] SEQ ID NO:35

[0479] GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACTTTTCGGCGGCGGC
ACCAAGGTGGAGATTAAG

[0480] 42Y073-86F08-3可变重链核酸序列

[0481] SEQ ID NO:36

[0482] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCGTGAACTACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCCGCCCTGGGCACCGCCAACCTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGCGCC
GGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0483] 42Y073-86F08-4可变轻链氨基酸序列

[0484] SEQ ID NO:37

[0485] DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

[0486] 42Y073-86F08-4可变重链氨基酸序列

[0487] SEQ ID NO:38

[0488] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSEYAIHWVRQAPGQGLEWMGNIIPIFGTAGYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPM DVWGQT TVTVSS

[0489] 42Y073-86F08-4可变轻链核酸序列

[0490] SEQ ID NO:39

[0491] GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACTTTTCGGCGGCGGC
ACCAAGGTGGAGATTAAG

[0492] 42Y073-86F08-4可变重链核酸序列

[0493] SEQ ID NO:40

[0494] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGCGAGTACGCCATCACTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CAACATCATCCCCATTTTCGGCACCGCCGGCTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGCGCC
GGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0495] 42Y073-86F08-8可变轻链氨基酸序列

[0496] SEQ ID NO:41

[0497] DIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

[0498] 42Y073-86F08-8可变重链氨基酸序列

[0499] SEQ ID NO:42

[0500] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFWLYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPQLGTANYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAGYYGDKDPMVWGQTTVTVSS

[0501] 42Y073-86F08-8可变轻链核酸序列

[0502] SEQ ID NO:43

[0503] GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACTTTCGGCGGCGGC
ACCAAGGTGGAGATTAAG

[0504] 42Y073-86F08-8可变重链核酸序列

[0505] SEQ ID NO:44

[0506] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCTGGCTGTACCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCCAGCTGGGCACCGCCAACTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTGCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGCGCC
GGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0507] 42Y073-86F08-17可变轻链氨基酸序列

[0508] SEQ ID NO:45

[0509] DIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

[0510] 42Y073-86F08-17可变重链氨基酸序列

[0511] SEQ ID NO:46

[0512] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFREYAIISWVRQAPGQGLEWMGGIIPVFGTANYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAGYYGDKDPMVWGQTTVTVSS

[0513] 42Y073-86F08-17可变轻链核酸序列

[0514] SEQ ID NO:47

[0515] GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACTTTCGGCGGCGGC
ACCAAGGTGGAGATTAAG

[0516] 42Y073-86F08-17可变重链核酸序列

[0517] SEQ ID NO:48

[0518] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGGGAGTACCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG

CGGCATCATCCCCGTGTTTCGGCACCCGCAACTACGCCAGAAGTTCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGCGCC
GGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0519] 42Y073-86F08-22可变轻链氨基酸序列

[0520] SEQ ID NO:49

[0521] DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

[0522] 42Y073-86F08-22可变重链氨基酸序列

[0523] SEQ ID NO:50

[0524] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDSYAMHWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTAWYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKPMDVWGQGTTVTSS

[0525] 42Y073-86F08-22可变轻链核酸序列

[0526] SEQ ID NO:51

[0527] GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACTTTCGGCGGCGGC
ACCAAGGTGGAGATTAAG

[0528] 42Y073-86F08-22可变重链核酸序列

[0529] SEQ ID NO:52

[0530] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCTACACCTTCGACAGCTACGCCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCCATTTTCGGCACCCGCTGGTACGCCAGAAGTTCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGCGCC
GGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0531] 42Y073-86F08-47可变轻链氨基酸序列

[0532] SEQ ID NO:53

[0533] DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

[0534] 42Y073-86F08-47可变重链氨基酸序列

[0535] SEQ ID NO:54

[0536] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSQYAIHWVRQAPGQGLEWMGVIIPIFGKANYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKPMDVWGQGTTVTSS

[0537] 42Y073-86F08-47可变轻链核酸序列

[0538] SEQ ID NO:55

[0539] GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACTTTCGGCGGCGGC

ACCAAGGTGGAGATTAAG

[0540] 42Y073-86F08-47可变重链核酸序列

[0541] SEQ ID NO:56

[0542] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGCCAGTACGCCATCCACTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGTGATCATCCCCATTTTCGGCAAGGCCAACTACGCCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGCGCC
GGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0543] 42Y073-2B04-46可变轻链氨基酸序列

[0544] SEQ ID NO:57

[0545] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLDNWPIITFGGGTKVEIK

[0546] 42Y073-2B04-46可变重链氨基酸序列

[0547] SEQ ID NO:58

[0548] QVQLQQWAGLLKPSSETLSLTCAVYGGSFRRYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDGWGSTNYNPSLKRVTI
SVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGGSVDFWGSDDYDDYMDVWGKATVTVSS

[0549] 42Y073-2B04-46可变轻链核酸序列

[0550] SEQ ID NO:59

[0551] GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCAACCCTGTCCCTGAGCCCCGGCGAAAGGGCCACTCTGAGCTGC
AGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCTACCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGCCAGGCCCCCTAGGCTGCTGATCTA
CGACGCCAGCAAGAGGGCCACCGGCATTCCCGCCAGGTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTGGAGCCCAGGACTTCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGCTGGACAACCTGGCCCATCACCTTCGGGGG
GGCACCAAGGTGGAGATCAAG

[0552] 42Y073-2B04-46可变重链核酸序列

[0553] SEQ ID NO:60CAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCCGGACTGCTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAG
CCTGACCTGCGCCGTGTACGGCGGGTCCTTCAGGAGTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCCCCGCAAAGGCC
TGGAGTGGATCGGCGAGATCGACGGCTGGGGCAGCACCAACTACAACCCAGCCTCAAGAGCAGGGTGACCATCAGC
GTGGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTACTATTGCGC
CAGGGGCGGCAGCGTGGACTTCTGGAGCGGCAGCGACTACTACTACTACATGGACGTGTGGGGCAAGGGCGCCACCG
TCACCGTGAGCAGC

[0554] 42Y073-1A01-85可变轻链氨基酸序列

[0555] SEQ ID NO:61

[0556] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQLYPPRTFGGGTKVEIK

[0557] 42Y073-1A01-85可变重链氨基酸序列

[0558] SEQ ID NO:62

[0559] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYPMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGFTSYAQKFKGRVT
MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGLVTVSA

[0560] 42Y073-1A01-85可变轻链核酸序列

[0561] SEQ ID NO:63

[0562] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCAGGACTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG

[0563] 42Y073-1A01-85可变重链核酸序列

[0564] SEQ ID NO:64

[0565] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCCAGCGTGAAGGTCAGCTGCAAG
GCCTCCGGGTACACCTTCACCAGCTACCCATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGG
CATCATCAACCCAGCGGAGGCTTCACCAGCTACGCCAGAAGTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCA
GCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCAAGGGAGACC
GCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCGCC

[0566] 42Y073-1A01-97可变轻链氨基酸序列

[0567] SEQ ID NO:65

[0568] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

[0569] 42Y073-1A01-97可变重链氨基酸序列

[0570] SEQ ID NO:66

[0571] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRAAMHWVRQAPGQGLEWMGIINPAGGYTSYAQKFQGRVT
MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDWPWGQTLVTVSS

[0572] 42Y073-1A01-97可变轻链核酸序列

[0573] SEQ ID NO:67

[0574] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCAGGACTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG

[0575] 42Y073-1A01-97可变重链核酸序列

[0576] SEQ ID NO:68

[0577] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCCAGCGTGAAGGTCAGCTGCAAG
GCCTCCGGGTACACCTTCACCAGGGCCCATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGG
CATCATCAACCCCGCCGAGGCTACACCAGCTACGCCAGAAGTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCA
GCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCAAGGGAGACC
GCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCTCT

[0578] 42Y073-1A01-100可变轻链氨基酸序列

[0579] SEQ ID NO:69

[0580] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

- [0581] 42Y073-1A01-100可变重链氨基酸序列
- [0582] SEQ ID NO:70
- [0583] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYRMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGLTQYAQKFQGRVT
MTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGLVTVSS
- [0584] 42Y073-1A01-100可变轻链核酸序列
- [0585] SEQ ID NO:71
- [0586] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCAGGACTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG
- [0587] 42Y073-1A01-100可变重链核酸序列
- [0588] SEQ ID NO:72
- [0589] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTCAGCTGCAAG
GCCTCCGGGTACACCTTACCACCTACAGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGG
CATCATCAACCCAGCGGAGGCTGACCCAGTACGCCAGAAGTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCA
GCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCAAGGGAGACC
GCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCTCT
- [0590] 42Y073-1A01-103可变轻链氨基酸序列
- [0591] SEQ ID NO:73
- [0592] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK
- [0593] 42Y073-1A01-103可变重链氨基酸序列
- [0594] SEQ ID NO:74
- [0595] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYQMHWVRQAPGQGLEWMGIINPAGGWTSYAQKFQGRVT
MTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGLVTVSS
- [0596] 42Y073-1A01-103可变轻链核酸序列
- [0597] SEQ ID NO:75GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGT
GACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCA
AGCTGCTGATCTACGCCAAGCTCACTGCAGAGCGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC
TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCAG
GACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG
- [0598] 42Y073-1A01-103可变重链核酸序列
- [0599] SEQ ID NO:76
- [0600] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTCAGCTGCAAG
GCCTCCGGGTACACCTTACCACCTACCAGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGG
CATCATCAACCCCGCGGAGGCTGGACCAGCTACGCCAGAAGTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCA
GCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCAAGGGAGACC
GCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCTCT

- [0601] 42Y073-1A01-126可变轻链氨基酸序列
- [0602] SEQ ID NO:77
- [0603] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK
- [0604] 42Y073-1A01-126可变重链氨基酸序列
- [0605] SEQ ID NO:78
- [0606] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYNMHWVRQAPGQGLEWMGWINPAGGSTSYAQKFQGRVT
MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARETAYYTTKGNWFDWPWGQTLVTVSA
- [0607] 42Y073-1A01-126可变轻链核酸序列
- [0608] SEQ ID NO:79
- [0609] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCAGGACTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG
- [0610] 42Y073-1A01-126可变重链核酸序列
- [0611] SEQ ID NO:80
- [0612] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGGTACACCTTACCAGGTACAACATGCACTGGGTGAGGCAGCCCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGG
CTGGATCAACCCCGCCGGAGGCAGCACCAGCTACGCCAGAAGTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCA
GCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCAAGGGAGACC
GCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCC
- [0613] 42Y073-1A01-191可变轻链氨基酸序列
- [0614] SEQ ID NO:81
- [0615] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK
- [0616] 42Y073-1A01-191可变重链氨基酸序列
- [0617] SEQ ID NO:82
- [0618] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYNMHWVRQAPGQGLEWMGIINPQGGSTSYAQKFQGRVT
MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARETAYYTTKGNWFDWPWGQTLVTVSA
- [0619] 42Y073-1A01-191可变轻链核酸序列
- [0620] SEQ ID NO:83
- [0621] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCAGGACTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG
- [0622] 42Y073-1A01-191可变重链核酸序列
- [0623] SEQ ID NO:84

[0624] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGGTACACCTTACCAAGTACAGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGCGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGG
CATCATCAACCCCGAGGGAGGCAGCACCAGCTACGCCAGAAGTTCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCA
GCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCAAGGGAGACC
GCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCC

[0625] 42Y073-86F08-66可变轻链氨基酸序列

[0626] SEQ ID NO:85

[0627] DIQLTQSPSSLSASVDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

[0628] 42Y073-86F08-66可变重链氨基酸序列

[0629] SEQ ID NO:86

[0630] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFVEYAIISWVRQAPGQGLEWMGGIIPAFGTAQYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMQVWGQGTITVTVSS

[0631] 42Y073-86F08-66可变轻链核酸序列

[0632] SEQ ID NO:87

[0633] GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC

[0634] TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTCCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCAC
ACCATCACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

[0635] 42Y073-86F08-66可变重链核酸序列

[0636] SEQ ID NO:88

[0637] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
G

[0638] CCTCCGGCGGGACCTTCGTGGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGT
G

[0639] GATGGGCGGCATCATCCCCGCTTCGGCACCGCCAGTACGCCAGAAGTTCAGGGAAGGGTCACCAT
C

[0640] ACCGCCGACGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAATCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTG
T

[0641] ACTATTGCGCCAGGGGAGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACC
AC CGTGACTGTGAGCAGC

[0642] 42Y073-86F08-16可变轻链氨基酸序列

[0643] SEQ ID NO:89

[0644] DIQLTQSPSSLSASVDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

[0645] 42Y073-86F08-16可变重链氨基酸序列

[0646] SEQ ID NO:90

[0647] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFNEYAISWVRQAPGQGLEWMGGIVPVFGTAKYAQKFQGRVT

ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPM~~VDVWGQ~~TTVTVSS

[0648] 42Y073-86F08-16可变轻链核酸序列

[0649] SEQ ID NO:91

[0650] GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACTTTTCGGCGGCGGC
ACCAAGGTGGAGATTAAG

[0651] 42Y073-86F08-16可变重链核酸序列

[0652] SEQ ID NO:92

[0653] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAACGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCGTGGCCGTGTTCCGCACCCCAAGTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGA~~ACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGCGCC~~
GGTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0654] 42Y073-86F04-23可变轻链氨基酸序列

[0655] SEQ ID NO:93

[0656] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

[0657] 42Y073-86F04-23可变重链氨基酸序列

[0658] SEQ ID NO:94

[0659] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSGYPISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQTTTVTVSS

[0660] 42Y073-86F04-23可变轻链核酸序列

[0661] SEQ ID NO:95

[0662] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCTTTTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATTAAG

[0663] 42Y073-86F04-23可变重链核酸序列

[0664] SEQ ID NO:96

[0665] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGCGGCTACCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCATTATGGGCACCGCCAGGTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGA~~ACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGCTGCTG~~
GGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0666] CDRL1氨基酸序列1

[0667] SEQ ID NO:97

[0668] RASQSISSYLN
[0669] CDRL1氨基酸序列2
[0670] SEQ ID NO:98
[0671] RASQSVSSYLA
[0672] CDRL2氨基酸序列1
[0673] SEQ ID NO:99
[0674] AASSLQS
[0675] CDRL2氨基酸序列2
[0676] SEQ ID NO:100
[0677] DASKRAT
[0678] CDRL3氨基酸序列1
[0679] SEQ ID NO:101
[0680] QQVLHTIT
[0681] CDRL3氨基酸序列2
[0682] SEQ ID NO:102
[0683] QQPYPSPPT
[0684] CDRL3氨基酸序列3
[0685] SEQ ID NO:103
[0686] QLDNWPIT
[0687] CDRL3氨基酸序列4
[0688] SEQ ID NO:104
[0689] QQSLYPPT
[0690] CDRH1氨基酸序列1
[0691] SEQ ID NO:105
[0692] SYAIS
[0693] CDRH1氨基酸序列2
[0694] SEQ ID NO:106
[0695] YNAIS
[0696] CDRH1氨基酸序列3
[0697] SEQ ID NO:107
[0698] SEAIS
[0699] CDRH1氨基酸序列4
[0700] SEQ ID NO:108
[0701] SHAIS
[0702] CDRH1氨基酸序列5
[0703] SEQ ID NO:109
[0704] GH AIS
[0705] CDRH1氨基酸序列6
[0706] SEQ ID NO:110

- [0707] SRAIS
- [0708] CDRH1氨基酸序列7
- [0709] SEQ ID NO:111
- [0710] SSAIS
- [0711] CDRH1氨基酸序列8
- [0712] SEQ ID NO:112
- [0713] NYAIS
- [0714] CDRH1氨基酸序列9
- [0715] SEQ ID NO:113
- [0716] EYAIH
- [0717] CDRH1氨基酸序列10
- [0718] SEQ ID NO:114
- [0719] LYAIS
- [0720] CDRH1氨基酸序列11
- [0721] SEQ ID NO:115
- [0722] EYAIS
- [0723] CDRH1氨基酸序列12
- [0724] SEQ ID NO:116
- [0725] SYAMH
- [0726] CDRH1氨基酸序列13
- [0727] SEQ ID NO:117
- [0728] QYAIH
- [0729] CDRH1氨基酸序列14
- [0730] SEQ ID NO:118
- [0731] RYYWS
- [0732] CDRH1氨基酸序列15
- [0733] SEQ ID NO:119
- [0734] SYPMH
- [0735] CDRH1氨基酸序列16
- [0736] SEQ ID NO:120
- [0737] RAAMH
- [0738] CDRH1氨基酸序列17
- [0739] SEQ ID NO:121
- [0740] TYRMH
- [0741] CDRH1氨基酸序列18
- [0742] SEQ ID NO:122
- [0743] AYQMH
- [0744] CDRH1氨基酸序列19
- [0745] SEQ ID NO:123

- [0746] RYNMH
- [0747] CDRH1氨基酸序列20
- [0748] SEQ ID NO:124
- [0749] KYRMH
- [0750] CDRH1氨基酸序列21
- [0751] SEQ ID NO:125
- [0752] GYPIS
- [0753] CDRH2氨基酸序列1
- [0754] SEQ ID NO:126
- [0755] GIIPIFGTASYAQKFQG
- [0756] CDRH2氨基酸序列2
- [0757] SEQ ID NO:127
- [0758] GIIPIMGTARYAQKFQG
- [0759] CDRH2氨基酸序列3
- [0760] SEQ ID NO:128
- [0761] GIIPIFGRARYAQKFQG
- [0762] CDRH2氨基酸序列4
- [0763] SEQ ID NO:129
- [0764] GIIPIFGRGKYAQKFQG
- [0765] CDRH2氨基酸序列5
- [0766] SEQ ID NO:130
- [0767] GILPIFGRANYAQKFQG
- [0768] CDRH2氨基酸序列6
- [0769] SEQ ID NO:131
- [0770] GIIPIFGRANYAQKFQG
- [0771] CDRH2氨基酸序列7
- [0772] SEQ ID NO:132
- [0773] GIIPALGTANYAQKFQG
- [0774] CDRH2氨基酸序列8
- [0775] SEQ ID NO:133
- [0776] NIIPIFGTAGY AQKFQG
- [0777] CDRH2氨基酸序列9
- [0778] SEQ ID NO:134
- [0779] GIIPQLGTANYAQKFQG
- [0780] CDRH2氨基酸序列10
- [0781] SEQ ID NO:135
- [0782] GIIPVFGTANYAQKFQG
- [0783] CDRH2氨基酸序列11
- [0784] SEQ ID NO:136

[0785] GIIPIFGTAWYAQKFQG
[0786] CDRH2氨基酸序列12
[0787] SEQ ID NO:137
[0788] VIIPIFGKANYAQKFQG
[0789] CDRH2氨基酸序列13
[0790] SEQ ID NO:138
[0791] EIDGWGSTNYNPSLKS
[0792] CDRH2氨基酸序列14
[0793] SEQ ID NO:139
[0794] IINPSGGFTSYAQKFQG
[0795] CDRH2氨基酸序列15
[0796] SEQ ID NO:140
[0797] IINPAGGYTSYAQKFQG
[0798] CDRH2氨基酸序列16
[0799] SEQ ID NO:141
[0800] IINPSGGLTQYAQKFQG
[0801] CDRH2氨基酸序列17
[0802] SEQ ID NO:142
[0803] IINPAGGWTSYAQKFQG
[0804] CDRH2氨基酸序列18
[0805] SEQ ID NO:143
[0806] WINPAGGSTSYAQKFQG
[0807] CDRH2氨基酸序列19
[0808] SEQ ID NO:144
[0809] IINPQGGSTSYAQKFQG
[0810] CDRH2氨基酸序列20
[0811] SEQ ID NO:145
[0812] GIIPAFGTAQYAQKFQG
[0813] CDRH2氨基酸序列21
[0814] SEQ ID NO:146
[0815] GIVPVFGTAKYAQKFQG
[0816] CDRH3氨基酸序列1
[0817] SEQ ID NO:147
[0818] GAGYYGDKDPM DV
[0819] CDRH3氨基酸序列2
[0820] SEQ ID NO:148
[0821] LLGESGMDV
[0822] CDRH3氨基酸序列3
[0823] SEQ ID NO:149

- [0824] GGSVDFWSGSDYYYYMDV
- [0825] CDRH3氨基酸序列4
- [0826] SEQ ID NO:150
- [0827] ETAYYTTKGNWFDP
- [0828] PD-1拮抗剂CDRH1
- [0829] SEQ ID NO:151
- [0830] SYDMS
- [0831] PD-1拮抗剂CDRH2
- [0832] SEQ ID NO:152
- [0833] TISGGGSYTTYQDSVKG
- [0834] PD-1拮抗剂CDRH3
- [0835] SEQ ID NO:153
- [0836] PYYAMDY
- [0837] PD-1拮抗剂CDRL1
- [0838] SEQ ID NO:154
- [0839] KASQDVGTAVA
- [0840] PD-1拮抗剂CDRL2
- [0841] SEQ ID NO:155
- [0842] WASTLHT
- [0843] PD-1拮抗剂CDRH3
- [0844] SEQ ID NO:156
- [0845] QHYSSYPWT
- [0846] PD-1拮抗剂替代CDRL3
- [0847] SEQ ID NO:157
- [0848] QHYNSYPWT
- [0849] PD-1拮抗剂重链可变区
- [0850] SEQ ID NO:158
- [0851] EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGRFT
ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTTVTVSS
- [0852] PD-1拮抗剂轻链可变区
- [0853] SEQ ID NO:159
- [0854] DIQLTQSPSFLSAYVGDRTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIK
- [0855] PD-1拮抗剂单克隆抗体重链
- [0856] SEQ ID NO:160
- [0857] EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGRFT
ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP
PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS

VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK

[0858] PD-1拮抗剂单克隆抗体轻链

[0859] SEQ ID NO:161

[0860] DIQLTQSPSFLSAYVGDRTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0861] 具有N380D修饰的PD-1拮抗剂重链序列

[0862] SEQ NO:162

[0863] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGRFT
ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP
PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESDQGPENNYKTTTPVLDSGDFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK

[0864] 具有N385D修饰的PD-1拮抗剂轻链序列

[0865] SEQ NO:163

[0866] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGRFT
ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP
PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK

[0867] 具有N380D和N385D修饰的PD-1拮抗剂重链序列

[0868] SEQ NO:164

[0869] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGRFT
ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP
PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESDQGPENNYKTTTPVLDSGDFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK

[0870] 42Y073-86F08-66全长重链氨基酸序列

[0871] SEQ ID NO:165

[0872] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFVEYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPAFGTAQY

[0873] AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTITVTV

[0874] SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ

[0875] SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPELL

[0876] GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

[0877] YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSR

- [0878] DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
- [0879] RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0880] 42Y073-86F08-66全长轻链氨基酸序列
- [0881] SEQ ID NO:166
- [0882] DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
- [0883] RFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
- [0884] DEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTL
- [0885] SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [0886] 42Y073-86F08-66全长重链DNA序列
- [0887] SEQ ID NO:167
- [0888] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCGTGGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCCGCTTCGGCACCGCCAGTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGAGCC
GGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGCGCCAGCACCAA
GGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGA
AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCC
GTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTA
CATCTGTAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCC
ACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCTCCCAAGCCTAAGGAC
ACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACC
GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAG
GCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACC
- [0889] ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTG
ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
CGGCCAGCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGC
TGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC
TACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG
- [0890] 42Y073-86F08-66全长轻链DNA序列
- [0891] SEQ ID NO:168
- [0892] GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGACCGACTTACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACTTTCGGCGGCGGC
ACCAAGGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAG
CGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATG
CCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC
CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCC

CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGCGAGTGC

[0893] 42Y073-86F08-16全长轻链氨基酸序列

[0894] SEQ ID NO:169

[0895] DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0896] 42Y073-86F08-16全长重链氨基酸序列

[0897] SEQ ID NO:170

[0898] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGTFNEYAISWVRQAPGQGLEWMGGIVPVFGTAKYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYGDKPMDVWGQTTTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPDLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0899] 42Y073-86F08-16全长轻链DNA序列

[0900] SEQ ID NO:171

[0901] GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACTTTCGGCGGCGGC
ACCAAGGTGGAGATTAAG

[0902] CGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCC
AGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAG
CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGA
GCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAG
AGCTTCAACCGGGCGAGTGC

[0903] 42Y073-86F08-16全长重链DNA序列

[0904] SEQ ID NO:172

[0905] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAACGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCGTGCCCGTGTTCGGCACCGCCAAGTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTACCATCACCGCCGACGAGA
GCACCAGCACCGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGGCGCC
GGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

[0906] GCCAGACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGG
CGTGACACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTACCCTGCCAGCAGCA
GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCC
AAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGTT
CCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACG

AGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA
GTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGC
CCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGC
TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGT
GCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGT
TCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

[0907] 42Y073-86F04-23全长轻链氨基酸序列

[0908] SEQ ID NO:173

[0909] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0910] 42Y073-86F04-23全长重链氨基酸序列

[0911] SEQ ID NO:174

[0912] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSGYPISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARYAQKFQGRVT
ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLGESGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDK
THTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0913] 42Y073-86F04-23全长轻链DNA序列

[0914] SEQ ID NO:175

[0915] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCCTGACCA
TC

[0916] AGCAGCCTCCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCACTTTC
GGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCAGCGTGTTCATCTCCCCCCCAGCGATGAGCA
GCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGG
TGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG
AGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCT
GTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

[0917] 42Y073-86F04-23全长重链DNA序列

[0918] SEQ ID NO:176

[0919] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCCTCCGGCGGGACCTTCAGCGGCTACCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGGCATCATCCCCATTATGGGCACCGCCAGGTACGCCAGAAGTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGA
GC

[0920] ACCAGCACCGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGG

CTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCC
 CAGCGTGTCCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACT
 ACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTG
 CAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTG
 TAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCT
 GCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTG
 ATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTG
 GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGG
 TGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG
 CCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAG
 CAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGG
 AGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTC
 CTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGC
 CCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

[0921] 实施例中使用的CD155-fc氨基酸序列(粗体序列是成熟CD155 ECD(细胞外结构域),没有前导序列,其余的是人IgG1 Fc区)

[0922] SEQ ID NO:177

WPPPGTGDVVVQAPTQVPGFLGDSVTLPCYLQVPNMEVTHVSQLTWA
RHGESGSMVAFHQQTQGPSYSESKRLEFVAARLGAELRNASLRMFGLR
VEDEGNYTCLFVTFPQGSRSVDIWLRLVLAKPQNTAEVQKVQLTGEPVP
MARCVSTGGRPPAQITWHS DLGGMPNTSQVPGFLSGTVTVTSLWILVP
SSQVDGKNVTCKVEHESFEKPQLLTVNLTVYYPPEVSISGYDNNWYLG
QNEATLTC DARSNPEPTGYNWSTTMG PLPPFAVAQGAQLLIRPVDKPIN
TTLICNVTNALGARQAELTVQVKEGPPSEHSGISRNSGENLYFQGDPKS
 CDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
 EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
 FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0923]

[0924] CD155氨基酸序列(天然前导序列加下划线,跨膜和细胞质部分以粗体表示)

[0925] SEQ ID NO:178

MARAMAAAWPLLLVALLVLS**WPPPGTGDVVVQAPTQVPGFLGDSVTLPC**
YLQVPNMEVTHVSQLTWARHGESGSMVAFHQQTQGPSYSESKRLEFVAARL
GAELRNASLRMFGLRVEDEGNYTCLFVTFPQGSRSVDIWLRLVLAKPQNTA
EVQKVQLTGEPVPMARCVSTGGRPPAQITWHS DLGGMPNTSQVPGFLSGT

[0926]

VTVTSLWILVPSSQVDGKNVTCKVEHESFEKPQLLTVNLTVYYPPPEVSISGY
 DNNWYLGQNEATLTCDARSNPEPTGYNWSTTMGPLPPFAVAQGAQLLIRP
 [0927] VDKPINTTLICNVTNALGARQAELTVQVKEGPPSEHSGISRNAIIFLVLGIL
VFLILLGIGIYFYWSKCSREVLWHCHLCPSTEHASASANGHVSYSAVS
RENSSSQDPQTEGTR

[0928] 人IgG1 Fc区氨基酸序列

[0929] SEQ ID NO:179

[0930] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
 VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
 GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0931] 人IgG1 Fc区核酸序列

[0932] SEQ ID NO:180

[0933] GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGCGGCACAGCC
 GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGG
 CGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTACCCTGCCAGCAGCA
 GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCC
 AAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTT
 CCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACG
 AGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
 CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA
 GTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGC
 CCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGC
 TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGT
 GCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGT
 TCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 葛兰素史密斯克莱知识产权发展有限公司
- [0003] <120> 抗原结合蛋白
- [0004] <130> PU66651
- [0005] <150> US 63/057508
- [0006] <151> 2020-07-28
- [0007] <150> US 62/906876
- [0008] <151> 2019-09-27
- [0009] <160> 180
- [0010] <170> PatentIn version 3.5
- [0011] <210> 1
- [0012] <211> 106
- [0013] <212> PRT
- [0014] <213> 人工
- [0015] <220>
- [0016] <223> 42Y073-86F08-1可变轻链氨基酸序列
- [0017] <400> 1
- [0018] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [0019] 1 5 10 15
- [0020] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
- [0021] 20 25 30
- [0022] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
- [0023] 35 40 45
- [0024] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
- [0025] 50 55 60
- [0026] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
- [0027] 65 70 75 80
- [0028] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
- [0029] 85 90 95
- [0030] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
- [0031] 100 105
- [0032] <210> 2
- [0033] <211> 122
- [0034] <212> PRT
- [0035] <213> 人工
- [0036] <220>
- [0037] <223> 42Y073-86F08-1可变重链氨基酸序列
- [0038] <400> 2
- [0039] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
- [0040] 1 5 10 15
- [0041] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

[0042]	20	25	30
[0043]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[0044]	35	40	45
[0045]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe		
[0046]	50	55	60
[0047]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[0048]	65	70	75
[0049]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0050]	85	90	95
[0051]	Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp		
[0052]	100	105	110
[0053]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[0054]	115	120	
[0055]	<210> 3		
[0056]	<211> 318		
[0057]	<212> DNA		
[0058]	<213> 人工		
[0059]	<220>		
[0060]	<223> 42Y073-86F08-1可变轻链核酸序列		
[0061]	<400> 3		
[0062]	gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60		
[0063]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120		
[0064]	ggcaaggccc ccaagtgtct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180		
[0065]	aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240		
[0066]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcgggcggc 300		
[0067]	accaaggtgg agattaag 318		
[0068]	<210> 4		
[0069]	<211> 366		
[0070]	<212> DNA		
[0071]	<213> 人工		
[0072]	<220>		
[0073]	<223> 42Y073-86F08-1可变重链核酸序列		
[0074]	<400> 4		
[0075]	caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60		
[0076]	agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc agctacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120		
[0077]	cccggacagg gcctggagtg gatggcgggc atcatcccca ttttcggcac cgccagctac 180		
[0078]	gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgac agagcaccag caccgcctac 240		
[0079]	atggaactca gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcgcc 300		
[0080]	ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360		
[0081]	agcagc 366		
[0082]	<210> 5		
[0083]	<211> 107		

[0084] <212> PRT
 [0085] <213> 人工
 [0086] <220>
 [0087] <223> 42Y073-86F04-3可变轻链氨基酸序列
 [0088] <400> 5
 [0089] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0090] 1 5 10 15
 [0091] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0092] 20 25 30
 [0093] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0094] 35 40 45
 [0095] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0096] 50 55 60
 [0097] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0098] 65 70 75 80
 [0099] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Tyr Phe Ser Pro Pro
 [0100] 85 90 95
 [0101] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0102] 100 105
 [0103] <210> 6
 [0104] <211> 118
 [0105] <212> PRT
 [0106] <213> 人工
 [0107] <220>
 [0108] <223> 42Y073-86F04-3可变重链氨基酸序列
 [0109] <400> 6
 [0110] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0111] 1 5 10 15
 [0112] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Tyr Asn
 [0113] 20 25 30
 [0114] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0115] 35 40 45
 [0116] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Met Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0117] 50 55 60
 [0118] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0119] 65 70 75 80
 [0120] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0121] 85 90 95
 [0122] Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 [0123] 100 105 110
 [0124] Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0125] 115

[0126] <210> 7
 [0127] <211> 321
 [0128] <212> DNA
 [0129] <213> 人工
 [0130] <220>
 [0131] <223> 42Y073-86F04-3可变轻链核酸序列
 [0132] <400> 7
 [0133] gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
 [0134] atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
 [0135] ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
 [0136] aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240
 [0137] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc 300
 [0138] ggcaccaagg tggagattaa g 321
 [0139] <210> 8
 [0140] <211> 354
 [0141] <212> DNA
 [0142] <213> 人工
 [0143] <220>
 [0144] <223> 42Y073-86F04-3可变重链核酸序列
 [0145] <400> 8
 [0146] caggtgcagc tggcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
 [0147] agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc tacaacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120
 [0148] cccggacagg gcctggagtg gatggcggc atcatccca ttatgggcac cgccaggtag 180
 [0149] gccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccagc agagcaccag caccgcctac 240
 [0150] atggaactca gcagctgag gagcaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300
 [0151] ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354
 [0152] <210> 9
 [0153] <211> 107
 [0154] <212> PRT
 [0155] <213> 人工
 [0156] <220>
 [0157] <223> 42Y073-86F04-4可变轻链氨基酸序列
 [0158] <400> 9
 [0159] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0160] 1 5 10 15
 [0161] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0162] 20 25 30
 [0163] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0164] 35 40 45
 [0165] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0166] 50 55 60
 [0167] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0168]	65	70	75	80
[0169]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Tyr Phe Ser Pro Pro			
[0170]		85	90	95
[0171]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[0172]		100	105	
[0173]	<210> 10			
[0174]	<211> 118			
[0175]	<212> PRT			
[0176]	<213> 人工			
[0177]	<220>			
[0178]	<223> 42Y073-86F04-4可变重链氨基酸序列			
[0179]	<400> 10			
[0180]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[0181]	1	5	10	15
[0182]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Glu Ser Glu			
[0183]		20	25	30
[0184]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[0185]		35	40	45
[0186]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe			
[0187]		50	55	60
[0188]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[0189]	65	70	75	80
[0190]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0191]		85	90	95
[0192]	Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr			
[0193]		100	105	110
[0194]	Thr Val Thr Val Ser Ser			
[0195]		115		
[0196]	<210> 11			
[0197]	<211> 321			
[0198]	<212> DNA			
[0199]	<213> 人工			
[0200]	<220>			
[0201]	<223> 42Y073-86F04-4可变轻链核酸序列			
[0202]	<400> 11			
[0203]	gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60			
[0204]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120			
[0205]	ggcaagggccc ccaagetgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgcctct 180			
[0206]	aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240			
[0207]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc 300			
[0208]	ggcaccaagg tggagattaa g 321			
[0209]	<210> 12			

[0210] <211> 354
 [0211] <212> DNA
 [0212] <213> 人工
 [0213] <220>
 [0214] <223> 42Y073-86F04-4可变重链核酸序列
 [0215] <400> 12
 [0216] caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
 [0217] agctgcaagg cctccggcgg gaccttcgag agcgaggcca tcagctgggt gaggcaggct 120
 [0218] cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca ttttcggcag ggccaggtac 180
 [0219] gcccaagaat tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
 [0220] atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300
 [0221] ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354
 [0222] <210> 13
 [0223] <211> 107
 [0224] <212> PRT
 [0225] <213> 人工
 [0226] <220>
 [0227] <223> 42Y073-86F04-5可变轻链氨基酸序列
 [0228] <400> 13
 [0229] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0230] 1 5 10 15
 [0231] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0232] 20 25 30
 [0233] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0234] 35 40 45
 [0235] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0236] 50 55 60
 [0237] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0238] 65 70 75 80
 [0239] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Tyr Phe Ser Pro Pro
 [0240] 85 90 95
 [0241] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0242] 100 105
 [0243] <210> 14
 [0244] <211> 118
 [0245] <212> PRT
 [0246] <213> 人工
 [0247] <220>
 [0248] <223> 42Y073-86F04-5可变重链氨基酸序列
 [0249] <400> 14
 [0250] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0251] 1 5 10 15

[0252]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser His
[0253]	20 25 30
[0254]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0255]	35 40 45
[0256]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Gly Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
[0257]	50 55 60
[0258]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0259]	65 70 75 80
[0260]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0261]	85 90 95
[0262]	Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
[0263]	100 105 110
[0264]	Thr Val Thr Val Ser Ser
[0265]	115
[0266]	<210> 15
[0267]	<211> 321
[0268]	<212> DNA
[0269]	<213> 人工
[0270]	<220>
[0271]	<223> 42Y073-86F04-5可变轻链核酸序列
[0272]	<400> 15
[0273]	gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
[0274]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
[0275]	ggcaagggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
[0276]	aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240
[0277]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcgge 300
[0278]	ggcaccaagg tggagattaa g 321
[0279]	<210> 16
[0280]	<211> 354
[0281]	<212> DNA
[0282]	<213> 人工
[0283]	<220>
[0284]	<223> 42Y073-86F04-5可变重链核酸序列
[0285]	<400> 16
[0286]	caggtgcagc tggcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
[0287]	agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc agccacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120
[0288]	cccggacagg gcctggagtg gatggcgccg atcatcccca ttttcggcag gggcaagtac 180
[0289]	gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
[0290]	atggaactca gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300
[0291]	ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354
[0292]	<210> 17
[0293]	<211> 107

[0294] <212> PRT
 [0295] <213> 人工
 [0296] <220>
 [0297] <223> 42Y073-86F04-6可变轻链氨基酸序列
 [0298] <400> 17
 [0299] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0300] 1 5 10 15
 [0301] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0302] 20 25 30
 [0303] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0304] 35 40 45
 [0305] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0306] 50 55 60
 [0307] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0308] 65 70 75 80
 [0309] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Tyr Phe Ser Pro Pro
 [0310] 85 90 95
 [0311] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0312] 100 105
 [0313] <210> 18
 [0314] <211> 118
 [0315] <212> PRT
 [0316] <213> 人工
 [0317] <220>
 [0318] <223> 42Y073-86F04-6可变重链氨基酸序列
 [0319] <400> 18
 [0320] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0321] 1 5 10 15
 [0322] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gly His
 [0323] 20 25 30
 [0324] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0325] 35 40 45
 [0326] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0327] 50 55 60
 [0328] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0329] 65 70 75 80
 [0330] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0331] 85 90 95
 [0332] Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 [0333] 100 105 110
 [0334] Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0335] 115

- [0336] <210> 19
- [0337] <211> 321
- [0338] <212> DNA
- [0339] <213> 人工
- [0340] <220>
- [0341] <223> 42Y073-86F04-6可变轻链核酸序列
- [0342] <400> 19
- [0343] gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
- [0344] atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
- [0345] ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
- [0346] aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagecc 240
- [0347] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcgggcgc 300
- [0348] ggcaccaagg tggagattaa g 321
- [0349] <210> 20
- [0350] <211> 354
- [0351] <212> DNA
- [0352] <213> 人工
- [0353] <220>
- [0354] <223> 42Y073-86F04-6可变重链核酸序列
- [0355] <400> 20
- [0356] caggtgcagc tggcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
- [0357] agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc ggccacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120
- [0358] cccggacagg gcctggagtg gatggcggcg atcatcccca ttttcggcag ggccaggtag 180
- [0359] gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
- [0360] atggaactca gcagcctgag gagcagggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300
- [0361] ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354
- [0362] <210> 21
- [0363] <211> 107
- [0364] <212> PRT
- [0365] <213> 人工
- [0366] <220>
- [0367] <223> 42Y073-86F04-18可变轻链氨基酸序列
- [0368] <400> 21
- [0369] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [0370] 1 5 10 15
- [0371] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
- [0372] 20 25 30
- [0373] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
- [0374] 35 40 45
- [0375] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
- [0376] 50 55 60
- [0377] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0378]	65	70	75	80
[0379]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Tyr Phe Ser Pro Pro			
[0380]		85	90	95
[0381]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[0382]		100	105	
[0383]	<210> 22			
[0384]	<211> 118			
[0385]	<212> PRT			
[0386]	<213> 人工			
[0387]	<220>			
[0388]	<223> 42Y073-86F04-18可变重链氨基酸序列			
[0389]	<400> 22			
[0390]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[0391]	1	5	10	15
[0392]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Arg			
[0393]		20	25	30
[0394]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[0395]		35	40	45
[0396]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Met Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe			
[0397]		50	55	60
[0398]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[0399]	65	70	75	80
[0400]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0401]		85	90	95
[0402]	Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr			
[0403]		100	105	110
[0404]	Thr Val Thr Val Ser Ser			
[0405]		115		
[0406]	<210> 23			
[0407]	<211> 321			
[0408]	<212> DNA			
[0409]	<213> 人工			
[0410]	<220>			
[0411]	<223> 42Y073-86F04-18可变轻链核酸序列			
[0412]	<400> 23			
[0413]	gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60			
[0414]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120			
[0415]	ggcaaggccc ccaagetgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgcctct 180			
[0416]	aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240			
[0417]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc 300			
[0418]	ggcaccaagg tggagattaa g 321			
[0419]	<210> 24			

- [0420] <211> 354
 [0421] <212> DNA
 [0422] <213> 人工
 [0423] <220>
 [0424] <223> 42Y073-86F04-18可变重链核酸序列
 [0425] <400> 24
 [0426] caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
 [0427] agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc agcagggcca tcagctgggt gaggcagct 120
 [0428] cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca ttatgggcac cgccaggtac 180
 [0429] gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
 [0430] atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300
 [0431] ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354
 [0432] <210> 25
 [0433] <211> 107
 [0434] <212> PRT
 [0435] <213> 人工
 [0436] <220>
 [0437] <223> 42Y073-86F04-33可变轻链氨基酸序列
 [0438] <400> 25
 [0439] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0440] 1 5 10 15
 [0441] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0442] 20 25 30
 [0443] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0444] 35 40 45
 [0445] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0446] 50 55 60
 [0447] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0448] 65 70 75 80
 [0449] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Tyr Phe Ser Pro Pro
 [0450] 85 90 95
 [0451] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0452] 100 105
 [0453] <210> 26
 [0454] <211> 118
 [0455] <212> PRT
 [0456] <213> 人工
 [0457] <220>
 [0458] <223> 42Y073-86F04-33可变重链氨基酸序列
 [0459] <400> 26
 [0460] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0461] 1 5 10 15

[0462] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 [0463] 20 25 30
 [0464] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0465] 35 40 45
 [0466] Gly Gly Ile Leu Pro Ile Phe Gly Arg Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0467] 50 55 60
 [0468] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0469] 65 70 75 80
 [0470] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0471] 85 90 95
 [0472] Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 [0473] 100 105 110
 [0474] Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0475] 115
 [0476] <210> 27
 [0477] <211> 321
 [0478] <212> DNA
 [0479] <213> 人工
 [0480] <220>
 [0481] <223> 42Y073-86F04-33可变轻链核酸序列
 [0482] <400> 27
 [0483] gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
 [0484] atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
 [0485] ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgcacctt 180
 [0486] aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240
 [0487] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc 300
 [0488] ggcaccaagg tggagattaa g 321
 [0489] <210> 28
 [0490] <211> 354
 [0491] <212> DNA
 [0492] <213> 人工
 [0493] <220>
 [0494] <223> 42Y073-86F04-33可变重链核酸序列
 [0495] <400> 28
 [0496] cagggtgcagc tgggtcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
 [0497] agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc agctacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120
 [0498] cccggacagg gcctggagtg gatggcgccg atcctgcca ttttcggcag ggccaactac 180
 [0499] gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
 [0500] atggaactca gcagcctgag gagcaggagc accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300
 [0501] ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354
 [0502] <210> 29
 [0503] <211> 107

[0504] <212> PRT
 [0505] <213> 人工
 [0506] <220>
 [0507] <223> 42Y073-86F04-88可变轻链氨基酸序列
 [0508] <400> 29
 [0509] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0510] 1 5 10 15
 [0511] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0512] 20 25 30
 [0513] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0514] 35 40 45
 [0515] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0516] 50 55 60
 [0517] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0518] 65 70 75 80
 [0519] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Tyr Phe Ser Pro Pro
 [0520] 85 90 95
 [0521] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0522] 100 105
 [0523] <210> 30
 [0524] <211> 118
 [0525] <212> PRT
 [0526] <213> 人工
 [0527] <220>
 [0528] <223> 42Y073-86F04-88可变重链氨基酸序列
 [0529] <400> 30
 [0530] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0531] 1 5 10 15
 [0532] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser
 [0533] 20 25 30
 [0534] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0535] 35 40 45
 [0536] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0537] 50 55 60
 [0538] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0539] 65 70 75 80
 [0540] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0541] 85 90 95
 [0542] Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 [0543] 100 105 110
 [0544] Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0545] 115

- [0546] <210> 31
- [0547] <211> 321
- [0548] <212> DNA
- [0549] <213> 人工
- [0550] <220>
- [0551] <223> 42Y073-86F04-88可变轻链核酸序列
- [0552] <400> 31
- [0553] gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
- [0554] atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
- [0555] ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
- [0556] aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagecc 240
- [0557] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcgggcgc 300
- [0558] ggcaccaagg tggagattaa g 321
- [0559] <210> 32
- [0560] <211> 354
- [0561] <212> DNA
- [0562] <213> 人工
- [0563] <220>
- [0564] <223> 42Y073-86F04-88可变重链核酸序列
- [0565] <400> 32
- [0566] caggtgcagc tggcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
- [0567] agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc agcagcgcca tcagctgggt gaggcaggct 120
- [0568] cccggacagg gcctggagtg gatggcggcg atcatcccca ttttcggcag ggccaactac 180
- [0569] gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
- [0570] atggaactca gcagcctgag gacgaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300
- [0571] ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354
- [0572] <210> 33
- [0573] <211> 106
- [0574] <212> PRT
- [0575] <213> 人工
- [0576] <220>
- [0577] <223> 42Y073-86F08-3可变轻链氨基酸序列
- [0578] <400> 33
- [0579] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [0580] 1 5 10 15
- [0581] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
- [0582] 20 25 30
- [0583] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
- [0584] 35 40 45
- [0585] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
- [0586] 50 55 60
- [0587] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0588]	65	70	75	80
[0589]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr			
[0590]		85	90	95
[0591]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[0592]		100	105	
[0593]	<210> 34			
[0594]	<211> 122			
[0595]	<212> PRT			
[0596]	<213> 人工			
[0597]	<220>			
[0598]	<223> 42Y073-86F08-3可变重链氨基酸序列			
[0599]	<400> 34			
[0600]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[0601]	1	5	10	15
[0602]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Asn Tyr			
[0603]		20	25	30
[0604]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[0605]		35	40	45
[0606]	Gly Gly Ile Ile Pro Ala Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[0607]		50	55	60
[0608]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[0609]	65	70	75	80
[0610]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0611]		85	90	95
[0612]	Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp			
[0613]		100	105	110
[0614]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[0615]		115	120	
[0616]	<210> 35			
[0617]	<211> 318			
[0618]	<212> DNA			
[0619]	<213> 人工			
[0620]	<220>			
[0621]	<223> 42Y073-86F08-3可变轻链核酸序列			
[0622]	<400> 35			
[0623]	gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60			
[0624]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120			
[0625]	ggcaagggccc ccaagetgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgcctct 180			
[0626]	aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240			
[0627]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300			
[0628]	accaaggtgg agattaag 318			
[0629]	<210> 36			

- [0630] <211> 366
- [0631] <212> DNA
- [0632] <213> 人工
- [0633] <220>
- [0634] <223> 42Y073-86F08-3可变重链核酸序列
- [0635] <400> 36
- [0636] caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
- [0637] agctgcaagg cctccggcgg gaccttcgtg aactacgcca tcagctgggt gaggcagct 120
- [0638] cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatccccg ccctgggcac cgccaactac 180
- [0639] gccagaagt tccaggaag ggccaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
- [0640] atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcgcc 300
- [0641] ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360
- [0642] agcagc 366
- [0643] <210> 37
- [0644] <211> 106
- [0645] <212> PRT
- [0646] <213> 人工
- [0647] <220>
- [0648] <223> 42Y073-86F08-4可变轻链氨基酸序列
- [0649] <400> 37
- [0650] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [0651] 1 5 10 15
- [0652] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
- [0653] 20 25 30
- [0654] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
- [0655] 35 40 45
- [0656] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
- [0657] 50 55 60
- [0658] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
- [0659] 65 70 75 80
- [0660] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
- [0661] 85 90 95
- [0662] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
- [0663] 100 105
- [0664] <210> 38
- [0665] <211> 122
- [0666] <212> PRT
- [0667] <213> 人工
- [0668] <220>
- [0669] <223> 42Y073-86F08-4可变重链氨基酸序列
- [0670] <400> 38
- [0671] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0672]	1	5	10	15
[0673]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Glu Tyr			
[0674]		20	25	30
[0675]	Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[0676]		35	40	45
[0677]	Gly Asn Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe			
[0678]		50	55	60
[0679]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[0680]		65	70	75
[0681]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0682]		85	90	95
[0683]	Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp			
[0684]		100	105	110
[0685]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[0686]		115	120	
[0687]	<210> 39			
[0688]	<211> 318			
[0689]	<212> DNA			
[0690]	<213> 人工			
[0691]	<220>			
[0692]	<223> 42Y073-86F08-4可变轻链核酸序列			
[0693]	<400> 39			
[0694]	gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60			
[0695]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120			
[0696]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgcctct 180			
[0697]	aggttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240			
[0698]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcactt cggcggcggc 300			
[0699]	accaaggtgg agattaag 318			
[0700]	<210> 40			
[0701]	<211> 366			
[0702]	<212> DNA			
[0703]	<213> 人工			
[0704]	<220>			
[0705]	<223> 42Y073-86F08-4可变重链核酸序列			
[0706]	<400> 40			
[0707]	caggtgcagc tggcagag cggcggcagc gtgaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60			
[0708]	agctgcaagg cctccggcgg gacctcagc gagtacgcca tccactgggt gaggcaggt 120			
[0709]	cccggacagg gcctggagtg gatgggcaac atcatcccca ttttcggcac cgccggctac 180			
[0710]	gcccagaagt tccaggaag ggccaccatc accgccgac agagcaccag caccgcctac 240			
[0711]	atggaactca gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcgcc 300			
[0712]	ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360			
[0713]	agcagc 366			

[0714] <210> 41
 [0715] <211> 106
 [0716] <212> PRT
 [0717] <213> 人工
 [0718] <220>
 [0719] <223> 42Y073-86F08-8可变轻链氨基酸序列
 [0720] <400> 41
 [0721] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0722] 1 5 10 15
 [0723] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0724] 20 25 30
 [0725] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0726] 35 40 45
 [0727] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0728] 50 55 60
 [0729] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0730] 65 70 75 80
 [0731] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
 [0732] 85 90 95
 [0733] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0734] 100 105
 [0735] <210> 42
 [0736] <211> 122
 [0737] <212> PRT
 [0738] <213> 人工
 [0739] <220>
 [0740] <223> 42Y073-86F08-8可变重链氨基酸序列
 [0741] <400> 42
 [0742] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0743] 1 5 10 15
 [0744] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Trp Leu Tyr
 [0745] 20 25 30
 [0746] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0747] 35 40 45
 [0748] Gly Gly Ile Ile Pro Gln Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0749] 50 55 60
 [0750] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0751] 65 70 75 80
 [0752] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0753] 85 90 95
 [0754] Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
 [0755] 100 105 110

- [0756] Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0757] 115 120
 [0758] <210> 43
 [0759] <211> 318
 [0760] <212> DNA
 [0761] <213> 人工
 [0762] <220>
 [0763] <223> 42Y073-86F08-8可变轻链核酸序列
 [0764] <400> 43
 [0765] gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
 [0766] atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
 [0767] ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
 [0768] aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240
 [0769] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300
 [0770] accaaggtgg agattaag 318
 [0771] <210> 44
 [0772] <211> 366
 [0773] <212> DNA
 [0774] <213> 人工
 [0775] <220>
 [0776] <223> 42Y073-86F08-8可变重链核酸序列
 [0777] <400> 44
 [0778] caggtgcagc tggcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
 [0779] agctgcaagg cctccggcgg gaccttctgg ctgtacgcca tcagctgggt gaggcaggt 120
 [0780] cccggacagg gcctggagtg gatggcggc atcatcccc agctgggcac cgccaactac 180
 [0781] gccagaagt tccaggaag ggccaccatc accgccgac agagcaccag caccgcctac 240
 [0782] atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc cagggcgccc 300
 [0783] ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360
 [0784] agcagc 366
 [0785] <210> 45
 [0786] <211> 106
 [0787] <212> PRT
 [0788] <213> 人工
 [0789] <220>
 [0790] <223> 42Y073-86F08-17可变轻链氨基酸序列
 [0791] <400> 45
 [0792] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0793] 1 5 10 15
 [0794] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0795] 20 25 30
 [0796] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0797] 35 40 45

[0798]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0799]	50 55 60
[0800]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0801]	65 70 75 80
[0802]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
[0803]	85 90 95
[0804]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0805]	100 105
[0806]	<210> 46
[0807]	<211> 122
[0808]	<212> PRT
[0809]	<213> 人工
[0810]	<220>
[0811]	<223> 42Y073-86F08-17可变重链氨基酸序列
[0812]	<400> 46
[0813]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[0814]	1 5 10 15
[0815]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Glu Tyr
[0816]	20 25 30
[0817]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0818]	35 40 45
[0819]	Gly Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[0820]	50 55 60
[0821]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0822]	65 70 75 80
[0823]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0824]	85 90 95
[0825]	Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
[0826]	100 105 110
[0827]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[0828]	115 120
[0829]	<210> 47
[0830]	<211> 318
[0831]	<212> DNA
[0832]	<213> 人工
[0833]	<220>
[0834]	<223> 42Y073-86F08-17可变轻链核酸序列
[0835]	<400> 47
[0836]	gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
[0837]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
[0838]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
[0839]	aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

[0840] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300
 [0841] accaaggtgg agattaag 318
 [0842] <210> 48
 [0843] <211> 366
 [0844] <212> DNA
 [0845] <213> 人工
 [0846] <220>
 [0847] <223> 42Y073-86F08-17可变重链核酸序列
 [0848] <400> 48
 [0849] caggtgcagc tggcgcagag cggcggcggc gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
 [0850] agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagg gagtaccca tcagctgggt gaggcaggt 120
 [0851] cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatccccg tgttcggcac cgccaactac 180
 [0852] gccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
 [0853] atggaactca gcagcctgag gagcggagac accgccgtgt actattgcgc caggggcggc 300
 [0854] ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360
 [0855] agcagc 366
 [0856] <210> 49
 [0857] <211> 106
 [0858] <212> PRT
 [0859] <213> 人工
 [0860] <220>
 [0861] <223> 42Y073-86F08-22可变轻链氨基酸序列
 [0862] <400> 49
 [0863] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0864] 1 5 10 15
 [0865] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0866] 20 25 30
 [0867] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0868] 35 40 45
 [0869] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0870] 50 55 60
 [0871] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0872] 65 70 75 80
 [0873] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
 [0874] 85 90 95
 [0875] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0876] 100 105
 [0877] <210> 50
 [0878] <211> 122
 [0879] <212> PRT
 [0880] <213> 人工
 [0881] <220>

- [0882] <223> 42Y073-86F08-22可变重链氨基酸序列
- [0883] <400> 50
- [0884] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
- [0885] 1 5 10 15
- [0886] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asp Ser Tyr
- [0887] 20 25 30
- [0888] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
- [0889] 35 40 45
- [0890] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
- [0891] 50 55 60
- [0892] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
- [0893] 65 70 75 80
- [0894] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
- [0895] 85 90 95
- [0896] Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
- [0897] 100 105 110
- [0898] Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
- [0899] 115 120
- [0900] <210> 51
- [0901] <211> 318
- [0902] <212> DNA
- [0903] <213> 人工
- [0904] <220>
- [0905] <223> 42Y073-86F08-22可变轻链核酸序列
- [0906] <400> 51
- [0907] gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
- [0908] atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
- [0909] ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
- [0910] aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240
- [0911] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300
- [0912] accaaggtgg agattaag 318
- [0913] <210> 52
- [0914] <211> 366
- [0915] <212> DNA
- [0916] <213> 人工
- [0917] <220>
- [0918] <223> 42Y073-86F08-22可变重链核酸序列
- [0919] <400> 52
- [0920] caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc cggcgccag cgtgaaggtg 60
- [0921] agctgcaagg cctccggcta caccttcgac agctacgcca tgcactgggt gaggcaggct 120
- [0922] cccggacagg gcctggagtg gatggcggc atcatccca ttttcggcac cgcctgtac 180
- [0923] gccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgcccag agagcaccag caccgcctac 240

[0924] atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggggccc 300
 [0925] ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360
 [0926] agcagc 366
 [0927] <210> 53
 [0928] <211> 106
 [0929] <212> PRT
 [0930] <213> 人工
 [0931] <220>
 [0932] <223> 42Y073-86F08-47可变轻链氨基酸序列
 [0933] <400> 53
 [0934] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0935] 1 5 10 15
 [0936] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [0937] 20 25 30
 [0938] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0939] 35 40 45
 [0940] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0941] 50 55 60
 [0942] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0943] 65 70 75 80
 [0944] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
 [0945] 85 90 95
 [0946] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0947] 100 105
 [0948] <210> 54
 [0949] <211> 122
 [0950] <212> PRT
 [0951] <213> 人工
 [0952] <220>
 [0953] <223> 42Y073-86F08-47可变重链氨基酸序列
 [0954] <400> 54
 [0955] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0956] 1 5 10 15
 [0957] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gln Tyr
 [0958] 20 25 30
 [0959] Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0960] 35 40 45
 [0961] Gly Val Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0962] 50 55 60
 [0963] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0964] 65 70 75 80
 [0965] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0966]	85	90	95
[0967]	Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp		
[0968]	100	105	110
[0969]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[0970]	115	120	
[0971]	<210> 55		
[0972]	<211> 318		
[0973]	<212> DNA		
[0974]	<213> 人工		
[0975]	<220>		
[0976]	<223> 42Y073-86F08-47可变轻链核酸序列		
[0977]	<400> 55		
[0978]	gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60		
[0979]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120		
[0980]	ggcaaggccc ccaagtgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180		
[0981]	aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240		
[0982]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300		
[0983]	accaaggtgg agattaag 318		
[0984]	<210> 56		
[0985]	<211> 366		
[0986]	<212> DNA		
[0987]	<213> 人工		
[0988]	<220>		
[0989]	<223> 42Y073-86F08-47可变重链核酸序列		
[0990]	<400> 56		
[0991]	caggtgcagc tggtgcagag cggcggcag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60		
[0992]	agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc cagtacgcca tccactgggt gaggcaggct 120		
[0993]	cccggacagg gcctggagtg gatggcgctg atcatccca ttttcggcaa ggccaactac 180		
[0994]	gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccagc agagcaccag caccgcctac 240		
[0995]	atggaactca gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcgcc 300		
[0996]	ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360		
[0997]	agcagc 366		
[0998]	<210> 57		
[0999]	<211> 107		
[1000]	<212> PRT		
[1001]	<213> 人工		
[1002]	<220>		
[1003]	<223> 42Y073-2B04-46可变轻链氨基酸序列		
[1004]	<400> 57		
[1005]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[1006]	1 5 10 15		
[1007]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr		

[1008]	20	25	30
[1009]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
[1010]	35	40	45
[1011]	Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[1012]	50	55	60
[1013]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
[1014]	65	70	75
[1015]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asp Asn Trp Pro Ile		
[1016]	85	90	95
[1017]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[1018]	100	105	
[1019]	<210> 58		
[1020]	<211> 126		
[1021]	<212> PRT		
[1022]	<213> 人工		
[1023]	<220>		
[1024]	<223> 42Y073-2B04-46可变重链氨基酸序列		
[1025]	<400> 58		
[1026]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu		
[1027]	1	5	10
[1028]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Arg Arg Tyr		
[1029]	20	25	30
[1030]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile		
[1031]	35	40	45
[1032]	Gly Glu Ile Asp Gly Trp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
[1033]	50	55	60
[1034]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
[1035]	65	70	75
[1036]	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
[1037]	85	90	95
[1038]	Arg Gly Gly Ser Val Asp Phe Trp Ser Gly Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr		
[1039]	100	105	110
[1040]	Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Ala Thr Val Thr Val Ser Ser		
[1041]	115	120	125
[1042]	<210> 59		
[1043]	<211> 321		
[1044]	<212> DNA		
[1045]	<213> 人工		
[1046]	<220>		
[1047]	<223> 42Y073-2B04-46可变轻链核酸序列		
[1048]	<400> 59		
[1049]	gagatcgtgc tgaccagag ccccgcaacc ctgtcctga gccccggcga aagggccact 60		

- [1050] ctgagctgca gggccagcca gagcgtgagc agctacctcg cctggtacca gcagaagccc 120
 [1051] ggccaggccc ctaggtgct gatctacgac gccagcaaga gggccaccgg cattccccgc 180
 [1052] aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctggagccc 240
 [1053] gaggacttcg ccgttacta ctgccagcag ctggacaact ggcccatcac cttcgggggc 300
 [1054] ggcaccaagg tggagatcaa g 321
 [1055] <210> 60
 [1056] <211> 377
 [1057] <212> DNA
 [1058] <213> 人工
 [1059] <220>
 [1060] <223> 42Y073-2B04-46可变重链核酸序列
 [1061] <400> 60
 [1062] caggtgcagc tgcagcagtg gggcgccgga ctgctgaagc ccagcgagac cctgagcctg 60
 [1063] acctgcgccg tgtacggcgg gtccttcagg aggtactact ggagctggat caggcagccc 120
 [1064] cccggcaaaag gcctggagtg gatcggcgag atcgacggct ggggcagcac caactacaac 180
 [1065] cccagcctca agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240
 [1066] aagctgagca gcgtgaccgc cgccgacacc gccgtgtact attgcgccag gggcggcagc 300
 [1067] gtggacttct ggagcggcag cgactactac tactacatgg acgtgtgggg caagggcgcc 360
 [1068] accgtcaccg ttagcag 377
 [1069] <210> 61
 [1070] <211> 107
 [1071] <212> PRT
 [1072] <213> 人工
 [1073] <220>
 [1074] <223> 42Y073-1A01-85可变轻链氨基酸序列
 [1075] <400> 61
 [1076] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1077] 1 5 10 15
 [1078] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [1079] 20 25 30
 [1080] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [1081] 35 40 45
 [1082] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1083] 50 55 60
 [1084] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1085] 65 70 75 80
 [1086] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Tyr Pro Pro Arg
 [1087] 85 90 95
 [1088] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1089] 100 105
 [1090] <210> 62
 [1091] <211> 123

[1134] agctgcaagg cctccgggta caccttcacc agctaccca tgcactgggt gaggcaggcc 120
 [1135] cccggccagg gcctcgagtg gatgggcatc atcaaccca gcggaggctt caccagctac 180
 [1136] gcccagaagt tccagggcag ggtgaccatg acaagggaca ccagcaccag caccgtgtac 240
 [1137] atggagctga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt attactgcgc aaggagacc 300
 [1138] gcctactaca ccaccaaggg caactggttc gaccctggg gccagggcac cctggtgacc 360
 [1139] gtgagcgcc 369
 [1140] <210> 65
 [1141] <211> 107
 [1142] <212> PRT
 [1143] <213> 人工
 [1144] <220>
 [1145] <223> 42Y073-1A01-97可变轻链氨基酸序列
 [1146] <400> 65
 [1147] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1148] 1 5 10 15
 [1149] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [1150] 20 25 30
 [1151] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [1152] 35 40 45
 [1153] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1154] 50 55 60
 [1155] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1156] 65 70 75 80
 [1157] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Tyr Pro Pro Arg
 [1158] 85 90 95
 [1159] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1160] 100 105
 [1161] <210> 66
 [1162] <211> 123
 [1163] <212> PRT
 [1164] <213> 人工
 [1165] <220>
 [1166] <223> 42Y073-1A01-97可变重链氨基酸序列
 [1167] <400> 66
 [1168] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [1169] 1 5 10 15
 [1170] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ala
 [1171] 20 25 30
 [1172] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [1173] 35 40 45
 [1174] Gly Ile Ile Asn Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 [1175] 50 55 60

- [1176] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 [1177] 65 70 75 80
 [1178] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1179] 85 90 95
 [1180] Ala Arg Glu Thr Ala Tyr Tyr Thr Thr Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro
 [1181] 100 105 110
 [1182] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1183] 115 120
 [1184] <210> 67
 [1185] <211> 321
 [1186] <212> DNA
 [1187] <213> 人工
 [1188] <220>
 [1189] <223> 42Y073-1A01-97可变轻链核酸序列
 [1190] <400> 67
 [1191] gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
 [1192] atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
 [1193] ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagtcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
 [1194] aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240
 [1195] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcctgtacc cccccaggac tttcgggcgc 300
 [1196] ggcaccaagg tggagattaa g 321
 [1197] <210> 68
 [1198] <211> 369
 [1199] <212> DNA
 [1200] <213> 人工
 [1201] <220>
 [1202] <223> 42Y073-1A01-97可变重链核酸序列
 [1203] <400> 68
 [1204] caggtgcagc tggcgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcgccag cgtgaaggtc 60
 [1205] agctgcaagg cctccgggta caccttcacc agggccgcca tgcactgggt gaggcagccc 120
 [1206] cccggccagg gcctcgagtg gatgggcatc atcaaccccg ccggaggcta caccagctac 180
 [1207] gcccagaagt tccagggcag ggtgaccatg acaagggaca ccagcaccag caccgtgtac 240
 [1208] atggagctga gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt attactgcgc aaggagacc 300
 [1209] gcctactaca ccaccaagg caactggttc gaccctggg gccagggcac cctggtgacc 360
 [1210] gtgagctct 369
 [1211] <210> 69
 [1212] <211> 107
 [1213] <212> PRT
 [1214] <213> 人工
 [1215] <220>
 [1216] <223> 42Y073-1A01-100可变轻链氨基酸序列
 [1217] <400> 69

- [1260] <223> 42Y073-1A01-100可变轻链核酸序列
- [1261] <400> 71
- [1262] gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
- [1263] atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
- [1264] ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
- [1265] aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240
- [1266] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcctgtacc cccccaggac tttcggcgge 300
- [1267] ggcaccaagg tggagattaa g 321
- [1268] <210> 72
- [1269] <211> 369
- [1270] <212> DNA
- [1271] <213> 人工
- [1272] <220>
- [1273] <223> 42Y073-1A01-100可变重链核酸序列
- [1274] <400> 72
- [1275] caggtgcagc tggcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcgccag cgtgaaggtc 60
- [1276] agctgcaagg cctccgggta caccttcacc acctacagga tgcactgggt gaggcaggcc 120
- [1277] cccggccagg gcctcgagtg gatgggcatc atcaaccca gcggaggcct gaccagctac 180
- [1278] gcccagaagt tccaggcag ggtgacctg acaagggaca ccagcaccag caccgtgtac 240
- [1279] atggagctga gcagctgag gagecaggac accgccgtgt attactgcgc aaggagacc 300
- [1280] gcctactaca ccaccaagg caactggttc gaccctggg gccaggcac cctggtgacc 360
- [1281] gtgagctct 369
- [1282] <210> 73
- [1283] <211> 107
- [1284] <212> PRT
- [1285] <213> 人工
- [1286] <220>
- [1287] <223> 42Y073-1A01-103可变轻链氨基酸序列
- [1288] <400> 73
- [1289] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [1290] 1 5 10 15
- [1291] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
- [1292] 20 25 30
- [1293] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
- [1294] 35 40 45
- [1295] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
- [1296] 50 55 60
- [1297] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
- [1298] 65 70 75 80
- [1299] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Tyr Pro Pro Arg
- [1300] 85 90 95
- [1301] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[1302]	100	105
[1303]	<210> 74	
[1304]	<211> 123	
[1305]	<212> PRT	
[1306]	<213> 人工	
[1307]	<220>	
[1308]	<223> 42Y073-1A01-103可变重链氨基酸序列	
[1309]	<400> 74	
[1310]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1311]	1 5 10 15	
[1312]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr	
[1313]	20 25 30	
[1314]	Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[1315]	35 40 45	
[1316]	Gly Ile Ile Asn Pro Ala Gly Gly Trp Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe	
[1317]	50 55 60	
[1318]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[1319]	65 70 75 80	
[1320]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1321]	85 90 95	
[1322]	Ala Arg Glu Thr Ala Tyr Tyr Thr Thr Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro	
[1323]	100 105 110	
[1324]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1325]	115 120	
[1326]	<210> 75	
[1327]	<211> 321	
[1328]	<212> DNA	
[1329]	<213> 人工	
[1330]	<220>	
[1331]	<223> 42Y073-1A01-103可变轻链核酸序列	
[1332]	<400> 75	
[1333]	gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60	
[1334]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagecc 120	
[1335]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgcctct 180	
[1336]	aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctccagccc 240	
[1337]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcctgtacc cccccaggac tttcggcggc 300	
[1338]	ggcaccaagg tggagattaa g 321	
[1339]	<210> 76	
[1340]	<211> 369	
[1341]	<212> DNA	
[1342]	<213> 人工	
[1343]	<220>	

- [1344] <223> 42Y073-1A01-103可变重链核酸序列
- [1345] <400> 76
- [1346] caggtgcagc tggcgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc cggcgccag cgtgaaggtc 60
- [1347] agctgcaagg cctccgggta caccttcacc gcctaccaga tgcactgggt gaggcaggcc 120
- [1348] cccggccagg gcctcgagtg gatgggcatc atcaaccccg ccggaggctg gaccagctac 180
- [1349] gcccagaagt tccagggcag ggtgaccatg acaagggaca ccagcaccag caccgtgtac 240
- [1350] atggagctga gcagcctgag gagecaggac accgccgtgt attactgcgc aaggagacc 300
- [1351] gcctactaca ccaccaaggg caactggttc gaccctggg gccagggcac cctggtgacc 360
- [1352] gtgagctct 369
- [1353] <210> 77
- [1354] <211> 107
- [1355] <212> PRT
- [1356] <213> 人工
- [1357] <220>
- [1358] <223> 42Y073-1A01-126可变轻链氨基酸序列
- [1359] <400> 77
- [1360] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [1361] 1 5 10 15
- [1362] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
- [1363] 20 25 30
- [1364] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
- [1365] 35 40 45
- [1366] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
- [1367] 50 55 60
- [1368] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
- [1369] 65 70 75 80
- [1370] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Tyr Pro Pro Arg
- [1371] 85 90 95
- [1372] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
- [1373] 100 105
- [1374] <210> 78
- [1375] <211> 123
- [1376] <212> PRT
- [1377] <213> 人工
- [1378] <220>
- [1379] <223> 42Y073-1A01-126可变重链氨基酸序列
- [1380] <400> 78
- [1381] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
- [1382] 1 5 10 15
- [1383] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
- [1384] 20 25 30
- [1385] Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[1386]	35	40	45	
[1387]	Gly Trp Ile Asn Pro Ala Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe			
[1388]	50	55	60	
[1389]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
[1390]	65	70	75	80
[1391]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1392]		85	90	95
[1393]	Ala Arg Glu Thr Ala Tyr Tyr Thr Thr Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro			
[1394]		100	105	110
[1395]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala			
[1396]		115	120	
[1397]	<210> 79			
[1398]	<211> 321			
[1399]	<212> DNA			
[1400]	<213> 人工			
[1401]	<220>			
[1402]	<223> 42Y073-1A01-126可变轻链核酸序列			
[1403]	<400> 79			
[1404]	gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60			
[1405]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120			
[1406]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgcctct 180			
[1407]	aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240			
[1408]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcctgtacc cccccaggac tttcgggcgc 300			
[1409]	ggcaccaagg tggagattaa g 321			
[1410]	<210> 80			
[1411]	<211> 369			
[1412]	<212> DNA			
[1413]	<213> 人工			
[1414]	<220>			
[1415]	<223> 42Y073-1A01-126可变重链核酸序列			
[1416]	<400> 80			
[1417]	caggtgcagc tggcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcgccag cgtgaaggtc 60			
[1418]	agctgcaagg cctccgggta caccttacc aggtacaaca tgcactgggt gaggcaggcc 120			
[1419]	cccggccagg gcctcgagtg gatgggctgg atcaaccccg ccggaggcag caccagctac 180			
[1420]	gccagaagt tccaggcag ggtgaccatg acaagggaca ccagcaccag caccgtgtac 240			
[1421]	atggagctga gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt attactgcgc aaggagacc 300			
[1422]	gcctactaca ccaccaagg caactggttc gaccctggg gccagggcac cctggtgacc 360			
[1423]	gtgagcgcc 369			
[1424]	<210> 81			
[1425]	<211> 107			
[1426]	<212> PRT			
[1427]	<213> 人工			

[1428] <220>
 [1429] <223> 42Y073-1A01-191可变轻链氨基酸序列
 [1430] <400> 81
 [1431] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1432] 1 5 10 15
 [1433] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [1434] 20 25 30
 [1435] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [1436] 35 40 45
 [1437] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1438] 50 55 60
 [1439] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1440] 65 70 75 80
 [1441] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Tyr Pro Pro Arg
 [1442] 85 90 95
 [1443] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1444] 100 105
 [1445] <210> 82
 [1446] <211> 123
 [1447] <212> PRT
 [1448] <213> 人工
 [1449] <220>
 [1450] <223> 42Y073-1A01-191可变重链氨基酸序列
 [1451] <400> 82
 [1452] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [1453] 1 5 10 15
 [1454] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Tyr
 [1455] 20 25 30
 [1456] Arg Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [1457] 35 40 45
 [1458] Gly Ile Ile Asn Pro Gln Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 [1459] 50 55 60
 [1460] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 [1461] 65 70 75 80
 [1462] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1463] 85 90 95
 [1464] Ala Arg Glu Thr Ala Tyr Tyr Thr Thr Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro
 [1465] 100 105 110
 [1466] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 [1467] 115 120
 [1468] <210> 83
 [1469] <211> 321

- [1470] <212> DNA
- [1471] <213> 人工
- [1472] <220>
- [1473] <223> 42Y073-1A01-191可变轻链核酸序列
- [1474] <400> 83
- [1475] gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
- [1476] atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
- [1477] ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
- [1478] aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctccagccc 240
- [1479] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcctgtacc cccccaggac tttcggcggc 300
- [1480] ggcaccaagg tggagattaa g 321
- [1481] <210> 84
- [1482] <211> 369
- [1483] <212> DNA
- [1484] <213> 人工
- [1485] <220>
- [1486] <223> 42Y073-1A01-191可变重链核酸序列
- [1487] <400> 84
- [1488] caggtgcagc tggtcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcgccag cgtgaaggtc 60
- [1489] agctgcaagg cctccgggta caccttacc aagtacagga tgcactgggt gaggcaggcc 120
- [1490] cccggccagg gcctcgagtg gatgggcatc atcaaccccc agggaggcag caccagctac 180
- [1491] gccagaagt tccaggcag ggtgaccatg acaagggaca ccagcaccag caccgtgtac 240
- [1492] atggagctga gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt attactgcgc aaggagacc 300
- [1493] gcctactaca ccaccaagg caactggttc gaccctggg gccaggcac cctggtgacc 360
- [1494] gtgagcgcc 369
- [1495] <210> 85
- [1496] <211> 106
- [1497] <212> PRT
- [1498] <213> 人工
- [1499] <220>
- [1500] <223> 42Y073-86F08-66可变轻链氨基酸序列
- [1501] <400> 85
- [1502] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [1503] 1 5 10 15
- [1504] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
- [1505] 20 25 30
- [1506] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
- [1507] 35 40 45
- [1508] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
- [1509] 50 55 60
- [1510] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
- [1511] 65 70 75 80

[1512]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
[1513]	85 90 95
[1514]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1515]	100 105
[1516]	<210> 86
[1517]	<211> 122
[1518]	<212> PRT
[1519]	<213> 人工
[1520]	<220>
[1521]	<223> 42Y073-86F08-66可变重链氨基酸序列
[1522]	<400> 86
[1523]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1524]	1 5 10 15
[1525]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Glu Tyr
[1526]	20 25 30
[1527]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1528]	35 40 45
[1529]	Gly Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe
[1530]	50 55 60
[1531]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1532]	65 70 75 80
[1533]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1534]	85 90 95
[1535]	Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
[1536]	100 105 110
[1537]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[1538]	115 120
[1539]	<210> 87
[1540]	<211> 318
[1541]	<212> DNA
[1542]	<213> 人工
[1543]	<220>
[1544]	<223> 42Y073-86F08-66可变轻链核酸序列
[1545]	<400> 87
[1546]	gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
[1547]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
[1548]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgcctct 180
[1549]	aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240
[1550]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300
[1551]	accaaggtgg agattaag 318
[1552]	<210> 88
[1553]	<211> 366

- [1554] <212> DNA
- [1555] <213> 人工
- [1556] <220>
- [1557] <223> 42Y073-86F08-66可变重链核酸序列
- [1558] <400> 88
- [1559] caggtgcagc tggcgcagag cggcgcagag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
- [1560] agctgcaagg cctccggcgg gaccttcgtg gagtacgcca tcagctgggt gaggcagct 120
- [1561] cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatccccg ccttcggcac cgcccagtac 180
- [1562] gcccaagaat tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
- [1563] atggaactca gcagcctgag gagcggagac accgccgtgt actattgcgc caggggagcc 300
- [1564] ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360
- [1565] agcagc 366
- [1566] <210> 89
- [1567] <211> 106
- [1568] <212> PRT
- [1569] <213> 人工
- [1570] <220>
- [1571] <223> 42Y073-86F08-16可变轻链氨基酸序列
- [1572] <400> 89
- [1573] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [1574] 1 5 10 15
- [1575] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
- [1576] 20 25 30
- [1577] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
- [1578] 35 40 45
- [1579] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
- [1580] 50 55 60
- [1581] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
- [1582] 65 70 75 80
- [1583] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
- [1584] 85 90 95
- [1585] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
- [1586] 100 105
- [1587] <210> 90
- [1588] <211> 122
- [1589] <212> PRT
- [1590] <213> 人工
- [1591] <220>
- [1592] <223> 42Y073-86F08-16可变重链氨基酸序列
- [1593] <400> 90
- [1594] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
- [1595] 1 5 10 15

[1596]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Glu Tyr
[1597]	20 25 30
[1598]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1599]	35 40 45
[1600]	Gly Gly Ile Val Pro Val Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
[1601]	50 55 60
[1602]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1603]	65 70 75 80
[1604]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1605]	85 90 95
[1606]	Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
[1607]	100 105 110
[1608]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[1609]	115 120
[1610]	<210> 91
[1611]	<211> 318
[1612]	<212> DNA
[1613]	<213> 人工
[1614]	<220>
[1615]	<223> 42Y073-86F08-16可变轻链核酸序列
[1616]	<400> 91
[1617]	gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
[1618]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
[1619]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
[1620]	aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240
[1621]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300
[1622]	accaaggtgg agattaag 318
[1623]	<210> 92
[1624]	<211> 366
[1625]	<212> DNA
[1626]	<213> 人工
[1627]	<220>
[1628]	<223> 42Y073-86F08-16可变重链核酸序列
[1629]	<400> 92
[1630]	caggtgcagc tggcgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
[1631]	agctgcaagg cctccggcgg gacctcaac gactacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120
[1632]	cccggacagg gcctggagtg gatggcgccg atcgtgcccg tgttcggcac cgccaagtac 180
[1633]	gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccagc agagcaccag caccgcctac 240
[1634]	atggaactca gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt actattgcgc cagggcgccc 300
[1635]	ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360
[1636]	agcagc 366
[1637]	<210> 93

[1680] 115
 [1681] <210> 95
 [1682] <211> 321
 [1683] <212> DNA
 [1684] <213> 人工
 [1685] <220>
 [1686] <223> 42Y073-86F04-23可变轻链核酸序列
 [1687] <400> 95
 [1688] gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
 [1689] atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
 [1690] ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
 [1691] aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240
 [1692] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc 300
 [1693] ggcaccaagg tggagattaa g 321
 [1694] <210> 96
 [1695] <211> 354
 [1696] <212> DNA
 [1697] <213> 人工
 [1698] <220>
 [1699] <223> 42Y073-86F04-23可变重链核酸序列
 [1700] <400> 96
 [1701] caggtgcagc tggcgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
 [1702] agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc ggctacccca tcagctgggt gaggcaggct 120
 [1703] cccggacagc gcctggagtg gatggcgccg atcatcccca ttatgggcac cgccaggtac 180
 [1704] gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
 [1705] atggaactca gcagcctgag gagcagggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300
 [1706] ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354
 [1707] <210> 97
 [1708] <211> 11
 [1709] <212> PRT
 [1710] <213> 人工
 [1711] <220>
 [1712] <223> CDRL1氨基酸序列1
 [1713] <400> 97
 [1714] Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 [1715] 1 5 10
 [1716] <210> 98
 [1717] <211> 11
 [1718] <212> PRT
 [1719] <213> 人工
 [1720] <220>
 [1721] <223> CDRL1氨基酸序列2

- [1722] <400> 98
[1723] Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
[1724] 1 5 10
[1725] <210> 99
[1726] <211> 7
[1727] <212> PRT
[1728] <213> 人工
[1729] <220>
[1730] <223> CDRL2氨基酸序列1
[1731] <400> 99
[1732] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[1733] 1 5
[1734] <210> 100
[1735] <211> 7
[1736] <212> PRT
[1737] <213> 人工
[1738] <220>
[1739] <223> CDRL2氨基酸序列2
[1740] <400> 100
[1741] Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr
[1742] 1 5
[1743] <210> 101
[1744] <211> 8
[1745] <212> PRT
[1746] <213> 人工
[1747] <220>
[1748] <223> CDRL3氨基酸序列1
[1749] <400> 101
[1750] Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
[1751] 1 5
[1752] <210> 102
[1753] <211> 9
[1754] <212> PRT
[1755] <213> 人工
[1756] <220>
[1757] <223> CDRL3氨基酸序列2
[1758] <400> 102
[1759] Gln Gln Pro Tyr Phe Ser Pro Pro Thr
[1760] 1 5
[1761] <210> 103
[1762] <211> 9
[1763] <212> PRT

- [1764] <213> 人工
[1765] <220>
[1766] <223> CDRL3氨基酸序列3
[1767] <400> 103
[1768] Gln Gln Leu Asp Asn Trp Pro Ile Thr
[1769] 1 5
[1770] <210> 104
[1771] <211> 9
[1772] <212> PRT
[1773] <213> 人工
[1774] <220>
[1775] <223> CDRL3氨基酸序列4
[1776] <400> 104
[1777] Gln Gln Ser Leu Tyr Pro Pro Arg Thr
[1778] 1 5
[1779] <210> 105
[1780] <211> 5
[1781] <212> PRT
[1782] <213> 人工
[1783] <220>
[1784] <223> CDRH1氨基酸序列1
[1785] <400> 105
[1786] Ser Tyr Ala Ile Ser
[1787] 1 5
[1788] <210> 106
[1789] <211> 5
[1790] <212> PRT
[1791] <213> 人工
[1792] <220>
[1793] <223> CDRH1氨基酸序列2
[1794] <400> 106
[1795] Tyr Asn Ala Ile Ser
[1796] 1 5
[1797] <210> 107
[1798] <211> 5
[1799] <212> PRT
[1800] <213> 人工
[1801] <220>
[1802] <223> CDRH1氨基酸序列3
[1803] <400> 107
[1804] Ser Glu Ala Ile Ser
[1805] 1 5

[1806] <210> 108
[1807] <211> 5
[1808] <212> PRT
[1809] <213> 人工
[1810] <220>
[1811] <223> CDRH1氨基酸序列4
[1812] <400> 108
[1813] Ser His Ala Ile Ser
[1814] 1 5
[1815] <210> 109
[1816] <211> 5
[1817] <212> PRT
[1818] <213> 人工
[1819] <220>
[1820] <223> CDRH1氨基酸序列5
[1821] <400> 109
[1822] Gly His Ala Ile Ser
[1823] 1 5
[1824] <210> 110
[1825] <211> 5
[1826] <212> PRT
[1827] <213> 人工
[1828] <220>
[1829] <223> CDRH1氨基酸序列6
[1830] <400> 110
[1831] Ser Arg Ala Ile Ser
[1832] 1 5
[1833] <210> 111
[1834] <211> 5
[1835] <212> PRT
[1836] <213> 人工
[1837] <220>
[1838] <223> CDRH1氨基酸序列7
[1839] <400> 111
[1840] Ser Ser Ala Ile Ser
[1841] 1 5
[1842] <210> 112
[1843] <211> 5
[1844] <212> PRT
[1845] <213> 人工
[1846] <220>
[1847] <223> CDRH1氨基酸序列8

[1848] <400> 112
[1849] Asn Tyr Ala Ile Ser
[1850] 1 5
[1851] <210> 113
[1852] <211> 5
[1853] <212> PRT
[1854] <213> 人工
[1855] <220>
[1856] <223> CDRH1氨基酸序列9
[1857] <400> 113
[1858] Glu Tyr Ala Ile His
[1859] 1 5
[1860] <210> 114
[1861] <211> 5
[1862] <212> PRT
[1863] <213> 人工
[1864] <220>
[1865] <223> CDRH1氨基酸序列10
[1866] <400> 114
[1867] Leu Tyr Ala Ile Ser
[1868] 1 5
[1869] <210> 115
[1870] <211> 5
[1871] <212> PRT
[1872] <213> 人工
[1873] <220>
[1874] <223> CDRH1氨基酸序列11
[1875] <400> 115
[1876] Glu Tyr Ala Ile Ser
[1877] 1 5
[1878] <210> 116
[1879] <211> 5
[1880] <212> PRT
[1881] <213> 人工
[1882] <220>
[1883] <223> CDRH1氨基酸序列12
[1884] <400> 116
[1885] Ser Tyr Ala Met His
[1886] 1 5
[1887] <210> 117
[1888] <211> 5
[1889] <212> PRT

[1890] <213> 人工
[1891] <220>
[1892] <223> CDRH1氨基酸序列13
[1893] <400> 117
[1894] Gln Tyr Ala Ile His
[1895] 1 5
[1896] <210> 118
[1897] <211> 5
[1898] <212> PRT
[1899] <213> 人工
[1900] <220>
[1901] <223> CDRH1氨基酸序列14
[1902] <400> 118
[1903] Arg Tyr Tyr Trp Ser
[1904] 1 5
[1905] <210> 119
[1906] <211> 5
[1907] <212> PRT
[1908] <213> 人工
[1909] <220>
[1910] <223> CDRH1氨基酸序列15
[1911] <400> 119
[1912] Ser Tyr Pro Met His
[1913] 1 5
[1914] <210> 120
[1915] <211> 5
[1916] <212> PRT
[1917] <213> 人工
[1918] <220>
[1919] <223> CDRH1氨基酸序列16
[1920] <400> 120
[1921] Arg Ala Ala Met His
[1922] 1 5
[1923] <210> 121
[1924] <211> 5
[1925] <212> PRT
[1926] <213> 人工
[1927] <220>
[1928] <223> CDRH1氨基酸序列17
[1929] <400> 121
[1930] Thr Tyr Arg Met His
[1931] 1 5

- [1932] <210> 122
[1933] <211> 5
[1934] <212> PRT
[1935] <213> 人工
[1936] <220>
[1937] <223> CDRH1氨基酸序列18
[1938] <400> 122
[1939] Ala Tyr Gln Met His
[1940] 1 5
[1941] <210> 123
[1942] <211> 5
[1943] <212> PRT
[1944] <213> 人工
[1945] <220>
[1946] <223> CDRH1氨基酸序列19
[1947] <400> 123
[1948] Arg Tyr Asn Met His
[1949] 1 5
[1950] <210> 124
[1951] <211> 5
[1952] <212> PRT
[1953] <213> 人工
[1954] <220>
[1955] <223> CDRH1氨基酸序列20
[1956] <400> 124
[1957] Lys Tyr Arg Met His
[1958] 1 5
[1959] <210> 125
[1960] <211> 5
[1961] <212> PRT
[1962] <213> 人工
[1963] <220>
[1964] <223> CDRH1氨基酸序列21
[1965] <400> 125
[1966] Gly Tyr Pro Ile Ser
[1967] 1 5
[1968] <210> 126
[1969] <211> 17
[1970] <212> PRT
[1971] <213> 人工
[1972] <220>
[1973] <223> CDRH2氨基酸序列1

[1974] <400> 126
 [1975] Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 [1976] 1 5 10 15
 [1977] Gly
 [1978] <210> 127
 [1979] <211> 17
 [1980] <212> PRT
 [1981] <213> 人工
 [1982] <220>
 [1983] <223> CDRH2氨基酸序列2
 [1984] <400> 127
 [1985] Gly Ile Ile Pro Ile Met Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 [1986] 1 5 10 15
 [1987] Gly
 [1988] <210> 128
 [1989] <211> 17
 [1990] <212> PRT
 [1991] <213> 人工
 [1992] <220>
 [1993] <223> CDRH2氨基酸序列3
 [1994] <400> 128
 [1995] Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 [1996] 1 5 10 15
 [1997] Gly
 [1998] <210> 129
 [1999] <211> 17
 [2000] <212> PRT
 [2001] <213> 人工
 [2002] <220>
 [2003] <223> CDRH2氨基酸序列4
 [2004] <400> 129
 [2005] Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Gly Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 [2006] 1 5 10 15
 [2007] Gly
 [2008] <210> 130
 [2009] <211> 17
 [2010] <212> PRT
 [2011] <213> 人工
 [2012] <220>
 [2013] <223> CDRH2氨基酸序列5
 [2014] <400> 130
 [2015] Gly Ile Leu Pro Ile Phe Gly Arg Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[2016]	1	5	10	15
[2017]	Gly			
[2018]	<210> 131			
[2019]	<211> 17			
[2020]	<212> PRT			
[2021]	<213> 人工			
[2022]	<220>			
[2023]	<223> CDRH2氨基酸序列6			
[2024]	<400> 131			
[2025]	Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln			
[2026]	1	5	10	15
[2027]	Gly			
[2028]	<210> 132			
[2029]	<211> 17			
[2030]	<212> PRT			
[2031]	<213> 人工			
[2032]	<220>			
[2033]	<223> CDRH2氨基酸序列7			
[2034]	<400> 132			
[2035]	Gly Ile Ile Pro Ala Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln			
[2036]	1	5	10	15
[2037]	Gly			
[2038]	<210> 133			
[2039]	<211> 17			
[2040]	<212> PRT			
[2041]	<213> 人工			
[2042]	<220>			
[2043]	<223> CDRH2氨基酸序列8			
[2044]	<400> 133			
[2045]	Asn Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln			
[2046]	1	5	10	15
[2047]	Gly			
[2048]	<210> 134			
[2049]	<211> 17			
[2050]	<212> PRT			
[2051]	<213> 人工			
[2052]	<220>			
[2053]	<223> CDRH2氨基酸序列9			
[2054]	<400> 134			
[2055]	Gly Ile Ile Pro Gln Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln			
[2056]	1	5	10	15
[2057]	Gly			

[2058] <210> 135
[2059] <211> 17
[2060] <212> PRT
[2061] <213> 人工
[2062] <220>
[2063] <223> CDRH2氨基酸序列10
[2064] <400> 135
[2065] Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2066] 1 5 10 15
[2067] Gly
[2068] <210> 136
[2069] <211> 17
[2070] <212> PRT
[2071] <213> 人工
[2072] <220>
[2073] <223> CDRH2氨基酸序列11
[2074] <400> 136
[2075] Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2076] 1 5 10 15
[2077] Gly
[2078] <210> 137
[2079] <211> 17
[2080] <212> PRT
[2081] <213> 人工
[2082] <220>
[2083] <223> CDRH2氨基酸序列12
[2084] <400> 137
[2085] Val Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2086] 1 5 10 15
[2087] Gly
[2088] <210> 138
[2089] <211> 16
[2090] <212> PRT
[2091] <213> 人工
[2092] <220>
[2093] <223> CDRH2氨基酸序列13
[2094] <400> 138
[2095] Glu Ile Asp Gly Trp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[2096] 1 5 10 15
[2097] <210> 139
[2098] <211> 17
[2099] <212> PRT

[2100] <213> 人工
 [2101] <220>
 [2102] <223> CDRH2氨基酸序列14
 [2103] <400> 139
 [2104] Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Phe Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 [2105] 1 5 10 15
 [2106] Gly
 [2107] <210> 140
 [2108] <211> 17
 [2109] <212> PRT
 [2110] <213> 人工
 [2111] <220>
 [2112] <223> CDRH2氨基酸序列15
 [2113] <400> 140
 [2114] Ile Ile Asn Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 [2115] 1 5 10 15
 [2116] Gly
 [2117] <210> 141
 [2118] <211> 17
 [2119] <212> PRT
 [2120] <213> 人工
 [2121] <220>
 [2122] <223> CDRH2氨基酸序列16
 [2123] <400> 141
 [2124] Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Leu Thr Gln Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 [2125] 1 5 10 15
 [2126] Gly
 [2127] <210> 142
 [2128] <211> 17
 [2129] <212> PRT
 [2130] <213> 人工
 [2131] <220>
 [2132] <223> CDRH2氨基酸序列17
 [2133] <400> 142
 [2134] Ile Ile Asn Pro Ala Gly Gly Trp Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 [2135] 1 5 10 15
 [2136] Gly
 [2137] <210> 143
 [2138] <211> 17
 [2139] <212> PRT
 [2140] <213> 人工
 [2141] <220>

- [2142] <223> CDRH2氨基酸序列18
[2143] <400> 143
[2144] Trp Ile Asn Pro Ala Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2145] 1 5 10 15
[2146] Gly
[2147] <210> 144
[2148] <211> 17
[2149] <212> PRT
[2150] <213> 人工
[2151] <220>
[2152] <223> CDRH2氨基酸序列19
[2153] <400> 144
[2154] Ile Ile Asn Pro Gln Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2155] 1 5 10 15
[2156] Gly
[2157] <210> 145
[2158] <211> 17
[2159] <212> PRT
[2160] <213> 人工
[2161] <220>
[2162] <223> CDRH2氨基酸序列20
[2163] <400> 145
[2164] Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2165] 1 5 10 15
[2166] Gly
[2167] <210> 146
[2168] <211> 17
[2169] <212> PRT
[2170] <213> 人工
[2171] <220>
[2172] <223> CDRH2氨基酸序列21
[2173] <400> 146
[2174] Gly Ile Val Pro Val Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2175] 1 5 10 15
[2176] Gly
[2177] <210> 147
[2178] <211> 13
[2179] <212> PRT
[2180] <213> 人工
[2181] <220>
[2182] <223> CDRH3氨基酸序列1
[2183] <400> 147

[2226] <213> 人工
 [2227] <220>
 [2228] <223> PD-1拮抗剂CDRH2
 [2229] <400> 152
 [2230] Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val Lys
 [2231] 1 5 10 15
 [2232] Gly
 [2233] <210> 153
 [2234] <211> 7
 [2235] <212> PRT
 [2236] <213> 人工
 [2237] <220>
 [2238] <223> PD-1拮抗剂CDRH3
 [2239] <400> 153
 [2240] Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 [2241] 1 5
 [2242] <210> 154
 [2243] <211> 11
 [2244] <212> PRT
 [2245] <213> 人工
 [2246] <220>
 [2247] <223> PD-1拮抗剂CDRL1
 [2248] <400> 154
 [2249] Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
 [2250] 1 5 10
 [2251] <210> 155
 [2252] <211> 7
 [2253] <212> PRT
 [2254] <213> 人工
 [2255] <220>
 [2256] <223> PD-1拮抗剂CDRL2
 [2257] <400> 155
 [2258] Trp Ala Ser Thr Leu His Thr
 [2259] 1 5
 [2260] <210> 156
 [2261] <211> 9
 [2262] <212> PRT
 [2263] <213> 人工
 [2264] <220>
 [2265] <223> PD-1拮抗剂CDRH3
 [2266] <400> 156
 [2267] Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp Thr

[2268] 1 5
 [2269] <210> 157
 [2270] <211> 9
 [2271] <212> PRT
 [2272] <213> 人工
 [2273] <220>
 [2274] <223> PD-1拮抗剂替代CDRL3
 [2275] <400> 157
 [2276] Gln His Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 [2277] 1 5
 [2278] <210> 158
 [2279] <211> 116
 [2280] <212> PRT
 [2281] <213> 人工
 [2282] <220>
 [2283] <223> PD-1拮抗剂重链可变区
 [2284] <400> 158
 [2285] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [2286] 1 5 10 15
 [2287] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 [2288] 20 25 30
 [2289] Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [2290] 35 40 45
 [2291] Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
 [2292] 50 55 60
 [2293] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [2294] 65 70 75 80
 [2295] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [2296] 85 90 95
 [2297] Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 [2298] 100 105 110
 [2299] Thr Val Ser Ser
 [2300] 115
 [2301] <210> 159
 [2302] <211> 107
 [2303] <212> PRT
 [2304] <213> 人工
 [2305] <220>
 [2306] <223> PD-1拮抗剂轻链可变区
 [2307] <400> 159
 [2308] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Tyr Val Gly
 [2309] 1 5 10 15

[2310]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[2311]	20 25 30
[2312]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2313]	35 40 45
[2314]	Tyr Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2315]	50 55 60
[2316]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2317]	65 70 75 80
[2318]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
[2319]	85 90 95
[2320]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2321]	100 105
[2322]	<210> 160
[2323]	<211> 443
[2324]	<212> PRT
[2325]	<213> 人工
[2326]	<220>
[2327]	<223> PD-1拮抗剂单克隆抗体重链
[2328]	<400> 160
[2329]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2330]	1 5 10 15
[2331]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2332]	20 25 30
[2333]	Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2334]	35 40 45
[2335]	Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
[2336]	50 55 60
[2337]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2338]	65 70 75 80
[2339]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2340]	85 90 95
[2341]	Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
[2342]	100 105 110
[2343]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[2344]	115 120 125
[2345]	Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[2346]	130 135 140
[2347]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[2348]	145 150 155 160
[2349]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[2350]	165 170 175
[2351]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

[2352]		180		185		190
[2353]	Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr					
[2354]		195		200		205
[2355]	Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro					
[2356]		210		215		220
[2357]	Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro					
[2358]		225		230		235
[2359]	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr					
[2360]		245		250		255
[2361]	Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn					
[2362]		260		265		270
[2363]	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg					
[2364]		275		280		285
[2365]	Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val					
[2366]		290		295		300
[2367]	Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser					
[2368]		305		310		315
[2369]	Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys					
[2370]		325		330		335
[2371]	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu					
[2372]		340		345		350
[2373]	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe					
[2374]		355		360		365
[2375]	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu					
[2376]		370		375		380
[2377]	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe					
[2378]		385		390		395
[2379]	Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly					
[2380]		405		410		415
[2381]	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr					
[2382]		420		425		430
[2383]	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys					
[2384]		435		440		
[2385]	<210> 161					
[2386]	<211> 214					
[2387]	<212> PRT					
[2388]	<213> 人工					
[2389]	<220>					
[2390]	<223> PD-1拮抗剂单克隆抗体轻链					
[2391]	<400> 161					
[2392]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Tyr Val Gly					
[2393]	1	5		10		15

[2394]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[2395]	20 25 30
[2396]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2397]	35 40 45
[2398]	Tyr Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2399]	50 55 60
[2400]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2401]	65 70 75 80
[2402]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
[2403]	85 90 95
[2404]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2405]	100 105 110
[2406]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2407]	115 120 125
[2408]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2409]	130 135 140
[2410]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2411]	145 150 155 160
[2412]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2413]	165 170 175
[2414]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2415]	180 185 190
[2416]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2417]	195 200 205
[2418]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2419]	210
[2420]	<210> 162
[2421]	<211> 443
[2422]	<212> PRT
[2423]	<213> 人工
[2424]	<220>
[2425]	<223> 具有N380D修饰的PD-1拮抗剂重链序列
[2426]	<400> 162
[2427]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2428]	1 5 10 15
[2429]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2430]	20 25 30
[2431]	Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2432]	35 40 45
[2433]	Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
[2434]	50 55 60
[2435]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[2436]	65	70	75	80
[2437]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2438]		85	90	95
[2439]	Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val			
[2440]		100	105	110
[2441]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala			
[2442]		115	120	125
[2443]	Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu			
[2444]		130	135	140
[2445]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly			
[2446]	145	150	155	160
[2447]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
[2448]		165	170	175
[2449]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
[2450]		180	185	190
[2451]	Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr			
[2452]		195	200	205
[2453]	Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro			
[2454]		210	215	220
[2455]	Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro			
[2456]	225	230	235	240
[2457]	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr			
[2458]		245	250	255
[2459]	Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn			
[2460]		260	265	270
[2461]	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
[2462]		275	280	285
[2463]	Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val			
[2464]		290	295	300
[2465]	Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser			
[2466]	305	310	315	320
[2467]	Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys			
[2468]		325	330	335
[2469]	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu			
[2470]		340	345	350
[2471]	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe			
[2472]		355	360	365
[2473]	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu			
[2474]		370	375	380
[2475]	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe			
[2476]	385	390	395	400
[2477]	Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly			

[2478]		405		410		415
[2479]	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr					
[2480]		420		425		430
[2481]	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys					
[2482]		435		440		
[2483]	<210> 163					
[2484]	<211> 443					
[2485]	<212> PRT					
[2486]	<213> 人工					
[2487]	<220>					
[2488]	<223> 具有N385D修饰的PD-1拮抗剂轻链序列					
[2489]	<400> 163					
[2490]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
[2491]	1	5		10		15
[2492]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr					
[2493]		20		25		30
[2494]	Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[2495]		35		40		45
[2496]	Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val					
[2497]		50		55		60
[2498]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr					
[2499]		65		70		75
[2500]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[2501]		85		90		95
[2502]	Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val					
[2503]		100		105		110
[2504]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala					
[2505]		115		120		125
[2506]	Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu					
[2507]		130		135		140
[2508]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly					
[2509]		145		150		155
[2510]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser					
[2511]		165		170		175
[2512]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu					
[2513]		180		185		190
[2514]	Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr					
[2515]		195		200		205
[2516]	Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro					
[2517]		210		215		220
[2518]	Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro					
[2519]		225		230		235
						240

[2520]	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[2521]	245 250 255
[2522]	Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
[2523]	260 265 270
[2524]	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[2525]	275 280 285
[2526]	Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[2527]	290 295 300
[2528]	Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[2529]	305 310 315 320
[2530]	Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[2531]	325 330 335
[2532]	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
[2533]	340 345 350
[2534]	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[2535]	355 360 365
[2536]	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[2537]	370 375 380
[2538]	Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[2539]	385 390 395 400
[2540]	Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
[2541]	405 410 415
[2542]	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[2543]	420 425 430
[2544]	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[2545]	435 440
[2546]	<210> 164
[2547]	<211> 443
[2548]	<212> PRT
[2549]	<213> 人工
[2550]	<220>
[2551]	<223> 具有N380D和N385D修饰的PD-1拮抗剂重链序列
[2552]	<400> 164
[2553]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2554]	1 5 10 15
[2555]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2556]	20 25 30
[2557]	Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2558]	35 40 45
[2559]	Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
[2560]	50 55 60
[2561]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[2562]	65	70	75	80
[2563]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2564]		85	90	95
[2565]	Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val			
[2566]		100	105	110
[2567]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala			
[2568]		115	120	125
[2569]	Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu			
[2570]		130	135	140
[2571]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly			
[2572]		145	150	155
[2573]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
[2574]		165	170	175
[2575]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
[2576]		180	185	190
[2577]	Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr			
[2578]		195	200	205
[2579]	Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro			
[2580]		210	215	220
[2581]	Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro			
[2582]		225	230	235
[2583]	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr			
[2584]		245	250	255
[2585]	Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn			
[2586]		260	265	270
[2587]	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
[2588]		275	280	285
[2589]	Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val			
[2590]		290	295	300
[2591]	Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser			
[2592]		305	310	315
[2593]	Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys			
[2594]		325	330	335
[2595]	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu			
[2596]		340	345	350
[2597]	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe			
[2598]		355	360	365
[2599]	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu			
[2600]		370	375	380
[2601]	Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe			
[2602]		385	390	395
[2603]	Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly			

[2604]		405		410		415
[2605]	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr					
[2606]		420		425		430
[2607]	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys					
[2608]		435		440		
[2609]	<210> 165					
[2610]	<211> 452					
[2611]	<212> PRT					
[2612]	<213> 人工					
[2613]	<220>					
[2614]	<223> 42Y073-86F08-66全长重链氨基酸序列					
[2615]	<400> 165					
[2616]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser					
[2617]	1	5		10		15
[2618]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Glu Tyr					
[2619]		20		25		30
[2620]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met					
[2621]		35		40		45
[2622]	Gly Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe					
[2623]		50		55		60
[2624]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr					
[2625]		65		70		75
[2626]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[2627]		85		90		95
[2628]	Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp					
[2629]		100		105		110
[2630]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro					
[2631]		115		120		125
[2632]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr					
[2633]		130		135		140
[2634]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr					
[2635]		145		150		155
[2636]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro					
[2637]		165		170		175
[2638]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr					
[2639]		180		185		190
[2640]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn					
[2641]		195		200		205
[2642]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser					
[2643]		210		215		220
[2644]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu					
[2645]		225		230		235
						240

[2646]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2647]	245 250 255
[2648]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2649]	260 265 270
[2650]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2651]	275 280 285
[2652]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2653]	290 295 300
[2654]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2655]	305 310 315 320
[2656]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2657]	325 330 335
[2658]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2659]	340 345 350
[2660]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[2661]	355 360 365
[2662]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[2663]	370 375 380
[2664]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2665]	385 390 395 400
[2666]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2667]	405 410 415
[2668]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2669]	420 425 430
[2670]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2671]	435 440 445
[2672]	Ser Pro Gly Lys
[2673]	450
[2674]	<210> 166
[2675]	<211> 213
[2676]	<212> PRT
[2677]	<213> 人工
[2678]	<220>
[2679]	<223> 42Y073-86F08-66全长轻链氨基酸序列
[2680]	<400> 166
[2681]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2682]	1 5 10 15
[2683]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[2684]	20 25 30
[2685]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2686]	35 40 45
[2687]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[2688]	50	55	60
[2689]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[2690]	65	70	75 80
[2691]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr		
[2692]		85	90 95
[2693]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro		
[2694]		100	105 110
[2695]	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr		
[2696]		115	120 125
[2697]	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys		
[2698]	130	135	140
[2699]	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu		
[2700]	145	150	155 160
[2701]	Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser		
[2702]		165	170 175
[2703]	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala		
[2704]		180	185 190
[2705]	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe		
[2706]		195	200 205
[2707]	Asn Arg Gly Glu Cys		
[2708]	210		
[2709]	<210> 167		
[2710]	<211> 1356		
[2711]	<212> DNA		
[2712]	<213> 人工		
[2713]	<220>		
[2714]	<223> 42Y073-86F08-66全长重链DNA序列		
[2715]	<400> 167		
[2716]	caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcagag gtgaaaaagc cgggcagcag cgtgaaggtg 60		
[2717]	agctgcaagg cctccggcgg gaccttcgtg gactacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120		
[2718]	cccggacagg gcctggagtg gatgggccc atcatcccc ccttcggcac cgcccagtac 180		
[2719]	gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240		
[2720]	atggaactca gcagctgag gacgaggac accgccgtgt actattgcgc caggggagcc 300		
[2721]	ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360		
[2722]	agcagcgcga gcaccaagg cccagcgtg ttccccctgg ccccagcag caagagcacc 420		
[2723]	agcggcggca cagccgcct gggctgcctg gtgaaggact acttccccga gccctgacc 480		
[2724]	gtgtcctgga acagcggagc cctgaccagc ggcgtgcaca cttccccgc cgtgctgag 540		
[2725]	agcagcggcc tgtacagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc ccagcagcag cctgggcacc 600		
[2726]	cagacctaca tctgtaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660		
[2727]	gagcccaaga gctgtgaaa gaccacacc tgccccct gccctgcccc cgagctgctg 720		
[2728]	ggagcccca gcgtgttct gttcccccc aagcctaagg acaccctgat gatcagcaga 780		
[2729]	acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggat gtgagccacg aggacctga ggtgaagttc 840		

[2730]	aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aatgccaaga ccaagcccag ggaggagcag	900
[2731]	tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggctgaac	960
[2732]	ggcaaggagt acaagtgtaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgccctat cgagaaaacc	1020
[2733]	atcagcaagg ccaaggcca gccagagag cccaggtgt acaccctgcc ccctagcaga	1080
[2734]	gatgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgcctgg tgaagggtt ctaccccagc	1140
[2735]	gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccagaga acaactacaa gaccacccc	1200
[2736]	cctgtgctgg acagcgatgg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagagc	1260
[2737]	agatggcagc agggcaacgt gttcagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaatcac	1320
[2738]	tacaccaga agagcctgag cctgtcccct ggcaag	1356
[2739]	<210>	168
[2740]	<211>	639
[2741]	<212>	DNA
[2742]	<213>	人工
[2743]	<220>	
[2744]	<223>	42Y073-86F08-66全长轻链DNA序列
[2745]	<400>	168
[2746]	gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc	60
[2747]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc	120
[2748]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct	180
[2749]	aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc	240
[2750]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcgggcggc	300
[2751]	accaaggtgg agattaagcg tacggtggcc gccccagcg tgttcatctt cccccccagc	360
[2752]	gatgagcagc tgaagagcgg caccgccagc gtggtgtgtc tgctgaacaa cttctacccc	420
[2753]	cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aatgccctgc agagcggcaa cagccaggag	480
[2754]	agcgtgaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg	540
[2755]	agcaaggccg actacgagaa gcacaagtg tacgcctgtg aggtgacca ccagggcctg	600
[2756]	tccagccccg tgaccaagag cttcaaccgg ggcgagtgc	639
[2757]	<210>	169
[2758]	<211>	213
[2759]	<212>	PRT
[2760]	<213>	人工
[2761]	<220>	
[2762]	<223>	42Y073-86F08-16全长轻链氨基酸序列
[2763]	<400>	169
[2764]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2765]	1 5 10 15	
[2766]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[2767]	20 25 30	
[2768]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2769]	35 40 45	
[2770]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2771]	50 55 60	

[2772]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2773]	65 70 75 80
[2774]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
[2775]	85 90 95
[2776]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[2777]	100 105 110
[2778]	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[2779]	115 120 125
[2780]	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[2781]	130 135 140
[2782]	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[2783]	145 150 155 160
[2784]	Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[2785]	165 170 175
[2786]	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[2787]	180 185 190
[2788]	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[2789]	195 200 205
[2790]	Asn Arg Gly Glu Cys
[2791]	210
[2792]	<210> 170
[2793]	<211> 452
[2794]	<212> PRT
[2795]	<213> 人工
[2796]	<220>
[2797]	<223> 42Y073-86F08-16全长重链氨基酸序列
[2798]	<400> 170
[2799]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2800]	1 5 10 15
[2801]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Glu Tyr
[2802]	20 25 30
[2803]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2804]	35 40 45
[2805]	Gly Gly Ile Val Pro Val Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
[2806]	50 55 60
[2807]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2808]	65 70 75 80
[2809]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2810]	85 90 95
[2811]	Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
[2812]	100 105 110
[2813]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

[2814]	115	120	125
[2815]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
[2816]	130	135	140
[2817]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
[2818]	145	150	155
[2819]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
[2820]		165	170
[2821]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		175
[2822]		180	185
[2823]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
[2824]		195	200
[2825]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
[2826]		210	215
[2827]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu		
[2828]		225	230
[2829]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
[2830]		245	250
[2831]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
[2832]		260	265
[2833]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
[2834]		275	280
[2835]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
[2836]		290	295
[2837]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
[2838]		305	310
[2839]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
[2840]		325	330
[2841]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
[2842]		340	345
[2843]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
[2844]		355	360
[2845]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
[2846]		370	375
[2847]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
[2848]		385	390
[2849]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
[2850]		405	410
[2851]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
[2852]		420	425
[2853]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
[2854]		435	440
[2855]	Ser Pro Gly Lys		445

[2856]	450
[2857]	<210> 171
[2858]	<211> 639
[2859]	<212> DNA
[2860]	<213> 人工
[2861]	<220>
[2862]	<223> 42Y073-86F08-16全长轻链DNA序列
[2863]	<400> 171
[2864]	gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60
[2865]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120
[2866]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180
[2867]	aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240
[2868]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300
[2869]	accaaggtgg agattaagcg tacggtggcc gccccagcg tgttcatctt cccccagc 360
[2870]	gatgagcagc tgaagagcgg caccgccagc gtggtgtgtc tgctgaacaa cttctacccc 420
[2871]	cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aatgcctgc agagcggcaa cagccaggag 480
[2872]	agcgtgaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540
[2873]	agcaaggccg actacgagaa gcacaagtg tacgcctgtg aggtgacca ccagggcctg 600
[2874]	tccagccccg tgaccaagag cttcaaccgg ggcgagtgc 639
[2875]	<210> 172
[2876]	<211> 1356
[2877]	<212> DNA
[2878]	<213> 人工
[2879]	<220>
[2880]	<223> 42Y073-86F08-16 全长重链DNA序列
[2881]	<400> 172
[2882]	caggtgcagc tggcgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
[2883]	agctgcaagg cctccggcgg gaccttaac gagtacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120
[2884]	cccggacagg gcttgagtg gatggcggc atcgtgcccg tgttcggcac cgccaagtac 180
[2885]	gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
[2886]	atggaactca gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcgcc 300
[2887]	ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360
[2888]	agcagcgcca gcaccaaggg cccagcgtg ttccccctgg cccccagcag caagagcacc 420
[2889]	agcggcggca cagccgcct gggctgctg gtgaaggact acttccccga gccctgacc 480
[2890]	gtgtcctgga acagcggagc cctgaccagc ggcgtgcaca cttccccgc cgtgctgcag 540
[2891]	agcagcggcc tgtacagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc ccagcagcag cctgggcacc 600
[2892]	cagacctaca tctgtaactg gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660
[2893]	gagcccaaga gctgtgacaa gaccacacc tgccccccct gcctgcccc cgagctgctg 720
[2894]	ggaggcccca gcgtgttct gttcccccc aagcctaagg acaccctgat gatcagcaga 780
[2895]	acccccgagg tgacctgtgt ggtggtgat gtgagccacg aggaccctga ggtgaagtgc 840
[2896]	aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aatgccaaga ccaagcccag ggaggagcag 900
[2897]	tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggctgaac 960

[2898] ggcaaggagt acaagtgtaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccctat cgagaaaacc 1020
 [2899] atcagcaagg ccaaggcca gccagagag cccaggtgt acacctgcc ccctagcaga 1080
 [2900] gatgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgctgg tgaagggett ctaccccage 1140
 [2901] gacatcgccg tggagtggga gagcaacgc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200
 [2902] cctgtgctgg acagcgatgg cagcttcttc ctgtacagca agctgacct ggacaagagc 1260
 [2903] agatggcagc agggcaacgt gttcagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaatcac 1320
 [2904] tacaccaga agagcctgag cctgtcccct ggcaag 1356
 [2905] <210> 173
 [2906] <211> 214
 [2907] <212> PRT
 [2908] <213> 人工
 [2909] <220>
 [2910] <223> 42Y073-86F04-23全长轻链氨基酸序列
 [2911] <400> 173
 [2912] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [2913] 1 5 10 15
 [2914] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 [2915] 20 25 30
 [2916] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [2917] 35 40 45
 [2918] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [2919] 50 55 60
 [2920] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [2921] 65 70 75 80
 [2922] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Tyr Phe Ser Pro Pro
 [2923] 85 90 95
 [2924] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [2925] 100 105 110
 [2926] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [2927] 115 120 125
 [2928] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [2929] 130 135 140
 [2930] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [2931] 145 150 155 160
 [2932] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [2933] 165 170 175
 [2934] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [2935] 180 185 190
 [2936] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [2937] 195 200 205
 [2938] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [2939] 210

[2940]	<210>	174
[2941]	<211>	448
[2942]	<212>	PRT
[2943]	<213>	人工
[2944]	<220>	
[2945]	<223>	42Y073-86F04-23全长重链氨基酸序列
[2946]	<400>	174
[2947]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[2948]	1	5 10 15
[2949]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gly Tyr	
[2950]		20 25 30
[2951]	Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2952]		35 40 45
[2953]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Met Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe	
[2954]		50 55 60
[2955]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[2956]		65 70 75 80
[2957]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2958]		85 90 95
[2959]	Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr	
[2960]		100 105 110
[2961]	Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro	
[2962]		115 120 125
[2963]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly	
[2964]		130 135 140
[2965]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn	
[2966]		145 150 155 160
[2967]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln	
[2968]		165 170 175
[2969]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser	
[2970]		180 185 190
[2971]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser	
[2972]		195 200 205
[2973]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr	
[2974]		210 215 220
[2975]	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser	
[2976]		225 230 235 240
[2977]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg	
[2978]		245 250 255
[2979]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro	
[2980]		260 265 270
[2981]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala	

[2982]	275	280	285
[2983]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
[2984]	290	295	300
[2985]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
[2986]	305	310	315 320
[2987]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
[2988]		325	330 335
[2989]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
[2990]		340	345 350
[2991]	Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
[2992]		355	360 365
[2993]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
[2994]		370	375 380
[2995]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
[2996]		385	390 395 400
[2997]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
[2998]		405	410 415
[2999]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
[3000]		420	425 430
[3001]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[3002]		435	440 445
[3003]	<210> 175		
[3004]	<211> 642		
[3005]	<212> DNA		
[3006]	<213> 人工		
[3007]	<220>		
[3008]	<223> 42Y073-86F04-23全长轻链DNA序列		
[3009]	<400> 175		
[3010]	gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60		
[3011]	atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120		
[3012]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180		
[3013]	aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctccagccc 240		
[3014]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcgggcgc 300		
[3015]	ggcaccaagg tggagattaa gcgtacgggtg gccgccccca gcgtgttcat ctccccccc 360		
[3016]	agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgtgtaa caattctac 420		
[3017]	ccccgggagg ccaagtgca gtggaagtg gacaatgcc tgcagagcgg caacagccag 480		
[3018]	gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540		
[3019]	ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600		
[3020]	ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642		
[3021]	<210> 176		
[3022]	<211> 1344		
[3023]	<212> DNA		

- [3024] <213> 人工
- [3025] <220>
- [3026] <223> 42Y073-86F04-23 全长重链DNA序列
- [3027] <400> 176
- [3028] caggtgcagc tgggtcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
- [3029] agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc ggctacccca tcagctgggt gaggcaggt 120
- [3030] cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca ttatgggac cgccaggtac 180
- [3031] gccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
- [3032] atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgagc caggctgctg 300
- [3033] ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagcgccagc 360
- [3034] accaagggcc ccagcgtgtt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420
- [3035] gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaa 480
- [3036] agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540
- [3037] tacagcctga gcagcgtggt gaccgtgccc agcagcagcc tgggcacca gacctacatc 600
- [3038] tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagagc 660
- [3039] tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgccccg agctgctggg aggccccagc 720
- [3040] gtgttctgt tccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgaggtg 780
- [3041] acctgtgtgg tgggtgatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagttaa ctggtacgtg 840
- [3042] gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
- [3043] taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960
- [3044] aagttaagg tgtccaacaa ggccctgcct gccctatcg agaaaacat cagcaaggcc 1020
- [3045] aaggccagc ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc 1080
- [3046] aagaaccagg tgccctgac ctgcctggtg aagggttctt accccagcga catcgccgtg 1140
- [3047] gaggggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac 1200
- [3048] agcgatggca gcttcttct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
- [3049] ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta caccagaag 1320
- [3050] agcctgagcc tgtcccctgg caag 1344
- [3051] <210> 177
- [3052] <211> 564
- [3053] <212> PRT
- [3054] <213> 人工序列
- [3055] <220>
- [3056] <223> 实施例中使用的CD155-fc氨基酸序列
- [3057] <400> 177
- [3058] Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln Ala Pro Thr Gln
- [3059] 1 5 10 15
- [3060] Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro Cys Tyr Leu Gln
- [3061] 20 25 30
- [3062] Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu Thr Trp Ala Arg
- [3063] 35 40 45
- [3064] His Gly Glu Ser Gly Ser Met Ala Val Phe His Gln Thr Gln Gly Pro
- [3065] 50 55 60

[3066]	Ser Tyr Ser Glu Ser Lys Arg Leu Glu Phe Val Ala Ala Arg Leu Gly
[3067]	65 70 75 80
[3068]	Ala Glu Leu Arg Asn Ala Ser Leu Arg Met Phe Gly Leu Arg Val Glu
[3069]	85 90 95
[3070]	Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Leu Phe Val Thr Phe Pro Gln Gly Ser
[3071]	100 105 110
[3072]	Arg Ser Val Asp Ile Trp Leu Arg Val Leu Ala Lys Pro Gln Asn Thr
[3073]	115 120 125
[3074]	Ala Glu Val Gln Lys Val Gln Leu Thr Gly Glu Pro Val Pro Met Ala
[3075]	130 135 140
[3076]	Arg Cys Val Ser Thr Gly Gly Arg Pro Pro Ala Gln Ile Thr Trp His
[3077]	145 150 155 160
[3078]	Ser Asp Leu Gly Gly Met Pro Asn Thr Ser Gln Val Pro Gly Phe Leu
[3079]	165 170 175
[3080]	Ser Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Leu Trp Ile Leu Val Pro Ser Ser
[3081]	180 185 190
[3082]	Gln Val Asp Gly Lys Asn Val Thr Cys Lys Val Glu His Glu Ser Phe
[3083]	195 200 205
[3084]	Glu Lys Pro Gln Leu Leu Thr Val Asn Leu Thr Val Tyr Tyr Pro Pro
[3085]	210 215 220
[3086]	Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asn Asn Trp Tyr Leu Gly Gln Asn
[3087]	225 230 235 240
[3088]	Glu Ala Thr Leu Thr Cys Asp Ala Arg Ser Asn Pro Glu Pro Thr Gly
[3089]	245 250 255
[3090]	Tyr Asn Trp Ser Thr Thr Met Gly Pro Leu Pro Pro Phe Ala Val Ala
[3091]	260 265 270
[3092]	Gln Gly Ala Gln Leu Leu Ile Arg Pro Val Asp Lys Pro Ile Asn Thr
[3093]	275 280 285
[3094]	Thr Leu Ile Cys Asn Val Thr Asn Ala Leu Gly Ala Arg Gln Ala Glu
[3095]	290 295 300
[3096]	Leu Thr Val Gln Val Lys Glu Gly Pro Pro Ser Glu His Ser Gly Ile
[3097]	305 310 315 320
[3098]	Ser Arg Asn Ser Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Pro Lys Ser
[3099]	325 330 335
[3100]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[3101]	340 345 350
[3102]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[3103]	355 360 365
[3104]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[3105]	370 375 380
[3106]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[3107]	385 390 395 400

[3108]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[3109]	405 410 415
[3110]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[3111]	420 425 430
[3112]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[3113]	435 440 445
[3114]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[3115]	450 455 460
[3116]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[3117]	465 470 475 480
[3118]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[3119]	485 490 495
[3120]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[3121]	500 505 510
[3122]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[3123]	515 520 525
[3124]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[3125]	530 535 540
[3126]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[3127]	545 550 555 560
[3128]	Ser Pro Gly Lys
[3129]	<210> 178
[3130]	<211> 417
[3131]	<212> PRT
[3132]	<213> 智人
[3133]	<400> 178
[3134]	Met Ala Arg Ala Met Ala Ala Ala Trp Pro Leu Leu Leu Val Ala Leu
[3135]	1 5 10 15
[3136]	Leu Val Leu Ser Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln
[3137]	20 25 30
[3138]	Ala Pro Thr Gln Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro
[3139]	35 40 45
[3140]	Cys Tyr Leu Gln Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu
[3141]	50 55 60
[3142]	Thr Trp Ala Arg His Gly Glu Ser Gly Ser Met Ala Val Phe His Gln
[3143]	65 70 75 80
[3144]	Thr Gln Gly Pro Ser Tyr Ser Glu Ser Lys Arg Leu Glu Phe Val Ala
[3145]	85 90 95
[3146]	Ala Arg Leu Gly Ala Glu Leu Arg Asn Ala Ser Leu Arg Met Phe Gly
[3147]	100 105 110
[3148]	Leu Arg Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Leu Phe Val Thr Phe
[3149]	115 120 125

[3150]	Pro Gln Gly Ser Arg Ser Val Asp Ile Trp Leu Arg Val Leu Ala Lys
[3151]	130 135 140
[3152]	Pro Gln Asn Thr Ala Glu Val Gln Lys Val Gln Leu Thr Gly Glu Pro
[3153]	145 150 155 160
[3154]	Val Pro Met Ala Arg Cys Val Ser Thr Gly Gly Arg Pro Pro Ala Gln
[3155]	165 170 175
[3156]	Ile Thr Trp His Ser Asp Leu Gly Gly Met Pro Asn Thr Ser Gln Val
[3157]	180 185 190
[3158]	Pro Gly Phe Leu Ser Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Leu Trp Ile Leu
[3159]	195 200 205
[3160]	Val Pro Ser Ser Gln Val Asp Gly Lys Asn Val Thr Cys Lys Val Glu
[3161]	210 215 220
[3162]	His Glu Ser Phe Glu Lys Pro Gln Leu Leu Thr Val Asn Leu Thr Val
[3163]	225 230 235 240
[3164]	Tyr Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asn Asn Trp Tyr
[3165]	245 250 255
[3166]	Leu Gly Gln Asn Glu Ala Thr Leu Thr Cys Asp Ala Arg Ser Asn Pro
[3167]	260 265 270
[3168]	Glu Pro Thr Gly Tyr Asn Trp Ser Thr Thr Met Gly Pro Leu Pro Pro
[3169]	275 280 285
[3170]	Phe Ala Val Ala Gln Gly Ala Gln Leu Leu Ile Arg Pro Val Asp Lys
[3171]	290 295 300
[3172]	Pro Ile Asn Thr Thr Leu Ile Cys Asn Val Thr Asn Ala Leu Gly Ala
[3173]	305 310 315 320
[3174]	Arg Gln Ala Glu Leu Thr Val Gln Val Lys Glu Gly Pro Pro Ser Glu
[3175]	325 330 335
[3176]	His Ser Gly Ile Ser Arg Asn Ala Ile Ile Phe Leu Val Leu Gly Ile
[3177]	340 345 350
[3178]	Leu Val Phe Leu Ile Leu Leu Gly Ile Gly Ile Tyr Phe Tyr Trp Ser
[3179]	355 360 365
[3180]	Lys Cys Ser Arg Glu Val Leu Trp His Cys His Leu Cys Pro Ser Ser
[3181]	370 375 380
[3182]	Thr Glu His Ala Ser Ala Ser Ala Asn Gly His Val Ser Tyr Ser Ala
[3183]	385 390 395 400
[3184]	Val Ser Arg Glu Asn Ser Ser Ser Gln Asp Pro Gln Thr Glu Gly Thr
[3185]	405 410 415
[3186]	Arg
[3187]	<210> 179
[3188]	<211> 330
[3189]	<212> PRT
[3190]	<213> 智人
[3191]	<400> 179

[3192]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3193]	1 5 10 15
[3194]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3195]	20 25 30
[3196]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3197]	35 40 45
[3198]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3199]	50 55 60
[3200]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3201]	65 70 75 80
[3202]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3203]	85 90 95
[3204]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[3205]	100 105 110
[3206]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[3207]	115 120 125
[3208]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[3209]	130 135 140
[3210]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[3211]	145 150 155 160
[3212]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3213]	165 170 175
[3214]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3215]	180 185 190
[3216]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[3217]	195 200 205
[3218]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3219]	210 215 220
[3220]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[3221]	225 230 235 240
[3222]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[3223]	245 250 255
[3224]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[3225]	260 265 270
[3226]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[3227]	275 280 285
[3228]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3229]	290 295 300
[3230]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3231]	305 310 315 320
[3232]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3233]	325 330

[3234]	<210>	180	
[3235]	<211>	990	
[3236]	<212>	DNA	
[3237]	<213>	智人	
[3238]	<400>	180	
[3239]	gccagcacca	agggccccag	cgtggtcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc 60
[3240]	ggcacagccg	ccctgggctg	cctggtgaag gactacttcc ccgagcccg gaccgtgtcc 120
[3241]	tggaacagcg	gagccctgac	cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 180
[3242]	ggcctgtaca	gcctgagcag	cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg caccagacc 240
[3243]	tacatctgta	acgtgaacca	caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 300
[3244]	aagagctgtg	acaagacca	cacctgcccc ccctgccctg cccccgagct gctgggaggc 360
[3245]	cccagcgtgt	tctgttccc	ccccagcct aaggacacc tgatgatcag cagaaccccc 420
[3246]	gagtgacct	gtgtggtggt	ggatgtgagc cacgaggacc ctgagtgaa gttcaactgg 480
[3247]	tacgtggacg	gcgtggaggt	gcacaatgcc aagaccaagc ccagggagga gcagtacaac 540
[3248]	agcacctacc	gggtggtgtc	cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaag 600
[3249]	gagtacaagt	gtaaggtgtc	caacaaggcc ctgcctgccc ctatcgagaa aaccatcagc 660
[3250]	aaggccaagg	gccagcccag	agagccccag gtgtacacc tgccccctag cagagatgag 720
[3251]	ctgaccaaga	accaggtgtc	cctgacctgc ctggtgaagg gcttctacc cagcgacatc 780
[3252]	gccgtggagt	gggagagcaa	cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg 840
[3253]	ctggacagcg	atggcagctt	cttctgtac agcaagctga ccgtggacaa gagcagatgg 900
[3254]	cagcagggca	acgtgttcag	ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa tctactacacc 960
[3255]	cagaagagcc	tgagcctgtc	ccctggcaag 990

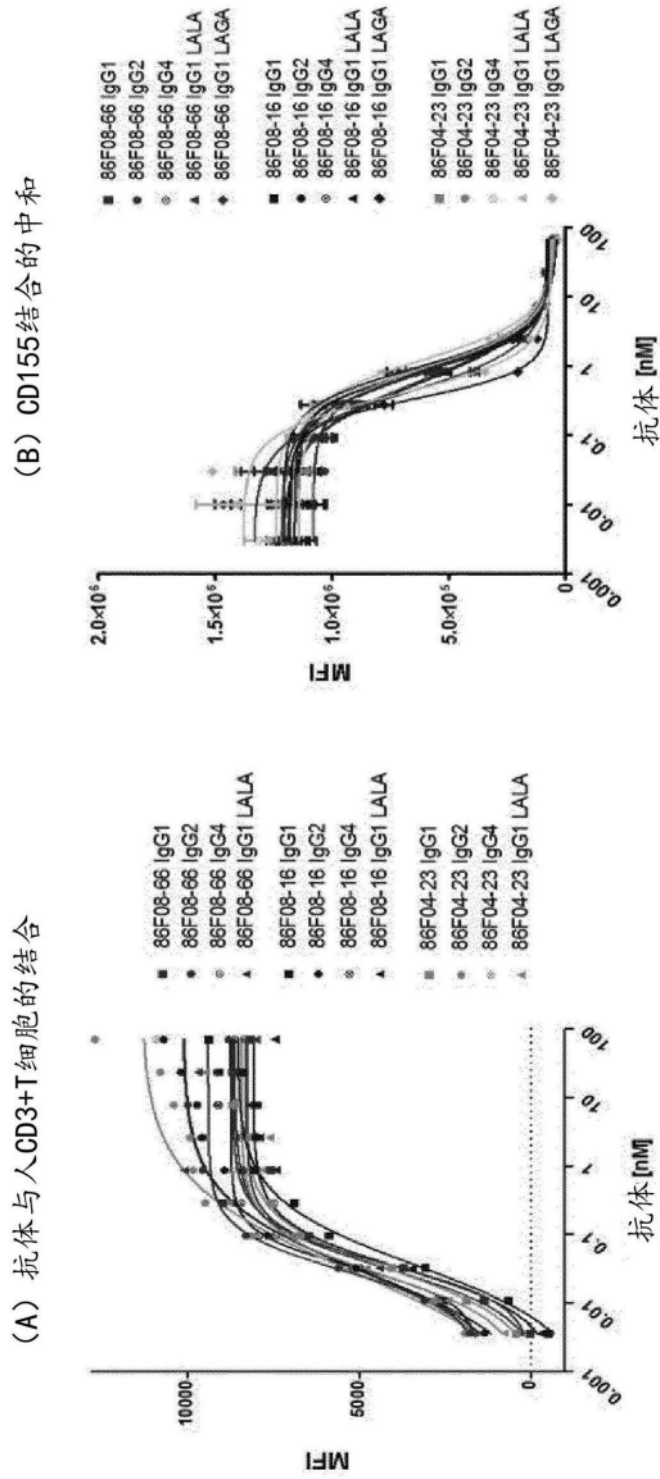


图1

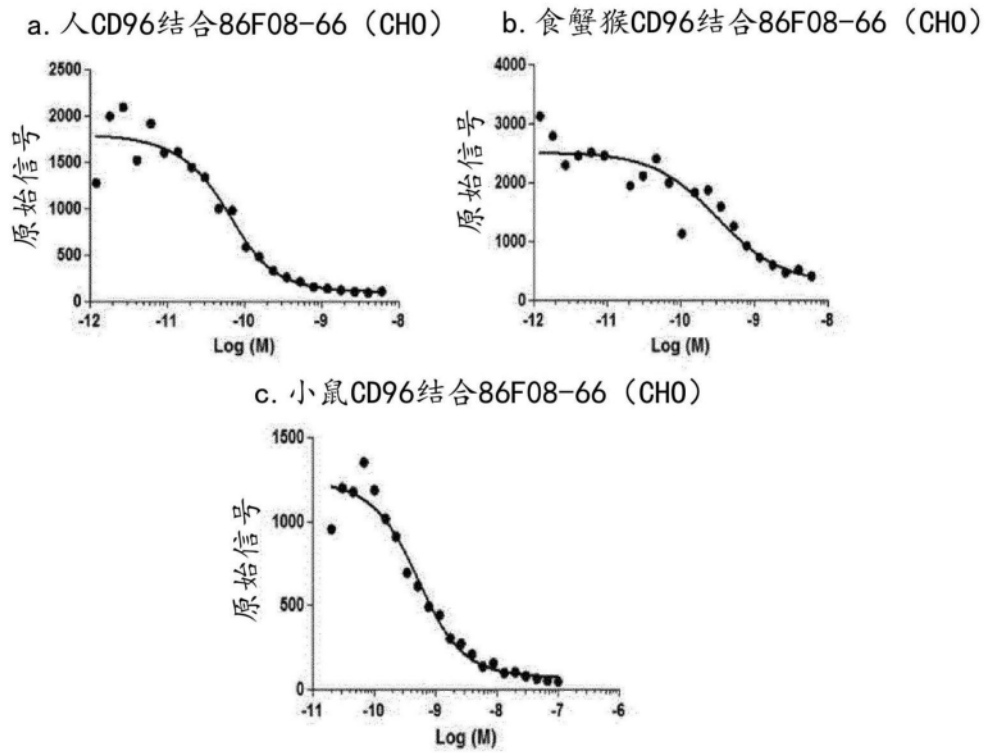


图2

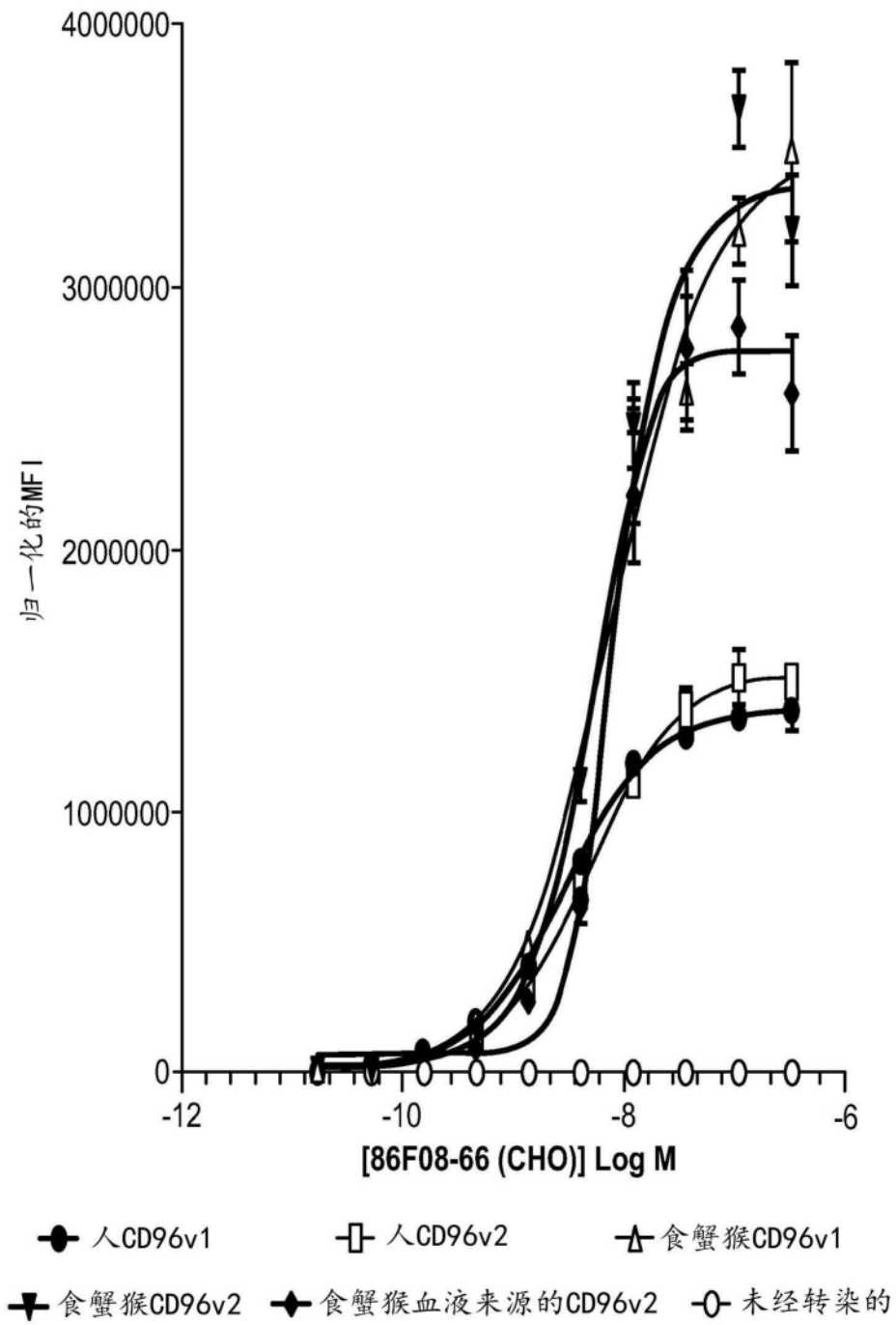


图3

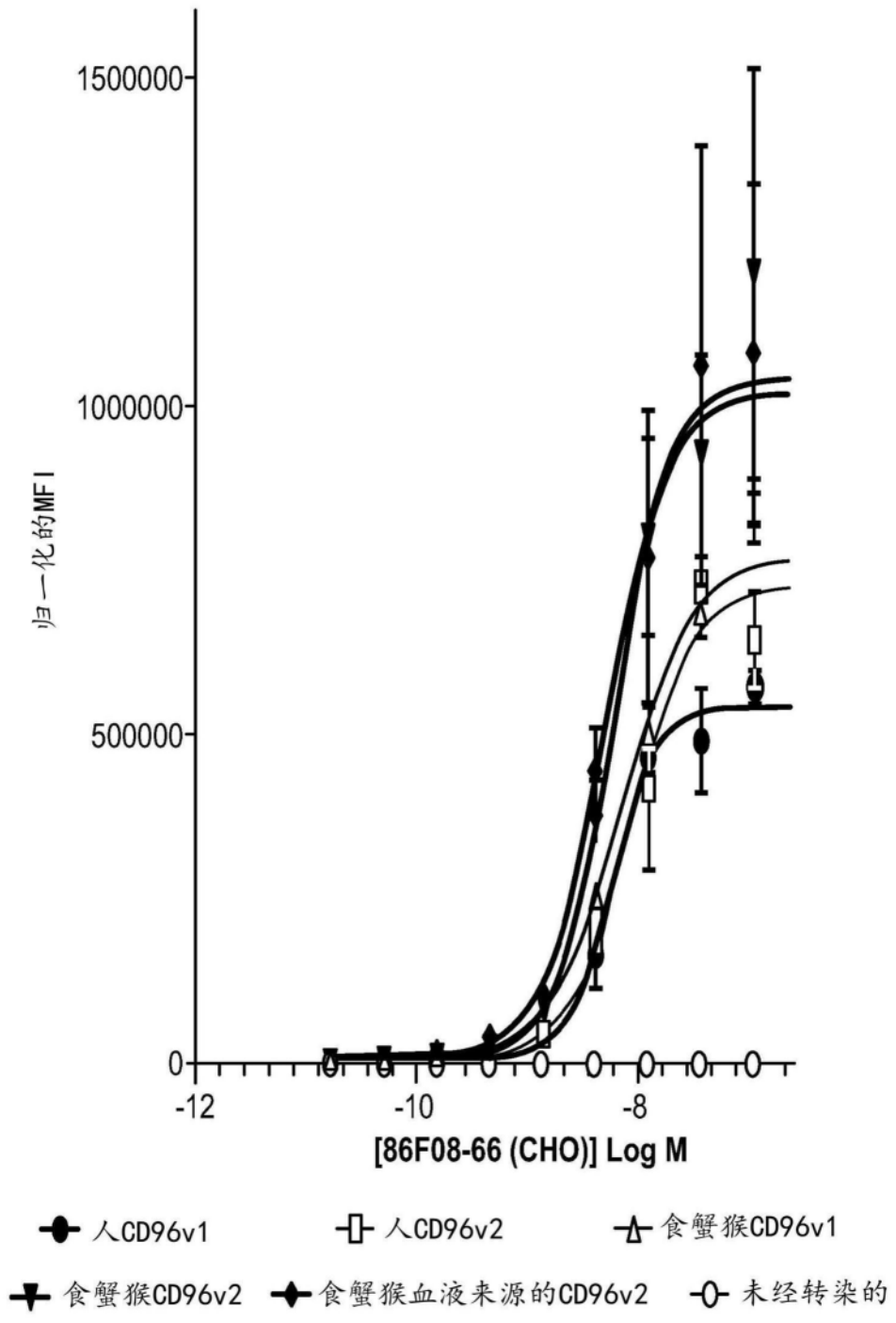


图3 (续)

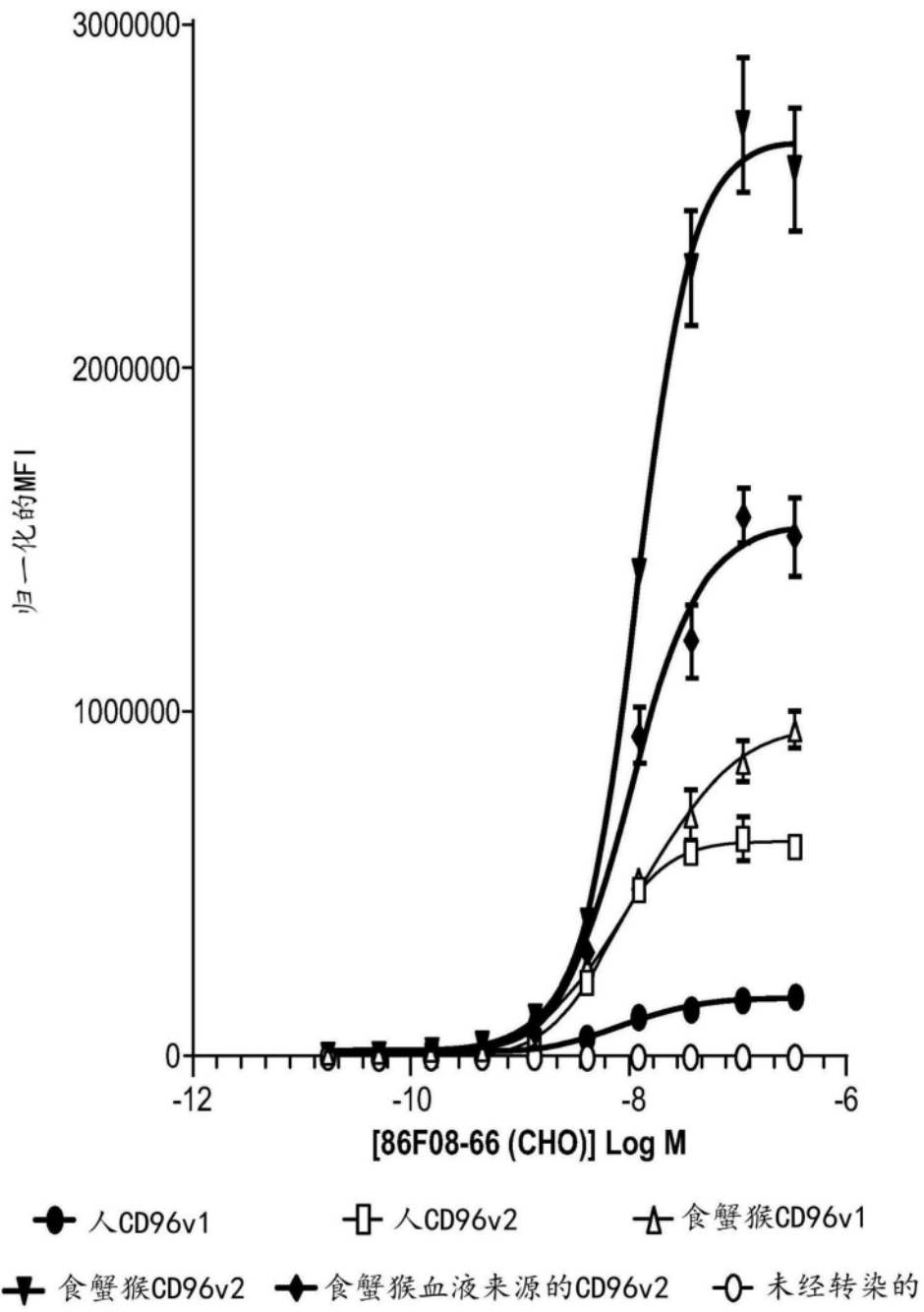


图3(续)

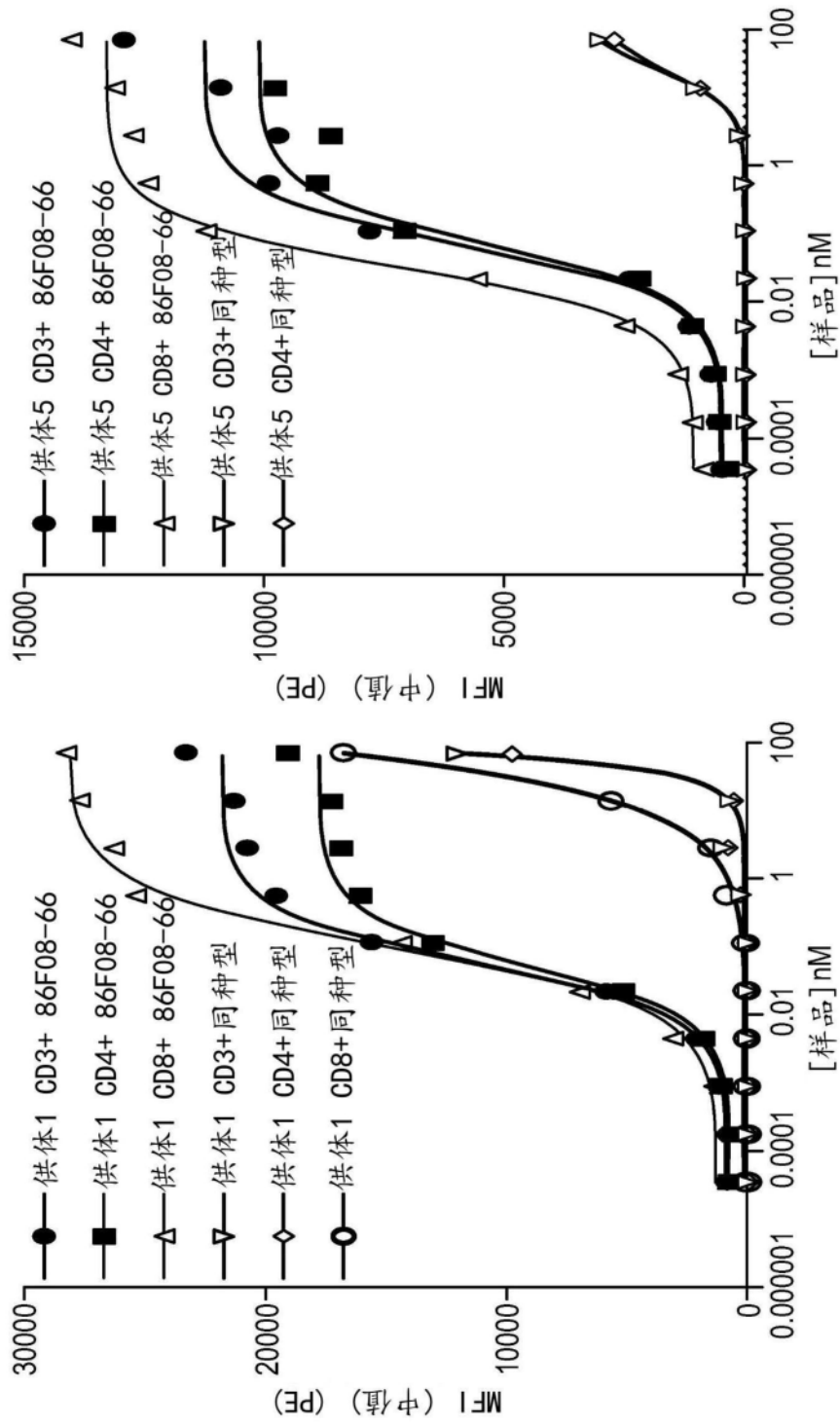


图4

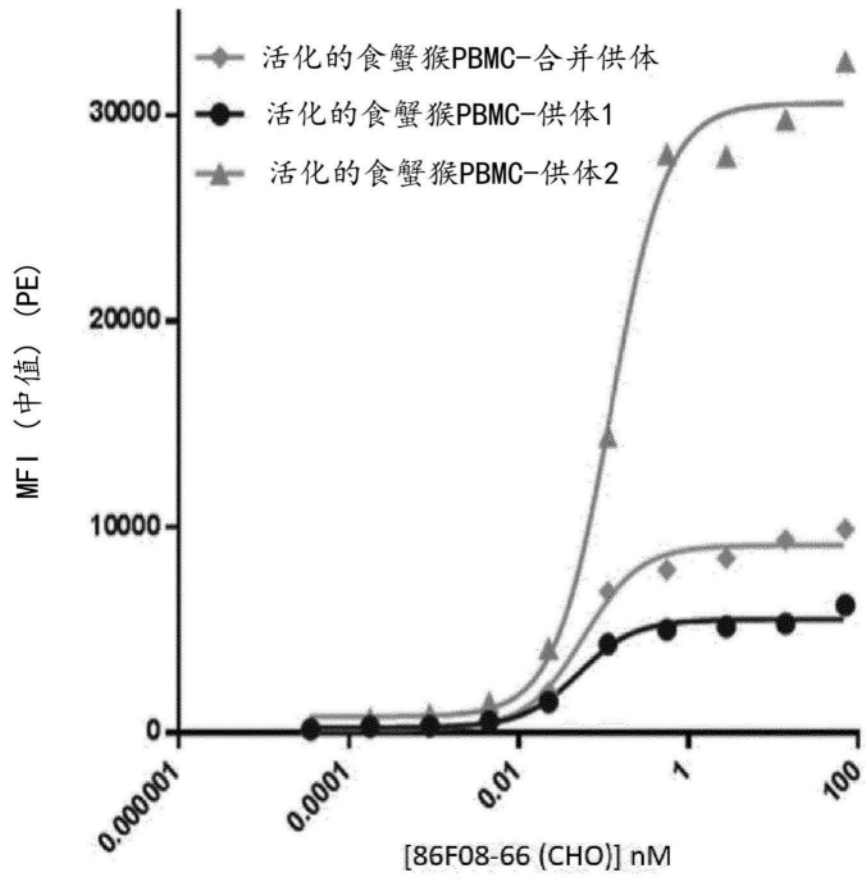


图5

在0小时在CD8 T细胞上的86F08-66 (CHO) 染色



在45小时在CD8 T细胞上的86F08-66 (CHO) 染色



图6

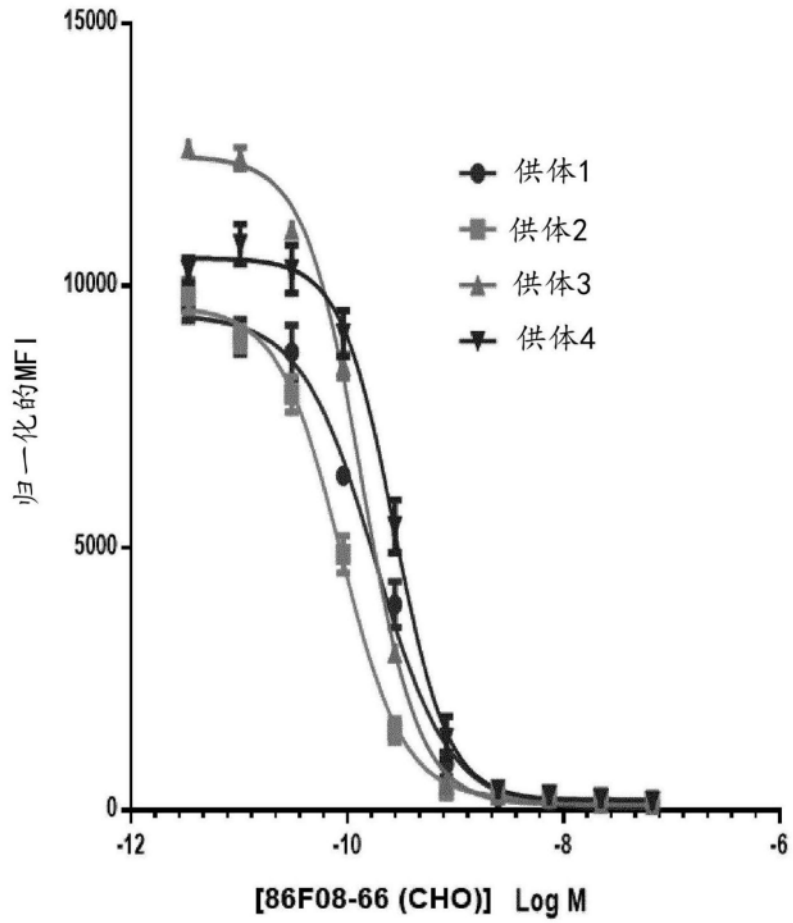


图7

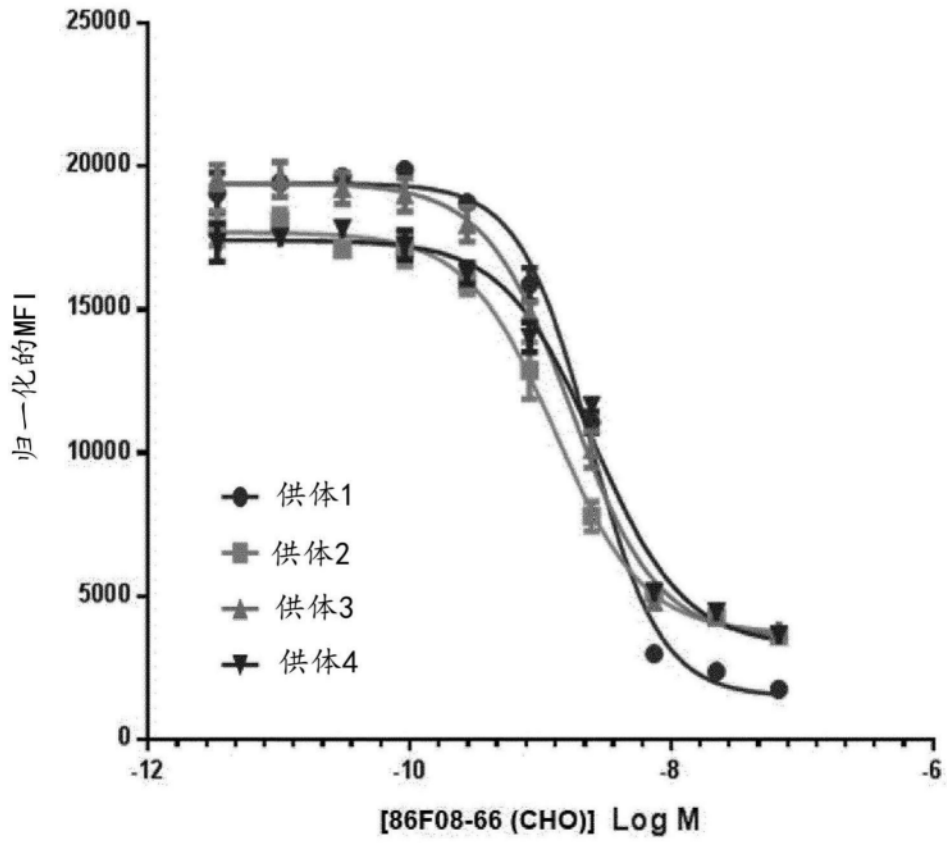


图8

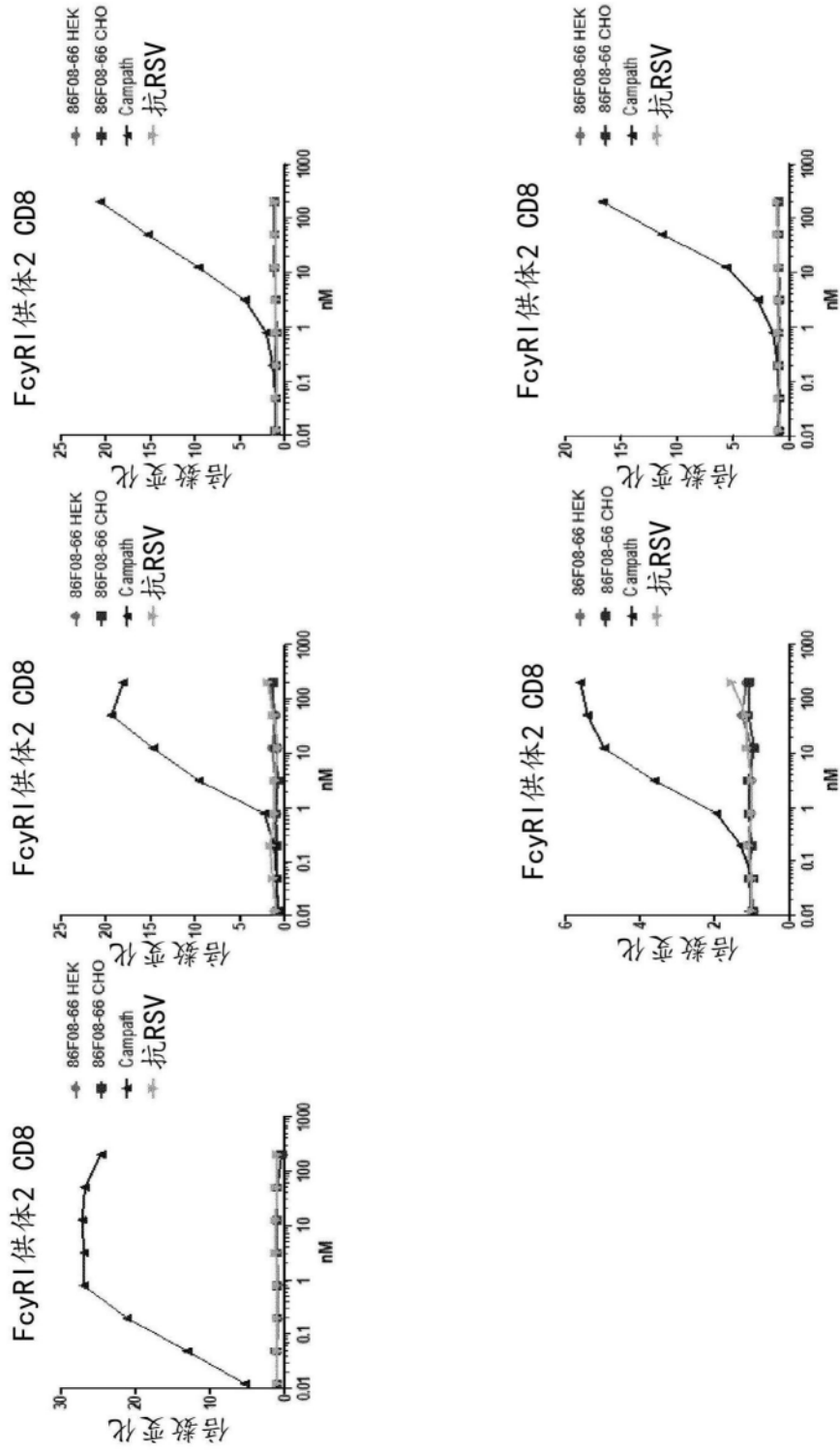


图9

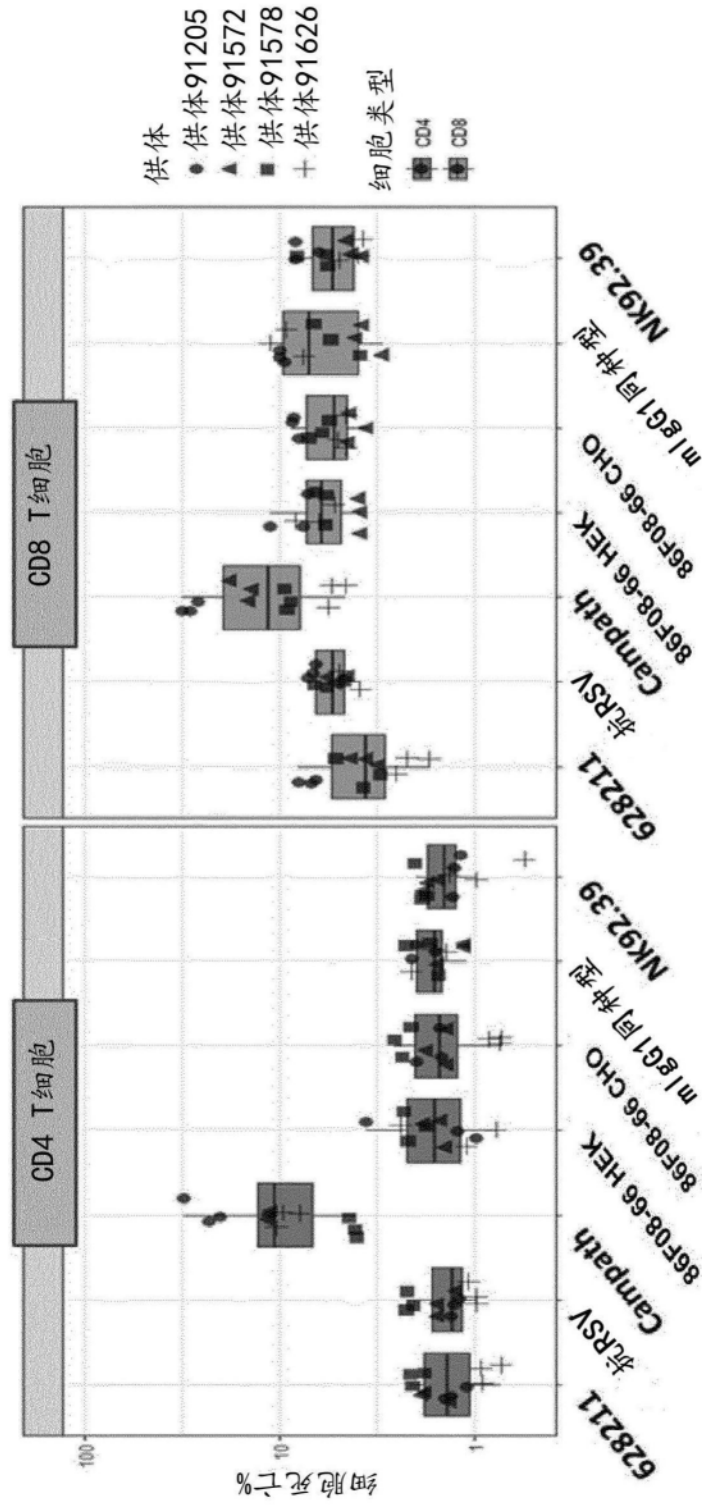


图10

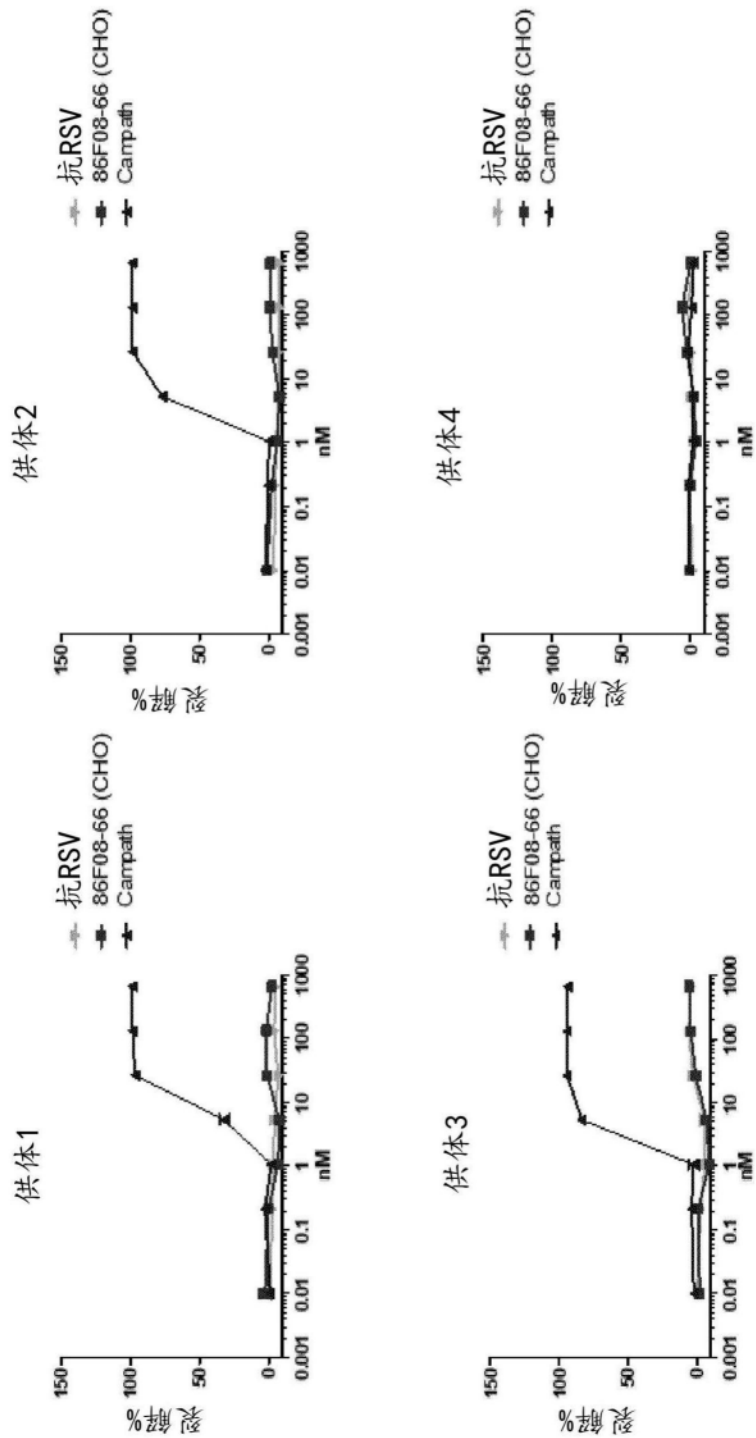


图11

	Exp. 1 EC50		Exp. 2 EC50	
	$\mu\text{g/ml}$	pM	$\mu\text{g/ml}$	pM
42Y073-86F08-66 (CHO)	0.0027	18 pM	0.0033	22 pM
42Y073-86F08-66 (HEK)	0.0013	9 pM	0.0015	10 pM
Tecentriq	0.0073	49 pM	0.0210	140 pM

图12

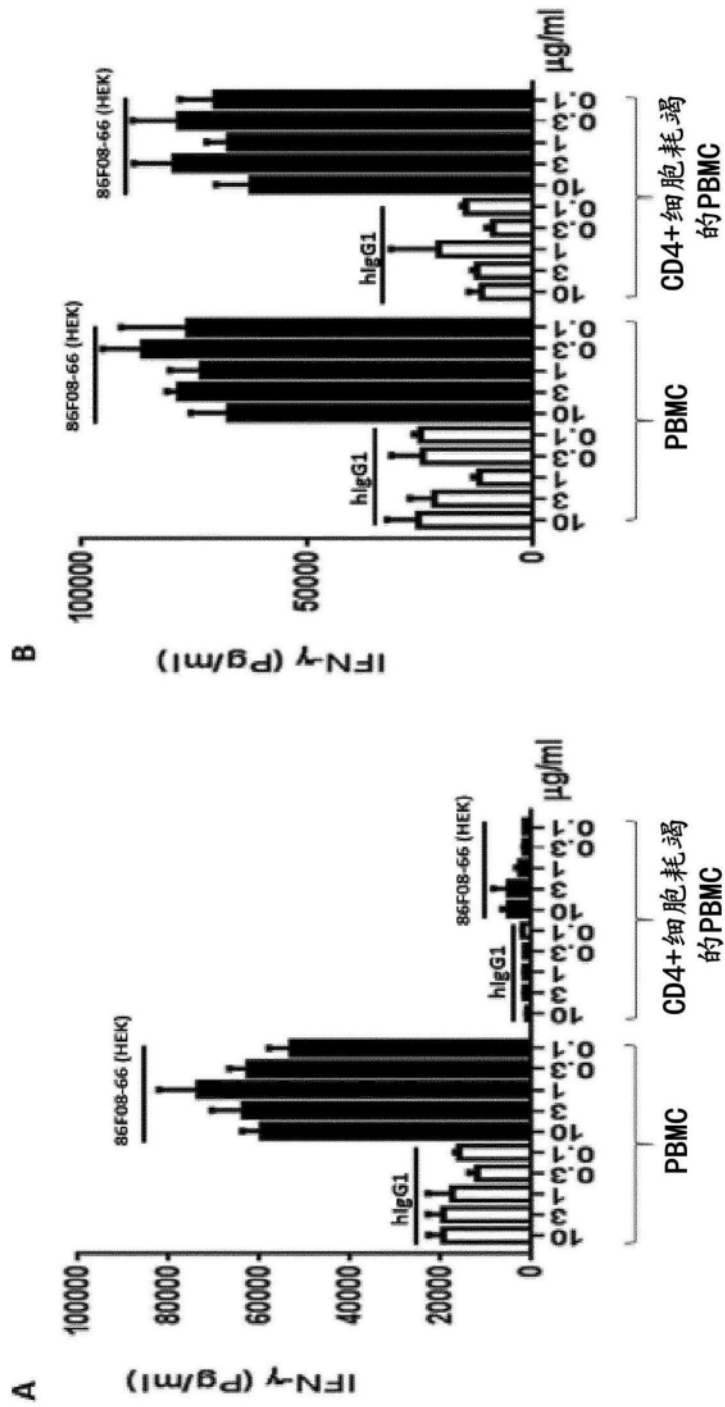


图13

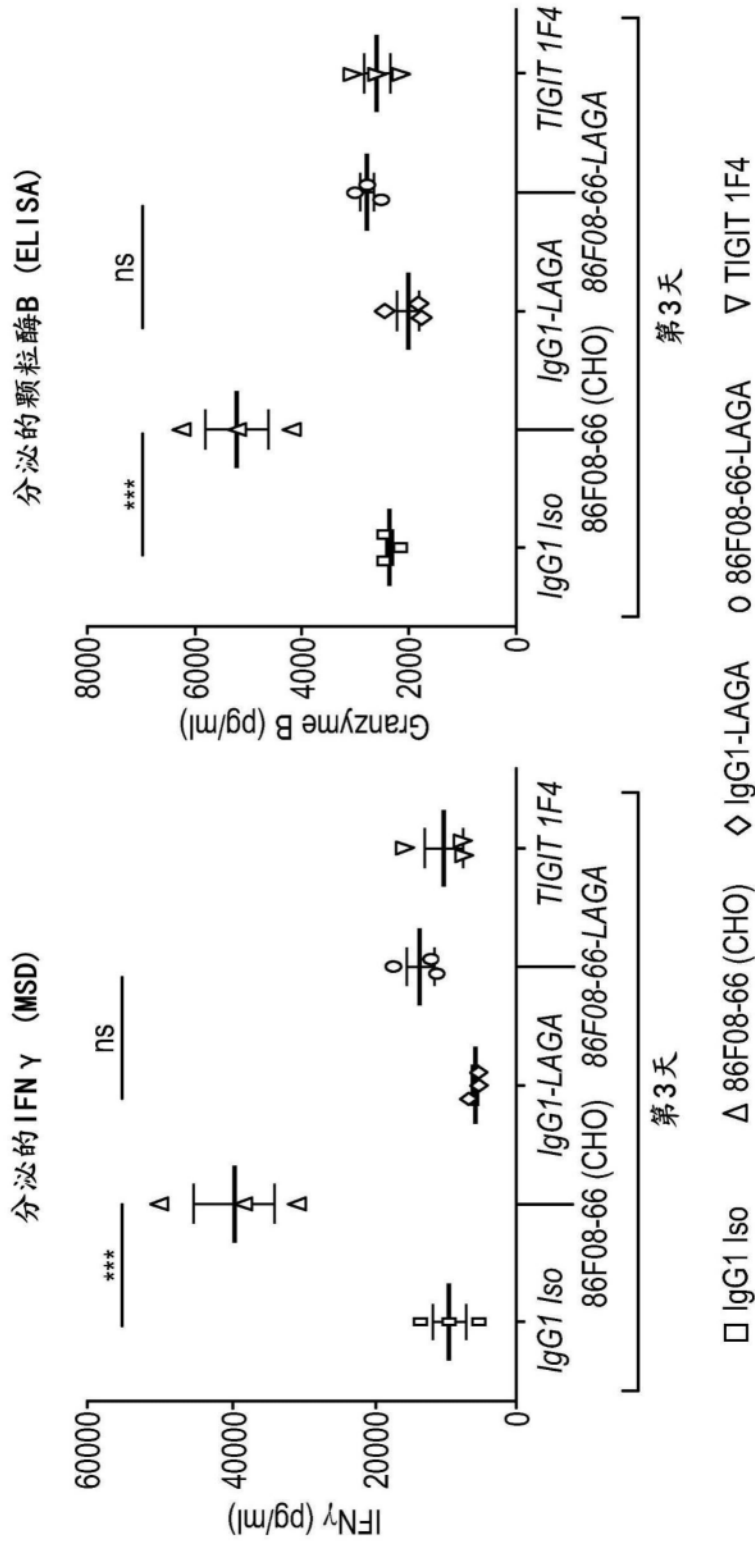


图14

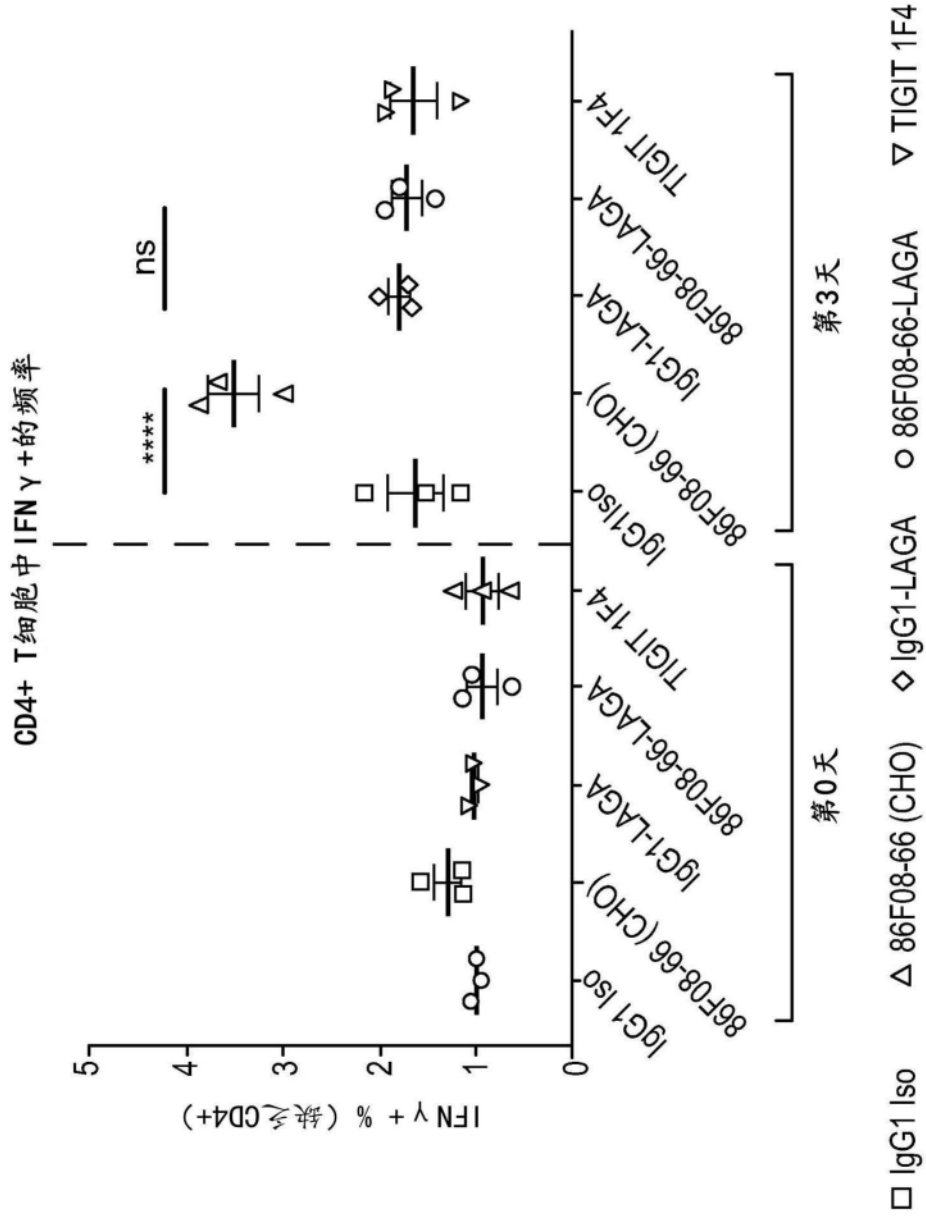


图15

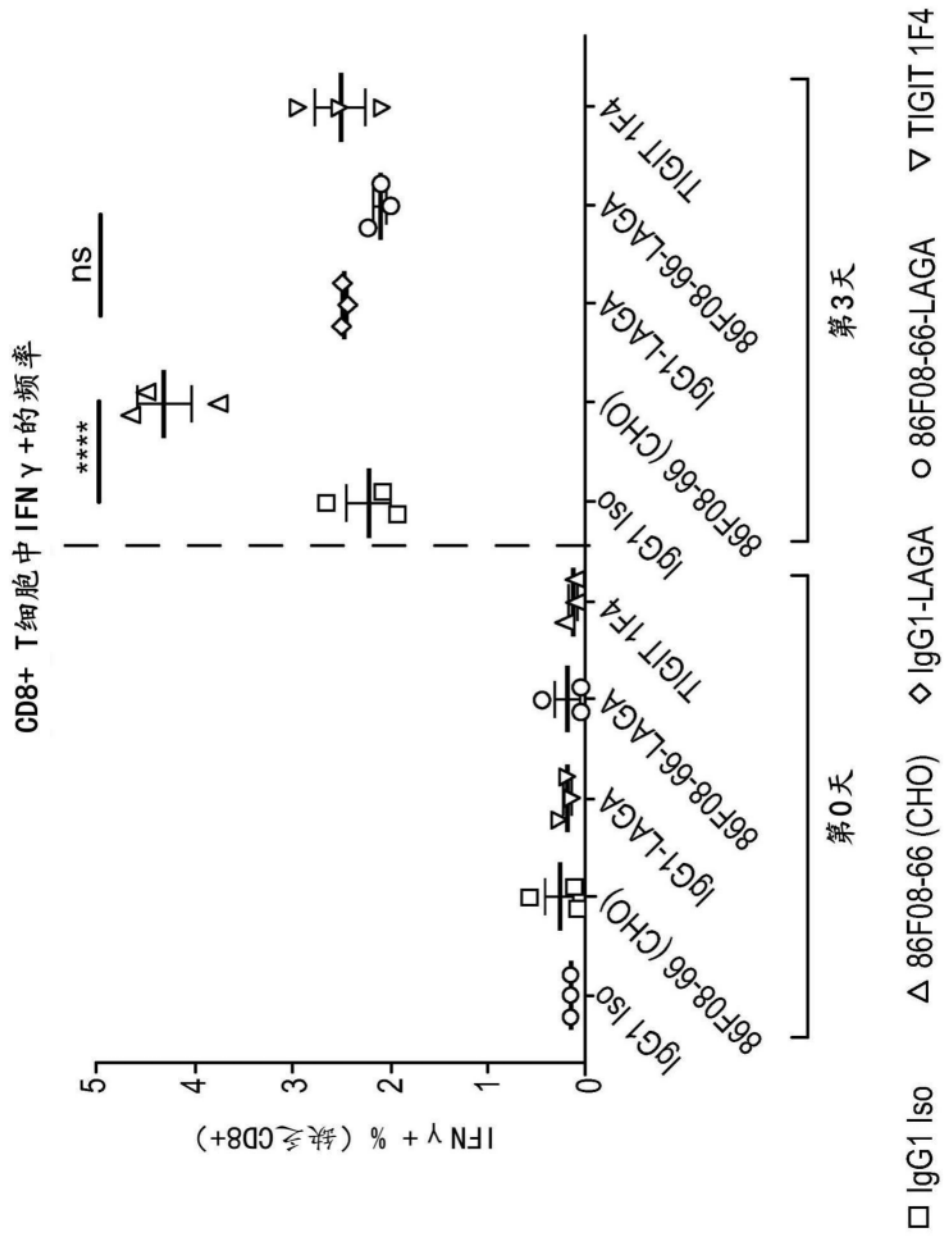


图15(续)

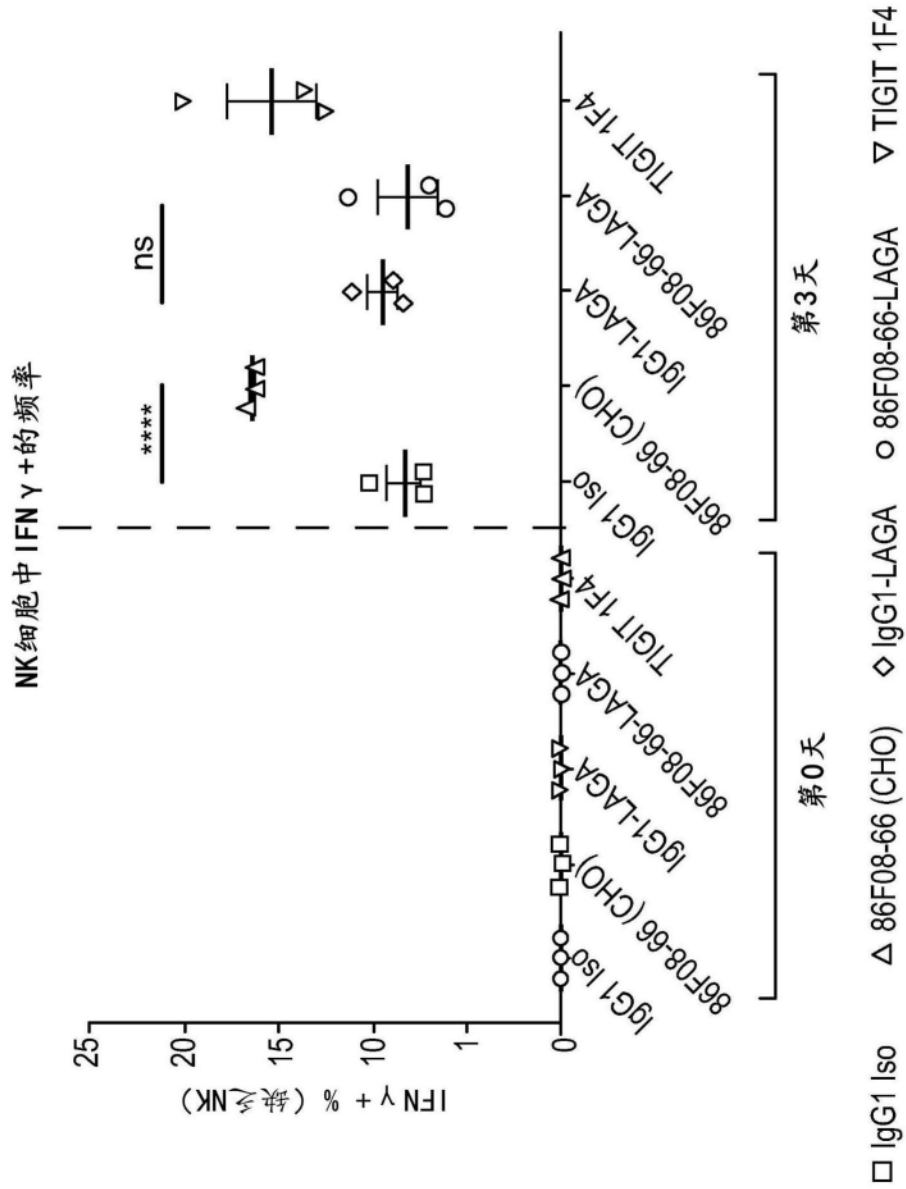


图15(续)

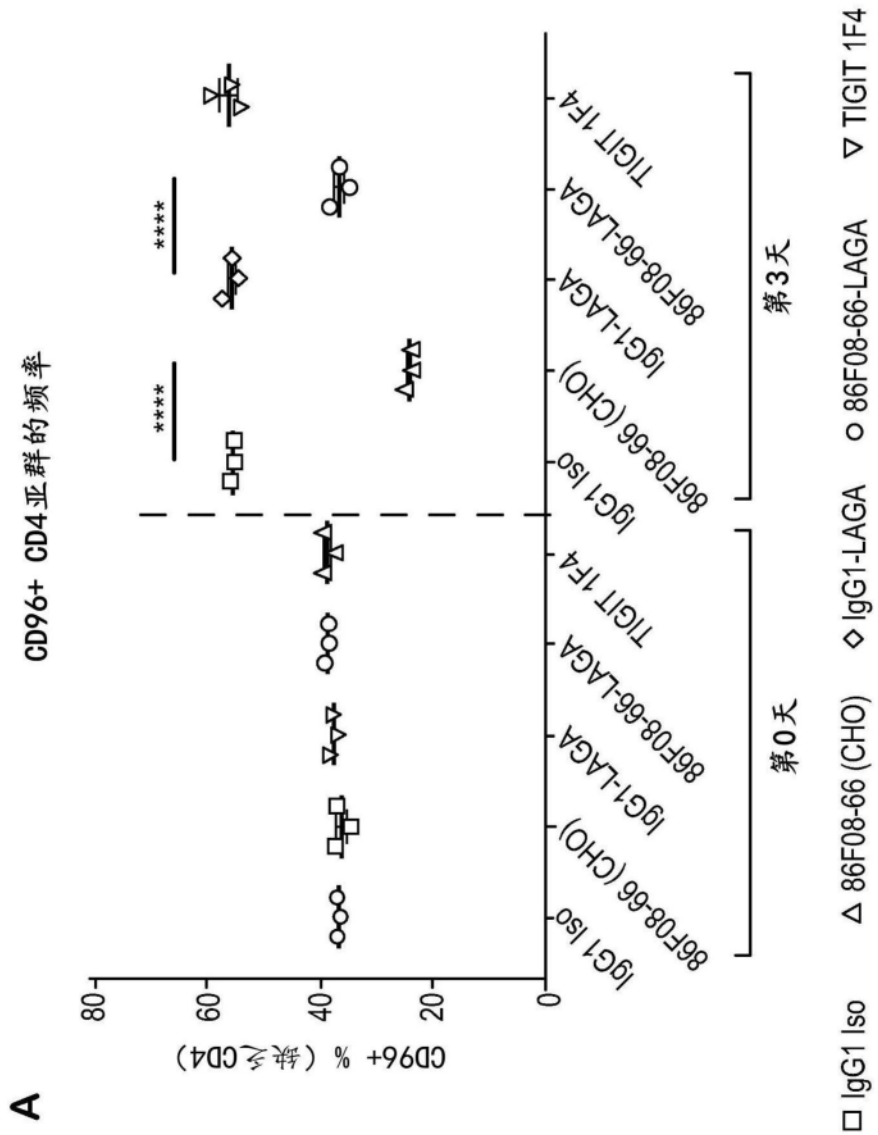


图16

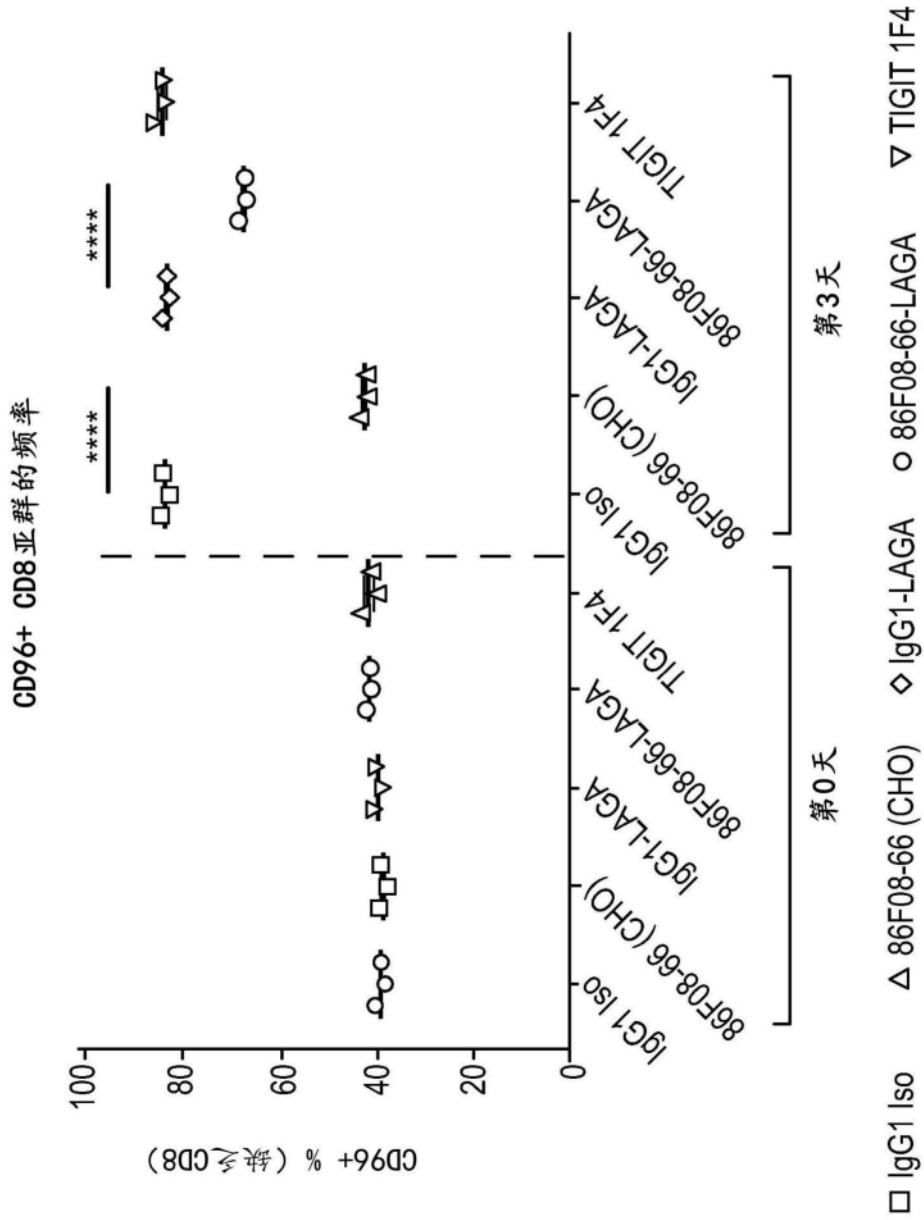


图16(续)

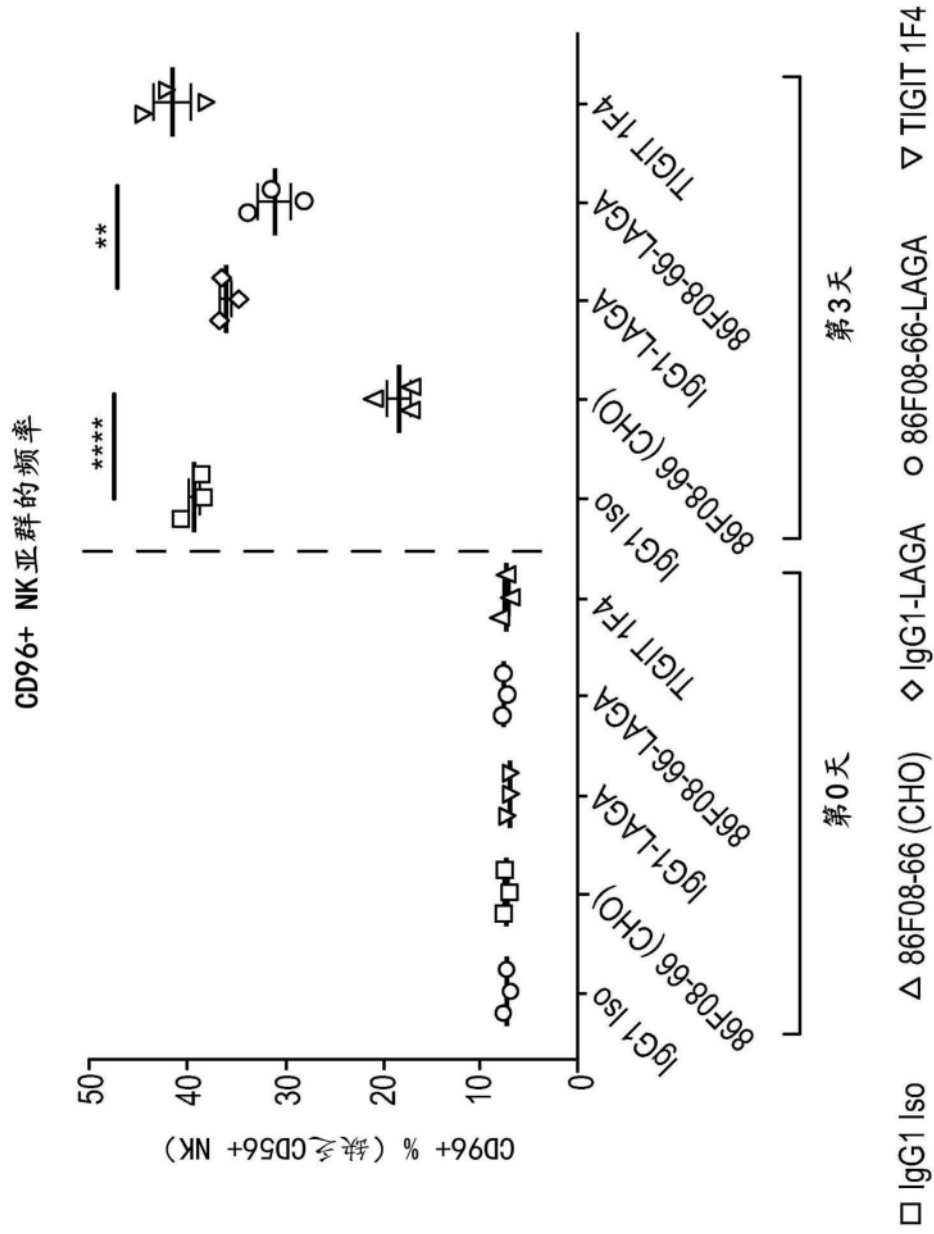


图16(续)

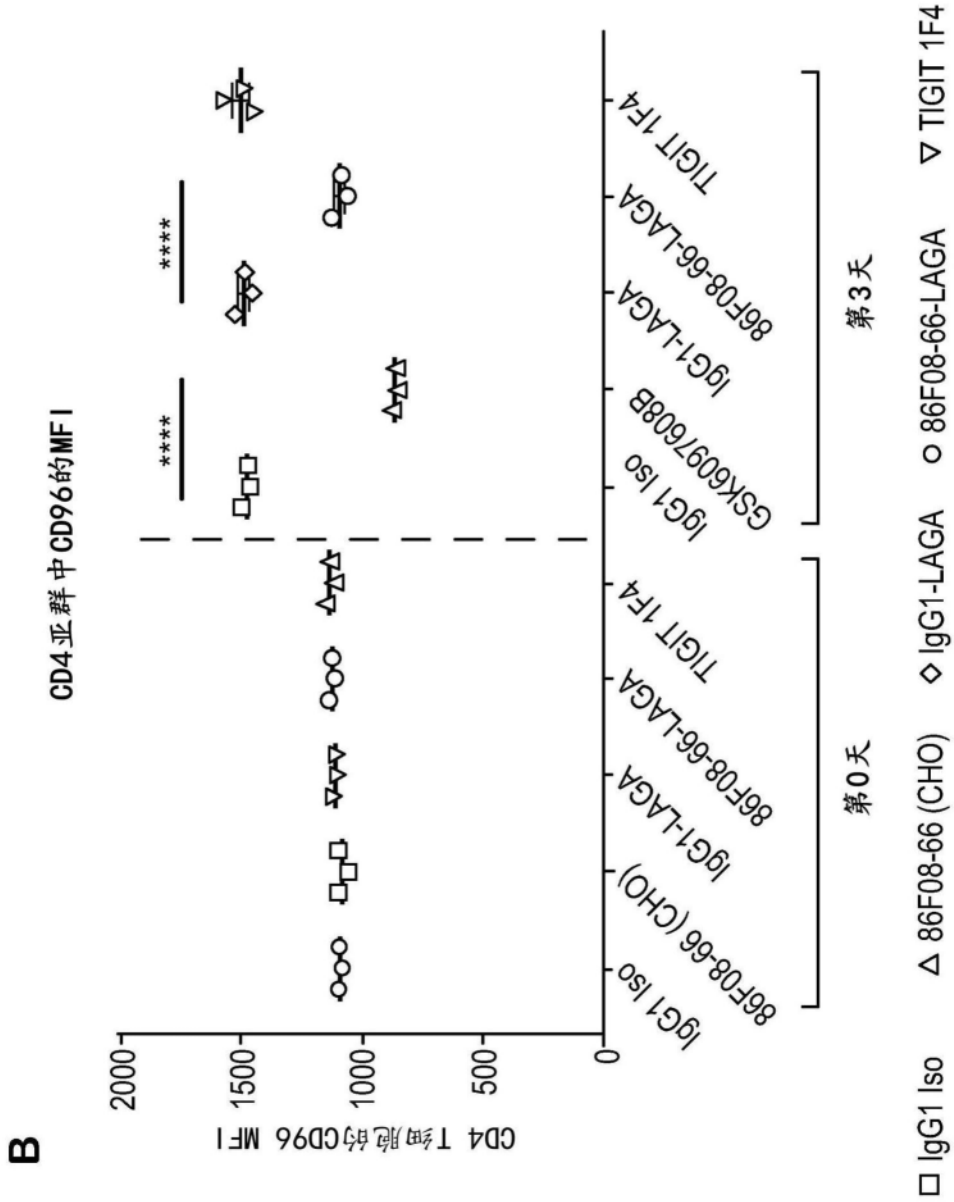


图17

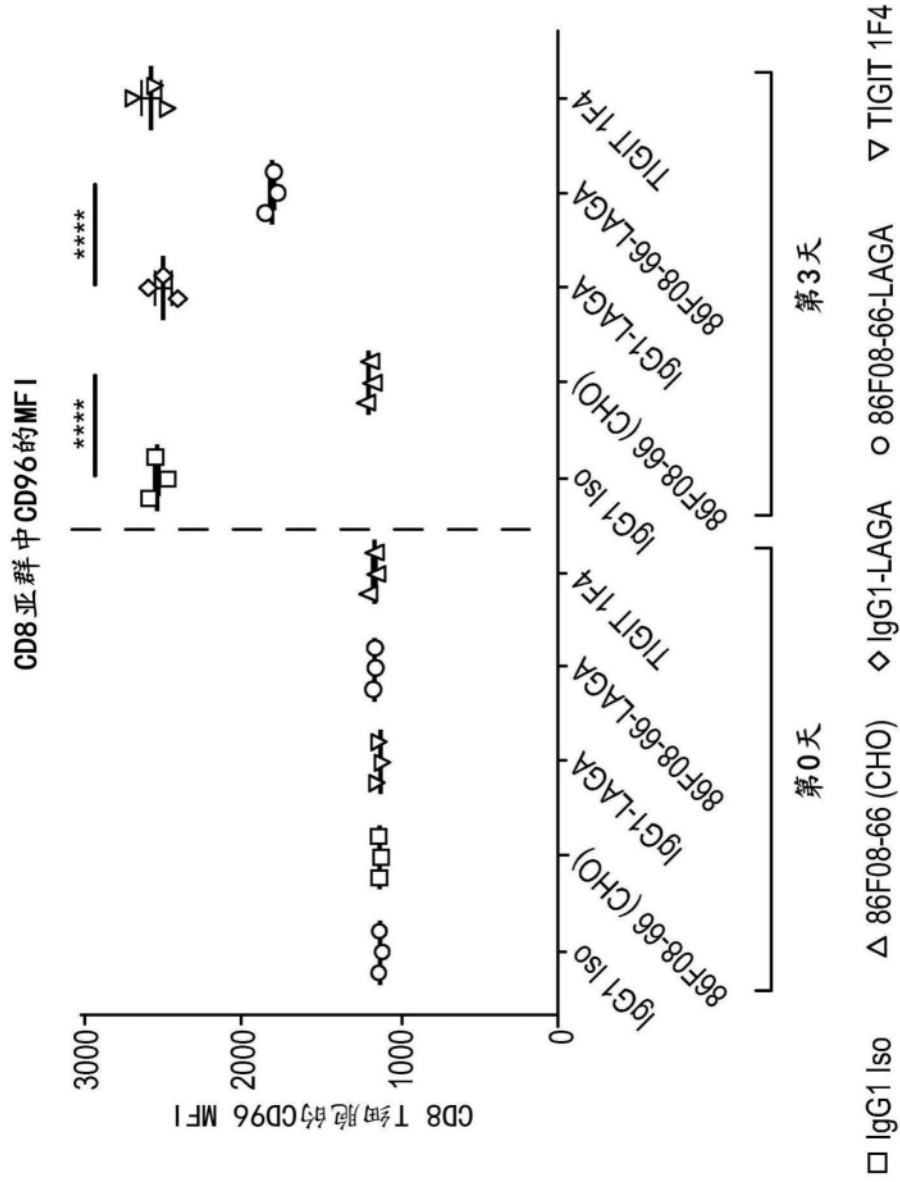


图17(续)

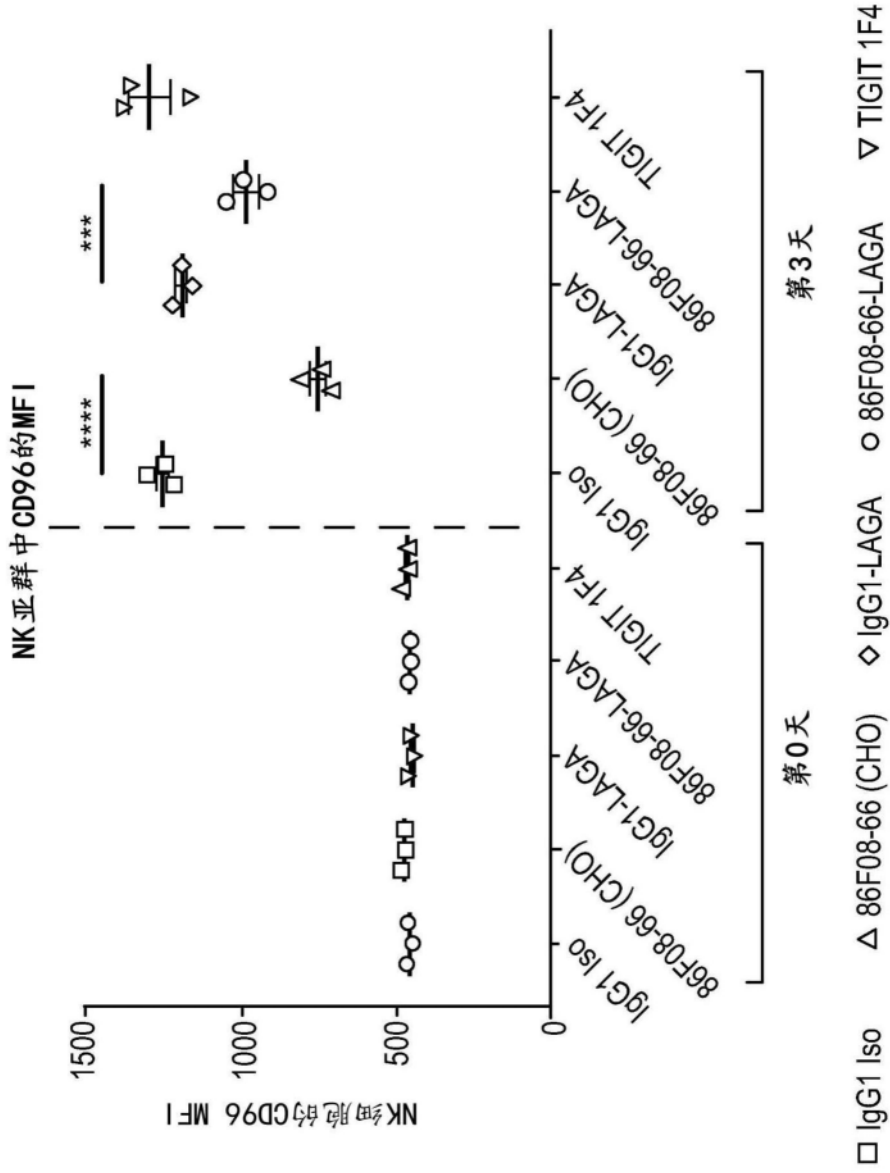


图17(续)

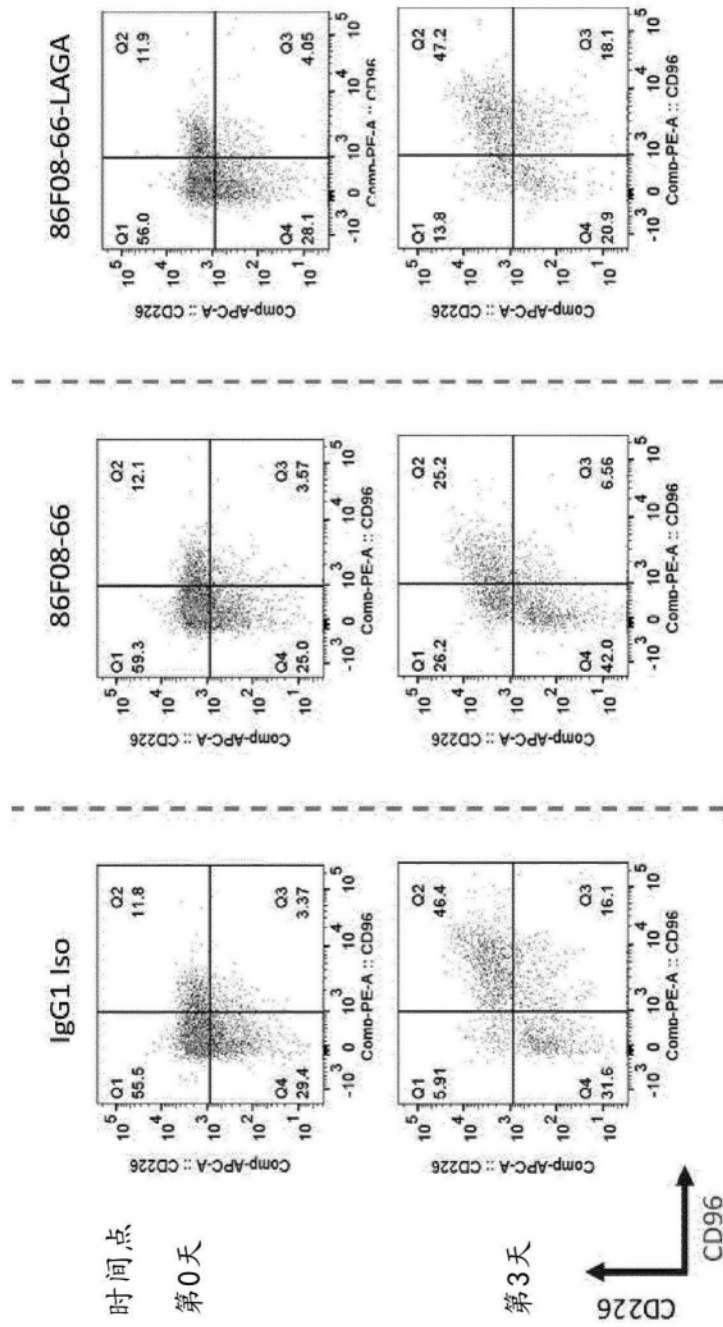


图18

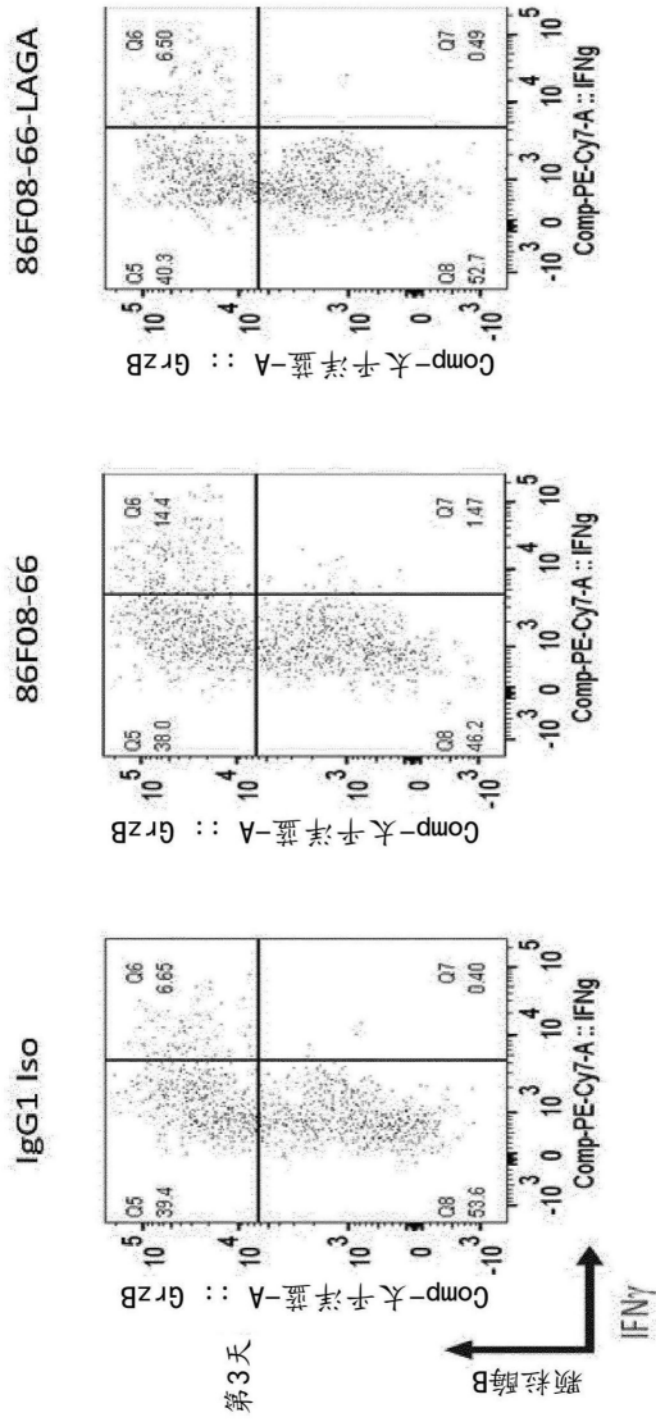


图19

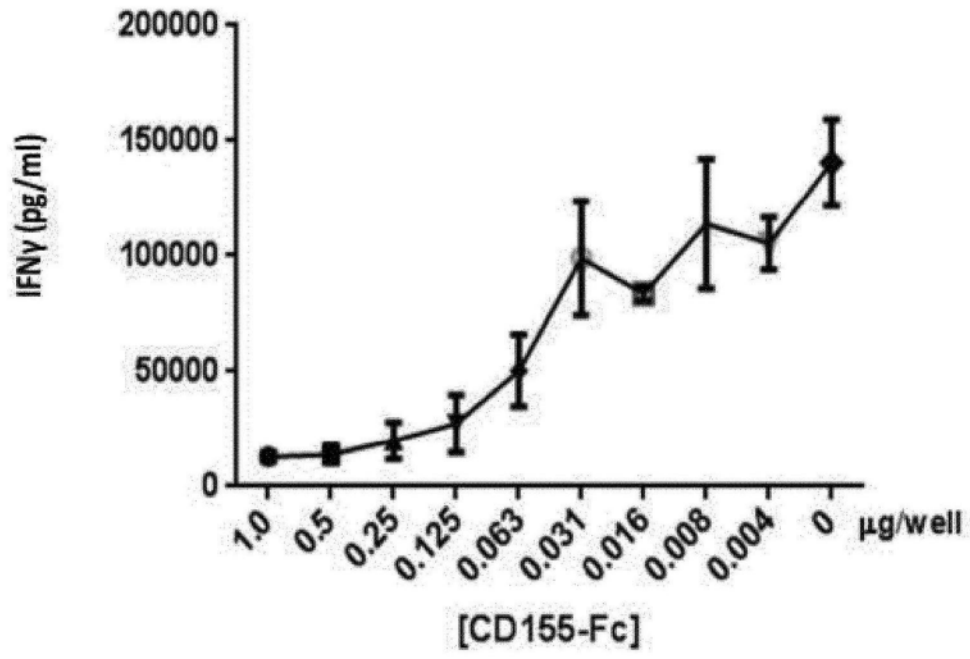


图20

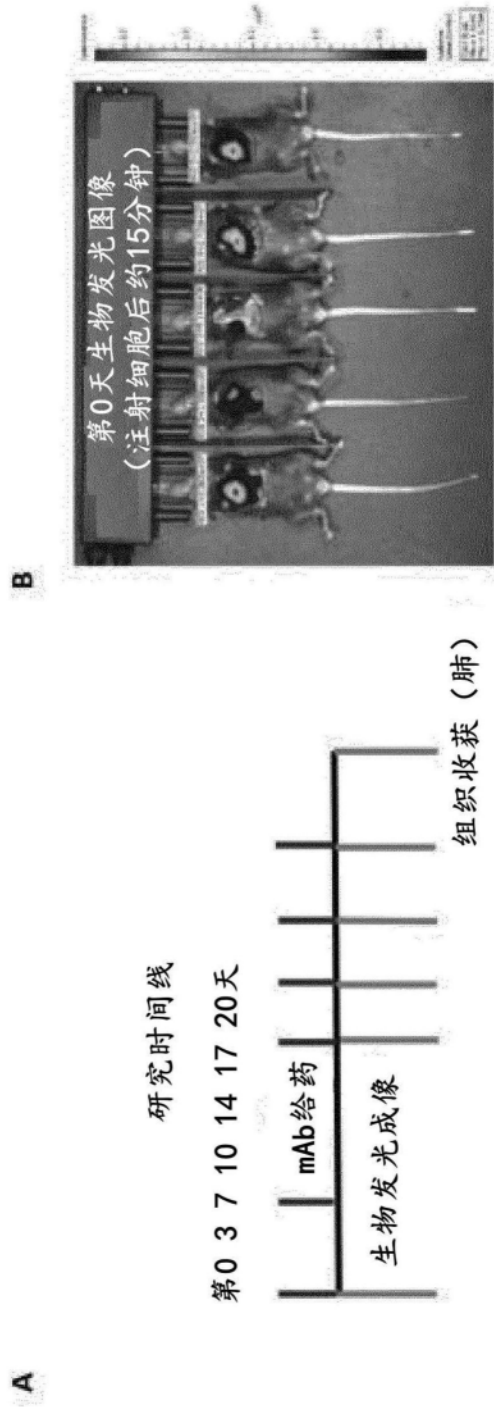


图22

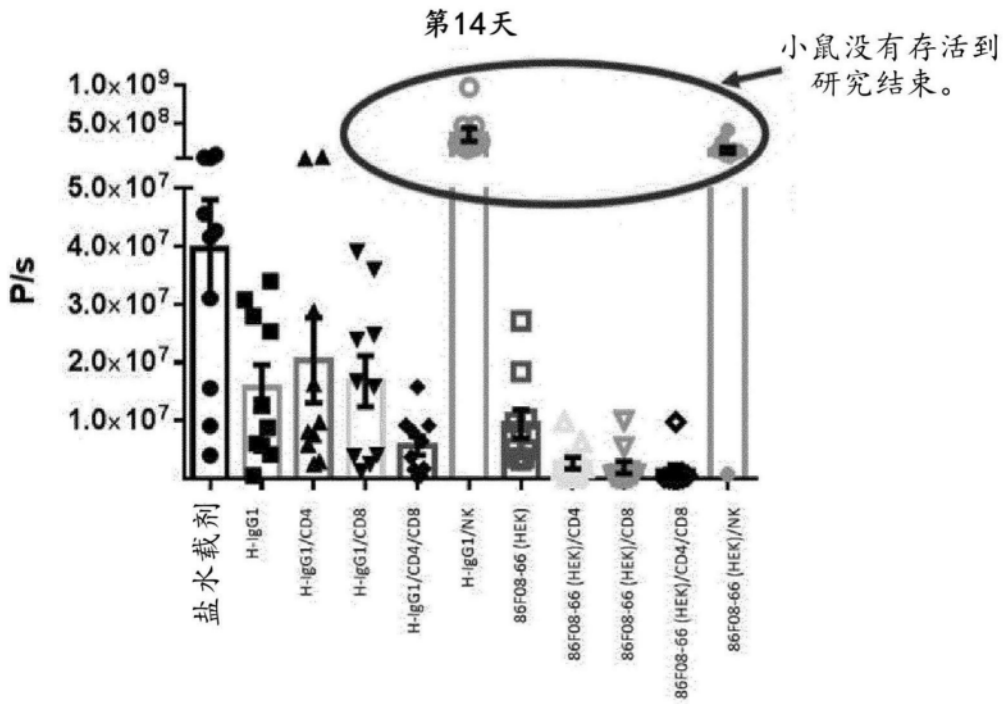


图23

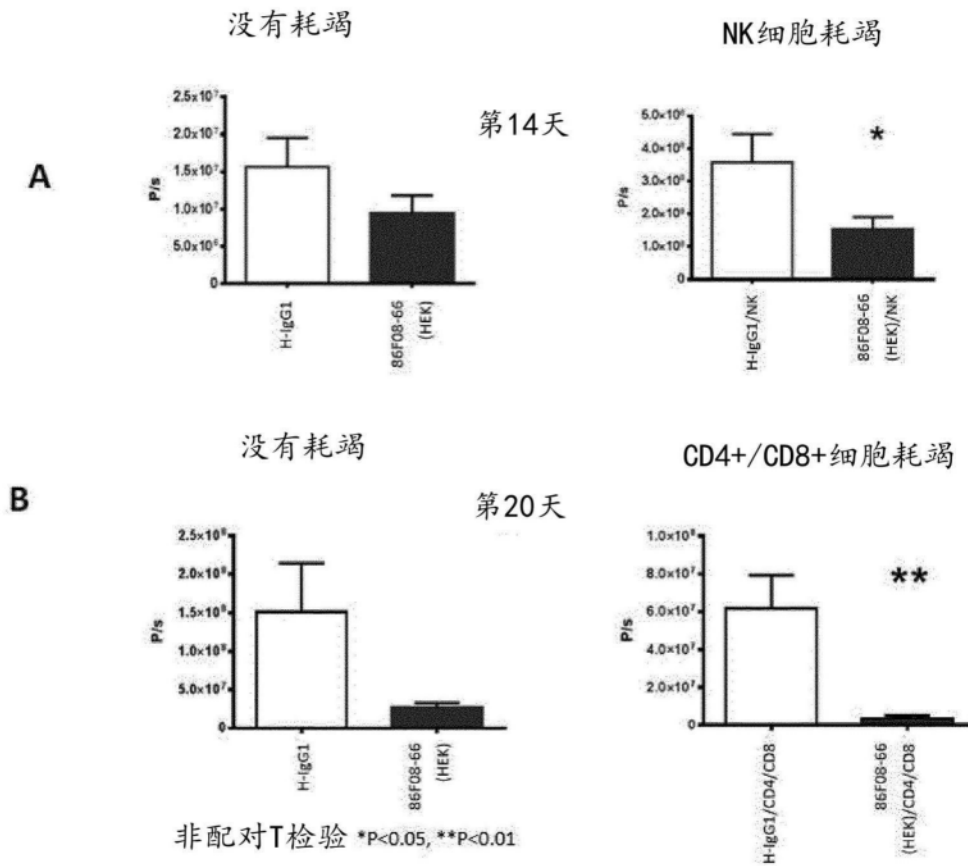


图24

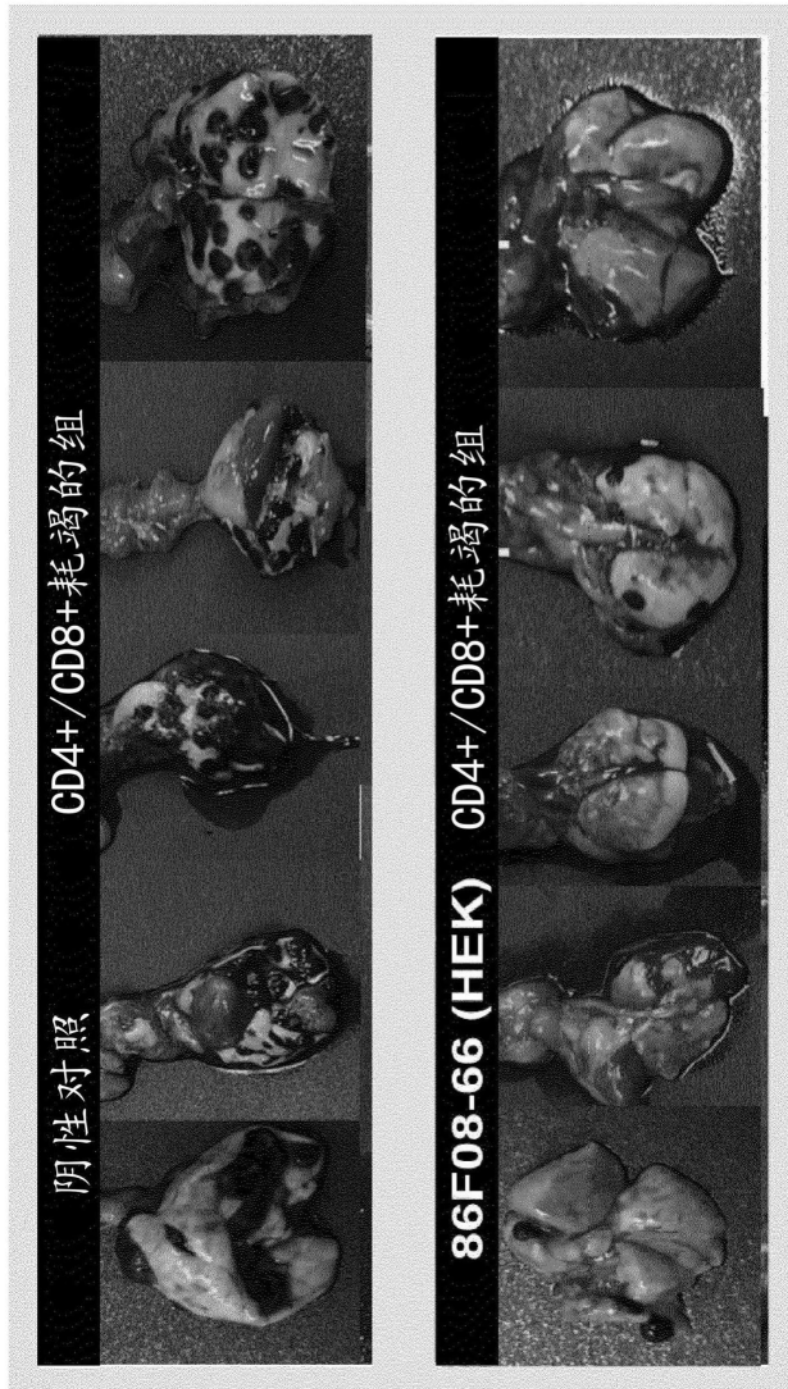


图25

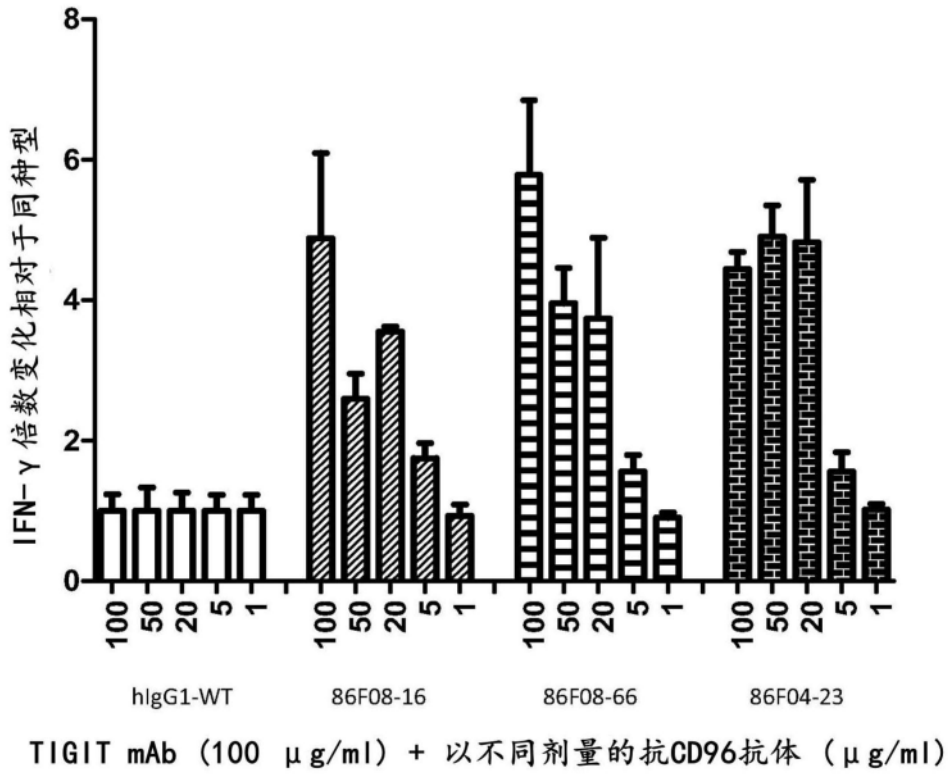


图26

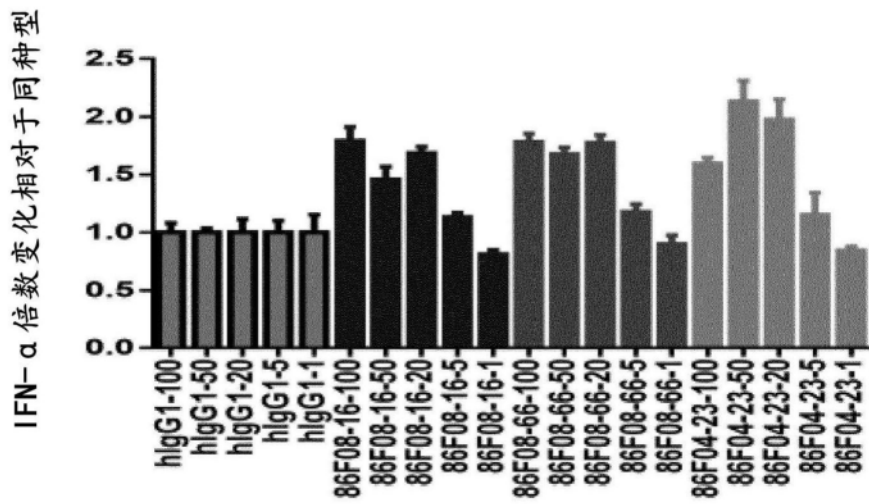


图27

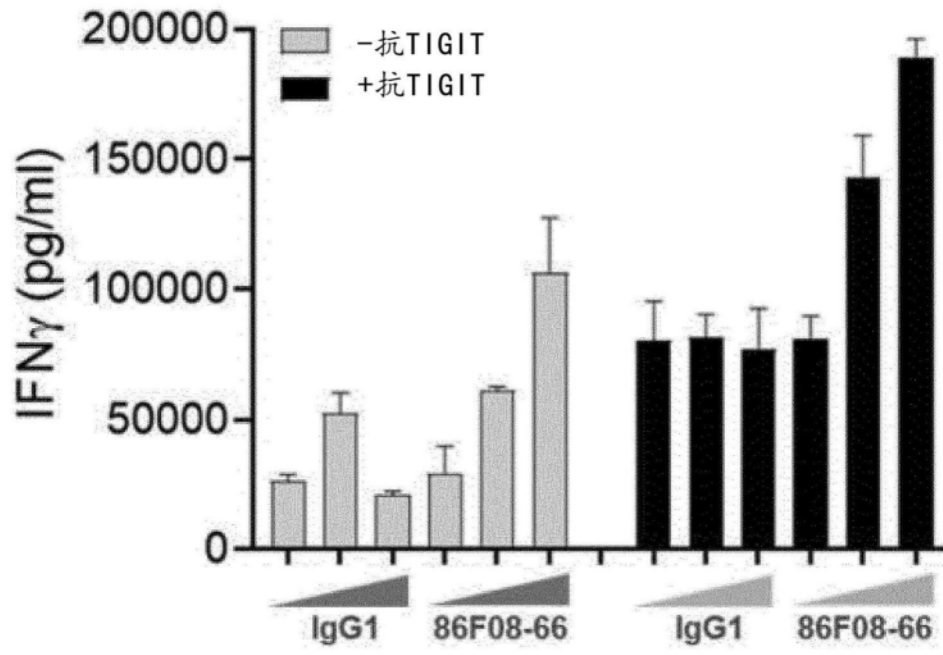


图28