



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104548091 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 29

(21) 申请号 201410715096. X

(22) 申请日 2009. 02. 11

(30) 优先权数据

61/027, 501 2008. 02. 11 US

61/037, 340 2008. 03. 18 US

61/116, 319 2008. 11. 20 US

(62) 分案原申请数据

200980107451. 2 2009. 02. 11

(71) 申请人 治疗科技公司

地址 以色列亚夫内

(72) 发明人 R·罗泰姆-耶胡达 G·罗迪诺

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

代理人 孟锐

(51) Int. Cl.

A61K 39/395(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书26页

序列表88页 附图17页

(54) 发明名称

用于肿瘤治疗的单克隆抗体

(57) 摘要

本发明涉及抑制肿瘤生长、增强患有肿瘤的受治疗者的存活和诱导防止哺乳动物中肿瘤复发的方法。该方法包括与至少一种化疗剂联合施用包含来源于命名为mBAT-1的鼠单克隆抗体CDR区的人源化单克隆抗体。

1. 人源化单克隆抗体或其片段以及 (ii) 至少一种化疗剂用于制备治疗选自结肠直肠癌、黑素瘤、急性髓细胞样白血病、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤组成的组的肿瘤的药物的用途, 其中所述抗体包括选自 $BATR\kappa_A$ (SEQ ID NO:15)、 $BATR\kappa_B$ (SEQ ID NO:16)、 $BATR\kappa_C$ (SEQ ID NO:17) 和 $BATR\kappa_D$ (SEQ ID NO:18) 组成的组的轻链可变区, 和选自 $BATRH_A$ (SEQ ID NO:20)、 $BATRH_B$ (SEQ ID NO:21)、 $BATRH_C$ (SEQ ID NO:22)、 $BATRH_D$ (SEQ ID NO:23) 和 $BATRH_E$ (SEQ ID NO:24) 组成的组的重链可变区; 其中所述化疗剂选自 5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、顺铂、紫杉醇、阿糖胞苷、达卡巴嗪、多柔比星及其组合组成的组。

2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述人源化抗体包括选自 $BATRH_A/BATR\kappa_A$ (SEQ ID NO:20/SEQ ID NO:15)、 $BATRH_B/BATR\kappa_A$ (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:15)、 $BATRH_B/BATR\kappa_B$ (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:16)、 $BATRH_C/BATR\kappa_B$ (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:16)、 $BATRH_B/BATR\kappa_D$ (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:18) 和 $BATRH_C/BATR\kappa_D$ (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:18) 组成的组的可变区。

3. 根据权利要求 2 所述的用途, 其中所述人源化单克隆具有对应于 $BATRH_C/BATR\kappa_D$ (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:18) 的可变区。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的用途, 其中所述人源化抗体的片段选自 F_v 、 Fab' 、 $F(ab')_2$ 和 a 单链抗体组成的组。

5. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的用途, 其中所述人源化抗体或其所述片段保留 mBAT-1 的抗肿瘤活性。

6. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述至少一种化疗剂是紫杉醇。

7. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述至少一种化疗剂是 5-氟尿嘧啶。

8. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述至少一种化疗剂是奥沙利铂。

9. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述至少一种化疗剂选自 5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、顺铂、紫杉醇及其组合组成的组。

10. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述人源化抗体和所述至少一种化疗剂基本同步或并行施用。

11. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述人源化抗体和所述至少一种化疗剂根据重叠的时间表施用。

12. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述人源化抗体的施用在所述至少一种化疗剂开始施用之前进行。

13. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述人源化抗体和所述至少一种化疗剂之一或两者的施用通过选自静脉内、口服、腹膜内、皮下、隔离肢体灌注、器官输注及其组合组成的组的途径进行。

14. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述受治疗者进一步用放射治疗。

15. 根据权利要求 1 所述的用途, 还包括评估至少一种选自肿瘤生长速率、肿瘤体积、转移数目、肿瘤复发及其组合组成的组的参数。

用于肿瘤治疗的单克隆抗体

[0001] 本申请为申请日是2009年2月11日、申请号是200980107451.2(PCT/IL2009/000153)、发明名称为“用于肿瘤治疗的单克隆抗体”的中国申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及抑制肿瘤生长、提高患有肿瘤的受治疗者的存活和诱导防止哺乳动物中肿瘤复发的方法。该方法包括联合至少一种化疗剂施用包含来源于定名为 mBAT-1 的鼠单克隆抗体的 CDR 区的人源化单克隆抗体。

[0003] 发明背景

[0004] 近年来关于特别是在 T 细胞应答水平的免疫调节的分子和细胞基础知识迅速增长,为免疫治疗方法包括肿瘤疫苗的开发提供了新武器库。显示某些单克隆抗体具有免疫调节活性,包括结合 T 细胞表面决定簇的能力和诱导这些细胞的增殖、活化、成熟或分化的能力。

[0005] BAT(也称为 mBAT-1 或 BAT-1)是针对伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma) 细胞系 (Daudi) 膜制品产生的鼠单克隆抗体,已显示其对各种类型的肿瘤表现出抗肿瘤和免疫刺激作用 (Hardy 等人, 2001, Int. J. Oncol. 19:897)。此单克隆抗体最初公开于 Hardy 等人的美国专利号 5,897,862。BAT-1 由具有 CNCM 登录号 I-1397 的杂交瘤细胞系分泌。

[0006] 鼠 BAT 的多核苷酸和氨基酸序列在 Hardy 等人 WO 00/58363, 和美国专利公布号 2003/0026800 中公开。美国专利申请公布号 2008/0025980 中公开了许多基于鼠 BAT 的人源化单克隆抗体。根据该公开,人源化单克隆 BAT 抗体似乎诱导比亲代鼠 BAT 抗体更强的抗肿瘤作用。在各种测试的模型系统中,在 SCID(严重联合免疫缺陷病)小鼠、NK 细胞缺陷的米色鼠和 T 细胞缺陷的裸鼠中研究 BAT 抗肿瘤活性 (Hardy, B., 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:5756)。对所有的小鼠静脉内注射随后在肺部形成肿瘤的鼠 B16 黑素瘤。BAT 只对植入了鼠或人淋巴细胞的 SCID 小鼠发挥抗肿瘤作用。BAT 在无胸腺裸鼠和米色鼠中发挥抗肿瘤活性,但该活性与 BAT 在野生型小鼠中的抗肿瘤活性相比功效降低。

[0007] 还在体外研究了鼠 BAT 的免疫调节作用。鼠 BAT 激活 CD4+T 细胞和诱导 IFN- γ 从这些细胞中分泌(分别为 Hardy 等人, 2000, Int. Immunol. 12:1623 和 Quaglini E. 等人, 2005, Vaccine 9:23(25):3280-7)。此外,发现 BAT 触发 T 细胞增殖和增强其溶细胞活性 (Hardy, B. 等人, 1997, Hum. Antibodies, 8:95)。

[0008] Berger 等人 (2008) 公开了给晚期血液系统恶性肿瘤患者施用基于 mBAT-1 的人源化单克隆抗体 CT-011, 和相关的药代动力学 (Berger 等人 Clin. Cancer Res. 2008 ; 14(10), 2008 年 5 月 15 日)。

[0009] 应该牢记的是, BAT 抗体预计不会靶向肿瘤细胞自身而是靶向受治疗者或患者的免疫功能细胞,以便以有利的方式调节免疫应答。

[0010] 化疗是最广泛使用的治疗癌症的治疗方法之一。将化疗药物分为若干组,基于其对癌细胞内特定化学物质的作用,药物干扰的细胞活动或过程,或药物影响的细胞周期的特定阶段。化疗组包括:烷化剂、亚硝基脲、抗代谢物、蒽环类、拓扑异构酶 I 和拓扑异构酶

II 抑制剂、有丝分裂抑制剂和类固醇抑制剂。

[0011] 化疗药物可被提供作为单独的疗法但其经常与一种或多种其他的活性剂联合使用。在某些情况下,将具体联合调整以提供显著提高的临床效果。例如,抗代谢物氟尿嘧啶(5FU)和烷化剂奥沙利铂共同用于治疗结肠直肠癌的组合方案中。也适用于结肠直肠癌的氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸(亚叶酸)和奥沙利铂的联合疗法缩写为 FOLFOX 的。环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松的联合疗法(缩写为 CHOP)用于治疗非霍奇金淋巴瘤,而 CHOP 和嵌合型单克隆抗体利妥昔单抗的联合疗法(缩写为 R-CHOP)用于治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和其他侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤。

[0012] 美国专利号 6,811,779 公开了尿嘧啶、5FU 或尿嘧啶氮芥与放射和与特异性结合到 VEGF 接受者胞外域的单克隆抗体的联合疗法。此联合疗法针对于抑制血管生成。美国专利号 6,217,866 公开了抑制表达人 EGF 接受者的人肿瘤细胞生长的方法,包括给具有所述肿瘤细胞的人癌症患者施用有效量的抗肿瘤剂和有效量的单克隆抗体;(i) 其中所述抗体结合到所述肿瘤细胞的人 EGF 接受者的胞外域,(ii) 其中抗体不偶联到抗肿瘤剂,和 (iii) 其中抗体抑制 EGF 与 EGF 接受者结合。

[0013] 在背景技术中无任何地方教导或建议人源化 mBAT-1 单克隆抗体与化疗联合使用是有利的。实际上,由于已知 BAT 和基于它的抗体具有免疫刺激性质,此抗体与通过杀死增殖细胞群体而发挥作用的细胞毒药物或其他化疗药物联合可用于实现比每种药剂本身更强的临床疗效是非常令人吃惊和意外的。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明提供了抑制肿瘤生长、减小肿瘤体积、提高受治疗者存活和诱导防止长有实体肿瘤和非实体肿瘤的受治疗者中肿瘤复发的方法。所述方法包括使用具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT-1(mBAT-1)的互补决定区(CDR)和来源于接受者人免疫球蛋白的构架区(FR)的人源化单克隆抗体。此抗体的一个实例是 hBAT-1(本文也称为 CT-011)。本文公开的一些方法优选包括使用人源化单克隆抗体与至少一种化疗剂的联合方案,然而本文公开的其他方法涉及使用人源化单克隆抗体自身,但是其可任选地与一种或多种化疗剂组合使用。

[0016] 本文说明本发明的原则,在淋巴细胞培养物和动物肿瘤模型中使用 mBAT-1 和 CT-011,而在具有不同类型血液肿瘤的人类患者中使用 CT-011。

[0017] 本发明部分基于意外发现:与施用任一单独治疗的单一疗法相比,将 CT-011 掺入到用各种化疗剂的治疗方案中导致一些有益于抗肿瘤和抗癌的作用,包括例如降低肿瘤的生长速率、抑制肿瘤生长和延长存活时间。还发现将人源化抗体如 CT-011 掺入到化疗方案可提供对化疗剂的剂量限制性毒性(DLT)水平的耐受性提高的额外益处。

[0018] 本发明还部分基于观察:单独或与化疗剂联合使用受治疗者的抗体治疗动物模型中诱导的肿瘤,导致都“治愈”及长期防止相同肿瘤细胞后续攻击时肿瘤复发的记忆效应。从而给予用人源化抗体 CT-011 治疗治愈的动物对肿瘤复发或再暴露于肿瘤的抗性。此外,现在公开了在某些情况下经历 CT-011 早期临床试验的人类受治疗者在施用单一剂量此抗体和它从血液消除后也表现出长期肿瘤控制和防护作用。

[0019] 不希望局限于任何理论或作用机制,人源化 BAT 单克隆抗体在防止肿瘤复发或复活中的活性可能与此抗体在防止效应/记忆 T 细胞凋亡中的活性有关,如在本文公开和使

用抗体 CT-011 示例说明的。

[0020] 因此,在各个方面,本发明提供了迄今未知其发挥累积或甚至加性效应的抗癌剂的组合。根据发明的某些原则,所述组合包括施用至少一种化疗剂的一种治疗和施用基于 mBAT-1 的免疫刺激的人源化单克隆抗体的另一种不同治疗。意外的是,与分开使用或每一种自身使用时相比,当联合使用时这两种治疗实现了更有益的抗癌作用。本文和权利要求中使用的联合治疗可以是指许多不同的联合治疗的任一种,包括例如,两种或多种治疗的施用期基本重叠,两种或多种治疗是同步、顺序或连续的,或两种或多种治疗在预定的交替时间段施用。

[0021] 根据第一个方面,本发明提供了治疗肿瘤的方法,所述方法包括 (i) 给需要其的受治疗者施用有效量的人源化单克隆抗体或其片段,其中抗体或其片段具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT (mBAT-1) 的互补决定区和来自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR),和 (ii) 给受治疗者施用有效量的至少一种化疗剂,从而治疗肿瘤。

[0022] 根据另一个方面,本发明提供了提高对至少一种化疗剂耐受性的方法,所述方法包括给需要其的受治疗者施用有效量的人源化单克隆抗体或其片段,其中抗体或其片段具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT (mBAT-1) 的互补决定区和来自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR),其中受治疗者正在经历至少一种化疗剂的化疗,从而提高对所述化疗剂的耐受性。

[0023] 根据另一方面,本发明提供了在患有肿瘤的受治疗者中增强存活或抑制疾病发展的方法,其中受治疗者用至少一种化疗剂治疗,所述方法包括施用有效量的人源化单克隆抗体或其片段,其中抗体或其片段具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT (mBAT-1) 的互补决定区和来自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR),从而增强受治疗者的存活。

[0024] 根据另一方面,本发明的提供了减少或防止肿瘤复发的方法,所述方法包括给需要其的受治疗者施用有效量的人源化单克隆抗体或其片段,其中抗体或其片段具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT (mBAT-1) 的互补决定区和来自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR),从而减少或防止肿瘤复发。

[0025] 根据一个实施方案,减少或防止肿瘤复发的方法还包括给受治疗者施用至少一种化疗剂。

[0026] 根据特定实施方案,受治疗者正在经历或已经完成用至少一种化疗剂的化疗的过程。

[0027] 根据各种实施方案,人源化单克隆抗体的轻链可变区的特征为下式:

[0028] $FR_{L1}-CDR_{L1}-FR_{L2}-CDR_{L2}-FR_{L3}-CDR_{L3}-FR_{L4}$

[0029] 其中每个 FR 独立为人抗体的构架区且每个 CDR 独立为单克隆 mBAT-1 抗体的互补决定区。

[0030] 根据各种实施方案,人源化单克隆抗体的重链可变区的特征为下式:

[0031] $FR_{H1}-CDR_{H1}-FR_{H2}-CDR_{H2}-FR_{H3}-CDR_{H3}-FR_{H4}$

[0032] 其中每个 FR 独立为人抗体的构架区且每个 CDR 独立为单克隆 mBAT-1 抗体的互补决定区。

[0033] 根据各种实施方案,FR 来源于人 TEL9 抗体 (SEQ ID NO:130) 的轻链可变区或由此修饰。

[0034] 根据各种实施方案,来源于或修饰于人 TEL9 抗体的轻链可变区的 FR 的氨基酸序列选自自由 FR_{L1}, [EIVLT QSPSS LSASV GDRVT ITC;SEQ ID NO:1];FR_{L2}, [W(F 或 Y)QQKPG KAPKL(W 或 L)IY;SEQ ID NO:2];FR_{L3}, [GVPSR FSGSG SGT(D 或 S)(Y 或 F)(C 或 T)LTINS LQPED FATYY C;SEQ ID NO:3];和 FR_{L4}, [FGGGT KLEIK;SEQ ID NO:4] 组成的组。

[0035] 根据各种实施方案,FR 来源于人 hsighv1295 抗体的重链可变区 (SEQ ID NO:146) 或由此修饰。

[0036] 根据各种实施方案,来源于或修饰于 hsighv1295 抗体的重链可变区的 FR 氨基酸序列选自自由 FR_{H1}, [Q(I 或 V)QLV QSGSE LKKPG ASVKI SCKAS GY(T 或 S)F(T 或 S);SEQ ID NO:5];FR_{H2}, [WV(R 或 K)QAPGQ GL(Q 或 K)WMG;SEQ ID NO:6];FR_{H3}, [RF(V 或 A)FSLDT SV(N 或 S)TAYLQ ITSL(T 或 N)AEDTG MYFC(V 或 A)(R 或 K);SEQ ID NO:7];和 FR_{H4}, [WGQGT LVTVS S;SEQ ID NO:8] 组成的组。

[0037] 根据各种实施方案,轻链可变区包含选自自由 CDR_{L1}[SARSS VSYMH;SEQ ID NO:9];CDR_{L2}[RTSNL AS;SEQ ID NO:10];CDR_{L3}[QQRSS FPLT;和 SEQ ID NO:11] 组成的组的至少一种氨基酸序列,其中 CDR 来源于鼠 BAT-1 抗体和下标 "L" 和 "H" 分别是指轻链区和重链区。

[0038] 根据各种实施方案,重链可变区包含选自自由 CDR_{H1}[NYGMN;SEQ ID NO:12];CDR_{H2}[WINTD SGEST YAEFF KG;SEQ ID NO:13];和 CDR_{H3}[VGYDA LDY;SEQ ID NO:14] 组成的组的至少一种氨基酸序列。

[0039] 根据各种实施方案,人源化抗体包含:选自自由 BATR_{κA}(SEQ ID NO:15),BATR_{κB}(SEQ ID NO:16),BATR_{κC}(SEQ ID NO:17),和 BATR_{κD}(SEQ ID NO:18) 组成的组的轻链可变区;和选自自由 A(SEQ ID NO:20),BATRH_B(SEQ ID NO:21),BATRH_C(SEQ ID NO:22),BATRH_D(SEQ ID NO:23) 和 BATRH_E(SEQ ID NO:24) 组成的组的重链可变区。

[0040] 根据其他实施方案中,人源化抗体包含选自自由 BATRH_A/BATR_{κA}(SEQ ID NO:20/SEQ ID NO:15),BATRH_B/BATR_{κA}(SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:15),BATRH_B/BATR_{κB}(SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:16),BATRH_C/BATR_{κB}(SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:16),BATRH_B/BATR_{κD}(SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:18),和 BATRH_C/BATR_{κD}(SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:18) 组成的组的可变区域。

[0041] 根据各种优选实施方案,人源化单克隆抗体具有对应于 BATRH_C/BATR_{κD}(SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:18) 的可变区。

[0042] 根据各种实施方案,人源化抗体或其片段的抗肿瘤活性与 mBAT-1 相似或比 mBAT-1 更高。

[0043] 根据各种实施方案,人源化抗体的片段选自自由 Fv、F(ab')、F(ab')₂ 和单链抗体组成的组。

[0044] 本发明的人源化单克隆抗体优选利用 CDR 移植通过重组 DNA 技术产生的。因此,人源化抗体通过多核苷酸表达产生,其中多核苷酸可编码整个人源化抗体或人源化抗体轻链可变区或重链可变区或轻链和轻链的可变区。而且,人源化抗体可在每一个包含编码的重链或轻链的多核苷酸的不同载体共转染,或通过包括轻链和重链多核苷酸序列的单个载体转染之后在宿主细胞中表达。

[0045] 根据各种实施方案,人源化抗体的轻链是选自自由 SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:88 和 SEQ ID NO:89 组成的组的多核苷酸序列编码的。

[0046] 根据各种实施方案,人源化抗体的重链是选自由 SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:91 和 SEQ ID NO:92 组成的组的多核苷酸序列编码的。

[0047] 根据各种实施方案,至少一种化疗剂选自由抗代谢物、铂类药物、有丝分裂抑制剂、蒽环类抗生素、拓扑异构酶抑制剂、抗血管生成剂及其组合组成的组。

[0048] 根据目前优选实施方案,选择至少一种化疗剂使得当与化疗剂联合使用时 hBAT-1 增强淋巴细胞的存活。通常,存活的增强或增加可方便地在体外检测,如下文示例。

[0049] 根据一些实施方案,至少一种化疗剂是抗代谢物,包括嘌呤拮抗剂、嘧啶拮抗剂和叶酸拮抗剂。根据一些实施方案,抗代谢物是嘧啶拮抗剂。根据一些实施方案,抗代谢物选自由 5- 氟尿嘧啶、尿嘧啶氮芥、尿嘧啶、卡培他滨、6- 巯基嘌呤、甲氨蝶呤、吉西他滨、阿糖胞苷、氟达拉滨和培美曲塞组成的组。

[0050] 根据一些实施方案,至少一种化疗剂是 5- 氟尿嘧啶。

[0051] 根据一些实施方案,至少一种化疗剂是阿糖胞苷。

[0052] 根据一些实施方案,至少一种化疗剂是选自由顺铂,卡铂和奥沙利铂组成的组的铂类药物。

[0053] 根据其他实施方案,至少一种化疗剂是选自由紫杉醇、多西他赛、依托泊苷、长春碱、长春新碱和长春瑞滨组成的组的有丝分裂抑制剂。

[0054] 根据其他实施方案,至少一种化疗剂是选自由柔红霉素、respinomycin D 和伊达比星组成的组的蒽环类抗生素。

[0055] 根据一些实施方案,至少一种化疗剂是选自由贝伐单抗、多巴胺、四硫钼酸盐和 VEGF 的抗血管生成变体组成的组的抗血管生成剂。

[0056] 根据一些实施方案,至少一种化疗剂不是拓扑异构酶 I 抑制剂。根据一些实施方案,至少一种化疗剂不是烷化剂。

[0057] 根据各种实施方案,人源化抗体的施用和至少一种化疗剂的施用基本同步、并行、交替、顺序或连续进行。在一些实施方案中,人源化抗体和至少一种化疗剂根据重叠的时间表施用。

[0058] 根据特定实施方案,人源化抗体的施用在至少一种化疗剂开始施用之前进行。

[0059] 根据其他实施方案,人源化抗体和至少一种化疗剂之一或两者的施用通过选自由静脉内、口服、腹膜内、皮下、隔离肢体灌注、器官输注及其组合组成的组的途径进行。

[0060] 根据各种实施方案,所述方法还包括用放射治疗受治疗者。根据各种实施方案,所述方法包括下述全部:施用人源化抗体,施用至少一种化疗剂,和用放射治疗受治疗者。

[0061] 根据一些实施方案,基本同步、并行、交替、连续或根据重叠的时间表施用人源化抗体、至少一种化疗剂和放射治疗。

[0062] 根据特定实施方案,本发明的方法还包括评估至少一种选自由肿瘤生长速率、肿瘤体积、转移数目、肿瘤复发及其组合组成的组的参数。

[0063] 在一些实施方案中,肿瘤是实体肿瘤或非实体肿瘤。在一些实施方案中,非实体肿瘤是血液系统恶性肿瘤。在特定实施方案中,肿瘤选自由结肠直肠癌肿瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC) 肿瘤、小细胞肺癌 (SCLC) 的肿瘤、乳腺癌的肿瘤、黑素瘤肿瘤、卵巢癌肿瘤、宫颈癌肿瘤、胰腺癌肿瘤、头颈癌肿瘤、胃肠癌肿瘤、食道肿瘤、肝细胞癌肿瘤、多发性骨髓瘤、肾细胞癌肿瘤、前列腺肿瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金病、套细胞淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、鳞状细

胞癌肿瘤、基底细胞癌肿瘤、急性髓细胞样白血病 (AML)、慢性髓细胞性白血病 (CML)、急性淋巴细胞白血病 (ALL) 和慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 组成的组。

[0064] 根据各种实施方案,受治疗者是人或非人的哺乳动物。根据各种优选实施方案,受治疗者是人。

[0065] 在另外的方面,本发明提供了 (i) 人源化单克隆抗体或其片段,其中抗体或其片段具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT(mBAT-1) 互补决定区和来自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR),和 (ii) 至少一种化疗剂,制备用于治疗肿瘤的药剂的用途。

[0066] 在另一方面,本发明提供人源化单克隆抗体或其片段,其中抗体或其片段具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT(mBAT-1) 的互补决定区和来自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR),用于治疗经历至少一种化疗剂的化疗的受治疗者的肿瘤。

[0067] 在另外的方面,本发明提供了人源化单克隆抗体或其片段制备用于提高经历至少一种化疗剂的化疗的受治疗者对所述至少一种化疗剂耐受性的药剂的用途,其中抗体或其片段具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT(mBAT-1) 的互补决定区和来自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR)。

[0068] 在另外的方面,本发明提供了人源化单克隆抗体或其片段,其中抗体或其片段具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT(mBAT-1) 的互补决定区和来自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR),用于提高经历至少一种化疗剂的化疗的受治疗者对所述至少一种化疗剂的耐受性。

[0069] 根据另一方面,本发明提供了人源化单克隆抗体或其片段制备用于在患有肿瘤的受治疗者中增强存活或抑制疾病进展的药剂的用途,其中抗体或其片段具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT(mBAT-1) 的互补决定区和源自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR),其中受治疗者用至少一种化疗剂治疗。

[0070] 根据另一方面,本发明提供了人源化单克隆抗体或其片段,其中抗体或其片段具有一个鼠单克隆抗体 BAT(mBAT-1) 的互补决定区和来自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR),用于在患有肿瘤的受治疗者中增强存活或抑制疾病进展,其中受治疗者用至少一种化疗剂治疗。

[0071] 根据另一方面,本发明提供了人源化单克隆抗体或其片段制备用于减少或防止肿瘤复发的药剂的用途,其中抗体或其片段具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT(mBAT-1) 的互补决定区和来自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR)。

[0072] 根据另一方面,本发明提供了人源化单克隆抗体或其片段,其中单克隆抗体或其片段具有至少一个鼠单克隆抗体 BAT(mBAT-1) 的互补决定区和来自接受者人免疫球蛋白或由此修饰的构架区 (FR),用于减少或防止肿瘤复发。

[0073] 根据特定实施方案,受治疗者已经经历、正在经历或计划经历用至少一种化疗剂的化疗。

[0074] 附图简述

[0075] 图 1 显示了当与载体对照 (灰色条) 共同或与 5FU(0.5mg/ml,白色条) 联合加入到培养物并孵育 72 小时,基于淋巴细胞的生存力检测中 hBAT-1 的作用。图 1A:无和有 5FU 时 hBAT-1 (如所示 0.5 或 0.75ug/ml) 的活性,用 % 细胞存活差异表示。图 1B:无和有 5FU 时 hBAT-1 (0.75ug/ml) 的活性,用剂量反应曲线下面积表示 (AUC 表示为 % 差异 x ug/ml)。

与 hBAT-1 的孵育时间 (72 小时) 显示在 x- 轴上。图 1C :在功能检测中 5FU 或载体对照的作用,以活细胞 /ml 表示。与 5FU 或载体对照的孵育时间 (72 小时) 显示在 x- 轴上。

[0076] 图 2 显示了当先于加入载体对照 (灰色条) 或 5FU (0.5mg/ml, 白色条) 24 加入到培养物,然后孵育 72 小时,基于淋巴细胞的生存力检测中 hBAT-1 的作用。图 2A :无和有 5FU 时 hBAT-1 (如所示 0.5 或 0.75ug/ml) 的活性,用 % 细胞存活差异表示。图 2B :无和有 5FU 时 hBAT-1 (0.75ug/ml) 的活性,用剂量反应曲线下面积表示 (AUC 表示为 % 差异 x ug/ml)。与 hBAT-1 的孵育时间 (72 小时) 显示在 x- 轴上。

[0077] 图 3 显示了当与载体对照 (灰色条) 共同或与 SN-38 (伊立替康的活性形式以 0.1mg/ml, 白色条) 联合加入到培养物并孵育 72 小时,基于淋巴细胞的生存力检测中 hBAT-1 的作用。图 3A :无和有 SN-38 时 hBAT-1 (如所示 0.5 或 0.75ug/ml) 的活性,用 % 细胞存活差异表示。图 3B :hBAT-1 (0.75ug/ml) 的活性,用剂量反应曲线下面积表示 (AUC 表示为 % 差异 x ug/ml)。与 hBAT-1 的孵育时间 (72 小时) 显示在 x- 轴上。

[0078] 图 4 显示了当先于加入载体对照 (灰色条) 或 SN-38 (伊立替康的活性形式以 0.1mg/ml, 白色条) 24 加入到培养物,然后孵育 72 小时,基于淋巴细胞的生存力检测中 hBAT-1 的作用。图 4A :无和有 SN-38 时 hBAT-1 (如所示 0.5 或 0.75ug/ml) 的活性,用 % 细胞存活差异表示。图 4B :hBAT-1 (0.75ug/ml) 的活性,用剂量反应曲线下面积表示 (AUC 表示为 % 差异 x ug/ml)。与 hBAT-1 的孵育时间 (72 小时) 显示在 x- 轴上。

[0079] 图 5 显示了当与载体对照 (灰色条) 或指定的化疗剂 (白色条) 同时 (图 5A) 或先于 24 (图 5B) 加入培养物 (以剂量反应浓度 0.25 到 1.25ug/ml),然后孵育 72 小时,基于淋巴细胞的生存力检测中 hBAT-1 的作用。Cis, 顺铂 (10ug/ml); Oxa, 奥沙利铂 (10ug/ml); Tax, 紫杉醇 (0.43ug/ml), Dac, 达卡巴嗪 (1ug/ml)。hBAT-1 的活性用剂量反应曲线下面积表示 (AUC 表示为 % 差异 x ug/ml)。与 hBAT-1 的孵育时间 (72 小时) 显示在 x- 轴上。

[0080] 图 6 显示了当与载体对照 (黑色条) 共同或与化疗剂 (白色条) 联合加入到培养物并孵育 72 小时,基于淋巴细胞的生存力检测中 hBAT-1 (如所示 0.75 或 1ug/ml) 的作用。使用的化疗剂为 :2mg/ml 阿糖胞苷 (图 6A)、1mg/ml 环磷酰胺 (图 6B) 和 0.03mg/ml 多柔比星 (图 6C)。hBAT-1 活性表示为 % 细胞存活差异。

[0081] 图 7 显示了当先于加入载体对照 (黑色条) 或化疗剂 (白色条) 24 加入到培养物并孵育 72 小时,基于分离的人 CD4+ 淋巴细胞的生存力检测中 hBAT-1 的作用。使用的化疗剂为 :1ug/ml 5FU (图 7A) 和 10ug/ml 顺铂 (图 7B)。hBAT-1 活性表示为 % 细胞存活差异。

[0082] 图 8 显示了载体 (黑色圆圈)、5FU (在第 6-9 和 15-16 天施用 20mg/kg ;白色方块)、hBAT-1 (在第 10 天施用 10 μ g/ 鼠 ;黑色方块),和 hBAT-1 (在第 10 天施用 10 μ g/ 鼠) 和 5FU (在第 6-9 和 15-16 天施用 20mg/kg) 的组合方案 (白色圆圈) 在具有结肠直肠癌 (CRC) 的小鼠中的抗肿瘤作用。

[0083] 图 9 显示了 5FU (在第 6-9、15-17、22-24 和 29-31 天施用 20mg/kg ;白色方块) 和 hBAT-1 (在第 10、18 和 25 天施用 10 μ g/ 鼠) 和 5FU (在第 6-9、15-17、22-24 和 29-31 天施用 20mg/kg) 的组合方案 (白色三角) 在具有 CRC 小鼠中的抗肿瘤作用。

[0084] 图 10 显示了以载体 (白色圆圈)、5FU (在第 6-9、15-17、22-24、29-31、36-38 和 43-45 天施用 20mg/kg ;黑色三角)、hBAT-1 (在第 10、18、25、32 和 39 天施用 10 μ g/ 鼠 ;黑

色方块),和 hBAT-1(在第 10、18、25、32 和 39 天施用 10g/鼠)和 5FU(在第 6-9、15-17、22-24、29-31、36-38 和 43-45 天施用 20mg/kg)的组合方案(黑色菱形)治疗的具有 CRC 小鼠的存活百分比。

[0085] 图 11 显示了注射 B16 黑素瘤细胞和以 5FU(第 1-4 和 7-8 天施用 50mg/kg;黑色菱形)或 hBAT-1(第 10 天施用 10 μ g/鼠)和 5FU(第 1-4 和 7-8 天施用 50mg/kg)的组合方案(白色方块)治疗的小鼠的存活百分比。

[0086] 图 12 显示了以中值肿瘤体积评定,在具有 CRC 小鼠中以载体(黑色圆圈)、伊立替康(在第 7 和 15 天施用 100mg/kg;黑色方块)、hBAT-1(在第 10 天施用 10 μ g/鼠;白色圆圈),和 hBAT-1(在第 10 天施用 10g/鼠)和伊立替康(在第 7 和 15 天施用 100mg/kg)的组合方案(白色三角)治疗的抗肿瘤作用。

[0087] 图 13 显示了以载体(黑色圆圈)、伊立替康(在第 7 和 15、22 和 29 天施用 100mg/kg;黑色三角)、hBAT-1(在第 10、18、25 和 32 天施用 10 μ g/鼠;白色方块),和 hBAT-1(在第 10、18、25 和 32 天施用 10 μ g/鼠)和伊立替康(在第 7 和 15、22 和 29 天施用 100mg/kg)的组合方案(白色三角)治疗的具有 CRC 小鼠的存活百分比。

[0088] 图 14 显示了以中值肿瘤体积评定,在具有 CRC 小鼠中以载体(黑色圆圈)、奥沙利铂(在第 4、7-10、14-17 和 22-23 天施用 1mg/kg;白色方块),和 hBAT-1(在第 11 和 18 天施用 10 μ g/鼠)和奥沙利铂(在第 4、7-10、14-17 和 22-23 天施用 1mg/kg)的组合方案(黑色三角)治疗的抗肿瘤作用。

[0089] 图 15 显示了以载体(黑色圆圈)、奥沙利铂(在第 4、7-10、14-17、22-24、29-31 天施用 1mg/kg;白色方块),和 hBAT-1(在第 10、18、25 和 32 天施用 10 μ g/鼠)和奥沙利铂(在第 4、7-10、14-17、22-24、29-31 天施用 1mg/kg)的组合方案(黑色三角)治疗的具有 CRC 小鼠的存活百分比。

[0090] 图 16 显示了以中值肿瘤体积(图 16A)和存活百分比(图 16B)评定,hBAT-1 和化疗剂的组合在防止肿瘤复发中的作用。已经通过 hBAT-1 和奥沙利铂的组合方案治愈 CRC 2 或 5 个月的小鼠($n = 3$),以相同的 CRC 细胞系再次攻击(白色方块)。此外,首次实验小鼠($n = 6$)新引入 CRC(黑色圆圈)。

[0091] 图 17 显示了以中值肿瘤体积(图 17A)和存活百分比(图 17B)评定,hBAT-1 和化疗剂的组合在防止肿瘤复发中的作用。之前已经通过 hBAT-1 和奥沙利铂的组合方案治愈 CRC 的小鼠($n = 2$),当以相同的 CRC 细胞系攻击时无肿瘤复发迹象,再以乳腺癌攻击(白色方块)。乳腺癌攻击在小鼠表现出 CRC 肿瘤复发抗性后两个月进行。此外,首次实验的小鼠($n = 6$)新引入 CRC(黑色圆圈)。

[0092] 图 18 显示了细胞生存力检测中 CT-11 的作用,使用 hBAT(1 μ g/ml)处理、然后孵育 72 和 96 小时的人 CD4+CD45RO+ 效应/记忆 T 细胞(黑色条)和首次实验的 CD4+CD45RO-T 细胞(白色条)。结果表示为%细胞存活差异。

[0093] 图 19 显示了人源化 BAT-1VK 区的各种实施方案的氨基酸序列(SEQ ID NO. 15-18)。BAT-1V κ 区残基和人 TEL9V κ 区(SEQ ID NO. 130)序列配对的位置以点[.]显示。特定残基位置无氨基酸存在的位置以短线[-]显示。TEL9FR 中的氨基酸在人源化 BAT-1V κ 区变化的位置以粗体突出显示。通过使用命名[==L1==]来描述 CDR。使用的编号是根据 Kabat(Kabat 等人,Sequences of proteins of immunological interest,

第五版, U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Government Printing Office, 1991)。

[0094] 图 20 显示了人源化 BAT-1VH 区的各种实施方案的氨基酸序列 (SEQ ID NO. 20-24)。BAT-1VH 区残基和人 hsighv1295VH 区 (SEQ ID NO. 146) 序列配对的位置以点 [.] 显示。特定残基位置无氨基酸存在的位置以短线 [-] 显示。hsighv1295FR 中的氨基酸在人源化 BAT-1VH 区中变化的位置以粗体突出显示。通过使用命名 [= H1 =] 来描述 CDR, 白 [-----] 表示 H1 结构环的一部分。使用的编号是根据 Kabat (Kabat 等人, 同上)。

[0095] 发明详述

[0096] 定义

[0097] 术语“抗体”(也称为“免疫球蛋白”)是广义上的使用和特定地包括单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需生物活性。“抗体片段”包含全长抗体的一部分,一般为其抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括 Fab、Fab'、F(ab')₂ 和 Fv 片段、双抗体、线性抗体、单链抗体分子和抗体片段形成的多特异性抗体。

[0098] 自然产生的抗体结构的基本单元是约 150,000 道尔顿的异四聚糖蛋白复合物,包含两条相同的轻(L)链和两条相同的重(H)链,由非共价结合和二硫键连接在一起。每条重链和轻链还具有规则间隔的链间二硫键。存在 5 类人抗体 (IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE),并在这些类中,基于结构差异来确认各种子类,如单个抗体分子中免疫球蛋白单元数量,个体单元的二硫键的结构,和链长度和序列的差异。抗体的类和子类是同种型。

[0099] 重链和轻链的氨基末端区序列比羧基末端区序列更多样化,因此称为可变域。抗体结构的此部分赋予抗体的抗原结合特异性。重链可变 (VH) 域和轻链可变 (VL) 域共同构成单一的抗原结合位点,因此,免疫球蛋白的基本单元有两个抗原结合位点。特定的氨基酸残基被认为是构成轻链和重链可变域之间的界面 (Chothia 等人, J. Mol. Biol. 186, 651-63 (1985); Novotny 和 Haber, (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 824592-4596)。

[0100] 重链和轻链的羧基端部分形成恒定域,即 CH1、CH2、CH3、CL。而这些域中多样性更少,从一个动物物种到另一个物种存在差异,并还在同一个体存在抗体的几个不同的同种型,每个具有不同的功能。

[0101] 术语“构架区”或“FR”是指在抗体可变域中非本文定义的高变区氨基酸残基的氨基酸残基。本文使用的术语“高变区”是指在抗体可变域负责抗原结合的氨基酸残基。高变区包含来自“互补决定区”或“CDR”的氨基酸残基。CDR 主要负责结合到抗原表位。已明确定义 FR 和 CDR 的范围 (参见, Kabat 等人, 同上)。

[0102] 术语“接受者人免疫球蛋白”是指为人源化抗体提供骨架的人免疫球蛋白抗体。

[0103] 本文使用的术语“人源化抗体”是指包含来自人抗体的构架区和来自非人 (通常为小鼠或大鼠) 免疫球蛋白的一种或多种 CDR 的抗体。人源化免疫球蛋白的部分 (可能除了 CDR) 与天然人免疫球蛋白序列的相应部分基本相同。然而在一些情况下,例如构架区中的特定氨基酸残基可被修饰,以优化人源化抗体的性能。重要的是,预计人源化抗体与提供 CDR 的供体抗体结合到相同的抗原。如需进一步详情,参见例如转让给 Medical Research Council, UK 的美国专利号 5,225,539。

[0104] 术语“来自接受者人免疫球蛋白的构架区”和“来源于接受者人免疫球蛋白的构架

区”和相似的语法表达本文可互换使用,是指具有接受者人免疫球蛋白的相同氨基酸序列的构架区或其部分。

[0105] 术语“由接受者人免疫球蛋白修饰的构架区”和相似的语法表达是指与原始接受者人免疫球蛋白序列相比氨基酸序列改变的构架区,例如通过一个或多个氨基酸残基的取代或缺失或化学修饰。可实施 FR 区中的修饰,以优化构建的人源化抗体的性能,例如优化抗原结合和避免空间冲突。美国专利申请公布号 2008/0025980 提供了对用于构建人源化 BAT 抗体的接受者免疫球蛋白的 FR 区中特定残基修饰的基础和基本原理的详细说明。

[0106] 此外,可对 FR 在一个或多个氨基酸残基上化学修饰,通过自然过程(如加工或其他翻译后修饰)或通过化学修饰技术。化学修饰包含但不限于乙酰化、酰化、酰胺化、ADP-核糖基化、糖基化、形成 GPI 锚、液体或脂质衍生物的共价连接、甲基化、十四烷基化、聚乙二醇化、异戊二烯化、磷酸化、遍在蛋白化或任何类似的过程。

[0107] 术语“人抗体”是指实际存在于人中的基因或其等位基因、变体或突变体编码的抗体。

[0108] 本文使用的术语“抗肿瘤作用”是指有益的生物效应,其可表现为下述任何一个或多个:减小或稳定肿瘤体积、减少或稳定肿瘤细胞数量、减小或稳定肿瘤生长速率、减少或稳定转移瘤数量、防止肿瘤复发、延长具有肿瘤的受治疗者的预期寿命或存活、延长具有肿瘤的受治疗者的预期寿命或存活而无疾病进展、或改善癌病症相关的各种生理症状。“抗肿瘤作用”还可表现为发明的组合首先阻止肿瘤发生或癌症复发的能力。鉴于其性质,发明的方法可用于治疗急性癌症、潜伏期、控制或稳定的癌症,以及预防癌症。

[0109] 术语“哺乳动物”是指任何哺乳动物,包括宠物动物如狗和猫,农场动物如猪、牛、羊和山羊,实验室动物如小鼠和大鼠,灵长类动物如猴子、猩猩和黑猩猩,和优选人。

[0110] 就本发明人源化抗体和化疗剂而言的术语“有效量”的含义应理解为实现治疗作用而不造成过度的或无法控制的不良副作用所需每一种这些活性剂的量。实现治疗最终结果所需的有效量可能取决于许多因素,包括,例如,肿瘤的具体类型和患者病状的严重程度,和组合是否还与放射共同施用。本发明的上下文中活性剂的有效量(剂量)应该是随着时间的推移引起受治疗者有益治疗反应的足够量,包括抑制肿瘤生长、降低肿瘤生长速率、预防肿瘤和转移瘤生长和增强存活。

[0111] 本文使用的术语“增强存活”是指用本发明的方法治疗后受治疗者或患者存活时间过程的延长长度。增强存活表示特定治疗后遭受癌症的个体无疾病进展的可能性增加。其还可用于描述与对照组相比,特定持续时间后疾病可能保持稳定(显示为无进展迹象)组中的个体的提高的百分比。其还可用于描述对照组相比,特定持续时间后疾病可能被治愈(显示为无疾病迹象)组中的个体的提高的百分比。此参数可以由任何一个习惯上的临床终点测量,表示为用作特定治疗效力指征的“无进展存活”,“总存活”和“无病存活”。

[0112] 术语“对化疗剂的耐受性”是指受治疗者耐受用一种或多种化疗剂治疗相关的不良副作用的生理、理化和免疫能力。因此,术语“提高对化疗剂的耐受性”是指提高对这种不良副作用的生理和理化能力,使得不良副作用的严重程度降低和/或副作用的数量减少。“提高对化疗剂的耐受性”可以是指改善化疗剂治疗的癌症患者的生活质量。

[0113] 术语“肿瘤复发”是指原肿瘤的生长被逆转、阻止或抑制期后,相同类型的肿瘤在同一位置或不同位置的重新发生、再现、重新生长或增殖。

[0114] 本文使用的术语“增强或增加淋巴细胞生存”是指与仅使用一种治疗的相同细胞群体的生存力相比,特定的治疗联合延长体外或体内淋巴细胞生存力的能力。例如,如体外试验评估,hBAT-1 和化疗剂的某些组合增强淋巴细胞存活,如本文实施例 1 所示例。

[0115] 发明方法

[0116] 总的来说癌症免疫疗法的目的是调控免疫系统的反应以诱导或提高杀死肿瘤细胞和控制肿瘤的生长。这种方法使用各种免疫调节剂,包括选择性结合到 T 细胞特异决定簇、因而启动激活通路或诱导抑制效应的单克隆抗体。

[0117] 根据本发明的某些方面,免疫调节的人源化抗体与至少一种抗肿瘤化疗剂联合施用发挥增强化疗剂的抗肿瘤作用的作用,并反之亦然。在优选实施方案中,相对于每种单独治疗,免疫调节的抗体与至少一种化疗剂的组合以显著的方式提高了临床结果。在优选实施方案中,当本发明的人源化抗体与至少一种化疗剂联合并任选地还与放射联合治疗肿瘤时存在协同作用。

[0118] 换言之,根据本发明的一个方面,本发明的人源化抗体与至少一种化疗剂联合时抗肿瘤作用比预期增强更多。协同可表现为与用人源化抗体和化疗剂自身治疗所期待的加和作用相比用联合治疗更强的抗肿瘤作用。例如,本文实施例 2、3 和 6 中体现了协同作用,其公开了与单独抗体或化疗相比,根据本发明的联合疗法发挥了增加的抗肿瘤作用,通过肿瘤体积和具有肿瘤的小鼠的存活来衡量。具体而言,在评估对肿瘤体积的影响时,图 8 显示联合施用 hBAT-1 和 5FU 优于单独每种药剂,图 9 显示,hBAT-1 和 5FU 联合相对于单独 5FU 具有协同作用。同样,在评估对生存的影响时,已证明联合施用 hBAT-1 和 5FU 优于单独每种药剂(图 10)或优于单独 5FU 治疗剂(图 11)。不同的组合,即 hBAT-1 和奥沙利铂,不仅在增加存活方面优于奥沙利铂,而且还促使一些受治疗者完全缓解(图 15)。与相应的单一疗法相比,协同作用还体现在本发明联合疗法治疗的具有肿瘤的小鼠中完全缓解和产生肿瘤特异性记忆保护(图 10、15、16、17)。

[0119] 本发明组合发挥的体内作用由本文实施例 1 公开的淋巴瘤细胞存活的体外功能分析所支持。如示例的,用 hBAT-1 随后 5FU(24 小时后施用)顺序治疗鼠淋巴瘤细胞意外地增强淋巴瘤存活约 30%(图 2A)。与单独 hBAT-1 治疗相比,用 hBAT-1 和 5FU 伴随治疗淋巴细胞仅稍微提高淋巴细胞存活(图 1A),5FU 自身治疗并不提高细胞存活(图 1C),表明顺序计划治疗的机理协同作用。在体外检测化疗剂顺铂与人源化抗体联合也观察到了协同活性(图 7B)。因此,某些化疗剂和本发明的人源化抗体联合导致在体外和体内的协同作用。

[0120] 考虑到已知 BAT 抗体和化疗剂的作用机理和靶类型完全不同和甚至相反,本文公开和示例的协同作用完全是意想不到的。这就是说,BAT 抗体通过刺激免疫功能细胞(如例如 Hardy 等人 1994 ;Hardy 等人 1997 所公开)发挥功能,而化疗剂如 5FU 和奥沙利铂通过迅速杀死分裂细胞包括免疫功能细胞发挥作用。

[0121] 如本文示例,根据本发明的组合是其中化疗剂和本发明的人源化抗体联合应用表明增加或增强淋巴细胞存活的那些。如实施例 1 和图 1-7 所公开,淋巴细胞存活可使用体外分析方便地评估。

[0122] 因此,在各种实施方案中,化疗剂可选自抗代谢物,如嘧啶类似物 5 氟尿嘧啶或阿糖胞苷,或铂类药物例如奥沙利铂或顺铂等。此外,在各种实施方案中,化疗剂可能不是选

自拓扑异构酶 I 抑制剂（如 SN-38）和烷化剂（如环磷酰胺）的药剂。由本发明的组合诱导的抗肿瘤作用包括预防、抑制肿瘤进展，减少肿瘤生长和防止肿瘤复发，包括癌肿瘤和非癌肿瘤。肿瘤进展包括侵袭、转移、复发及肿瘤尺寸的增加。减少肿瘤生长还包括毁坏或消除肿瘤，导致完全缓解。

[0123] 此外，还发现本发明有效用于提高对化疗剂的耐受性。如本领域已知，由于大多数化疗剂的潜在毒性，进行癌化疗的患者的主要挫折是出现严重和有害的不良副作用。如本文实施例 3 例示，联合使用人源化 BAT 抗体（CT-011）与剂量限制性毒性（DLT）水平的 5FU，使用顺序施用时间表，导致增强小鼠存活。这些观察支持了使用人源化 BAT 抗体提高接受化疗的患者对化疗剂的耐受性。

[0124] 本发明还提供了患有肿瘤的受治疗者中增强存活的方法，其包括单独或任选地与还施用一种或多种化疗剂联合施用本发明的人源化抗体。例如，人癌症患者中由 CT-011 诱导的“治愈”效应（实施例 8）支持了此抗体单一疗法。本发明的此方面对化疗剂失败或患者无法忍受化疗剂的病例特别有利。

[0125] 本发明还提供了减少或防止肿瘤复发的方法，其包括单独或任选地与还施用一种或多种化疗剂联合施用本发明的人源化抗体。如本文实施例 6 所示，使用本发明的人源化抗体和化疗剂联合治疗试验动物明显地诱导了“记忆”效应，使其当原发肿瘤类型再攻击时抑制肿瘤复发。

[0126] 本发明的方法可治疗所有类型的肿瘤。肿瘤可以是实体肿瘤或非实体肿瘤。

[0127] 可用本发明组合治疗的实体肿瘤的一些实例包括癌、肉瘤、母细胞瘤或神经胶质瘤。这种肿瘤的一些实例包括表皮样肿瘤、鳞状肿瘤如头颈肿瘤、结肠直肠肿瘤、前列腺肿瘤、乳腺肿瘤、肺肿瘤（包括小细胞和非小细胞肺肿瘤）、胰腺肿瘤、甲状腺肿瘤、卵巢肿瘤、肝肿瘤、食管肿瘤和胃肿瘤。其他实例包括卡波西氏肉瘤、中枢神经系统肿瘤、神经母细胞瘤、毛细血管血管母细胞瘤、脑膜瘤和脑转移瘤、黑素瘤、胃肠道和肾的癌和肉瘤、横纹肌肉瘤、胶质母细胞瘤，优选多形性成胶质细胞瘤和平滑肌肉瘤。血管皮肤癌的实例包括鳞状细胞癌、基底细胞癌和皮肤癌，可以通过抑制恶性角质化细胞例如人恶性角质化细胞的生长来治疗。

[0128] 非实体肿瘤的一些实例包括白血病，多发性骨髓瘤和淋巴瘤。白血病的一些实例包括急性粒细胞白血病（AML）、慢性髓细胞性白血病（CML）、急性淋巴细胞白血病（ALL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）、红细胞白血病或单核细胞白血病。淋巴瘤的一些实例包括与霍奇金病，非霍奇病或套细胞淋巴瘤相关的淋巴瘤。

[0129] 目前优选的肿瘤类型选自以下组：结肠直肠癌、肺癌（包括非小细胞肺癌（NSCLC）及小细胞肺癌（SCLC））、乳腺癌、黑素瘤、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、头颈癌、消化道癌、食管肿瘤、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、前列腺癌、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金病、套细胞淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、急性髓细胞样白血病（AML）、慢性髓细胞性白血病（CML）、急性淋巴细胞白血病（ALL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）。

[0130] 应当注意的是，根据本发明的教导，本发明的人源化抗体的施用可在开始化疗和优选放射治疗和其任何组合之前、期间或之后，即在开始化疗和优选放射治疗之前和期间、之前和之后、期间和之后，或之前、期间和之后。例如本发明的抗体可在开始化疗之前或之后 1-30 天施用。该抗体还可以在化疗疗程之间施用。

[0131] 本发明的联合疗法中,抗体的施用可以与化疗并列,例如基本同步或并行。可使用其他的施用时间表,例如,重叠的时间表或涉及交替、顺序或连续施用两种治疗类型的那些。

[0132] 本发明的人源化抗体

[0133] 本文使用的术语“BAT”和“BAT 抗体”是广义上的使用和特定包括与称为 mBAT-1 的鼠单克隆抗体相同或基于其的抗体,或其抗原结合片段。单克隆抗体 mBAT-1 是由保藏于法国微生物保藏中心 (CNCM) 登录号为 1-1397 的杂交瘤细胞系所分泌,在美国专利号 5897862 中公开。“BAT”和“BAT 抗体”还可指与 mBAT-1 识别相同的抗原表位的抗体,例如美国专利申请公布号 2003/0026800 所描述的嵌合抗体。BAT 抗体还包括人源化抗体,其各种实例公开于 W003/099196 和美国专利申请公布号 2008/0025980。术语“CT-011”、“hBAT”和“hBAT-1”在本文可互换使用,指一种根据本发明的人源化抗体。

[0134] 通常,人源化单克隆抗体的轻链可变区的特征为下式:

[0135] $FR_{L1}-CDR_{L1}-FR_{L2}-CDR_{L2}-FR_{L3}-CDR_{L3}-FR_{L4}$

[0136] 其中每个 FR 独立为人抗体的构架区且每个 CDR 独立为单克隆 mBAT-1 抗体的互补决定区。

[0137] 通常,人源化单克隆抗体的重链可变区的特征为下式:

[0138] $FR_{H1}-CDR_{H1}-FR_{H2}-CDR_{H2}-FR_{H3}-CDR_{H3}-FR_{H4}$

[0139] 其中每个 FR 独立为人抗体的构架区且每个 CDR 独立为单克隆 mBAT-1 抗体的互补决定区。

[0140] 在特定实施方案中,FR 来源于人 TEL9 抗体的轻链可变区 (SEQ ID NO:130) 或由其在某些氨基酸残基上修饰。

[0141] 人 TEL-9 抗体在由非免疫供体的外周血淋巴细胞制备的免疫球蛋白的重链 (VH) 和轻链 (VK 和 VL) 可变 (V) 基因的多种文库中鉴定 (Marks 等. J Mol Biol. 1991, 222:581-97)。结果表明这种抗体特异结合到火鸡卵白溶菌酶 (TEL) 抗原。

[0142] 来源于或修饰于人 TEL9 抗体的轻链可变区的 FR 氨基酸序列可选自由 FR_{L1} , [EIVLT QSPSS LSASV GDRVT ITC; SEQ ID NO:1]; FR_{L2} , [W(F 或 Y)QQKPG KAPKL(W 或 L)IY; SEQ ID NO:2]; FR_{L3} , [GVPSR FSGSG SGT(D 或 S)(Y 或 F)(C 或 T)LTINS LQPED FATYY C; SEQ ID NO:3] 和 FR_{L4} , [FGGGT KLEIK; SEQ ID NO:4] 组成的组。

[0143] 在特定实施方案中,FR 来源于人 hsighv1295 抗体重链可变区 (SEQ ID NO:146) 或由其在某些氨基酸残基上修饰。

[0144] 人 hsighv1295 抗体分离于三个患有类风湿关节炎的患者和一个患有系统性红斑狼疮的患者的滑液或外周血的稳定的杂交瘤和 Epstein-Barr 病毒转化的 B 细胞系 (Fang 等., J Exp Med. 1994, 179:1445-56)。

[0145] 来源于或修饰于人 hsighv1295 抗体的重链可变区的 FR 氨基酸序列可选自由 FR_{H1} , [Q(I 或 V)QLV QSGSE LKKPG ASVKI SCKAS GY(T 或 S)F(T 或 S); SEQ ID NO:5]; FR_{H2} , [WV(R 或 K)QAPGQ GL(Q 或 K)WMG; SEQ ID NO:6]; FR_{H3} , [RF(V 或 A)FSLDT SV(N 或 S)TAYLQ ITSL(T 或 N)AEDTG MYFC(V 或 A)(R 或 K); SEQ ID NO:7] 和 FR_{H4} , [WGQGT LTVS S; SEQ ID NO:8] 组成的组。

[0146] 根据各种实施方案,轻链可变区至少包括一个氨基酸序列,选自由 CDR_{L1} [SARSS

VSYMH ;SEQ ID NO:9] ;CDR_{L2}[RTSNL AS ;SEQ ID NO:10] ;CDR_{L3}[QQRSS FPLT ;SEQ ID NO:11] 组成的组,其中 CDR 来源于鼠 BAT-1 抗体,下标“L”和“H”分别是指轻链区和重链区。

[0147] 根据各种实施方案,重链可变区至少包括一个氨基酸序列,选自由 CDR_{H1}[NYGMN ;SEQ ID NO:12] ;CDR_{H2}[WINTD SGEST YAEF KG ;SEQ ID NO:13] ;CDR_{H3}[VG YDA LDY ;SEQ ID NO:14] 组成的组。

[0148] 根据各种实施方案,人源化抗体包含:选自由 BATR κ_A (SEQ ID NO:15),BATR κ_B (SEQ ID NO:16),BATR κ_C (SEQ ID NO:17),和BATR κ_D (SEQ ID NO:18) 组成的组的轻链可变区 ;和

[0149] 选自由 A(SEQ ID NO:20),BATRH_B(SEQ ID NO:21),BATRH_C(SEQ ID NO:22),BATRH_D(SEQ ID NO:23) 和 BATRH_E(SEQ ID NO:24) 组成的组的重链可变区。

[0150] 根据其他实施方案中,人源化抗体包含选自由 BATRH_A/BATR κ_A (SEQ ID NO:20/SEQ ID NO:15),BATRH_B/BATR κ_A (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:15),BATRH_B/BATR κ_B (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:16),BATRH_C/BATR κ_B (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:16),BATRH_B/BATR κ_D (SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:18),和 BATRH_C/BATR κ_D (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:18) 组成的组的可变区。

[0151] 根据各种优选的实施方法,人源化单克隆抗体具有相应于 BATRH_C/BATR κ_D (SEQ ID NO:22/SEQ ID NO:18) 的可变区。

[0152] 在一个实施方法中,人源化 BAT 抗体具有可由 SEQ ID NO:90 所示的多核苷酸序列编码的 SEQ ID NO:22 所示的重链可变区。

[0153] 在一个实施方案中,人源化抗体具有可由 SEQ ID NO:89 所示的多核苷酸序列编码的如 SEQ ID NO:18 所示的轻链可变区。美国专利申请公布号 2008/0025980 公开了适合于在本发明中使用的人源化抗体的氨基酸和核苷酸序列。适合在本发明中使用的重链可变区和轻链可变区的人抗体构架区包括例如分别为 SEQ ID NO:111-128 和 SEQ ID NO:130-144。

[0154] 化疗

[0155] 将化疗药物分为若干组,基于其对癌细胞的作用,药物干扰的细胞活动或过程,或药物影响的细胞周期的特定阶段。因此,化疗药物属于下列类别之一:烷化剂、亚硝基脲、抗代谢物、蒽环类、拓扑异构酶 I 和拓扑异构酶 II 抑制剂、有丝分裂抑制剂,特别是铂类药物、类固醇和抗血管生成剂。

[0156] 抗代谢物,也被称为“核苷类似物”,取代作为 DNA 分子的结构单元的天然物质,从而改变细胞代谢和蛋白质合成所需的酶功能。如果它们模拟细胞生长所需的营养,细胞最终发生裂解。如果一个核苷被非功能核苷类似物所取代,后者被纳入 DNA 和 RNA,最后通过抑制细胞的 DNA 合成能力,诱导细胞周期停滞和凋亡。抗代谢物是细胞周期特异性的,在细胞分裂的 S- 期最有效,因为主要作用于进行新 DNA 合成形成新细胞的细胞。这些药物相关的毒性在快速生长和分化的细胞中被发现。抗代谢物的实例包括嘌呤拮抗剂、嘧啶拮抗剂和叶酸拮抗剂。这些药剂损伤 S 期的细胞,并通常用于治疗白血病、乳腺肿瘤、卵巢癌、胃肠道癌以及其他癌症。抗代谢物的具体实例包括 5- 氟尿嘧啶 (也称为 5FU)、卡培他滨、6- 巯基嘌呤、甲氨蝶呤、吉西他滨、阿糖胞苷、氟达拉滨和培美曲塞。

[0157] 铂类化疗药物以几种不同的方式交联 DNA,干扰通过有丝分裂进行的细胞分裂。受损 DNA 引出 DNA 修复机制,当证明修复不可能时反过来激活细胞凋亡。DNA 变化中最显著的

是与嘌呤碱基的 1, 2- 链内交联。这些包括形成近 90% 的加合物的 1, 2- 链内 d(GpG) 加合物和不常见的 1, 2- 链内 d(ApG) 加合物。1, 3- 链内 d(GpXpG) 加合物出现, 但容易被核苷酸切除修复 (NER) 切除。其他加合物包括链间交联和推定有助于铂类药物活性的无功能加合物。与细胞蛋白质、特别是 HMG 域蛋白质的相互作用也被提出作为干扰有丝分裂的机制, 尽管这可能不是其主要的作用方法。铂类化疗药物包括顺铂 (也称为顺氯氨铂或顺-双氯双氨络铂 II (CDDP)、卡铂和奥沙利铂。顺铂经常被称为烷化剂, 虽然它没有烷基和不能进行烷基化反应。列为烷化剂类是正确的。铂类化疗药物用于治疗各种癌症, 包括肉瘤、一些癌 (如小细胞肺癌和卵巢癌)、淋巴瘤和生殖细胞肿瘤。

[0158] 有丝分裂抑制剂干扰细胞分裂。在这类化疗剂中最知名是紫杉醇 (也被称为 Taxol®、“植物生物碱”、“紫杉烷”和“抗微管剂”)。与多西他赛共同构成了紫杉烷类药物。然而, 已知其他的有丝分裂抑制剂, 包括但不限于依托泊苷、长春碱和长春新碱。紫杉醇通过阻止其功能而干扰细胞分裂过程中微管正常生长而发挥作用; 它超稳定它们的结构。这破坏细胞以灵活的方式使用其细胞骨架的能力。具体来说, 紫杉醇结合到微管蛋白 β 亚基, 微管蛋白的“结构单元”, 紫杉醇的结合将这些结构单元锁定在适当的位置。由此产生的微管/紫杉醇复合体没有能力分解。这不利地影响细胞功能, 因为微管的缩短和延长 (称为动态不稳定) 是其作为转运其他细胞组分的机制功能所必需的。例如, 在有丝分裂过程, 在整个染色质复制和随后分裂成两个子细胞核过程中微管定位染色体。此外, 紫杉醇通过结合到凋亡停止蛋白 Bcl-2 (B- 细胞白血病 2) 诱导肿瘤细胞中细胞程序化细胞死亡 (凋亡) 和因此妨碍其功能。

[0159] 另一组广泛应用于抗癌化疗的 DNA 相互作用药物是蒽环类抗生素组, 包括, 特别是, 柔红霉素、多柔比星 (也称为阿霉素®和盐酸多柔比星)、respinomycin D 和伊达比星。这些药物通过插入和抑制大分子生物合成与 DNA 相互作用, 从而抑制解开待转录的 DNA 的酶拓扑异构酶 II 的进展。它们在拓扑异构酶 II 打开待复制的 DNA 链之后稳定拓扑异构酶 II, 防止 DNA 双螺旋结构被重新闭合, 从而停止复制过程。它通常用于多种癌症的治疗。

[0160] 烷化抗肿瘤药直接攻击 DNA。它们附着到 DNA 的烷基, 交联在 DNA 双螺旋链的鸟嘌呤核苷碱基。这使得链无法解螺旋和分开。由于这是在 DNA 复制中必要的, 所以细胞就不能再分裂了。这些药物的作用是非特异性。环磷酰胺是烷化剂, 然而, 它是一种高效免疫抑制药物。

[0161] 拓扑异构酶 I 和 II 抑制剂分别干扰拓扑异构酶 I 和 2 的活性, 最终导致抑制 DNA 复制和转录。拓扑异构酶 I 抑制剂的实例包括托泊替康和伊立替康。伊立替康是前药, 由羧酸酯酶转化酶转化为具有生物活性的代谢物 7- 乙基 -10- 羟基喜树碱 (SN-38)。比其母体化合物伊立替康有效 1000 倍, SN-38 通过稳定拓扑异构酶 I 和 DNA 之间的易解离复合物而抑制拓扑异构酶 I 活性, 导致 DNA 断裂, 抑制 DNA 复制和触发细胞凋亡。由于正在进行的 DNA 合成是依立替康发挥其细胞毒作用所必需的, 它也分类为 S 期特异性药剂。拓扑异构酶 II 抑制剂的实例包括依托泊苷和替尼泊苷。

[0162] 抗血管生成剂干扰新血管生成, 最终导致肿瘤“饿死”。抗血管生成剂的实例包括但不限于单克隆抗体贝伐单抗、多巴胺和四硫钼酸盐。

[0163] 血管内皮生长因子 (VEGF) 是介导血管扩张、增加血管通透性和内皮细胞有丝分

裂发生的 32-42kDa 的二聚体糖蛋白。VEGF 基因的差异外显子剪接导致三个主要的 mRNA 种类,编码三种分泌同种型(下标表示氨基酸数量):VEGF₁₈₉、VEGF₁₆₅ 和 VEGF₁₂₁。许多小剪接变体也被描述(VEGF₂₀₆、VEGF₁₈₃、VEGF₁₄₅ 和 VEGF₁₄₈)。VEGF 多肽的变体以及其在癌症治疗中的用途公开于例如 WO/2003/012105。

[0164] 放射

[0165] 可与本发明的人源化抗体和化疗剂组合使用的放射源可以在被治疗患者的外部或内部。当放射源在患者外部时,治疗被称为体外放射治疗(EBRT)。当放射源在患者内部时,治疗被称为近距离放射疗法(BT)。

[0166] 根据已知的标准技术使用为此目的制造的标准设备施用放射,所述设备例如 AECL 放射治疗机和 Varian Clinac。

[0167] 外部放射源和对患者的切入点之间的距离可以是体现杀死靶细胞和减小化副作用之间的可接受的平衡的任何距离。通常,外部放射源和对患者的切入点之间是 70 至 100 厘米。

[0168] 近距离放射疗法一般通过将放射源置于患者中来进行。通常情况下,放射源置于与被治疗组织约 0-3 厘米。已知的技术包括间质、腔内和表面近距离放射疗法。放射性种子可以永久或暂时植入。有些已在永久性植入中使用的典型的放射性原子包括碘-125 和氪。有些已在临时植入中使用典型的放射性原子包括镭-137 和铯-192。有些已在近距离放射疗法中使用的其他放射性原子包括钼-241 和金 198。

[0169] 本领域已知放射剂量取决于诸多因素。这些因素包括被治疗的器官,放射路径中可能会无意中受到不利影响的健康器官,患者对放射治疗的耐受性,以及需要治疗的身体的部位。剂量通常介于 1 和 100Gy 之间,更特别地介于 2 至 80Gy 之间。已报道的一些剂量包括对脊髓 35Gy,对肾脏 15Gy,对肝脏 20Gy,和对前列腺 65-80Gy。应该强调的是,本发明不局限于任何特定的剂量。剂量由治疗医师根据在给定情况下的特定因素包括上述因素决定。

[0170] 近距离放射疗法的放射剂量可以与上述提到的外照射放射治疗的剂量相同。除了上述提到的决定外照射放射治疗剂量的因素,还考虑使用的放射性原子的性质以确定近距离放射疗法的剂量。

[0171] 组合物,施用和剂量

[0172] 为了用于本发明方法,本领域已知,人源化抗体可以常规的方式配制,使用一种或多种药学上可接受的载体、稳定剂或赋形剂(媒介物)形成药物组合物,特别是关于蛋白活性剂。载体在与组合物其他成分相容而不损伤其接受者的意义上是“可接受的”。合适的载体通常包括生理盐水或乙醇多元醇,如丙三醇或丙二醇。

[0173] 所述抗体可配制为中性或盐形式。药学上可接受的盐包括酸加成盐(与游离氨基形成),其与无机酸(如盐酸或磷酸),或有机酸(如乙酸,草酸,酒石酸和马来酸)形成。与游离羧基形成的盐也可能来源于无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁,和有机碱如异丙胺、三甲胺、2-乙基氨基乙醇、组氨酸和普鲁卡因。

[0174] 所述组合物可适当地配制用于静脉内、肌肉内、皮下或腹膜内施用和方便地包含抗体的无菌水溶液,其优选地与接受者的血液等渗。此制剂的制备通常通过溶解固体活性物质于包括生理相容物质如氯化钠、甘氨酸及类似物并具有与生理条件相容的缓冲 pH 的

水中以产生水溶液,和使所述溶液无菌。这些可准备在单位剂量或多剂量容器中,例如密封安瓿或小瓶。

[0175] 所述组合物可加入稳定剂,如聚乙二醇、蛋白质、糖类(例如海藻糖)、氨基酸、无机酸和其混合物。稳定剂在适当的浓度和 pH 用于水溶液。所述水溶液的 pH 调整到 5.0-9.0 范围内,优选地 6-8 范围内。在配制抗体时,可使用抗吸附剂。其他合适的辅料可通常包括抗氧化剂如抗坏血酸。

[0176] 所述组合物可配制成控释制剂,其可通过使用聚合物复合或吸收蛋白质实现。控释制剂的适当的聚合物包括例如聚酯、聚氨基酸、聚乙烯、吡咯烷酮、乙烯醋酸乙烯酯和甲基纤维素。控释另一个可能的方法是将抗体纳入高分子材料颗粒,所述高分子材料如聚酯、聚氨基酸、水凝胶、聚(乳酸)或乙烯醋酸乙烯酯共聚物。或者,不是将这些药物纳入聚合物颗粒中,有可能将这些材料包裹于制备的微胶囊中,例如通过凝聚技术或通过界面聚合,例如,分别羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊,或胶体给药系统,例如,脂质体、白蛋白微球、微乳状液、纳米粒子以及纳米胶囊或粗乳状液。

[0177] 当需要口服制剂时,所述组合物可结合载体,如乳糖、蔗糖、淀粉、滑石、硬脂酸镁、结晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、甘油、海藻酸钠或阿拉伯树胶。

[0178] 本发明的人源化抗体优选地胃肠外施用,一般由静脉输液。也可由腹膜内,口腔,皮下或肌肉内途径施用。抗体通常在约 0.1 到约 20mg/kg 患者体重的范围施用,一般约 0.5 到约 10mg/kg,和经常约 1 至约 5mg/kg。在这方面,优选使用的抗体的循环半衰期为至少 12 小时,优选至少 4 天,更优选最多 21 天。预计嵌合抗体和人源化抗体分别具有长达 4 天和 14-21 天的循环半衰期。在一些情况下,在治疗期间施用大负荷剂量后周期性(例如每周)维持剂量可能是有利的。抗体还可通过缓释给药系统、泵,和其他已知的持续输注给药系统给药。剂量给药方案可变化以提供基于其药代动力学的特定抗体所需的循环水平。因此,计算剂量以使治疗剂所需的循环水平得以维持。

[0179] 通常情况下,有效的剂量取决于治疗组合的活性和受治疗者的情况,及被治疗的受治疗者的体重或表面积。剂量大小和剂量给药方案还取决于特定受治疗者中本发明的组合中的每种药物的施用伴随的任何不良副作用的存在、性质和程度。在确定要施用的治疗组合物的有效量时,医生需要评估特别是循环血浆水平、毒性和疾病的进展。

[0180] 在本发明的联合方法的各种实施方案中,人源化抗体和化疗剂可根据许多治疗时间表的任何一个施用,也称为“剂量给药时间表”和“施用方案”,是指每种活性剂的施用频率和施用顺序。例如,人源化抗体与化疗剂可基本同步施用,例如在同一时间使用例如组合的剂量形式或分开的剂量形式。此施用形式也称为“伴随”施用。并行施用指的是在相同的整体时间段内施用活性剂,例如在同一天但不一定在同一时间。例如,一种活性剂可能需要与食物施用,而其他活性剂需要在半空腹状态施用。交替施用包括在某一特定时间段施用一种药物,例如在数天或一周的过程中,随后在随后相同时间段施用其他药物,然后重复该模式一个或多个周期。顺序或连续施用包括在第一时间段内使用一个或更多的剂量施用一种药物,然后在第二时间段使用一个或更多的剂量施用其他药物。也可以采用重叠的时间表,其包括在治疗期间在不同天施用活性剂,不一定按规则的顺序。也可以采用对这些一般准则的变化,根据使用的药物和受治疗者的情况。

[0181] 在一些特定实施方案中,使用特定顺序施用可能是有利的,例如在施用其他之前

先施用一种。例如,本文显示(图5),当达卡巴嗪伴随人源化抗体给药而不是在施用人源化抗体24小时后给药时对抗体活性有不利的作用。

[0182] 现在已经大体描述了本发明,通过参考以下的实施例将更容易理解本发明,以下实施例通过示例说明给出而是要限制本发明。

实施例

[0183] 实施例 1. 体外功能测定

[0184] 功能测定是基于 hBAT-1 提高培养的鼠和人淋巴细胞的存活的能力。在本实施例中, hBAT-1 单独或与化疗剂联合对淋巴细胞增强存活的作用通过%细胞存活差异或通过剂量反应曲线下面积(AUC表示为%差异 $\times \mu\text{g/ml}$)评价和表达。化疗剂伴随指定浓度的 hBAT-1 治疗或其之后24小时施用。功能测定检测的化疗剂包括5FU(图1、2和7)、SN-38、伊立替康的活性衍生物(图3和4)、顺铂、奥沙利铂、Taxol(紫杉醇)和达卡巴嗪(图5和7)、阿糖胞苷、环磷酰胺和多柔比星(图6)。

[0185] 结果表明具体药剂(例如5FU、顺铂、奥沙利铂、紫杉醇和阿糖胞苷)不会对鼠淋巴细胞中 hBAT-1 的活性产生不利作用。此外,当与 hBAT-1 伴随(顺铂),或顺序(5FU和紫杉醇)给药,观察到协同作用,由20%至30%活性值(%细胞存活差异和AUC)增加表示。此功能测定中单独使用化疗剂无增加淋巴细胞存活的活性(图1C)。用分离人CD4⁺淋巴细胞获得协同作用的结果,证明5FU或顺铂与 hBAT 联合的顺序治疗导致活性(%细胞存活差异)比单独使用抗体高出2倍(图7)。结果还表明,某些化疗剂(如SN-38、环磷酰胺)可能不适合与人源化BAT抗体联合使用,因为当与 hBAT-1 联合加入鼠淋巴细胞培养物时,它们不增强细胞存活。此外,某些化疗剂(例如达卡巴嗪)可能只适合当用于顺序施用时间表中时(图3-5)。

[0186] 实施例 2. 联合治疗结肠直肠癌

[0187] 结肠直肠癌(CT26肿瘤)是由CT26细胞S.C.注射诱导,10⁶细胞/鼠(n=6)。注射日是指第0天。在第6-9、15-17、22-24和29-31、36-38和43-45天I.P.施用20mg/kg的5-FU。在第10、18、25、32和39天I.V.施用10mg/鼠的hBAT-1(图8-10)。完全缓解(只在联合治疗组中观察到)后复发病例进一步在第73-74、77-80、85-87、92-93天施用20mg/kg的5FU和第81和88天I.V.施用10mg/鼠的hBAT-1治疗。

[0188] 经过一个治疗周期后对肿瘤尺寸的随访研究中,在肿瘤接种后第4到16天隔天测量肿瘤体积。结果表明与5FU联合治疗优于用5FU或hBAT-1单独治疗(图8)。

[0189] 经过3个交替的治疗周期后对肿瘤尺寸的随访研究中,在第4到28天隔天测量肿瘤体积。结果表明hBAT-1抗体与5FU联合治疗不仅优于5FU单一疗法而且活性增加是协同性的(图9)。

[0190] 在总存活的随访研究中,从第28天及以后监测存活百分比并在图10中显示。结果清楚地表明联合疗法治疗的小鼠中存活百分比显著高于用hBAT-1或5FU单一疗法治疗的小鼠,导致约17%小鼠持久完全缓解。

[0191] 实施例 3. 对黑素瘤的联合治疗

[0192] 用B16黑素瘤细胞以5 $\times 10^5$ 细胞/鼠皮下接种小鼠(n=7)。接种日是指第0天。第1-4和7-8天腹膜内施用50mg/kg的5-FU。联合治疗组中,在第10天静脉注射单一剂量

的 10mg/ 鼠的 hBAT-1。

[0193] 在第 8 天开始监测存活百分比。用联合疗法治疗的小鼠中的存活百分比显著高于用高剂量的 5FU 治疗的小鼠（图 11）。

[0194] 另有说明，联合治疗使用顺序施用时间表，其中在 5FU 以剂量限制性毒性 (DLT) 的水平 (50mg/kg/ 天) 的 9 天周期后施用人源化抗体，导致实验黑素瘤模型中的小鼠的生存增强。结果清楚地表明联合治疗提高了对 5-FU 的 DLT 水平的耐受性。

[0195] 实施例 4. 与依立替康联合治疗 (1)

[0196] 结肠直肠癌肿瘤 (CT26 肿瘤) 是由 CT26 细胞 S. C. 注射诱导, 10^6 细胞 / 鼠 ($n = 6$)。注射日是指第 0 天。在第 7 和 15 天 I. P. 施用 100mg/kg 的依立替康。在第 10 天 I. V. 施用 10mg/ 鼠的 hBAT-1 (图 12)。

[0197] 单一治疗周期后对肿瘤尺寸的随访研究中, 在第 4 到 8 天每天测量肿瘤体积。结果表明 hBAT-1 抗体与依立替康联合治疗与用依立替康单一疗法同样有效, 但是不如 hBAT-1 单一疗法有效 (图 12)。

[0198] 实施例 5. 与依立替康联合治疗 (2)

[0199] 结肠直肠癌肿瘤 (CT26 肿瘤) 是由 CT26 细胞 S. C. 注射诱导, 10^6 细胞 / 鼠 ($n = 6$)。注射日是指第 0 天。在第 7 和 15 天 I. P. 施用 100mg/kg 的依立替康。在第 10 天 I. V. 施用 10mg/ 鼠的 hBAT-1 (图 13)。

[0200] 第 16 天开始监测存活百分比。结果表明联合疗法治疗的小鼠中存活百分比与伊立替康单一疗法治疗的小鼠相当, 但低于 hBAT-1 单一疗法治疗的小鼠 (图 13)。

[0201] 实施例 6. 与奥沙利铂联合治疗

[0202] 结肠直肠癌肿瘤 (CT26 肿瘤) 是由 CT26 细胞 S. C. 注射诱导, 10^6 细胞 / 鼠 ($n = 6$)。注射日是指第 0 天。在第 4、7-10、14-17、22-24 和 29-31 天 I. P. 施用 1mg/kg 的奥沙利铂。在第 11、18、25 和 32 天 I. V. 施用 10mg/ 鼠的 hBAT-1 (图 14-15)。

[0203] 在肿瘤尺寸的随访研究中, 在肿瘤接种后第 4 到 23 天隔天测量肿瘤体积。结果表明与奥沙利铂联合治疗优于奥沙利铂单独治疗 (图 14)。

[0204] 在总存活的随访中, 第 15 天开始监测存活百分比。结果清楚地表明用联合疗法治疗的小鼠中存活百分比显著高于用奥沙利铂单一疗法治疗的小鼠, 导致约 20% 小鼠持久完全缓解 (图 15)。

[0205] 在已经由 hBAT-1 和奥沙利铂联合治疗治愈 2 或 5 个月的小鼠 ($n = 3$) 中, 结肠直肠癌肿瘤 (CT26 肿瘤) 由 CT26 细胞 S. C. 注射 (10^6 细胞 / 鼠) 再诱导。在同龄的首次实验的对照小鼠 ($n = 6$) 中结肠直肠癌肿瘤被新诱导。本文注射日是指第 0 天 (图 16)。在 CRC 再诱导 (再攻击) 之前, 通过特异 ELISA 法评估经历治疗的小鼠 hBAT-1 的血清水平完全清除。

[0206] 在肿瘤尺寸的随访研究中, 肿瘤接种后从第 4 天到第 23 天隔天测量肿瘤体积和提交作为随访。结果表明先前由 hBAT-1 和奥沙利铂联合疗法治愈的小鼠中, 2 个月随访过程中未观察到肿瘤, 而在对照组中, 所有小鼠在几天内发生肿瘤 (图 16A)。

[0207] 在总存活的随访研究中, 肿瘤再接种后第 21 天开始监测存活百分比。结果清楚地表明新引入肿瘤 (CRC) 的小鼠死于 35 天内, 而先前由 hBAT-1 和奥沙利铂联合治疗治愈的小鼠则防止肿瘤生长、肿瘤复发和死亡, 超过 72 天的随访研究 (图 16B)。

[0208] 先前由 hBAT 和奥沙利铂治愈和防止 CRC 再攻击达约 3 个月（小鼠描述于图 16, $n = 2$ ）的小鼠 S. C 注射 4T1 细胞（ 10^6 细胞 / 鼠）再诱导乳腺癌肿瘤（4T1 肿瘤）。在这些小鼠中, 肿瘤在不同位置而不是第一次 CRC 和第二次 CRC 的注射位置进行 S. C. 注射（再攻击 CRC 肿瘤）。乳腺癌肿瘤还引入到同龄的首次实验的小鼠（ $n = 6$ ）中。注射日是指第 0 天（图 17）。

[0209] 在肿瘤尺寸的随访研究中, 肿瘤接种后第 3 到 21 天隔天测量肿瘤体积和提交。结果表明两个小鼠组中乳腺癌肿瘤都有所发展（图 17A）。这些结果清楚地表明, hBAT-1 和奥沙利铂联合治疗后小鼠获得了对结肠直肠癌的全面防止（图 16A），而不是防止乳腺癌肿瘤（图 17A）。

[0210] 在总存活的随访研究中, 肿瘤再接种后第 21 天开始监测存活百分比。结果清楚地表明两组中的小鼠在第 28 至 35 天内死于乳腺癌, 表明显示出对 CRC 复发（再攻击）长期防止的小鼠对不同类型的肿瘤例如乳腺癌没有完全防止。由于所有先前治疗的小鼠测试本发明抗体完全清除的循环血清水平, 似乎对结肠直肠癌获得特异性保护不是活性治疗的结果, 而是在用本发明抗体和奥沙利铂的先前治疗后诱导的免疫记忆反应。

[0211] 总之, 本发明的抗体和特定化疗剂如 5FU 或奥沙利铂的联合治疗, 当根据交替时间表施用, 导致抗肿瘤活性增强, 如通过具有肿瘤的小鼠的肿瘤生长减小和存活增强所评价的。意外的是, 联合治疗组中的小鼠已达到持久完全缓解和奥沙利铂的情况下甚至获得防止肿瘤复发的记忆, 通过用特定肿瘤（CRC）再攻击进行评估。

[0212] 实施例 7. CT-011 对人效应 / 记忆 T 细胞的作用

[0213] 基于人淋巴细胞的活性测定评估 hBAT-1 (CT-011) 的活性。以 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 的 hBAT 处理效应 / 记忆 $\text{CD4}+\text{CD45RO}+$ 和首次实验的 $\text{CD4}+\text{CD45RO}-$ 淋巴细胞, 然后孵育 72 和 96 小时。结果表示为 % 细胞存活差异（图 18）。

[0214] 结果清楚地显示 CT-011 具有提高人效应 / 记忆 $\text{CD4}+\text{CD45RO}+$ 淋巴细胞的存活的显著作用, 但对首次实验的 $\text{CD4}+\text{CD45RO}-$ 淋巴细胞无显著作用。CT-011 表现出的提高记忆前体细胞的生存力的活性与证明 CT-011 具有诱导抗肿瘤复发的免疫记忆的活性的体内结果是一致的。

[0215] 实施例 8. 人源化单克隆抗体 CT-011 的 I 期临床试验

[0216] 导论

[0217] 本研究的目的是评估剂量限制性毒性 (DLT), 以确定最大耐受剂量 (MTD) 和研究一旦给晚期血液系统恶性肿瘤患者施用 CT-011 的药代动力学。Berger 等人, Clin. Cancer Res. 2008 ;14(10) 2008 年 5 月 15 日提供了本研究的完整的描述。

[0218] 患者和方法

[0219] 本研究的入选标准要求招募的患者必须具有以下血液系统恶性肿瘤之一: 处于其疾病晚期的急性髓细胞样白血病 (AML)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、霍奇金淋巴瘤 (HL)、或多发性骨髓瘤 (MM) 和随后的化疗和 / 或干细胞移植 (SCT)。只要患者符合 Berger 等人指定的标准, 则他们具有进行本研究的资格。

[0220] 重要的是, 所述标准包括: 从干细胞移植 (SCT) 至少 4 周或从供者淋巴细胞输注 (DLI) 1 周; 预期寿命 >3 个月; 接受具有免疫抑制效果的治疗作用或没有从具有免疫抑制效果的治疗作用恢复的患者, 或遭受自身免疫性疾病的患者被排除在外。例外情况是羟基脲

治疗的 AML 患者,其被允许继续进行。禁止使用伴随的抗癌治疗(化疗及免疫疗法),因此施用 CT-011 前至少 4 周停止。

[0221] 本研究共计招募了 17 例患者。以最低剂量水平 (0.2mg/kg) 招募的 1 例患者第一次施用后 5 个月后以更高剂量水平 (3.0mg/kg) 重新招募作为总计 18 施用治疗的体恤治疗。施用 CT-011 的总量基于计划剂量 (mg/kg 基础) 和体重。以增加速率从 50mL/hr 到 100mL/hr 的逐步的方式实施输注,所有患者输注前接受预先药物治疗,由止痛药(扑热息痛)、皮质激素(氢化可的松 100mg) 和抗组织胺(非那根)组成。起始剂量为 0.2mg/kg,其基于人等效剂量 (HED) 比在非-人灵长类和小鼠中实施的毒理学研究中测试的最高剂量低数十倍。进一步剂量水平为 0.6mg/kg、1.5mg/kg、3mg/kg 和 6mg/kg。在先前水平所有患者在剂量施用后评估至少 7 天后允许从一个剂量水平升级到下一个剂量水平。

[0222] 根据国家癌症研究所 (NCI) 通用毒性标准 (CTCAE V2) 和由其强度(例如轻度、中度、重度)进行毒性评价。DLT 被定义为在一例或多例患者中诱导任何 3 或 4 级毒性,或在至少 2/3 或 3/6 例患者中诱导任何 2 级毒性的剂量。根据这些剂量升级和 MTD 规则经判定与 CT-011 无关的不良事件不视为是毒性。

[0223] 施用药物后,患者安全监测,包括 24 小时、48 小时和第 7、14 和 21 天的不良事件和临床反应和实验室反应。

[0224] 样品采集、用于评估临床反应的参数、药代动力学分析、免疫系统激活和统计分析如 Berger 等人,2008 年描述。

[0225] 结果

[0226] 招募的患者 (n = 17) 的主要特征在表 1 中列出。初始以 0.2mg/kg 治疗的患者 003 要求重复体恤治疗,再次以 3mg/kg 治疗。由于第一次治疗和第二次治疗之间间隔 5 个月,作为单独的个体分析不同治疗。因此,用于分析的 CT 011 施用次数为 18。

[0227] 表 1. 患者特征

[0228]

ID	剂量 (mg/kg)	年龄	性别	疾病	分类/类型	阶段	ECOG	CT-011 治疗之 前的最后治疗
001	0.2	64	F	AML	M4-骨髓单 核细胞	NR	2	异源 SCT
002	0.2	62	F	NHL	ALCL	III	3	放射
003	0.2	73	F	AML	M4-骨髓单 核细胞	NR	0	G-CSF, 红细胞 生成素, 输血
004	0.6	60	F	NHL	DLBCL	IV	1	放射
005	0.6	52	M	CLL		C	2	放射

[0229]

ID	剂量 (mg/kg)	年龄	性别	疾病	分类/类型	阶段	ECOG	CT-011 治疗之 前的最后治疗
006	0.6	26	F	HD		IVB	0	放射
007	1.5	58	F	CLL		C	2	米托蒽醌
008	1.5	68	F	CLL		A	1	苯丁酸氮芥
009	1.5	53	M	AML	M2-髓细胞	NR	1	异源 SCT
010	3.0	33	F	AML	M4-骨髓单 核细胞	NR	1	异源 SCT
011	3.0	20	M	AML	M1-髓细胞	NR	0	米托蒽醌+赛德 萨
012	3.0	78	M	MDS	CMML	NR	2	羟基脲, 沙利 度胺
013	6.0	65	M	AML	M4-骨髓单 核细胞	NR	2	异源 SCT
014	3.0	40	F	NHL	DLBCL	II	4	自体 SCT
015	3.0	56	F	NHL	滤泡性淋巴 瘤	III	1	无治疗
016	3.0	73	F	AML	M4-骨髓单 核细胞	NR	1	CT-011
017	6.0	78	M	MM	IgG; K	IA	1	无治疗
018	6.0	72	F	AML	M4-骨髓单 核细胞	NR	1	羟基脲

[0230] 缩略语:ALCL,急性淋巴细胞淋巴瘤;CMML,慢性骨髓单核细胞性白血病;DLBCL,弥漫性大B细胞淋巴瘤;FAB分类-法国、美国和英国,M1、M2、M4根据FAB分类;NR,非相关;SCT,干细胞移植。

[0231] 在本研究中没有达到 DLT。发现 CT-011 是安全的和良好耐受的,无非治疗相关的毒性。没有本文研究中发现单一剂量的 MTD。

[0232] 在本研究过程中,61% (18 例中的 11 例) 的患者被报道不良事件 (AE),观察到的最常见的 AE 是腹泻,但结论是其与 CT-011 的治疗无关。

[0233] 发生四例严重的不良事件,其全部导致死亡和发生在 AML 患者中。临床分析的结论是这些患者都死于雷酸盐抗性白血病,这些死亡不视为与研究药物有关。

[0234] 在研究的 21 天里观察到 AML 患者的外周血液中芽细胞 (blast) 平均百分比没有变化,排除 1 例 AML 患者 (外周芽细胞从 50%减少至 5%)。此外,在研究的 21 天期间里 2 例 CLL 患者、4 例 NHL 患者和 1 例多发性骨髓瘤患者中疾病参数没有变化。

[0235] 所有患者 ($n = 18$) 在 21 天累积存活为 76%,95%置信区间为 48% -90%。注意到整个剂量组在平均存活时间上没有差异。

[0236] 随访患者超过本研究 21 天的存活。在本研究中平均存活时间为 25 ± 27 周,范围从 1.7 周至超过 77 周。此随访显示对治疗显示出明显的反应的 6 例患者延长存活平均至少 60 周。6 例“反应”患者显示于表 2。有 1 例接受 3.0mg/kg 第四剂量水平的患者 #015 完全缓解。这名患者被诊断为 III 期滤泡性淋巴瘤,涉及隔膜以下和以上的结节。所述患者先前没有接受任何对于其疾病的治疗。CT-011 治疗后 10 个月的定期检查过程中实施 CT 扫描,观察到肿块彻底消除。有趣的是,在 CT-011 治疗和 10 个月检查的间隔期间患者没有接受任何进一步治疗。CT-011 治疗后 68 周,患者表现出持续缓解。在接受 0.2 和 3mg/kg 的 CT-011 的 AML 患者中观察到一个最低限度反应。患者接受 CT-011 后发展 61 周。四例患者显示为病情稳定:一例以 0.6mg/kg 接受 CT-011 的 HD 患者病情稳定 35 周。两例以 0.6mg/kg 和 1.5mg/kg 接受抗体的 CLL 患者分别稳定 36 周和超过 78 周。一例以 6.0mg/kg 接受 CT-011 的 MM 患者显示为病情稳定超过 60 周。

[0237] 表 2. 随访研究期间的临床反应

[0238]

疾病 (患者号)	剂量 (mg/kg)	观察	总存活 (周)	注释
NHL (015)	3.0	CR	>68	滤泡 B 细胞淋巴瘤, 在隔膜之上和之下的 结节处和纵隔处有大肿瘤块 无先前治疗 指出 CT-011 治疗后 10 个月通过 CT 扫描 记录肿瘤消除
CLL (008)	1.5	SD	>78	Binet A 期, 有骨髓浸润和在 ECOG 3 CT-011 之前接受 Leukeran 约 2 年 稳定>17 个月
CLL (005)	0.6	SD	36	Binet C 期, 有大肿块, 对化疗或放射治 疗和异源 SCT 无反应 恶化前稳定 8 个月
HD (006)	0.6	SD	35	分类 IV B; 抗性疾病, 自身 SCT 和放射 治疗失败 恶化前稳定 8 个月
MM (017)	6.0	SD	>60	普通型, IgG κ 在 IA 期和 ECOG 1 没有为 其疾病接受任何先前治疗 稳定>17 个月
AML (003/016)	0.2/3.0	MR	61	第一剂量后 5 个月第二剂量 血小板输注-独立 9 个月 在第一剂量外周芽细胞减少 (50%减少至 5%)

[0239] CR = 完全反应 ;SD = 稳定 ;MR = 最小反应

[0240] 讨论与结论

[0241] 所有的患者在 21 天累积存活为 76%, 并超出 21 天的研究随访发现平均存活 25 周。鉴于多数患者处于其疾病的晚期, 有 6 位患者显示出延长存活平均 60 周的临床益处是令人吃惊和意外的发现。

[0242] CT-011 的中值 $t_{1/2}$ 的范围是 217 小时至 410 小时 (9 至 17 天), 与人类中其他单克隆抗体的观察一致。有趣的是, 有明显临床反应的 6 例患者 (表 2) 的中值 $t_{1/2}$ 比其余患者的高一些。考虑到这 6 例患者中平均 60 周的反应持续时间和最高半衰期为 410 小时的抗体的药代动力学, 似乎在患者中, 肿瘤特异性免疫记忆被诱导, 导致抗体已经从血液中清除很久后持久的抗肿瘤免疫反应。

[0243] 特定实施方案的上述描述将充分揭示本发明的一般特征以便其他人可以通过应用现有的知识, 容易修改此类特定实施方案和 / 或将其适应各种应用, 而无过量试验并且不偏离一般概念, 因此, 此类适应和修改应该并且预期包括在所公开实施方案的等同替代

的意思和范围内。应理解,本文使用的措辞或术语用于描述而非限制目的。用于实施各种公开的功能的方法、材料和步骤可采取多种替代形式而不偏离本发明。

[0001]

序列表

<110> CureTech 有限公司

<120> 用于肿瘤治疗的单克隆抗体

<130> CT/008 PCT

<140> US 61/027,501

<141> 2008-02-11

<140> US 61/037,340

<141> 2008-03-18

<140> US 61/116,319

<141> 2008-11-20

<160> 193

<170> PatentIn版本3.3

<210> 1

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 1

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys
			20			

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Phe 或 Tyr

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa = Trp 或 Leu

[0002]

<400> 2

Trp	Xaa	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Xaa	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14).. (14)

<223> Xaa = Asp 或 Ser

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (15).. (15)

<223> Xaa = Tyr 或 Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16).. (16)

<223> Xaa = Cys 或 Thr

<400> 3

Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10					15	

Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
			20					25					30		

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 4

Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
1				5					10

<210> 5

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

[0003]

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2).. (2)

<223> Xaa = Ile 或 Val

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (28).. (28)

<223> Xaa = Thr 或 ser

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (30).. (30)

<223> Xaa = Thr 或 Ser

<400> 5

Gln	Xaa	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	

Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Xaa	Phe	Xaa
			20					25					30

<210> 6

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3).. (3)

<223> Xaa = Arg 或 Lys

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11).. (11)

<223> Xaa = Gln 或 Lys

<400> 6

Trp	Val	Xaa	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Xaa	Trp	Met	Gly
1				5					10				

<210> 7

<211> 32

<212> PRT

[0004]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = Val 或 Ala

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Asn 或 Ser

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Xaa = Thr 或 Asn

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> Xaa = Val 或 Ala

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> Xaa = Arg 或 Lys

<400> 7

Arg	Phe	Xaa	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Val	Xaa	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Ile	Thr	Ser	Leu	Xaa	Ala	Glu	Asp	Thr	Gly	Met	Tyr	Phe	Cys	Xaa	Xaa
			20					25					30		

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 8

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

[0005]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 9

Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 10

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 11

Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 12

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

[0006]

<220>

<223> 合成肽

<400> 13

Trp	Ile	Asn	Thr	Asp	Ser	Gly	Glu	Ser	Thr	Tyr	Ala	Glu	Glu	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 14

Val	Gly	Tyr	Asp	Ala	Leu	Asp	Tyr
1				5			

<210> 15

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 15

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Arg	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
			20					25					30		

His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
			35				40					45			

Arg	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
			50			55					60				

Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
65					70					75				80	

[0007]

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 16
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 16

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 17
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 17

[0008]

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 18

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 18

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

[0009]

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 19
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 19

Met Asp Leu Gln Val Gln Ile Ile Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30

Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg
35 40 45

Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser
50 55 60

Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg
100 105 110

Ser Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 20
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

[0010]

<220>

<223> 合成肽

<400> 20

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 21

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
35 40 45

[0011]

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 22

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

[0012]

	100	105	110
	Val Thr Val Ser Ser 115		
<210>	23		
<211>	117		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成肽		
<400>	23		
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala 1 5 10 15			
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr 20 25 30			
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met 35 40 45			
Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe 50 55 60			
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr 65 70 75 80			
Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys 85 90 95			
Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu 100 105 110			
Val Thr Val Ser Ser 115			
<210>	24		
<211>	117		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成肽		

[0013]

<400> 24

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Asn Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 25

atggatttac aggtgcagat tatcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt cataatgtcc 60
agaggacaaa ttgtttctcac ccagttctcca gcaatcatgt ctgcattctcc aggggagaag 120
gtcaccataa cctgcagtgc caggtcaagt gtaagttaca tgcactgggt ccagcagaag 180
ccaggcactt ctcccaaact ctggatttat aggacateca acctggcttc tggagtccct 240
gctcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttactgtc tcacaatcag ccgaatggag 300
gttgaagatg ctgccactta ttaactgccag caaaggagta gtttcccaact cacgttcggc 360
tcggggacaa agttggaaat aaaa 384

[0014]

<210> 26
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽

<400> 26

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
 1 5 10 15

Ile Gln Ala Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys
 20 25 30

Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45

Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala
 65 70 75 80

Glu Glu Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asn
 85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Asn Asn Glu Asp Thr Ala Thr
 100 105 110

Tyr Phe Cys Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 115 120 125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 130 135

<210> 27
 <211> 408
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成多核苷酸

<400> 27

atggettgagg tgggacatt getattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaagcacag 60

[0015]

```

atccagttagg tgcagttctgg acctgagttg aagaagcctg gagagacagt caagatctec 120
tgeaaggctt ctggatatac tttcacaaac tatggaatga actgggtgaa gcaggctcca 180
ggaaagggtt taaagtggat gggctggata aacaccgaca gtggagagtc aacatatgct 240
gaagagttca agggacgggt tgccttctct ttggaaacct ctgccaacac tgcctatttg 300
cagatcaaca acctcaacaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgtgag agtcggctac 360
gatgcttttg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctctca 408

```

<210> 28
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽

<400> 28

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

```

```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30

```

```

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45

```

```

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

```

```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

```

```

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Leu
          85           90           95

```

```

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105

```

<210> 29
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0016]

<220>

<223> 合成肽

<400> 29

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser His
20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Ser Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Ser His Ser Ser Ala Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 30

cccaagcttg cgcaccat ggacatgagg gtccccgctc agc

43

<210> 31

<211> 40

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

[0017]

<400>	31	
	tcctggggct cctgctgctc tggctcccag gtgccaaatg	40
<210>	32	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	32	
	tgaaattgtg ttgacgcagt ctccatcctc cctgtctgca	40
<210>	33	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	33	
	tctgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccaggt	40
<210>	34	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	34	
	caagtgtgaag ttacatgcac tggatcagc agaaaccagg	40
<210>	35	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	35	
	gaaagcccct aagctcctga tetataggac atccaacctg	40
<210>	36	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	

[0018]

<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	36	
	gcttctgggg tcccatctag attcagcggc agtggatctg	40
<210>	37	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	37	
	ggacagattt cactctcacc atcaacagcc tgcagcctga	40
<210>	38	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	38	
	agatttttgc aettactatt gccagcaaag gagtagtttc	40
<210>	39	
<211>	55	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	39	
	ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat ccgcg	55
<210>	40	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	40	
	gagcagcagg agccccagga gctgagcggg gaccctcatg	40
<210>	41	
<211>	40	

[0019]

<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	41	
	actgcgtcaa cacaatttica catttggcac ctgggagcca	40
<210>	42	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	42	
	gtgactctgt ctcctacaga tgcagacagg gaggatggag	40
<210>	43	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	43	
	gtgcatgtaa cttacacttg acctggcact gcaagtgatg	40
<210>	44	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	44	
	tcaggagctt aggggctttc cctggtttct gctgatacca	40
<210>	45	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	45	
	ctagatggga ccccagaagc caggttggat gtcctataga	40

[0020]

<210>	46	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	46	
	ggtgagagtg aaatctgtcc cagatccact gccgctgaat	40
<210>	47	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	47	
	aatagtaagt tgcaaaatct tcaggetgca ggctgttgat	40
<210>	48	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	48	
	cctccgcega acgtgagtgg gaaactactc ctttgctggc	40
<210>	49	
<211>	35	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	49	
	cgcggatecca ctcacgtttg atctccagct tggtc	35
<210>	50	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	

[0021]

<400> 50 caagtgttaag ttacatgcac tggttccagc agaaaccagg	40
<210> 51 <211> 40 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成多核苷酸	
<400> 51 gaaagcccct aagetctgga tctataggac atccaacctg	40
<210> 52 <211> 40 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成多核苷酸	
<400> 52 ggacagatta cactctcacc atcaacagcc tgcagcctga	40
<210> 53 <211> 40 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成多核苷酸	
<400> 53 tccagagctt aggggctttc cctggttttet gctggaacca	40
<210> 54 <211> 40 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成多核苷酸	
<400> 54 ggtgagagtg taatctgtcc cagatccact gccgctgaac	40
<210> 55 <211> 40 <212> DNA <213> 人工序列	

[0022]

<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	55	
	ggtgagacag taagatgtcc cagatccact gccgctgaac	40
<210>	56	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	56	
	ggacatctta ctgtctcacc atcaacagcc tgcagcctga	40
<210>	57	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	57	
	cccaagettg ccgccaccat ggactggacc tggaggatcc	40
<210>	58	
<211>	33	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	58	
	tcttcttggt ggcagcagca acaggtgccc act	33
<210>	59	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	59	
	cccaggtgca getggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa	40
<210>	60	
<211>	40	

[0023]

<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	60	
	gcctggggcc tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga	40
<210>	61	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	61	
	tatagcttca gtaactatgg aatgaactgg gtgcgacagg	40
<210>	62	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	62	
	cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac	40
<210>	63	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	63	
	cgacagtgga gagtcaacat atgctgaaga gttcaaggga	40
<210>	64	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	64	
	cggtttgtct tctccttgga cacctctgtc agcacggcat	40

[0024]

<210>	65	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	65	
	atctgcagat caccagcctc acggctgagg acactggcat	40
<210>	66	
<211>	35	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	66	
	gtattttctgt gcgaaagtcg gctacgatgc tttgg	35
<210>	67	
<211>	54	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	67	
	actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctctcagg tgagtggatc cgcg	54
<210>	68	
<211>	45	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	68	
	tgctgccacc aagaagagga tccttcagg tggagtccat ggtgg	45
<210>	69	
<211>	36	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	

[0025]

<400> 69	
ttgcaccagc tgcacctggg agtgggcacc tgttgc	36
<210> 70	
<211> 40	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成多核苷酸	
<400> 70	
tcttcaactga ggccccaggc ttcttaagct cagacccaga	40
<210> 71	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成多核苷酸	
<400> 71	
ccatagttac tgaagctata tccagaagct tgcaggaga	39
<210> 72	
<211> 40	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成多核苷酸	
<400> 72	
ctgaagccct tgtccagggg cctgtcgcac ccagttcatt	40
<210> 73	
<211> 40	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成多核苷酸	
<400> 73	
atgttgactc tccactgtcg gtgtttatcc atcccatcca	40
<210> 74	
<211> 40	
<212> DNA	
<213> 人工序列	

[0026]

<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	74	
	tccaaggaga agacaaaccg tcccttgaac tcttcagcat	40
<210>	75	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	75	
	gaggetggtg atctgcagat atgcegtgct gacagaggtg	40
<210>	76	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	76	
	cgactttcgc acagaaatac atgccagtgt cctcagccgt	40
<210>	77	
<211>	33	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	77	
	ttcccttgcc ccagtagtec aaagcctcgt agc	33
<210>	78	
<211>	36	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	78	
	cgcggatcca ctcacctgag gagacggtga ccaggg	36
<210>	79	
<211>	40	

[0027]

<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	79	
tatactttca caaactatgg aatgaactgg gtgcgacagg		40
<210>	80	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	80	
ccatagtttg tgaaagtata tccagaagcc ttgcaggaga		40
<210>	81	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	81	
cggtttgtct tctccttggc cacctctgtc aacacggcat		40
<210>	82	
<211>	35	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	82	
gtattttctgt gtgagagtcg gctacgatgc tttgg		35
<210>	83	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	83	
cgactctcac acagaaatac atgccagtgt cctcagccgt		40

[0028]

<210>	84	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	84	
	atctgcagat caccagcctc aacgctgagg aactggcat	40
<210>	85	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	85	
	gaggetggtg atctgcagat atgccgtggt gacagagggtg	40
<210>	86	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	86	
	tatactttca caaactatgg aatgaactgg gtgaagcagg	40
<210>	87	
<211>	412	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成多核苷酸	
<400>	87	
	aagcttgccg ccaccatgga catgagggtc cccgtcage tctggggct cctgtgtctc	60
	tggctcccag gtgccaaatg tgaaattgtg ttgacgcagt ctccatctc cctgtctgca	120
	tctgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccaggt caagtgtgtaag ttacatgcac	180
	tggtatcagc agaaaccagg gaaagccct aagctctga tctataggac atccaacctg	240
	gcttctgggg tcccatctag attcagegge agtggatctg ggacagattt cactctcacc	300
	atcaacagcc tgcagcctga agattttgca acttactatt gccagcaaag gagtagtttc	360

[0029]

ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat cc 412

<210> 88
 <211> 412
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成多核苷酸

<400> 88
 aagcttgccg ccaccatgga catgagggtc cccgctcage tectggggct cctgctgctc 60
 tggtctccag gtgccaaatg tgaaattgtg ttgaecgagt ctccatcctc cctgtctgca 120
 tctgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccaggt caagtgtgtaag ttacatgcac 180
 tggttccagc agaaaccagg gaaageccct aagctctgga tctataggac atccaacctg 240
 gcttctgggg tcccatctag attcageggc agtggatctg ggacagatta cactctcacc 300
 atcaacagcc tgcagcctga agattttgca acttaactatt gccagcaaag gagtagtttc 360
 ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat cc 412

<210> 89
 <211> 412
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成多核苷酸

<400> 89
 aagcttgccg ccaccatgga catgagggtc cccgctcage tectggggct cctgctgctc 60
 tggtctccag gtgccaaatg tgaaattgtg ttgaecgagt ctccatcctc cctgtctgca 120
 tctgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccaggt caagtgtgtaag ttacatgcac 180
 tggttccagc agaaaccagg gaaageccct aagctctgga tctataggac atccaacctg 240
 gcttctgggg tcccatctag attcageggc agtggatctg ggacatctta ctgtctcacc 300
 atcaacagcc tgcagcctga agattttgca acttaactatt gccagcaaag gagtagtttc 360
 ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat cc 412

<210> 90
 <211> 436
 <212> DNA
 <213> 人工序列

[0030]

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 90

```

aagcttgccg ccaccatgga ctggacctgg aggatcctct tcttggtggc agcagcaaca      60
ggtgcccaact cccaggtgca gctgggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa gcctgggggc      120
tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga tatactttca caaactatgg aatgaactgg      180
gtgcgacagg cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac cgacagtgga      240
gagtcacat atgtgaaga gttcaaggga cggtttgtct tctccttgga cacctctgtc      300
aacacggcat atctgcagat caccagcctc acggctgagg acactggcat gtatttctgt      360
gtgagagteg gtaacgatgc ttggactac tggggccagg gaacctgggt caccgtctcc      420
tcaggtgagt ggatec                                     436

```

<210> 91

<211> 436

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 91

```

aagcttgccg ccaccatgga ctggacctgg aggatcctct tcttggtggc agcagcaaca      60
ggtgcccaact cccaggtgca gctgggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa gcctgggggc      120
tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga tatactttca caaactatgg aatgaactgg      180
gtgcgacagg cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac cgacagtgga      240
gagtcacat atgtgaaga gttcaaggga cggtttgtct tctccttgga cacctctgtc      300
agcacggcat atctgcagat caccagcctc acggctgagg acactggcat gtatttctgt      360
gcgaaagteg gtaacgatgc ttggactac tggggccagg gaacctgggt caccgtctcc      420
tcaggtgagt ggatec                                     436

```

<210> 92

<211> 436

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 92

```

aagcttgccg ccaccatgga ctggacctgg aggatcctct tcttggtggc agcagcaaca      60

```

[0031]

```

ggtgcccact cccaggigca gctgggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa gcctggggcc 120
tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga tatactttca caaactatgg aatgaactgg 180
gtgcgacagg cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac cgacagtgga 240
gagtcaacat atgctgaaga gttcaaggga cggtttgtct tctccttgga cacctctgtc 300
agcacggcat atctgcagat caccagcctc acggctgagg aactggcat gtatttctgt 360
gcgaaagtcg gctacgatgc tttggactac tggggccagg gaaccctggc caccgtctcc 420
tcagggtgagt ggatcc 436

```

<210> 93

<211> 10259

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> pG1KD210. BAT-1. RHC/RkD单表达载体

<400> 93

```

ttgaagacga aagggcctcg tgatagcct atttttatag gtaaatgtca tgataataat 60
ggtttcttag acgtcaggtg gcacttttcg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt 120
attttttctaa atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct gataaatgct 180
tcaataatat tgaaaaagga agagtatgag tattcaacat ttccgtgtcg cctttattcc 240
cttttttgcg gcattttgcc ttctgtttt tgcacacca gaaacgctgg tgaaagtaaa 300
agatgctgaa gatcagttgg gtgcacgagt gggttacatc gaactggatc tcaacagcgg 360
taagatcctt gagagttttc gccccgaaga acgttttcca atgatgagca cttttaaagt 420
tctgctatgt ggcgcggtat tatcccggtg tgacgcggg caagagcaac tcggctgccc 480
catacactat tctcagaatg acttggttga gtactacca gtcacagaaa agcatcttac 540
ggatggcatg acagtaagag aattatgcag tgctgccata accatgagtg ataacactgc 600
ggccaactta cttctgacaa cgatcggagg accgaaggag ctaaccgctt ttttgacaaa 660
catgggggat catgtaactc gccttgatcg ttgggaaccg gagctgaatg aagccatacc 720
aaacgacgag cgtgacacca cgatgcctgc agcaatggca acaacgttgc gcaaactatt 780
aactggcgaa ctacttactc tagcttcccg gcaacaatta atagactgga tggaggcgga 840
taaagttgca ggaccacttc tgcgctcggc cttccggct ggetggttta ttgctgataa 900
atctggagcc ggtgagcgtg ggtctcgcg tatcattgca gcactgggga cagatggtaa 960

```

[0032]

gccctcccg	atcgtagtta	tctacacgac	ggggagtcag	gcaactatgg	atgaacgaaa	1020
tagacagatc	gctgagatag	gtgcctcact	gattaagcat	tggtaactgt	cagaccaagt	1080
ttactcatat	atactttaga	ttgatitaaa	acttcatttt	taatttaaaa	ggatctaggt	1140
gaagatecct	tttgataatc	tcatgaccaa	aateccetta	cgtgagtttt	cgttccaetg	1200
agegtcagac	cccgtagaaa	agatecaaagg	atcttcttga	gatccctttt	ttctgcgcgt	1260
aatctgtctg	ttgcaaacaa	aaaaaccacc	gctaccageg	gtggtttggt	tgccggatca	1320
agagctacca	actctttttc	cgaaggtaac	tggcttcage	agagcgcaga	taccaaatat	1380
tgctcttcta	gtgtagecgt	agttaggcca	ccacttcaag	aactctgtag	caccgcctac	1440
atacctcgct	ctgctaattc	tgttaccagt	ggctgctgcc	agtggcgata	agtcgtgtct	1500
taccgggttg	gactcaagac	gatagttacc	ggataaggcg	cagcggtcgg	gctgaacggg	1560
gggttcgtgc	acacagecca	gcttggagcg	aacgacctac	accgaactga	gatacctaca	1620
gcgtgagcta	tgagaaagcg	ccacgcttcc	cgaagggaga	aaggcggaca	ggtatccggt	1680
aagcggcagg	gtcggaacag	gagagcgcac	gaggagctt	ccagggggaa	acgectggta	1740
tctttatagt	cctgtcgggt	ttegccacct	ctgacttgag	cgtcgatttt	tgtgatgctc	1800
gtcagggggg	eggagcctat	ggaaaaacgc	cagcaacgcg	gcctttttac	ggttcctggc	1860
cttttctctg	ccttttctct	acatgttctt	tcttgcgtta	tccccgtatt	ctgtggataa	1920
ccgtattacc	gcctttgagt	gagctgatac	cgtctgcgcg	agccgaacga	ccgagcgcag	1980
cgagtcagtg	agcgaggaag	cggaagagcg	cctgatgcgg	tattttctcc	ttacgcattc	2040
gtgcggtatt	tcacaccgca	tatggtgcac	tctcagtaca	atctgctctg	atgccgcata	2100
gttaagccag	tataactccc	gctatcgcta	cgtgactggg	tcatggctgc	gccccgacac	2160
ccgccaacac	ccgtgaecg	gccctgacgg	gcttgtctgc	tcccggcatc	cgttacaga	2220
caagctgtga	ccgtctecgg	gagctgcatg	tgtcagaggt	tttcaccgtc	atcaccgaaa	2280
cgcgcgaggc	agcatgcata	tcaattagtc	agcaaccata	gtcccgcgcc	taactccgcc	2340
cateccgcce	ctaactccgc	ccagttccgc	ccattctecg	ccccatggct	gactaatatt	2400
ttttatttat	gcagaggccg	aggccgcctc	ggcctctgag	ctattccaga	agtagtgagg	2460
aggctttttt	ggaggccctag	gcctttgcaa	aaagctagct	tacagctcag	ggctgcgatt	2520
tcgcgccaaa	cttgacggca	atcctagcgt	gaaggctggg	aggattttat	ccccctgcc	2580
atcatggttc	gaccattgaa	ctgcacgtgc	gcctgtctcc	aaaatatggg	gattggcaag	2640
aacggagacc	tacctggccc	tcctctcagg	aacgagttca	agtacttcca	aagaatgacc	2700

[0033]

acaacctett cagtggaagg taaacagaat ctggtgatta tgggtaggaa aacctgggtc	2760
tccattccctg agaagaateg acctttaag gacagaatta atatagttct cagtagagaa	2820
ctcaaagaac caccacgagg agctcatttt cttgccaaaa gtttgatga tgcettaaga	2880
cttattgaac aaccggaatt ggcaagtaaa gtagacatgg tttggatagt cggaggcagt	2940
tctgtttacc aggaagccat gaatcaacca ggcacacctc gactctttgt gacaaggatc	3000
atgcaggaat ttgaaagtga cacgtttttc ccagaaattg atttggggaa atataaactt	3060
ctcccagaat acccaggcgt cctctctgag gtccaggagg aaaaaggcat caagtataag	3120
tttgaagtct acgagaagaa agactaacag gaagatgctt tcaagttctc tgetccccctc	3180
ctaaagctat gcatttttat aagaccatgg gacttttgct ggcttttagat ctttgtgaag	3240
gaaccttact tctgtggtgt gacataattg gacaaactac ctacagagat ttaaagctct	3300
aaggtaaata taaaattttt aagtgtataa tgtgttaaac tactgattct aattgtttgt	3360
gtattttaga ttccaacctc tggaactgat gaatgggagc agtggtggaa tgcctttaat	3420
gaggaaaacc tgttttgctc agaagaaatg ccatctagtg atgatgagge tactgctgac	3480
tctcaacatt ctactcctcc aaaaaagaag agaaaggtag aagaccccaa ggactttcct	3540
tcagaattgc taagtttttt gagtcatgct gtgttttagta atagaactct tgettgttt	3600
gctatttaca ccacaaagga aaaagctgca ctgctataca agaaaattat ggaaaaatat	3660
tctgtaacct ttataagtag gcataacagt tataatcata acatactgtt ttttettact	3720
ccacacagge atagagtgtc tgetattaat aactatgctc aaaaattgtg tacctttagc	3780
tttttaattt gtaaaggggt taataaggaa tatttgatgt atagtgcctt gactagagat	3840
cataatcagc cataccacat ttgtagaggt ttacttgct ttaaaaaacc tcccacacct	3900
ccccctgaac ctgaaacata aaatgaatgc aattgttggt gttaacttgt ttattgcagc	3960
ttataatggt tacaaataaa gcaatagcat cacaaatttc acaaataaag catttttttc	4020
actgcattct agttgtgggt tgtccaaact catcaatgta tcttatcatg tetactagt	4080
gccggccccg gcgatcgctc gagatatcta ttaatagtaa tcaattacgg ggtcattagt	4140
tcatagccca tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gttaaaggcc cgcctggetg	4200
accgcccac gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca tagtaacgcc	4260
aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg cccacttggc	4320
agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtac gccccctatt gacgtcaatg acggtaaatg	4380

[0034]

```

gccccctgg cattatgcc agtacatgac cttatgggac ttctctactt ggcagtacat 4440
ctacgtatta gtcategcta ttaccatggg gatgcggttt tggcagtaca tcaatgggag 4500
tggatagcgg ttgacteac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg tcaatgggag 4560
tttgttttgg caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaacaact ccgccccatt 4620
gacgcaaatg ggcggtaggc gtgtacggtg ggagggtctat ataagcagag ctcgtttagt 4680
gaaccgtcag atcgcttggg gacgccatcc acgctgtttt gacctccata gaagacaccg 4740
ggaccgatcc agcctccgcg gccgggaacg gtgcattgga acgcggattc cccgtgccaa 4800
gagtgcgta agtaccgect atagagtcta taggcccacc ccttggttct cttatgcatg 4860
ctatactgtt ttggttgg ggctatatac ccccccttc ctcattgtat aggtgatggg 4920
atagcttagc ctataggtgt gggttattga ccattattga ccactcccct attggtgacg 4980
atacttteea ttactaatcc ataacatggc tctttgccac aactctctt atttgctata 5040
tgccaataca ctgtcttca gagactgaca cggactctgt atttttacag gatggggctt 5100
catttattat ttacaaatc acatatacaa caccaccgtc cccagtgcgc gcagttttta 5160
ttaaacataa cgtgggatct ccacgcgaat ctggggtacg tgttccggac atgggctctt 5220
ctccggtagc ggcggagctt ctacatecga gccctgtctc catgcctcca gcgactcatg 5280
gtcgtcggc agctccttgc tctaacagt ggaggccaga cttaggcaca gcacgatgcc 5340
caccaccacc agtgtgcgc acaaggccgt ggcggtaggg tatgtgtctg aaaatgagct 5400
cggggagcgg gcttgcaccg ctgacgcatt tggaagactt aaggcagcgg cagaagaaga 5460
tgcaggcagc tgagttgtt gtgtctgata agagtcagag gtaactcccg ttgcggtgct 5520
gttaacggtg gagggcagt tagtctgagc agtactcgtt gctgccgcgc gcgccaccag 5580
acataatagc tgacagacta acagactgtt cttttccatg ggtcttttct gcagtcaccg 5640
tccttgacac gcgtctcggg aagcttgccg ccaccatgga catgagggtc cccgctcagc 5700
tcctggggct cctgtctctc tggtcccag gtgccaaatg tgaaattgtg ttgacgcagt 5760
ctccatcctc cctgtctgca tetgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccaggt 5820
caagtgttag ttacatgcac tggttccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctctgga 5880
tetataggac atcaacctg gcttctgggg tcccatctag attcagcggc agtggatctg 5940
ggacatctta ctgtctcacc atcaacagcc tgcagcctga agattttgca acttactatt 6000
gccagcaaag gagtagttc ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac 6060
gtgagtggat ccatctggga taagcatgct gttttctgct tgtccctaac atgcctctg 6120

```

[0035]

attatgcgca aacaacacac ccaagggcag aactttgtta cttaaacc accatcgtttg	6180
cttcttttct caggaactgt ggctgcacca tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag	6240
cagttgaaat ctggaactgc ctcgtttgtg tgccctgctga ataacttcta tcccagagag	6300
gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc	6360
acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca gcacctgac gctgagcaaa	6420
gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg	6480
cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag tgttagaggg agaagtgcc ccacctgctc	6540
ctcagttcca gctgacccc ctccatctt ttggcctctg accctttttc cacaggggac	6600
ctacccctat tgcggctctc cagctcatct ttacacctac cccctctctc ctcttgggt	6660
ttaattatgc taatgttggg ggagaatgaa taaataaagt gaatctttgc acctgtggtg	6720
gatetaataa aagataatcta ttctcattag atatgtgtgt tggttttttg tgtgcagtgc	6780
ctctatcttg aggccaggta gggctggcct tgggggaggg ggaggccaga atgaactcaa	6840
gagctacagg aaggcaggtc agagacccca ctggacaaac agtggttggg ctctgcacca	6900
taacacacaa tcaacagggg agtgagctgg aaatttgcta gcaattcta ttaatagtaa	6960
tcaattacgg ggtcattagt tcatagccca tatatggagt tccgcgttac ataacttacg	7020
gtaaatggcc cgcctggctg accgcccac gaccccgcc cattgacgtc aataatgacg	7080
tatgttccca tagtaacgcc aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta	7140
cggtaaactg cccacttggc agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtac gccccctatt	7200
gacgtcaatg acggtaaatg gccgccttgg cattatgccc agtacatgac ctataggac	7260
tttctacttt ggcagtacat ctacgtatta gtcategcta ttaccatggt gatgcggttt	7320
tggcagtaca tcaatgggag tggatagcgg ttgactcac ggggatttcc aagtctccac	7380
cccattgacg tcaatgggag tttgttttgg caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt	7440
cgtacaact cgcgccatt gacgcaaat ggcggtagge gtgtacggtg ggaggtctat	7500
ataagcagag ctggtttagt gaaccgtcag atcgcttggg gacgccatcc acgtgtttt	7560
gacctecata gaagacaccg ggaccgatec agcctccgag gccgggaacg gtgcattgga	7620
acgcggattc cccgtgccaa gactgacgta agtaccgct atagagtcta taggcccacc	7680
cccttggctt ctatgcatg ctatactgtt ttggttgg ggtctataca ccccccttc	7740
ctcatgttat aggtgatggt atagcttagc ctatagggtg ggtttattga ccattattga	7800

[0036]

ccactcccect attggtgacg atactttcca ttactaatcc ataacatggc tctttgccac	7860
aactctctttt attggetata tgccaataca ctgtcettca gagactgaca eggactctgt	7920
atittttacag gatgggggtct catittattat ttacaaatte acatatacaa caccaccgtc	7980
cccagtgece gcagttttta ttaaacataa cgtgggatct ccacgcgaat ctcggtacg	8040
tgttccggac atgggtctct ctccggtage ggccggagctt ctacatccga gccctgctec	8100
catgcctcca ggcactcatg gtcgctcgge agctcettgc tcctaacagt ggaggccaga	8160
cttaggcaca gcacgatgcc caccaccacc agtgtgccgc acaaggccgt ggccggtaggg	8220
tatgtgtctg aaaatgagct cggggagcgg gcttgcaccg ctgacgcatt tggaagactt	8280
aaggcagcgg cagaagaaga tgcaggcagc tgagttgttg tgttctgata agagtcagag	8340
gtaactcccg ttgcggtgct gttaacggtg gagggcagtg tagtctgagc agtactcgtt	8400
gctgccgcgc gcgccaccag acataatagc tgacagacta acagactgtt cctttccatg	8460
ggtcttttct gcagtcaccg tccttgacac gcgtctcggg aagcttgccg ccaccatgga	8520
ctggacctgg aggatectct tcttgggtgge agcagcaaca ggtgcccact ccaggtgca	8580
gctggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa gcctggggcc tcagtgaaga tctctgcaa	8640
ggcttctgga tatactttca caaactatgg aatgaactgg gtgcgacagg cccctggaca	8700
agggcttcag tggatgggat ggataaacac cgacagtgga gagtcaacat atgtgaaga	8760
gttcaaggga cggtttgtct tctccttgga cacctctgtc aacacggcat atctgcagat	8820
caccagcctc acggtgagg acactggcat gtatttctgt gtgagagtcg gctacgatgc	8880
tttgactac tggggccagg gaaccttggt caccgtctcg agcgctcca ccaagggcc	8940
atcggctctc cccctggcac cctcctccaa gagcactct gggggcacag cgccctggg	9000
ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcct	9060
gaccagegge gtgcacacct tcccggctgt cctacagtec tcaggactct actcctcag	9120
cagegtggtg accgtgcct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa	9180
tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac	9240
tcacacatgc ccaccgtgc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttctctt	9300
cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggta catgcgtggt	9360
ggtggacgtg agccacgaag acctgaggt caagttcaac tggtagtggt accggctgga	9420
ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgggtggt	9480
cagegtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt	9540

[0037]

```

ctccaacaaa gccctcccag ccccatega gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc 9600
ccgagaacca caggtgtaca ccttgcccc atcccgaggag gagatgacca agaaccaggt 9660
cagcctgacc tgcttggta aaggctteta tcccagegac atcgccgtgg agtgggagag 9720
caatgggcag ccgagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact cegacggctc 9780
cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt 9840
ctcatgctcc gtgatgcatg aggcctctga caaccactac acgcagaaga gcctctccct 9900
gtctccgggt aaatgagtgc gacggccggc aagccccgt ccccgggctc tcgcggctgc 9960
acgaggatgc ttggcacgta cccctgtac atacttccg ggcgcccage atggaaataa 10020
agcacccgat ctaataaaag atatttattt tcattagata tgtgtgttgg ttttttgtgt 10080
gcagtgcctc tatctggagg ccaggtaggg ctggccttgg gggaggggga ggccagaatg 10140
actccaagag ctacaggaag gcaggtcaga gaccccactg gacaaacagt ggctggactc 10200
tgcaccataa cacacaatca acaggggagt gagctggaaa tttgctagcg aattaattc 10259

```

<210> 94

<211> 93

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 94

```

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1           5           10          15

```

```

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
20           25          30

```

```

His Trp Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Arg
35           40          45

```

```

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50           55          60

```

```

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp
65           70          75          80

```

```

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro
85           90

```

[0038]

<210> 95
<211> 93
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 95

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Thr Ser Ser Lys Leu Pro Ser Tyr Arg
35 40 45

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr His Phe Tyr
85 90

<210> 96
<211> 93
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 96

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Gln Tyr Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Arg Ile Tyr Arg
35 40 45

Asp Ser Asn Lys Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80

[0039]

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Ser Phe Asn
85 90

<210> 97
<211> 93
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 97

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

His Trp Gln Tyr Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Arg Ile Tyr Arg
35 40 45

Asp Ser Asn Lys Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Ser Phe Tyr
85 90

<210> 98
<211> 93
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 98

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Thr Arg Ser Lys Leu Pro Ile Tyr Arg
35 40 45

Leu Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly

[0040]

50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Ser Phe Asn
85 90

<210> 99
<211> 93
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34).. (34)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 99

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Xaa Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Ser Lys Leu Trp Ile Tyr Arg
35 40 45

Ser Ile Asn Lys Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Val Lys Glu Asp
65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Ser Phe Ser
85 90

<210> 100
<211> 94
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 100

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0041]

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Val Ser Tyr
20 25 30

Met Leu Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Thr Ser Ser Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Arg Ser Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Arg Tyr Pro Gln Tyr
85 90

<210> 101
<211> 93
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 101

Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Gln Tyr Lys Pro Gly Thr Ser Ser Lys Leu Pro Ile Tyr Arg
35 40 45

Asp Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Phe Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Ser Phe Tyr
85 90

<210> 102
<211> 94
<212> PRT
<213> 小家鼠

[0042]

<400> 102

Glu Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Ile Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Ile Trp Ile Tyr
35 40 45

Gly Ile Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Phe Ser Phe Thr Ile Asn Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro
85 90

<210> 103

<211> 93

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 103

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly Glu Lys Val
1 5 10 15

Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
20 25 30

Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Gly
35 40 45

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90

[0043]

<210> 104
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 104

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Thr Lys Phe Trp
 35 40 45

Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Glu Val Pro Ala Pro Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
 65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
 85 90 95

<210> 105
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 105

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Thr Ala Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80

[0044]

Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu
85 90

<210> 106
<211> 96
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 106

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ala Gly Ile Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asn Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

<210> 107
<211> 96
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 107

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Pro Leu
35 40 45

Ile His Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

[0045]

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

<210> 108

<211> 94

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 108

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Asp Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Gly Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro
85 90

<210> 109

<211> 94

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 109

Gly Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Met Thr Ala Phe Pro Gly
1 5 10 15

Glu Asn Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Ile
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asn Thr Pro Lys Gln Lys Ile Tyr

[0046]

	35		40		45
Lys Thr Ser Asp Leu Pro Ser Gly Val Pro Thr Leu Phe Ser Gly Ser	50		55		60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu	65		70		75
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro	85		90		
<210> 110 <211> 98 <212> PRT <213> 小家鼠 <400> 110					
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu	1	5	10	15	
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr	20		25	30	
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met	35		40	45	
Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe	50		55	60	
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr	65		70	75	80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Asn Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys	85		90	95	

Val Arg

<210> 111
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

 <400> 111

[0047]

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 112

<211> 98

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 112

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

[0048]

Ala Arg

<210> 113
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 113

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

<210> 114
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 114

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

[0049]

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 115
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 115

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 116
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 116

[0050]

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 117

<211> 98

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 117

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Lys Tyr Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

[0051]

Ala Arg

<210> 118
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 118

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Cys Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Gln Asp Thr Ala Thr
 85 90

<210> 119
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 119

Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val
 1 5 10 15

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Ala Gly Met
 20 25 30

Gln Trp Val Gln Lys Met Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Ile Gly Trp
 35 40 45

Ile Asn Thr His Ser Gly Val Pro Lys Tyr Ala Glu Asp Phe Lys Gly

[0052]

50 55 60
Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90

<210> 120
<211> 93
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 120

Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Arg
1 5 10 15

Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Ala Gly Met Gln
20 25 30

Trp Val Gln Lys Met Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Ile Gly Trp Ile
35 40 45

Asn Thr His Ser Gly Val Pro Lys Tyr Ala Glu Asp Phe Lys Gly Arg
50 55 60

Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile
65 70 75 80

Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90

<210> 121
<211> 98
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 121

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

[0053]

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Thr Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Xaa Met Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 122

<211> 98

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 122

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

[0054]

Ala Arg

<210> 123
<211> 98
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 123

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Thr Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Xaa Arg Pro Ala Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 124
<211> 98
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 124

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[0055]

	20		25		30
Asn Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	35		40		45
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe	50		55		60
Lys Gly Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	65		70		75
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys	85		90		95

Ala Arg

<210> 125
<211> 98
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39).. (39)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (45).. (45)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 125

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr	1	5	10	15
---	---	---	----	----

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Thr Tyr	20	25	30
---	----	----	----

Trp Met Asn Trp Val Lys Xaa Arg Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Ile	35	40	45
---	----	----	----

Gly Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe	50	55	60
---	----	----	----

[0056]

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val His Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 126
<211> 98
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 126

Gln Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Lys Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Lys Phe Thr Ala Asp Ile Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 127
<211> 98
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39).. (39)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

[0057]

<400> 127

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Leu Thr Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Xaa Met Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Phe Pro Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Gln Met Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 128

<211> 98

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 128

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Leu
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ile Thr Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
50 55 60

Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0058]

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 129
<211> 105
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 129

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Arg
35 40 45

Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr Phe
85 90 95

Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 130
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 130

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

[0059]

Leu Asn Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Ser Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 131

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 131

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Thr Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 132

[0060]

<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Arg
85 90 95

Leu Thr Phe Gln Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 133
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Lys Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0061]

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Ser Arg Lys Trp Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 134

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 134

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 135

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 135

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0062]

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 136

<211> 108

<212> PRT

<213> 智人

<400> 136

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Tyr
85 90 95

Leu Thr Phe Gln Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys

[0063]

100

105

<210> 137
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 137

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 138
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 138

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

[0064]

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Thr Phe Pro Phe
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 139
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 139

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Tyr
20 25 30

Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Thr Phe Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Trp Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 140

[0065]

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Pro Ser Gly Thr Val Asp Glu Ile Lys
100 105

<210> 141

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 141

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Thr Phe Pro Leu

[0066]

85

90

95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 142
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 142

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Thr Phe Pro Arg
85 90 95

Leu Thr Phe Gln Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 143
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 143

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

[0067]

Leu Asn Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Pro Phe Pro Val
85 90 95

Tyr Leu Thr Phe Gln Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 144

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 144

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Tyr
20 25 30

Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asp Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Glu Trp Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gln Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 145

<211> 117

[0068]

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 145

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Asn Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 146

<211> 120

<212> PRT

<213> 智人

<400> 146

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser His
20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Ser Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

[0069]

50	55	60
Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr 65	70	75 80
Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys 85	90	95
Ala Lys Glu Ser His Ser Ser Ala Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln 100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115	120	
<210> 147		
<211> 126		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 147		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala 1	5	10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe Ser Thr Tyr 20	25	30
Ala Leu Asn Trp Met Arg Arg Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met 35	40	45
Gly Trp Ile Asn Leu Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe 50	55	60
Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Phe 65	70	75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85	90	95
Ala Lys Pro Lys Arg Gly Thr Tyr Arg Arg Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Pro 100	105	110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115	120	125

[0070]

<210> 148
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 148

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Tyr Val Trp Gly Ser Tyr Arg Tyr Thr Ala Ala Phe
 100 105 110

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 149
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 149

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Val Thr Phe Thr Gly His
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

[0071]

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Ser Tyr Cys Gly Tyr Asp Cys Tyr Tyr Phe Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 150

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 150

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

[0072]

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 151
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 151

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Ser Tyr Cys Gly Tyr Asp Cys Tyr Tyr Phe Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

[0073]

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Lys Trp Glu Gln Pro Ile Asp Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 153

<211> 123

<212> PRT

<213> 智人

<400> 153

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Gly Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Ser Tyr Cys Gly Tyr Asp Cys Tyr Tyr Phe Phe Asp Tyr

[0074]

	100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115	120	
<210> 154			
<211> 126			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 154			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala	1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	20	25	30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	35	40	45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe	50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95
Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Asn Gly Tyr Tyr Ser Gly Tyr	100	105	110
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115	120	125
<210> 155			
<211> 121			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 155			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	1	5	10

[0075]

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gln Trp Leu Gly Leu Thr Gly Pro Asn Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 156

<211> 98

<212> PRT

<213> 智人

<400> 156

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Gly Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0076]

Ala Arg

<210> 157

<211> 125

<212> PRT

<213> 智人

<400> 157

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Ile Val Val Val Pro Ala Ala Ile Pro His Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 158

<211> 118

<212> PRT

<213> 智人

<400> 158

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[0077]

20	25	30
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met 35 40 45		
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe 50 55 60		
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr 65 70 75 80		
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95		
Ala Arg Asn Asn Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr 100 105 110		
Leu Val Thr Val Ser Ser 115		
<210> 159		
<211> 98		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 159		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala 1 5 10 15		
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr 20 25 30		
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met 35 40 45		
Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe 50 55 60		
Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr 65 70 75 80		
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95		

[0078]

Ala Arg

<210> 160

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (108)..(108)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 160

Gln Val Gln Leu Val His Ser Gly Ser Glu Phe Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser
20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Leu Arg Asn Asp His Tyr Val Trp Xaa Asn Tyr Arg Pro
100 105 110

Pro Leu Ser Tyr Trp Gly Gln
115

<210> 161

<211> 106

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (94)..(94)

[0079]

<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 161

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Xaa Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 162

<211> 114

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC FEATURE

<222> (31)..(32)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 162

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Val Xaa Xaa
20 25 30

Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro

[0080]

50	55	60
Ser Arg Phe Ser Gly	Ser Gly Ser Gly Thr	Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65	70	75 80
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr		
	85 90	95
Asn Ser Leu Pro Glu Glu Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu		
	100 105	110
Ile Lys		
<210> 163		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> 小家鼠		
<400> 163		
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		
1 5 10 15		
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Pro Asn Ile Lys Asp Thr		
	20 25 30	
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
	35 40 45	
Gly Arg Ile Asp Pro Asp Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys		
	50 55 60	
Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala		
65 70 75 80		
Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
	85 90 95	
Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Leu Arg Arg Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
	100 105 110	
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
	115	

[0081]

<210> 164
<211> 128
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC FEATURE
<222> (115)..(115)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 164

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Gly Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys
50 55 60

Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala
65 70 75 80

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Pro Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Cys Tyr Arg Gly
100 105 110

Asp Tyr Xaa Phe Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 165
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 165

Ser Asn Asp Thr Glu
1 5

[0082]

<210> 166
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 166

Asp Leu Tyr Val Ile Ser Asn Phe His Gly Thr
1 5 10

<210> 167
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 167
Ser Asn Thr Lys Gly
1 5

<210> 168
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 168

Phe Tyr Asn Ala His Ser Arg
1 5

<210> 169
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 169

Met Leu Val Ile Phe
1 5

[0083]

<210> 170
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 170

Gln Ser Gly Phe Leu
1 5

<210> 171
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 171

Asn Phe Gly Ser Arg Asp His Thr Tyr Val
1 5 10

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 172

Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Gln His Ala Asp
1 5 10

<210> 173
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 173

Glu Asn Gly His Thr Ser Arg Ala Gln His Ala Asp
1 5 10

<210> 174

[0084]

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 174

Asp Tyr Thr Val Leu His Asn Ile Trp Pro Ser
1 5 10

<210> 175
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 175

Pro Leu Tyr Arg Ile Trp Phe
1 5

<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 176

Thr Ala Val Gly Ser
1 5

<210> 177
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 177

Met Ile Val Leu Thr
1 5

<210> 178
<211> 6

[0085]

<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 178

Arg Thr Lys His Gly Leu
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 179

Ile His Tyr Phe Thr Asn Cys Glu Asp
1 5

<210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 180

Tyr Ala Trp Gly Thr Leu Val
1 5

<210> 181
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成肽

<400> 181

His Glu Asn Gln Ser Tyr Thr
1 5

<210> 182
<211> 6
<212> PRT

[0086]

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 182

Leu Ile Val Thr Ser Asn
1 5

<210> 183

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 183

Ile Leu Phe Met Val
1 5

<210> 184

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 184

Ala Leu Val Tyr Phe
1 5

<210> 185

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 185

Arg Lys Gly Ser His Asn
1 5

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

[0087]

<220>

<223> 合成肽

<400> 186

Tyr His Val Ile Ser Asp Gly
1 5

<210> 187

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 187

Tyr Trp Gly Ala Thr Leu
1 5

<210> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 188

Arg Glu Trp Tyr Gly Gln Val Leu Asn Lys Ala
1 5 10

<210> 189

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 189

Asp Leu Asn Ser Tyr
1 5

<210> 190

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

[0088]

<220>

<223> 合成肽

<400> 190

Ala Gly Tyr Ser Lys Thr Asn
1 5

<210> 191

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 191

Asn Ser Thr Lys Asp Gly
1 5

<210> 192

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 192

Tyr Arg Glu Asp Gly Val Ser Ala
1 5

<210> 193

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成肽

<400> 193

Lys Asn Thr Ser Asp Arg Gly Phe Tyr
1 5

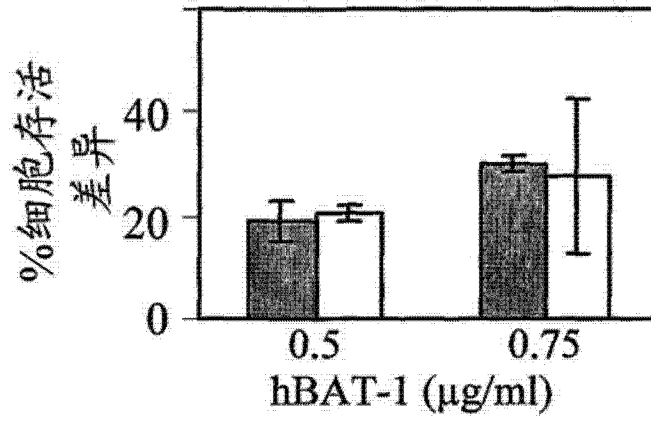


图 1A

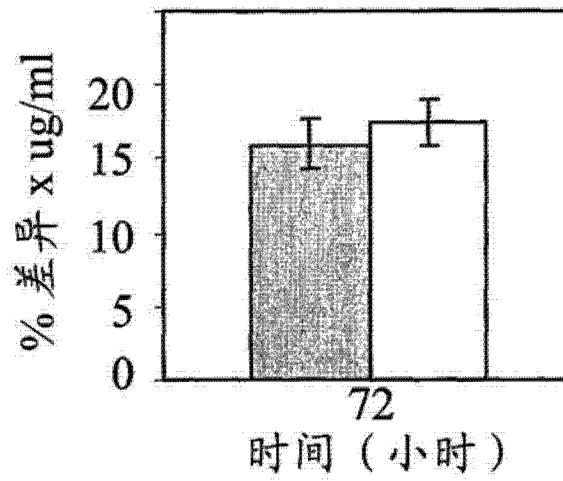


图 1B

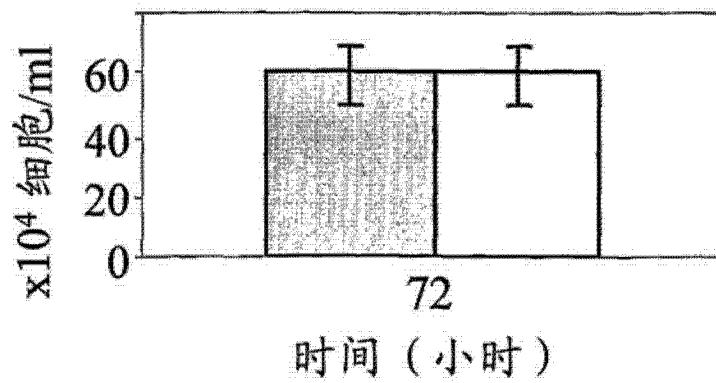


图 1C

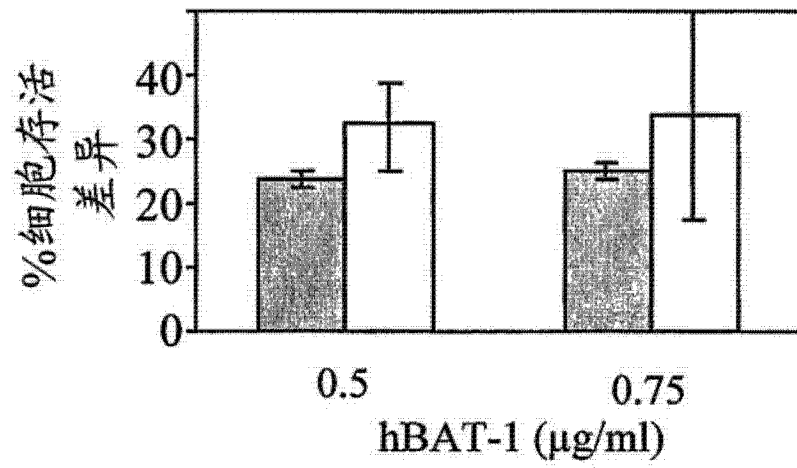


图 2A

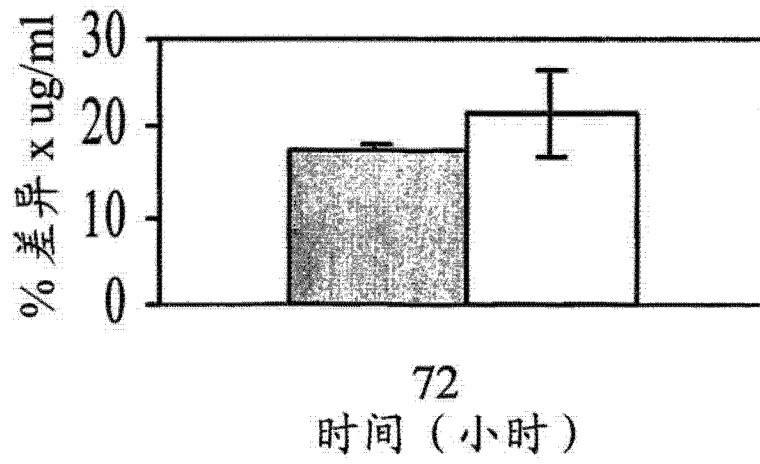


图 2B

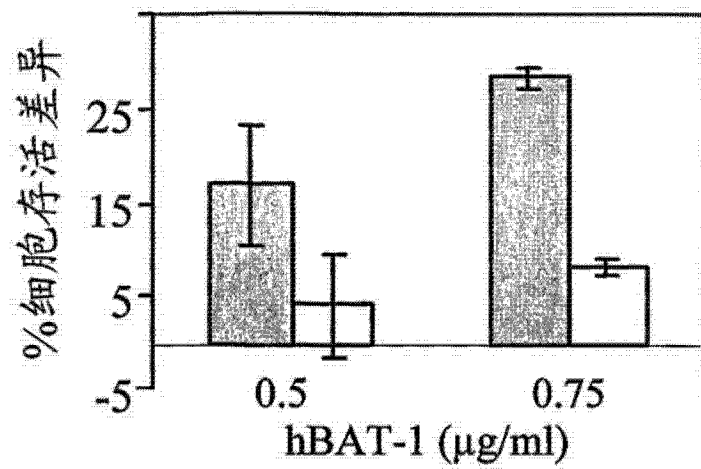


图 3A

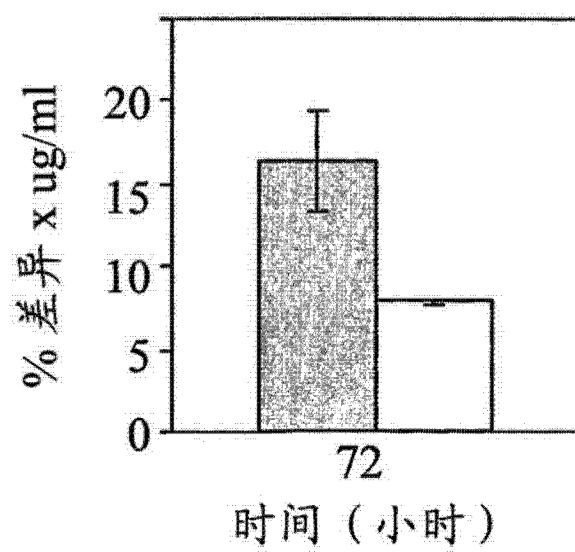


图 3B

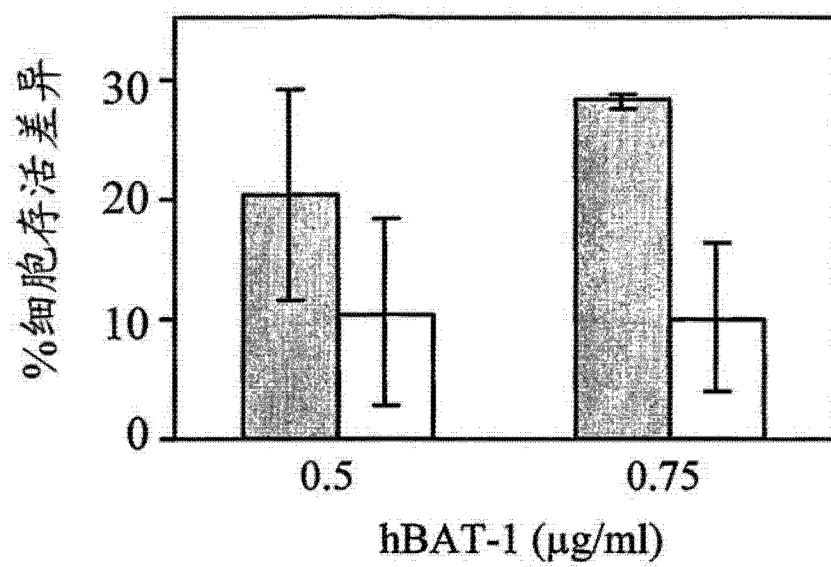


图 4A

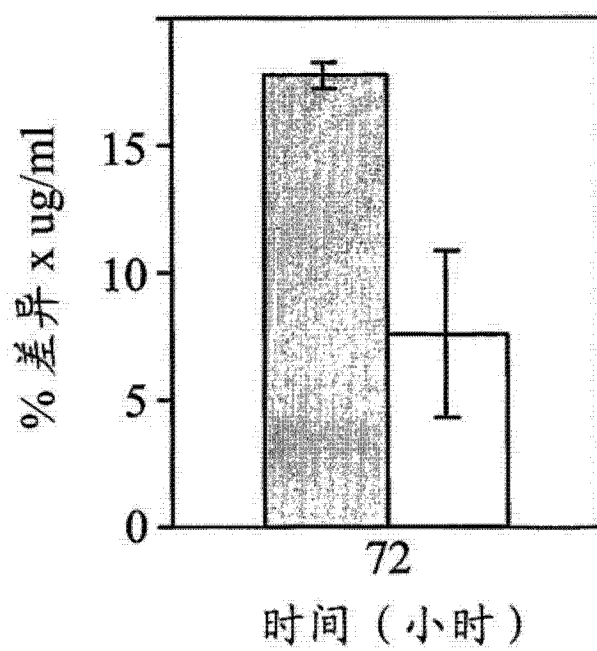


图 4B

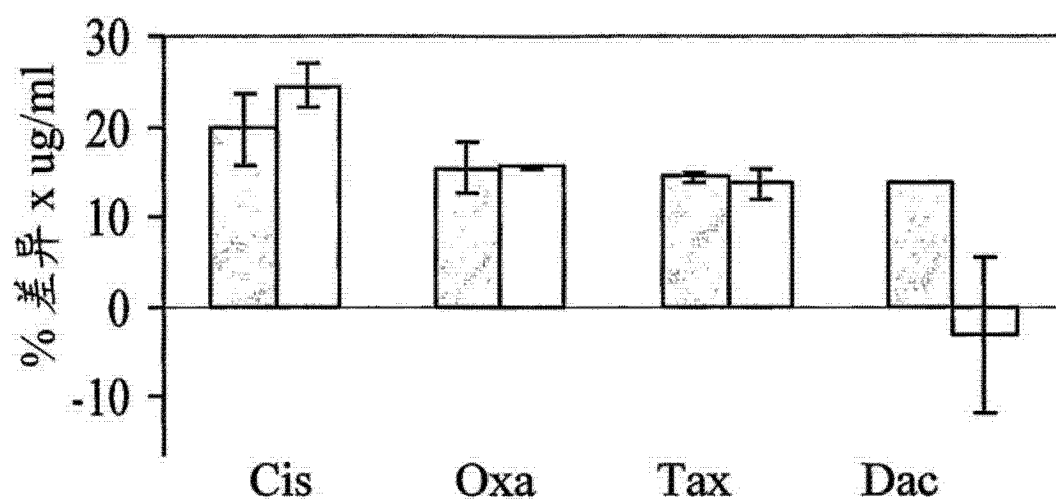


图 5A

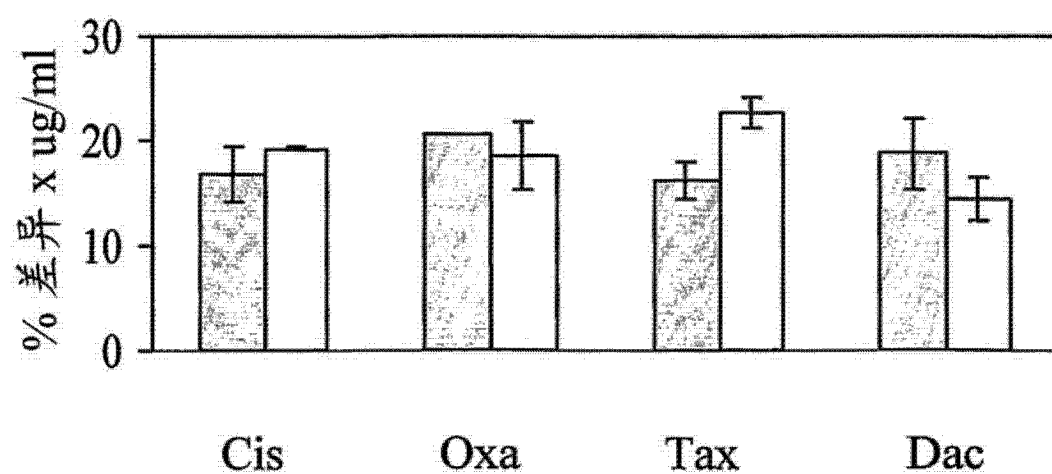


图 5B

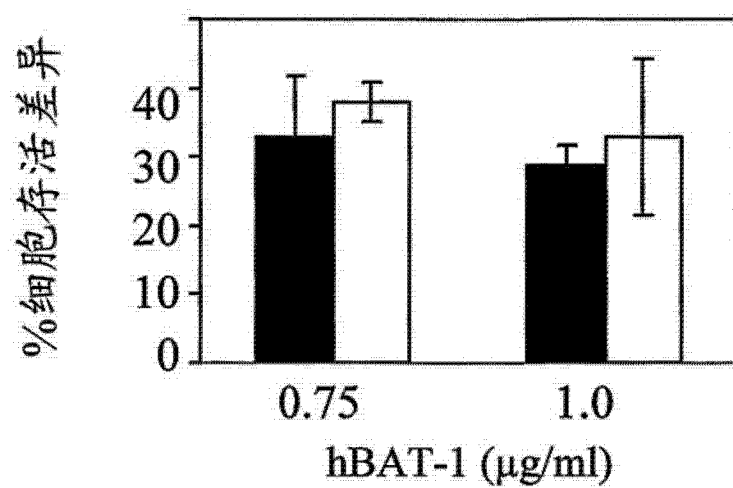


图 6A

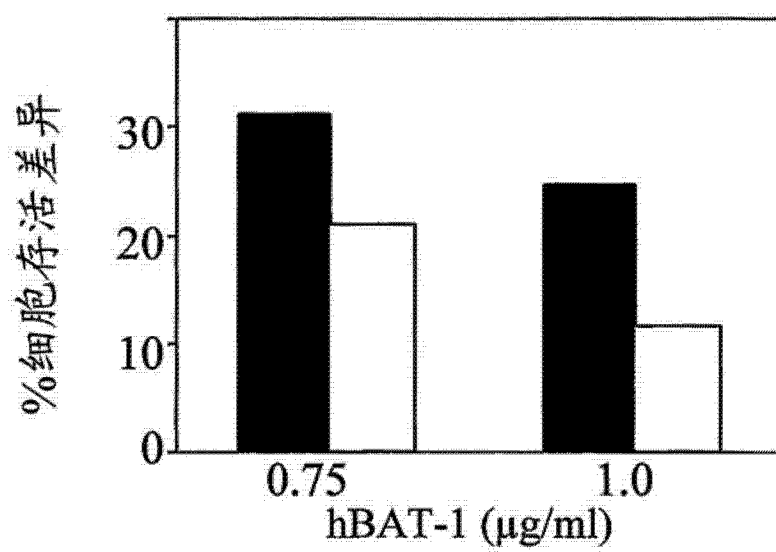


图 6B

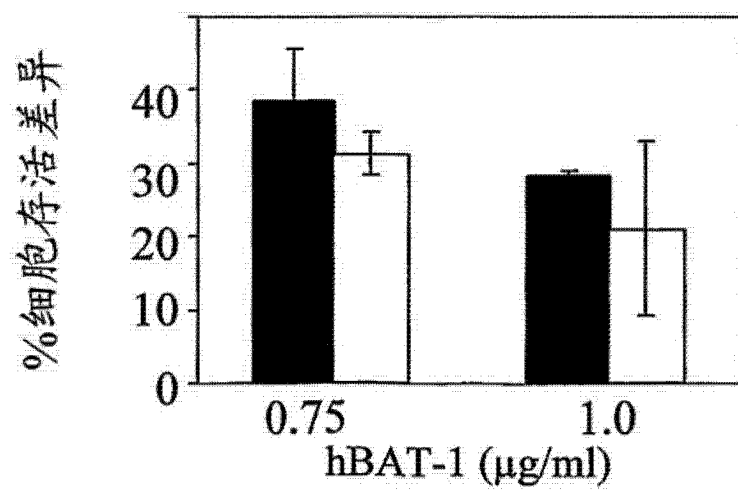


图 6C

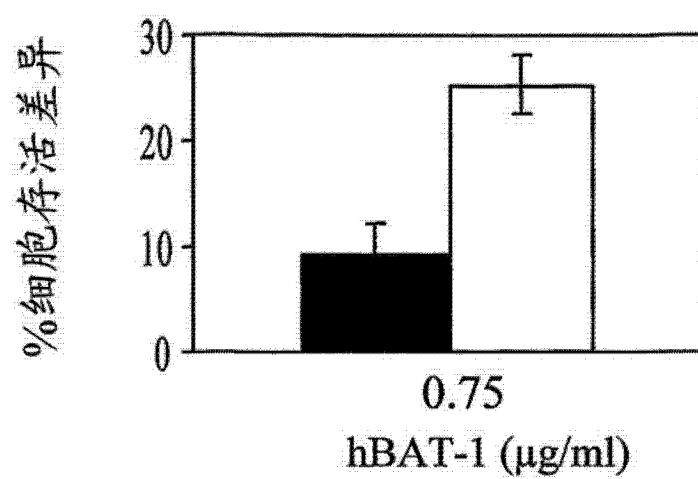


图 7A

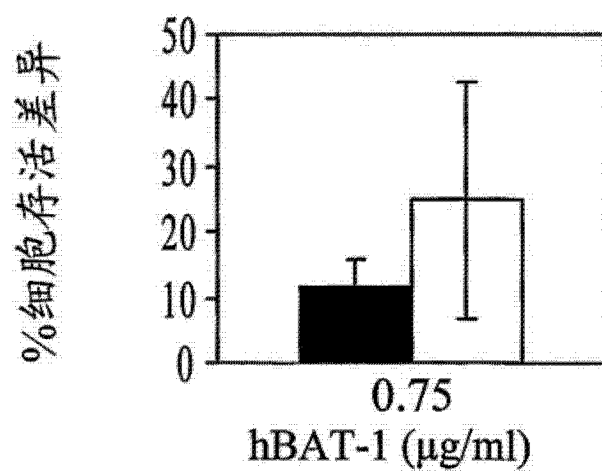


图 7B

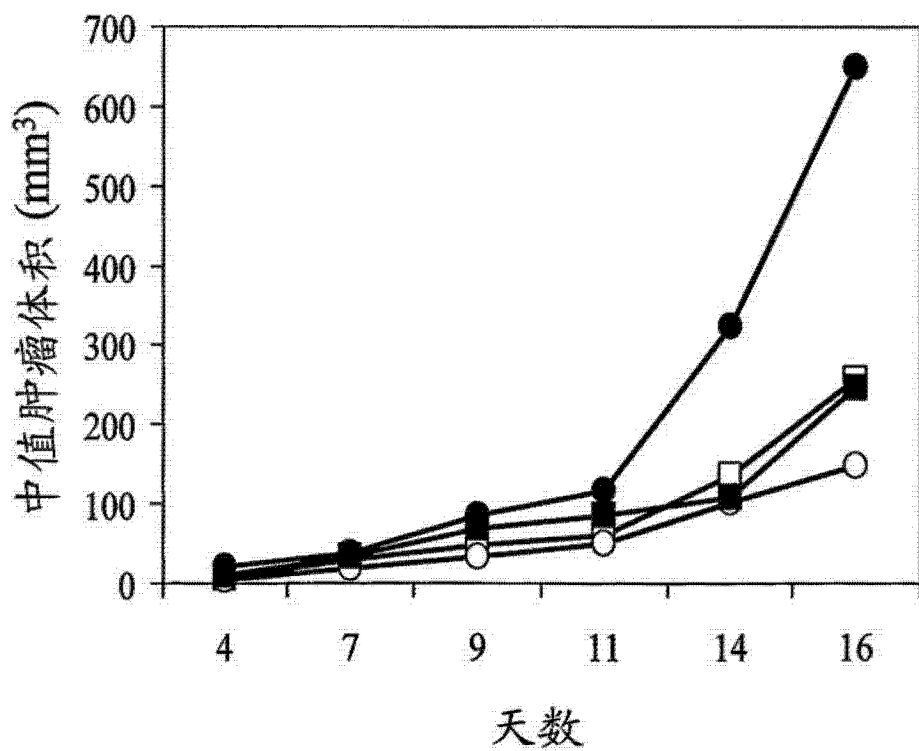


图 8

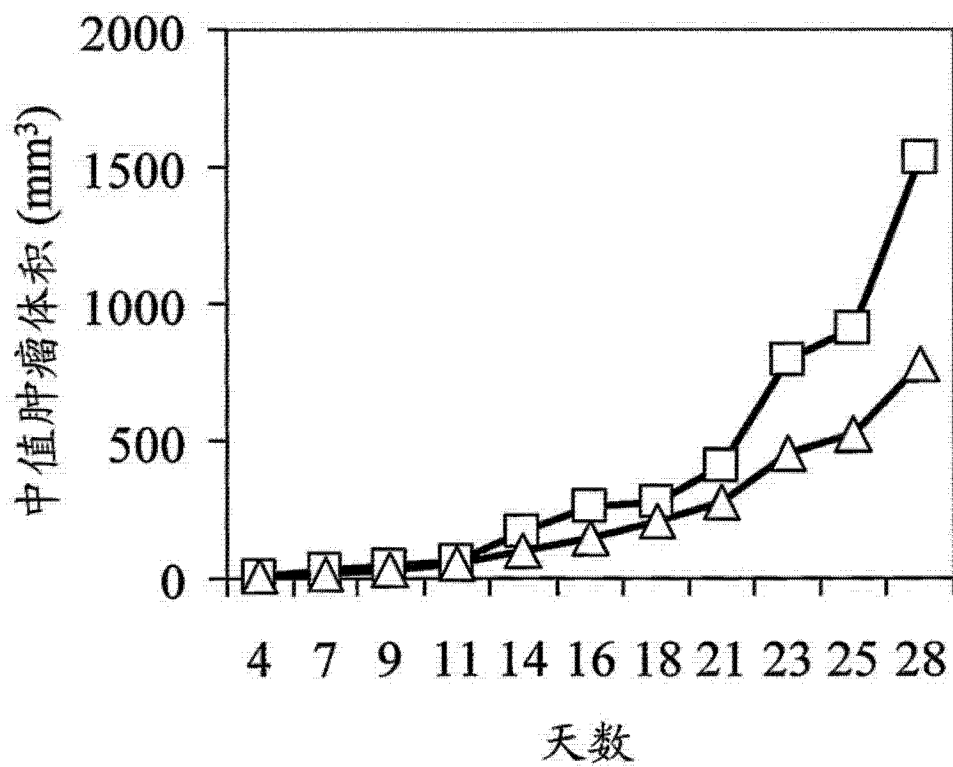


图 9

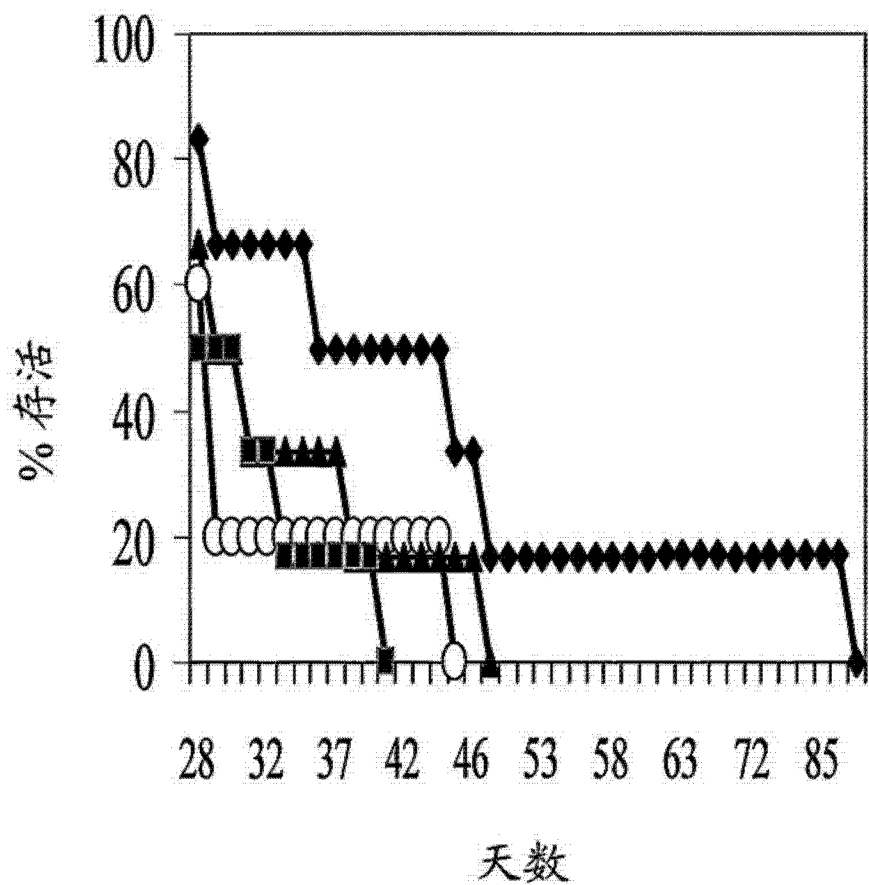


图 10

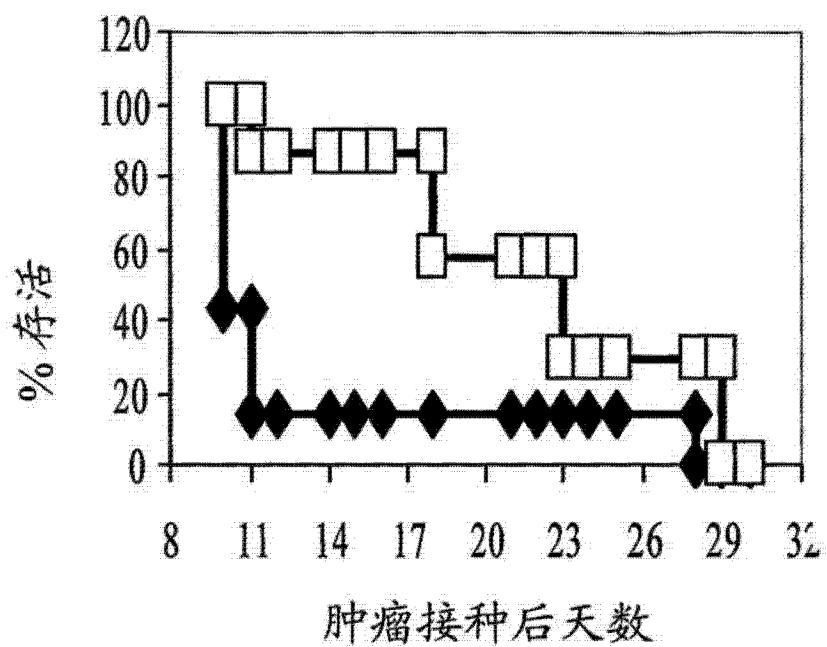


图 11

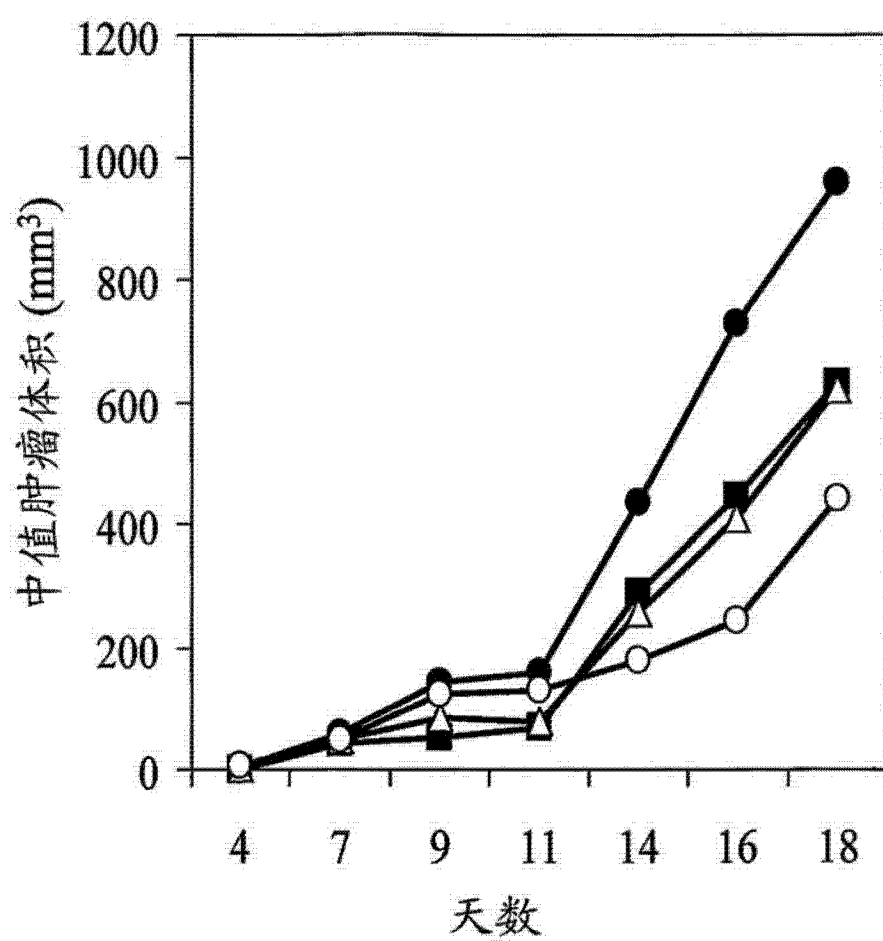


图 12

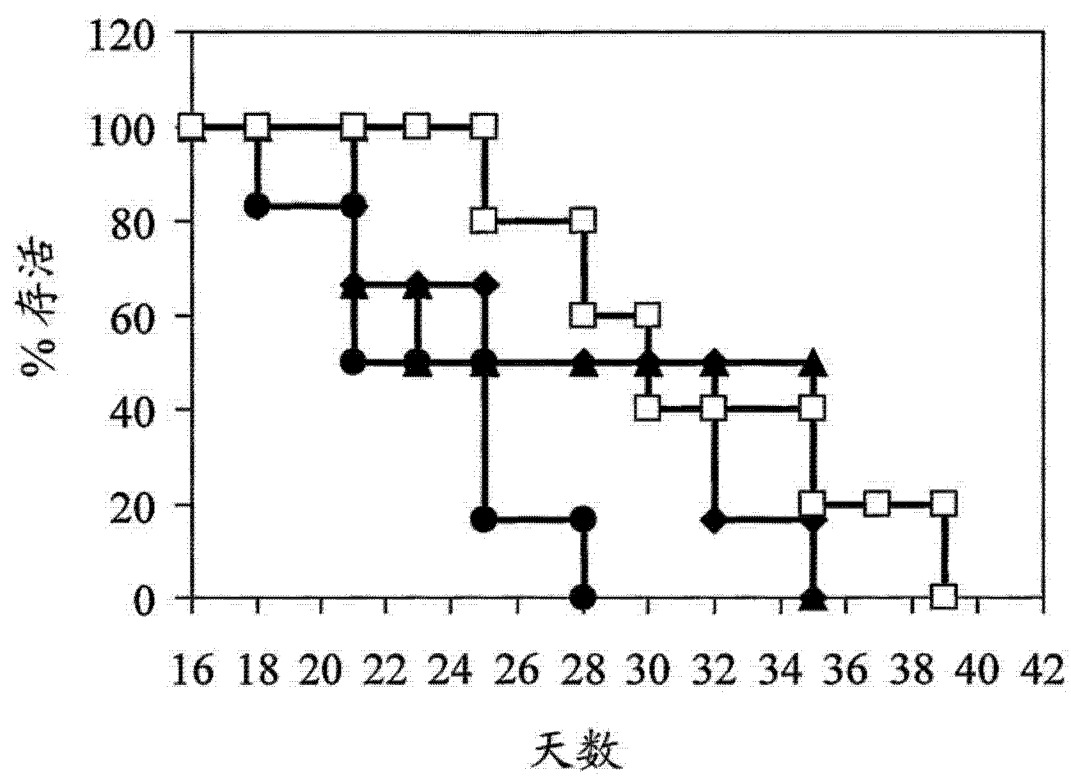


图 13

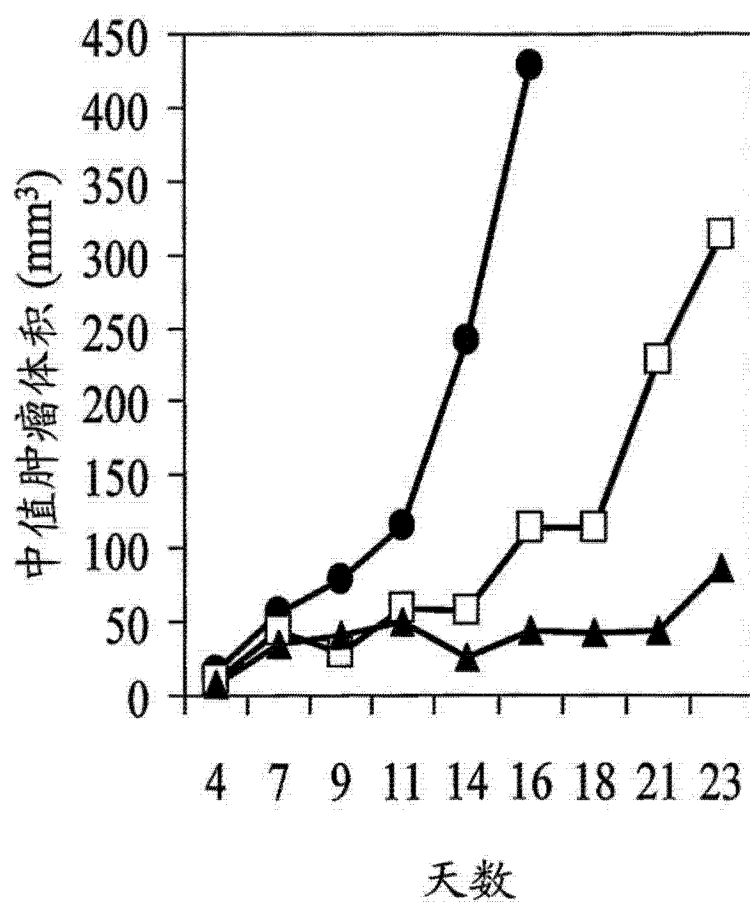


图 14

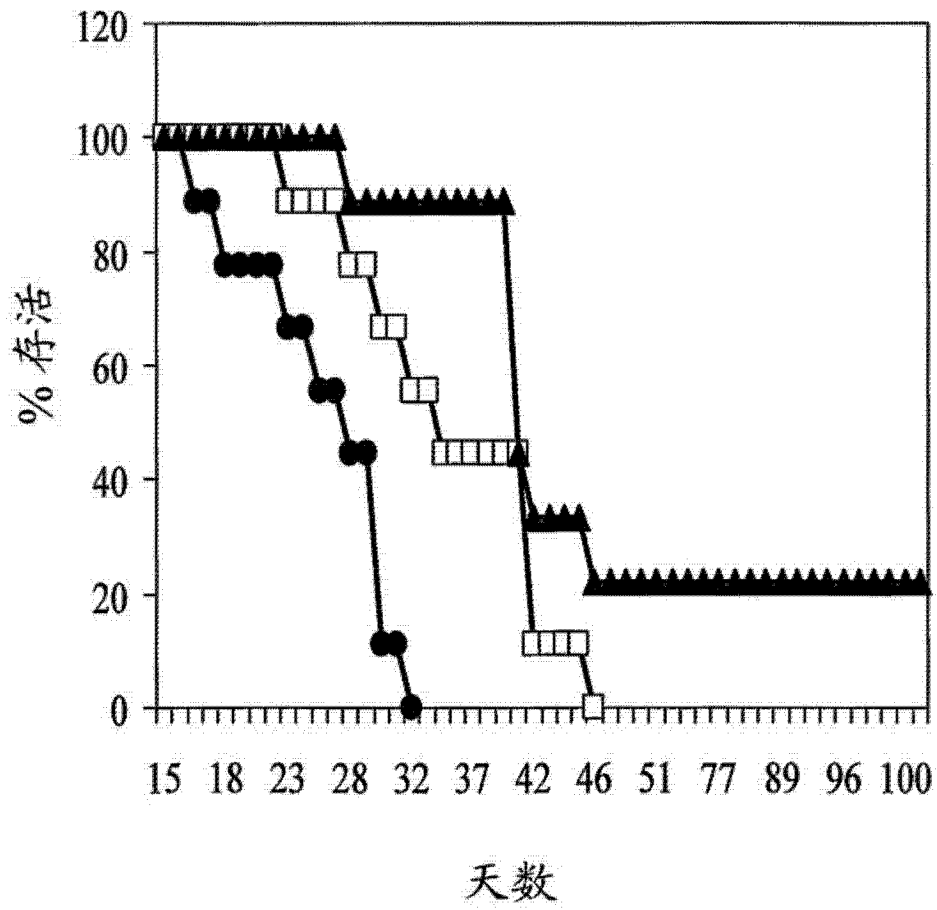


图 15

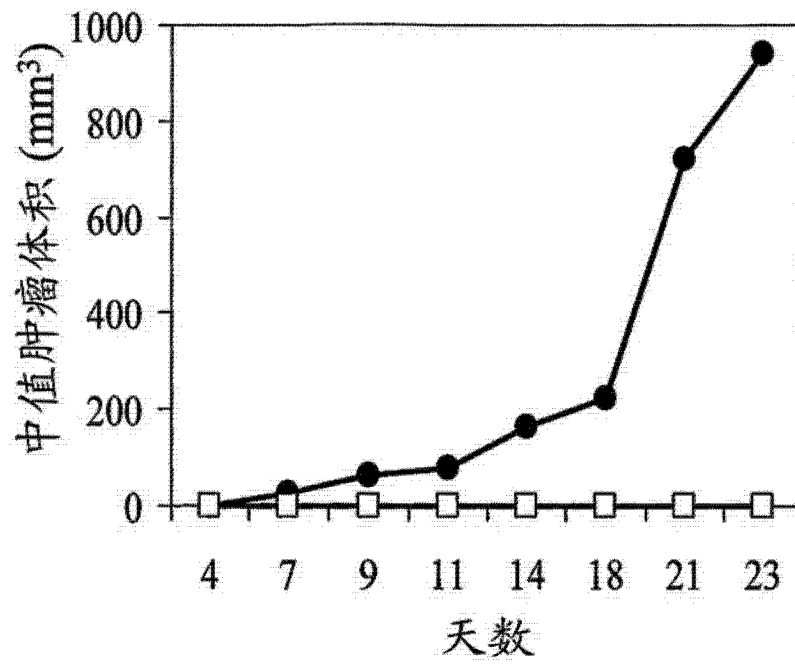


图 16A

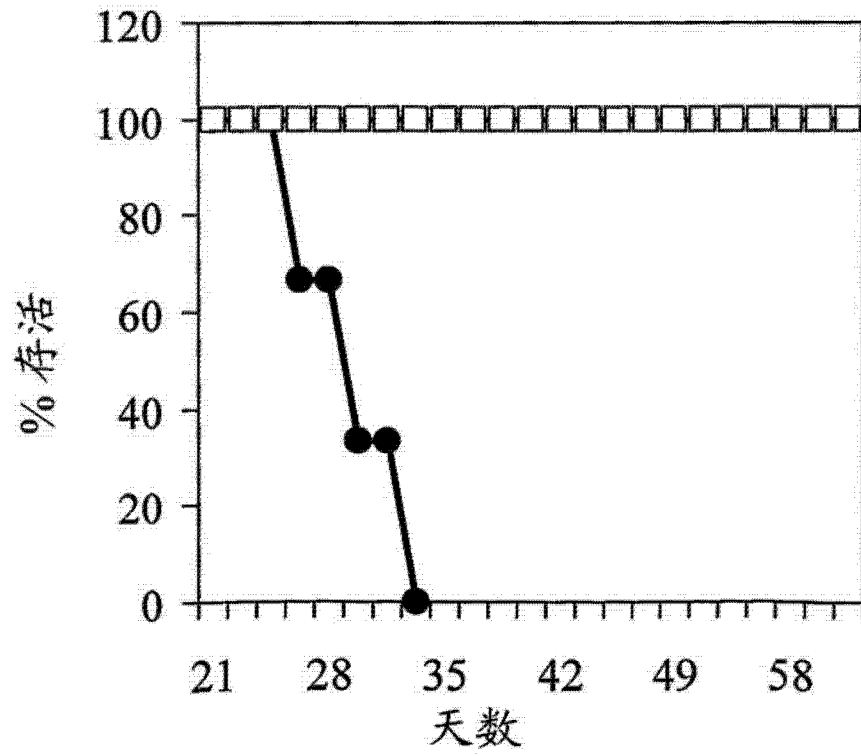


图 16B

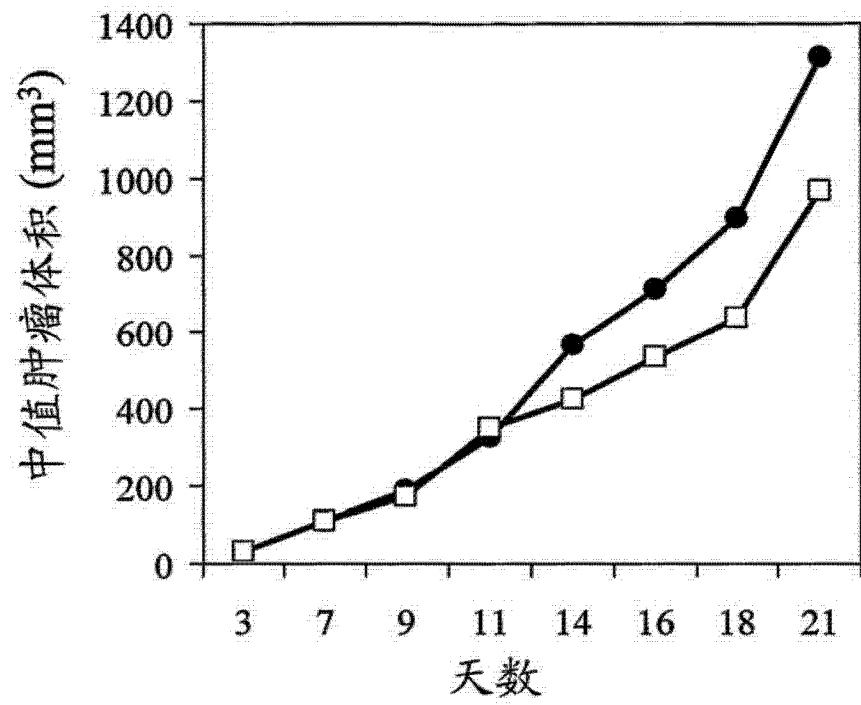


图 17A

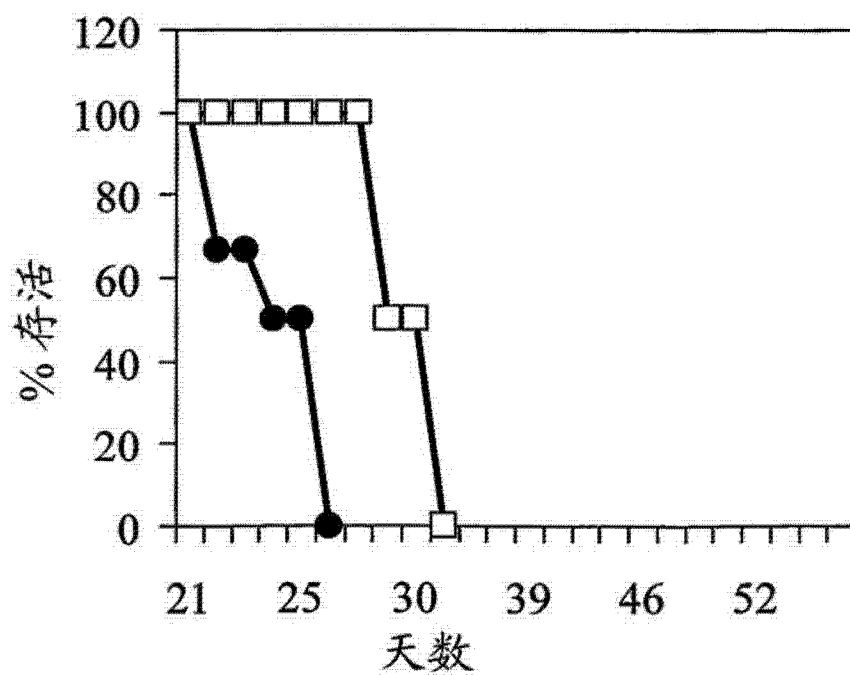


图 17B

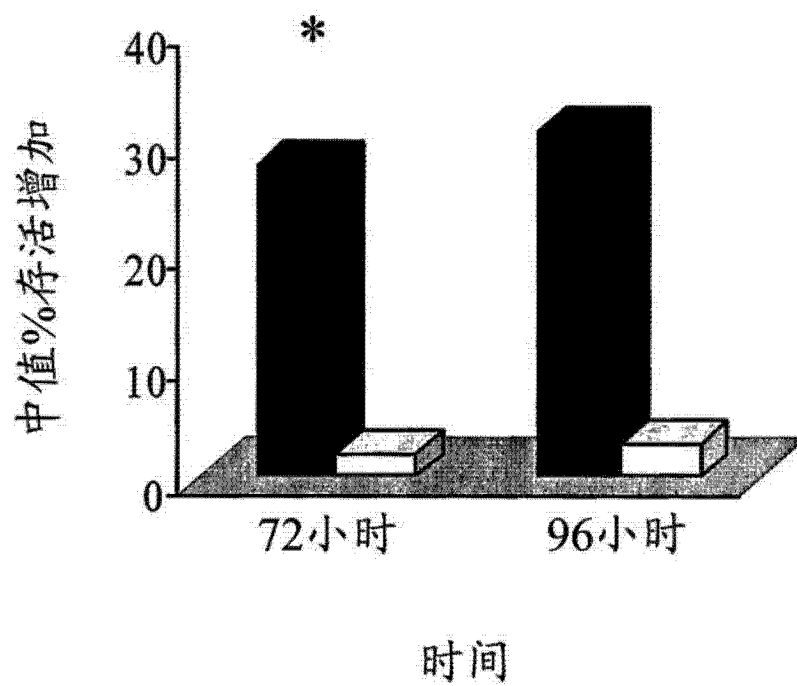


图 18

CDR Kabat NO		=====L1=====							==L2==							
		1	2	3	4	5	6	7								
小鼠 BATV _k	SEQ ID NO.															
	129	123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890														
	130	QIVLTQSPAIMSAPGEKVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGTSPKLIWYRTSNLASGVPARFSGSGTSY														
	变体	E.....SSL...V.DR.....R.SQISN.IN.Y.....KA...L..AA.T.Q.....S.....D														
BATR _{kA}	15	EIVLTQSPSSLSASVGDRTVTITCSARS-SVSYMHWFQQKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGGTD														
	16	EIVLTQSPSSLSASVGDRTVTITCSARS-SVSYMHWFQQKPGKAPKLIWYRTSNLASGVPSRFSGSGGTD														
	17	EIVLTQSPSSLSASVGDRTVTITCSARS-SVSYMHWFQQKPGKAPKLIWYRTSNLASGVPSRFSGSGGTD														
	18	EIVLTQSPSSLSASVGDRTVTITCSARS-SVSYMHWFQQKPGKAPKLIWYRTSNLASGVPSRFSGSGGTS														
		===L3===														
小鼠 BATV _k	SEQ ID NO	8	9	10												
	129	1234567890123456789012345678901234567														
	130	CLTISRMEAEADAATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK														
	变体	FT...NSLP..F.....TN.....G.....														
BATR _{kA}	15	FTLTINSLOPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK														
	16	YTLTINSLOPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK														
	17	YCLTINSLOPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK														
	18	YCLTINSLOPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK														

图 19

[illegible]

图 20

Abstract

The present invention relates to methods for inhibiting tumor growth, increasing survival of a subject having a tumor and inducing protection against tumor recurrence in a mammal. The methods comprise administering a humanized monoclonal antibody comprising CDR regions derived from the murine monoclonal antibody designated mBAT-1, in combination with at least one chemotherapeutic agent.