(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117769569 A
(43)申请公布日 2024.03.26

(21)申请号 202280054177.2
(22)申请日 2022.06.10
(30)优先权数据
63/209,915 2021.06.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.02.02
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/032944 2022.06.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/261395 EN 2022.12.15
(71)申请人 纪念斯隆-凯特琳癌症中心
地址 美国
申请人 斯隆-凯特琳癌症研究协会
癌症与相关疾病纪念医院
三机构治疗发现研究所公司
(72)发明人 S·W·洛 M·塞德莱恩
C·阿莫尔维加斯 P·鲍尔德里斯
I·C·洛伦兹
(74)专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322
专利代理师 龙淳 叶占洋
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
G01N 33/68(2006.01)
G01N 33/574(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 47/68(2017.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 19/08(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)

权利要求书11页 说明书68页
序列表50页

(54)发明名称

抗uPAR抗体和其用途

(57)摘要

当前公开的主题提供了与uPAR结合的抗体或其抗原结合片段,以及使用此类抗体或其抗原结合片段的方法。

CN 117769569 A

1.一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区,所述重链可变区包括与SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列。

2.一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括轻链可变区,所述轻链可变区包括与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列。

3.一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括

(a)重链可变区,所述重链可变区包括与SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列;以及

(b)轻链可变区,所述轻链可变区包括与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列。

4.一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区和所述轻链可变区选自由以下组成的组:

(a)包括与SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区;

(b)包括与SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区;

(c)包括与SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少

约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

(d)包括与SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

(e)包括与SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

(f)包括与SEQ ID NO:50中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

(g)包括与SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

(h)包括与SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

(i)包括与SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:79中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

(j)包括与SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

(k)包括与SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列至少约80％、至少

约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区;以及

(l)包括与SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区。

5.一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区,所述重链可变区包括SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列。

6.一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括轻链可变区,所述轻链可变区包括SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列。

7.一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括

(a)重链可变区,所述重链可变区包括SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列;以及

(b)轻链可变区,所述轻链可变区包括SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中

(a)所述重链可变区包括SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列;

(b)所述重链可变区包括SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列;

(c)所述重链可变区包括SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列;

(d)所述重链可变区包括SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列;

(e)所述重链可变区包括SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列;

(f)所述重链可变区包括SEQ ID NO:50中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列;

(g)所述重链可变区包括SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列;

(h)所述重链可变区包括SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列;

(i)所述重链可变区包括SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:79中所示的氨基酸序列;

(j)所述重链可变区包括SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列;

(k)所述重链可变区包括SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列;并且

(l)所述重链可变区包括SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列。

9.一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3结构域,所述轻链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3结构域,其中所述重链可变区CDR3结构域和所述轻链可变区CDR3结构域选自:

(a)包括SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

(b)包括SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

(c)包括SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

(d)包括SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

(e)包括SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

(f)包括SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

(g)包括SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

(h)包括SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

(i)包括SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

(j)包括SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

(k)包括SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;以及

(l)包括SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3。

10.根据权利要求9所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重链可变区CDR2结构域和所述轻链可变区CDR2结构域选自:

(a)包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括

SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

(b)包括SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

(c)包括SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

(d)包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

(e)包括SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

(f)包括SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

(g)包括SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

(h)包括SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

(i)包括SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;以及

(j)包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2。

11.根据权利要求9或10所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重链可变区CDR1结构域和所述轻链可变区CDR1结构域选自:

(a)包括SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

(b)包括SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

(c)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

(d)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

(e)包括SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

(f)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

(g)包括SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

(h)包括SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

(i)包括SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

(j)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

(k)包括SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;以及

(l)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1。

12.根据权利要求9至11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中CDR序列中的一个或多个具有至多约5个氨基酸取代。

13.根据权利要求9至11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中CDR序列中的一个或多个具有至多约3个氨基酸取代。

14.一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区,所述重链可变区包括:

(a)包括SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的CDR3;

(b)包括SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的CDR3;

(c)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列的CDR3;

(d)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2和包括SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3;

(e)包括SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列的CDR3;

(f)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR3;

(g)包括SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3;

(h)包括SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的CDR3;

(i)包括SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的CDR3;

(j)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的CDR3;

(k)包括SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列的CDR3;

(l)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列的CDR3;或

者

(m)包括SEQ ID NO:105中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列的CDR3。

15.一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括轻链可变区,所述轻链可变区包括:

(a)包括SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的CDR3;

(b)包括SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的CDR3;

(c)包括SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的CDR3;

(d)包括SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列的CDR3;

(e)包括SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR3;

(f)包括SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3;

(g)包括SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列的CDR3;

(h)包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列的CDR3;

(i)包括SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列的CDR3;

(j)包括SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的CDR3;

(k)包括SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列的CDR3;或者

(l)包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列的CDR3。

16.一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括:

(a)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的CDR3;

(b)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的CDR3;

(c)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的

CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的CDR3;

(d)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列的CDR3;

(e)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR3;

(f)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3;

(g)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列和包含SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列的CDR3;

(h)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列的CDR3;

(i)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列的CDR3;

(j)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的CDR3;

(k)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:92中所示

的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列的CDR3;或者

(l)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列的CDR3。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段与包括SEQ ID NO:116中所示的氨基酸序列的uPAR或其片段结合。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体的序列处于轻-重可变链朝向(V_L-V_H)。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体包括人可变区框架区。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段是全人或其抗原结合片段。

21.根据权利要求1至18中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段是嵌合抗体或其抗原结合片段。

22.根据权利要求1至18中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。

23.根据权利要求1至22中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段是Fab、Fab'、$F(ab')_2$、可变片段(Fv)或单链可变区(scFv)。

24.根据权利要求23所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原抗原结合片段是scFv。

25.根据权利要求24所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述scFv包括SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:97或SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列。

26.一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与根据权利要求1至25中任一项所述的抗体或其抗原结合片段交叉竞争结合于uPAR。

27.一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与根据权利要求1至25中任一项所述的抗体或其抗原结合片段结合于uPAR上的同一表位区。

28.一种组合物,其包括根据权利要求1至27中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

29.根据权利要求28所述的组合物,其是进一步包括药学上可接受的载剂的药物组合物。

30.一种免疫缀合物,其包括与治疗剂连接的根据权利要求1至27中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

31.根据权利要求30所述的免疫缀合物,其中所述治疗剂是药物、细胞毒素或放射性同位素。

32.一种组合物,其包括根据权利要求30或31所述的免疫缀合物。

33.根据权利要求32所述的组合物,其是进一步包括药学上可接受的载剂的药物组合物。

34.一种多特异性分子,其包括与一个或多个功能部分连接的根据权利要求1至27中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

35.根据权利要求34所述的双特异性分子,其中所述一个或多个功能部分具有与所述抗体或其抗原结合片段不同的结合特异性。

36.一种组合物,其包括根据权利要求34或35所述的多特异性分子。

37.根据权利要求36所述的组合物,其是进一步包括药学上可接受的载剂的药物组合物。

38.一种核酸,其编码根据权利要求1至27中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

39.一种载体,其包括根据权利要求38所述的核酸分子。

40.一种宿主细胞,其包括根据权利要求39所述的载体。

41.一种用于检测全细胞、组织或血液样品中的uPAR的方法,所述方法包括:

使细胞、组织或血液样品与根据权利要求1至27中任一项所述的抗体或其抗原结合片段接触,其中所述抗体或其抗原结合片段包括可检测标记;以及

通过测量与所述细胞或组织相关的可检测标记的量来确定与所述细胞、组织或血液样品结合的所标记的抗体或其抗原结合片段的量,其中所结合的抗体或其抗原结合片段的量指示所述细胞、组织或血液样品中的uPAR的量。

42.一种治疗或改善受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至27中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、根据权利要求30或31所述的免疫缀合物、根据权利要求34或35所述的多特异性分子或根据权利要求28、29、32、33、36和37中任一项所述的组合物。

43.根据权利要求42所述的方法,其中所述疾病或病症选自由以下组成的组:肿瘤、衰老相关病理和与衰老相关的组织衰退。

44.根据权利要求43所述的方法,其中所述疾病或病症是衰老相关病理。

45.根据权利要求44所述的方法,其中所述衰老相关病理选自由以下组成的组:肺纤维化、动脉粥样硬化、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、糖尿病、骨关节炎、肝纤维化、慢性肾病、心脏纤维化和帕金森氏病(Parkinson's disease)。

46.根据权利要求42所述的方法,其中所述疾病或病症是肿瘤。

47.根据权利要求46所述的方法,其中所述肿瘤选自由以下组成的组:乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、胃癌(stomach cancer)、前列腺癌、胃癌(gastric cancer)、肾癌、胰腺癌、血癌、宫颈癌、头颈癌、肝癌、尿路上皮癌、黑色素瘤和脑癌。

48.根据权利要求47所述的方法,其中所述血癌选自由以下组成的组:急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性髓细胞性白血病(AML)、骨髓纤维化、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征和红白血病。

49.根据权利要求46至48中任一项所述的方法,其中所述肿瘤是癌症。

50.一种增加受试者体内响应于肿瘤细胞的免疫激活细胞因子的产生的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至27中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、根

据权利要求30或31所述的免疫缀合物、根据权利要求34或35所述的多特异性分子或根据权利要求28、29、32、33、36和37中任一项所述的组合物。

51.根据权利要求50所述的方法,其中所述免疫激活细胞因子选自由以下组成的组:粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、TNF-α、IL-1、IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-21、干扰素调节因子7(IRF7)、CCL1、CCL2、CCL3、CCL5、CCL7、CCL8、CCL13、CCL16、CXCL1、CXCL3、CXCL5、CXCL9、CXCL10和其组合。

52.根据权利要求42至51中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

53.一种用于治疗或改善受试者的疾病或病症和/或增加受试者体内响应于肿瘤细胞的免疫激活细胞因子的产生的试剂盒,所述试剂盒包括根据权利要求1至27中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、根据权利要求30或31所述的免疫缀合物、根据权利要求34或35所述的多特异性分子或根据权利要求28、29、32、33、36和37中任一项所述的组合物。

54.根据权利要求53所述的试剂盒,其中所述试剂盒进一步包括用于使用所述抗体或其抗原结合片段、所述免疫缀合物、所述多特异性分子或所述组合物来治疗或改善受试者的疾病或病症和/或增加受试者体内响应于肿瘤细胞的免疫激活细胞因子的产生的书面说明。

抗uPAR抗体和其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年6月11日提交的美国临时申请第63/209,915号的优先权,所述美国临时申请的内容通过引用整体并入,并且要求所要求保护的优先权。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有序列表,所述序列表已通过EFS-Web以ASCII格式提交,并且由此通过引用以其整体在此并入。创建于2022年6月10日的所述ASCII副本命名为072734.1359_ST25.txt并且大小为84,771字节。

技术领域

[0005] 当前公开的主题涉及与uPAR结合的抗体以及使用此类抗体的方法。

背景技术

[0006] uPAR与各种不同类型的癌症,包含乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、肾癌、胰腺癌、直肠癌、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和急性髓细胞性白血病(AML)中的肿瘤生长或转移相关。它也在衰老中起作用,如与衰老相关的衰老相关疾病。它还可以调节免疫应答和细胞-基质相互作用,并且促进肿瘤细胞增殖和从休眠中出现。

[0007] 鉴于uPAR在各种疾病或病症中的重要作用,需要识别uPAR的抗体和使用此类药剂的方法。

发明内容

[0008] 当前公开的主题提供了与特异性uPAR结合的抗体或其抗原结合片段,以及使用所述抗体或其抗原结合片段的方法。

[0009] 在某些实施例中,所述uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区,所述重链可变区包括与SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列。

[0010] 在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括轻链可变区,所述轻链可变区包括与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列。

[0011] 在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括(a)重链可变区,所述重

链可变区包括与SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列;以及(b)轻链可变区,所述轻链可变区包括与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列。

[0012] 在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段的所述重链可变区和所述轻链可变区选自由以下组成的组:

[0013] (a)包括与SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区;

[0014] (b)包括与SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区;

[0015] (c)包括与SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区;

[0016] (d)包括与SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区;

[0017] (e)包括与SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区;

[0018] (f)包括与SEQ ID NO:50中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列至少约80％、

至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

[0019] (g)包括与SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

[0020] (h)包括与SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

[0021] (i)包括与SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:79中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

[0022] (j)包括与SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；

[0023] (k)包括与SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；以及

[0024] (l)包括与SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0025] 在某些实施例中，所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区，所述重链可变区包括SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列。在某些实施例中，所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区包括轻链可变区，所述轻链可变区包括SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序

列。

[0026] 在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列,所述轻链可变区包括SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列。

[0027] 在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区和所述轻链可变区选自由以下组成的组:

[0028] (a)包括SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0029] (b)包括SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0030] (c)包括SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0031] (d)包括SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0032] (e)包括SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0033] (f)包括SEQ ID NO:50中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0034] (g)包括SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0035] (h)包括SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0036] (i)包括SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:79中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0037] (j)包括SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0038] (k)包括SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列的轻链可变区;以及

[0039] (l)包括SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列的轻链可变区。

[0040] 在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3结构域,所述轻链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3结构域,其中所述重链可变区CDR3结构域和所述轻链可变区CDR3结构域选自由以下组成的组:

[0041] (a)包括SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和

包括SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

[0042] (b)包括SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

[0043] (c)包括SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

[0044] (d)包括SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

[0045] (e)包括SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

[0046] (f)包括SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

[0047] (g)包括SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

[0048] (h)包括SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

[0049] (i)包括SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

[0050] (j)包括SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;

[0051] (k)包括SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;以及

[0052] (l)包括SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3。

[0053] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段的所述重链可变区CDR2结构域和所述轻链可变区CDR2结构域选自由以下组成的组:

[0054] (a)包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0055] (b)包括SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0056] (c)包括SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0057] (d)包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0058] (e)包括SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0059] (f)包括SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0060] (g)包括SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0061] (h)包括SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;

[0062] (i)包括SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;以及

[0063] (j)包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2。

[0064] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段的所述抗uPAR重链可变区CDR1结构域和所述轻链可变区CDR1结构域选自由以下组成的组:

[0065] (a)包括SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0066] (b)包括SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0067] (c)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0068] (d)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0069] (e)包括SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0070] (f)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0071] (g)包括SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0072] (h)包括SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0073] (i)包括SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0074] (j)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;

[0075] (k)包括SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;以及

[0076] (l)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1。

[0077] 在某些实施例中,CDR序列中的一个或多个具有至多约5个氨基酸取代。在某些实施例中,CDR序列中的一个或多个具有至多约3个氨基酸取代。

[0078] 在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区,所述重链可变区包括:

[0079] (a)包括SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0080] (b)包括SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:2中所示的氨

基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0081] (c)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0082] (d)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0083] (e)包括SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0084] (f)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0085] (g)包括SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0086] (h)包括SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0087] (i)包括SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0088] (j)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0089] (k)包括SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0090] (l)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列的CDR3;或者

[0091] (m)包括SEQ ID NO:105中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0092] 在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括轻链可变区,所述轻链可变区包括:

[0093] (a)包括SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0094] (b)包括SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0095] (c)包括SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0096] (d)包括SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0097] (e)包括SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0098] (f)包括SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0099] (g)包括SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0100] (h)包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0101] (i)包括SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0102] (j)包括SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0103] (k)包括SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列的CDR3;或者

[0104] (l)包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0105] 在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括:

[0106] (a)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0107] (b)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0108] (c)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0109] (d)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0110] (e)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0111] (f)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的

CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0112] (g)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0113] (h)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0114] (i)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0115] (j)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的CDR3;

[0116] (k)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列的CDR3;或者

[0117] (l)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ IDNO:99中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0118] 在某些实施例中,所述抗体的序列处于轻-重可变链朝向(V_L-V_H)。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括人可变区框架区。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段是全人或其抗原结合片段。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段是嵌合抗体或其抗原结合片段。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。在某些实施例中,所述抗原结合片段是Fab、Fab'、$F(ab')_2$、可变片段(Fv)或单链可变片段(scFv)。

[0119] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段的抗原结合片段是scFv。在某些实

施例中,所述抗体或其抗原结合片段的scFv包括SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:97或SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列。

[0120] 另外,当前公开的主题提供了抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与任何上述抗体或其抗原结合片段交叉竞争结合于uPAR。

[0121] 当前公开的主题进一步提供了抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与任何上述抗体或其抗原结合片段结合于uPAR上的同一表位区。

[0122] 当前公开的主题还提供了免疫缀合物,其包括与治疗剂连接的本文公开的抗体或其抗原结合片段。在某些实施例中,所述治疗剂是药物、细胞毒素或放射性同位素。

[0123] 此外,当前公开的主题提供了多特异性分子,其包括与一个或多个功能部分连接的本文公开的抗体或其抗原结合片段。在某些实施例中,所述一个或多个功能部分具有与所述抗体或其抗原结合片段不同的结合特异性。

[0124] 另外,当前公开的主题提供了组合物,所述组合物包括本文公开的抗体或其抗原结合片段、本文公开的免疫缀合物或本文公开的多特异性分子。在某些实施例中,所述组合物是进一步包括药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0125] 另外,当前公开的主题提供了编码本文公开的抗体或其抗原结合片段的核酸、包括此类核酸分子的载体和包括此类载体的宿主细胞。

[0126] 当前公开的主题提供了用于检测细胞、组织或血液样品中的uPAR的方法。在某些实施例中,所述方法包括:使细胞、组织或血液样品与本文公开的抗体或其抗原结合片段接触,其中所述抗体或其抗原结合片段包括可检测标记;以及通过测量与所述细胞、组织或血液样品相关的可检测标记的量来确定与所述细胞、组织、血液样品结合的所标记的抗体或其抗原结合片段的量,其中所结合的抗体或其抗原结合片段的量指示所述细胞、组织或血液样品中的uPAR的量。

[0127] 此外,当前公开的主题提供了治疗或改善受试者的疾病或病症的方法。在某些实施例中,所述方法包括向所述受试者施用本文公开的抗体或其抗原结合片段、其免疫缀合物、多特异性分子或组合物。在某些实施例中,所述疾病或病症表达uPAR。在某些实施例中,所述疾病或病症与uPAR的过表达相关。在某些实施例中,所述疾病或病症选自由以下组成的组:肿瘤、衰老相关病理和与衰老相关的组织衰退。在某些实施例中,所述疾病或病症选自由以下组成的组:肺纤维化、心脏纤维化、肝纤维化、动脉粥样硬化、骨关节炎、糖尿病、慢性肾病、阿尔茨海默氏病和帕金森氏病。

[0128] 在某些实施例中,所述疾病或病症是衰老相关病理。在某些实施例中,所述衰老相关病理选自由以下组成的组:肺纤维化、动脉粥样硬化、阿尔茨海默氏病、糖尿病、骨关节炎、肝纤维化、慢性肾病、心脏纤维化和帕金森氏病。

[0129] 在某些实施例中,所述疾病或病症是肿瘤。在某些实施例中,所述肿瘤选自由以下组成的组:乳腺癌(包含三阴性乳腺癌)、子宫内膜癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、胃癌(stomach cancer)、前列腺癌、胃癌(gastric cancer)、肾癌、胰腺癌、血癌、宫颈癌、头颈癌、肝癌(例如,胆管癌、肝细胞癌和纤维瘤肝细胞癌)、尿路上皮癌、黑色素瘤和脑癌(包含多形性胶质母细胞瘤)。在某些实施例中,所述血癌选自由以下组成的组:急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性髓细胞性白血病(AML)、

骨髓纤维化、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征、红白血病。在某些实施例中,所述肿瘤是癌症。此外,当前公开的主题提供了增加受试者体内响应于肿瘤细胞的免疫激活细胞因子的产生的方法。在某些实施例中,所述方法包括向所述受试者施用本文公开的抗体或其抗原结合片段、其免疫缀合物、其多特异性分子或其组合物。在某些实施例中,所述免疫激活细胞因子选自由以下组成的组:粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、TNF-α、IL-1、IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-21、干扰素调节因子7(IRF7)、CCL1、CCL2、CCL3、CCL5、CCL7、CCL8、CCL13、CCL16、CXCL1、CXCL3、CXCL5、CXCL9、CXCL10和其组合。在某些实施例中,所述受试者是人。

[0130] 此外,当前公开的主题提供了用于治疗或改善受试者的疾病或病症和/或增加受试者体内响应于肿瘤细胞的免疫激活细胞因子的产生的试剂盒,所述试剂盒包括本文公开的抗体或其抗原结合片段、其免疫缀合物、其多特异性分子或组合物。在某些实施例中,所述试剂盒进一步包括用于使用本文公开的抗体或其抗原结合片段、其免疫缀合物、其多特异性分子或其组合物来治疗或改善受试者的疾病或病症和/或增加受试者体内响应于肿瘤细胞的免疫激活细胞因子的产生的书面说明。

具体实施方式

[0131] 当前公开的主题提供了抗uPAR抗体。本说明书和实例描述了本公开的非限制性实施例。

[0132] 为了本公开的清楚起见而非限制性地,详细描述被分成以下子部分:

[0133] 4.1.定义;

[0134] 4.2.uPAR;

[0135] 4.3.抗uPAR抗体;

[0136] 4.4.编码抗体或抗原结合片段的核酸;

[0137] 4.5.药物组合物和治疗方法;

[0138] 4.6.诊断和预后方法;

[0139] 4.7.试剂盒;

[0140] 4.8.示例性实施例。

[0141] 4.1.定义

[0142] 在以下描述中,关于术语的使用将遵循某些惯例。通常,本文使用的术语旨在与本领域技术人员已知的那些术语的含义相一致地解释。

[0143] “抗原结合蛋白”是包括抗原结合区或抗原结合片段的蛋白质或多肽,即,对与其结合的另一个分子具有强亲和力。抗原结合蛋白涵盖抗体、嵌合抗原受体(CAR)和融合蛋白。

[0144] 本领域已知的术语“抗体(antibody/antibodies)”是指免疫系统的抗原结合蛋白。如本文所提及的,术语“抗体”包含具有抗原结合区的完整全长抗体,以及其保留了“抗原结合片段”或“抗原结合区”的任何片段,或其单链,例如单链可变片段(scFv)。天然存在的“抗体”是一种包括通过二硫键互连的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白。每条重链包含重链可变区(本文缩写为V_H)和重链恒定(CH)区。重链恒定区包含三个结构域,CH1、CH2以及CH3。每条轻链包含轻链可变区(本文缩写为V_L)和轻链恒定C_L区。轻链恒定区包含一

个结构域C_L。V_H区和V_L区可以被进一步细分成被称作互补决定区(CDR)的高变区,其间散布着更保守的被称作框架区(FR)的区。每个V_H和V_L由按以下顺序从氨基末端到羧基末端布置的三个CDR和四个FR构成:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包含免疫系统的各种细胞(例如,效应细胞)以及经典补体系统的第一组分(C1 q)。

[0145] 本文所使用的,术语"人抗体"旨在包含具有可变区的抗体,在所述可变区中,构架区和CDR区两者均来源于人种系免疫球蛋白序列。此外,如果抗体含有恒定区,则恒定区也来源于人种系免疫球蛋白序列。当前公开的主题的人抗体可以包含不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。

[0146] 如本文所使用的,术语"单克隆抗体"是指从基本上同质的抗体群体中获得的抗体,即构成所述群体的单个抗体是相同的和/或结合同一表位,除了例如含有天然存在的突变或在单克隆抗体制剂的生产期间产生的可能的变体抗体,此类变体通常以少量存在。与通常包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相比,单克隆抗体制剂的每种单克隆抗体都针对抗原上的单个决定簇。因此,修饰语"单克隆"指示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体中获得的,并且不应被解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,要根据当前公开的主题使用的单克隆抗体可以通过多种技术制备,包含但不限于杂交瘤方法、重组DNA方法、噬菌体展示方法和利用含有人免疫球蛋白基因座的全部或一部分的转基因动物的方法,此类方法和用于制备单克隆抗体的其它示例性方法在本文中进行了描述。

[0147] 如本文所使用的,术语"重组人抗体"包含所有通过重组方式制备、表达、产生或分离的人抗体,如(a)从对人免疫球蛋白基因而言是转基因的或转染色体的动物(例如,小鼠)或由其制备的杂交瘤中分离的抗体(下文进一步描述);(b)从被转化以表达人抗体的宿主细胞中,例如从转染瘤中分离的抗体;(c)从重组的组合人抗体文库中分离的抗体;以及(d)通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接成其它DNA序列的任何其它方式制备、表达、产生或分离的抗体。此类重组人抗体具有可变区,在所述可变区中,构架区和CDR区来源于人种系免疫球蛋白序列。然而,在某些实施例中,此类重组人抗体可以经历体外诱变(或,当使用转基因人Ig序列的动物时,经历体内体细胞诱变),并且因此重组抗体的V_H区和V_L区的氨基酸序列是如下序列:虽然衍生自人种系V_H序列和V_L序列并与之相关,但可能并非天然在体内存在于人抗体种系库中。

[0148] 术语"人源化抗体"旨在指其中来源于如小鼠等另一种哺乳动物物种的种系的CDR序列已经移植到人构架序列上的抗体。可以在人构架序列内进行另外的构架区修饰。

[0149] 术语"嵌合抗体"旨在指其中可变区序列来源于一个物种并且恒定区序列来源于另一种物种的抗体,如其中可变区序列来源于小鼠抗体并且恒定区序列来源于人抗体的抗体。

[0150] 如本文所使用的,"与uPAR特异性结合"的抗体是指以约5×10^{-7}M或更小、约1×10^{-7}M或更小、约5×10^{-8}M或更小、约1×10^{-8}M或更小、约5×10^{-9}M或更小、约1×10^{-9}M或更小、约5×10^{-10}M或更小、约1×10^{-10}M或更小、约5×10^{-11}M或更小或约1×10^{-11}M或更小的解离常数(K_D)与uPAR(例如,人uPAR)结合的抗体。

[0151] "与参考抗体竞争结合于抗原例如uPAR的抗体"或"与参考抗体交叉竞争结合于抗

原的抗体”是指在竞争测定中将参考抗体与抗原(例如,uPAR)的结合阻断50％或更多的抗体,并且相反,参考抗体在竞争测定中将抗体与抗原(例如,uPAR)的结合阻断50％或更多。示例性竞争测定描述于“抗体(Antibodies)”,Harlow和Lane(纽约冷泉港的冷泉港出版社(Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor,NY))中。

[0152] 如本文所使用的,“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类别(例如,IgM或IgG1)。

[0153] 短语“识别抗原的抗体”和“对抗原具有特异性的抗体”在本文中与术语“与抗原(例如,uPAR多肽)特异性结合的抗体”可互换地使用。

[0154] 如本文所使用的,术语抗体的“抗原结合片段”或“抗原结合区”是指与抗原结合并赋予抗体抗原特异性的抗体的区或片段;抗原结合蛋白,例如抗体的片段包含抗体的保留与抗原(例如,uPAR多肽)特异性结合的能力的一个或多个片段。已经证明,抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来执行。涵盖在术语抗体的“抗体片段”内的抗原结合片段的实例包含Fab片段——由V_L、V_H、C_L和CH1结构域组成的单价片段;F(ab)$_2$片段——包括在铰链区处由二硫键连接的两个Fab片段的二价片段;由V_H和CH1结构域组成的Fd片段;由抗体的单臂的V_L和V_H结构域组成的Fv片段;由V_H结构域组成的dAb片段(Ward等人,《自然》1989;341:544-546);以及分离的互补决定区(CDR)。

[0155] 此外,虽然Fv片段的两个结构域V_L和V_H由单独的基因编码,但是这两个结构域可以使用重组方法通过使这两个结构域能够成为单个蛋白链的合成接头来连接,在所述单个蛋白链中,V_L区和V_H区配对以形成单价分子。这些被称为单链Fv(scFv);参见例如,Bird等人,《科学(Science)》(1988);242:423-426;以及Huston等人,《美国国家科学院院刊(Proc Natl Acad Sci)》(1998);85:5879-5883。这些抗体片段使用本领域的技术人员已知的常规技术获得,并且以与完整抗体相同的方式针对实用性对所述片段进行筛选。

[0156] “抗体”或“抗原结合蛋白”是指已经从其天然环境的组分中鉴定和分离和/或回收的抗体或抗原结合蛋白。“合成抗体”或“重组抗体”通常使用本领域技术人员已知的重组技术或使用肽合成技术产生。

[0157] 如本文所使用的,术语“单链可变片段”或“scFv”是免疫球蛋白(例如,小鼠或人)的重链(V_H)和轻链(V_L)的可变区共价连接形成V_H:V_L异二聚体的融合蛋白。重链(V_H)和轻链(V_L)直接连接或者通过编码肽的接头(例如,10个、15个、20个、25个氨基酸)连接,所述接头将V_H的N末端与V_L的C末端连接,或者将V_H的C末端与V_L的N末端连接。接头通常富含甘氨酸用于柔性,以及富含丝氨酸或苏氨酸用于溶解度。接头可以连接胞外抗原结合结构域的重链可变区和轻链可变区。

[0158] 接头的非限制性实例公开于Shen等人,《分析化学(Anal Chem)》(2008);80(6):1910-1917和WO 2014/087010中,所述文献的内容特此通过引用整体并入。在某些实施例中,接头是G4S接头。在某些实施例中,接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列在下文提供:

[0159] GGGGSGGGGSGGGSGGGGS[SEQ ID NO:110]

[0160] 在某些实施例中,接头包括SEQ ID NO:111中所示的氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列在下文提供:

[0161] GGGGSGGGGSGGGGS[SEQ ID NO:111]

[0162] 在某些实施例中,接头包括SEQ ID NO:112中所示的氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列在下文提供:

[0163] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS[SEQ ID NO:112]

[0164] 在某些实施例中,接头包括SEQ ID NO:113中所示的氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列在下文提供:

[0165] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS[SEQ ID NO:113]

[0166] 在某些实施例中,接头包括SEQ ID NO:114中所示的氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列在下文提供:

[0167] GGGGS[SEQ ID NO:114]

[0168] 在某些实施例中,接头包括SEQ ID NO:115中所示的氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列在下文提供:

[0169] GGGGSGGGGS[SEQ ID NO:115]

[0170] 尽管去除了恒定区并引入了接头,scFv蛋白仍保留了原始免疫球蛋白的特异性。单链Fv多肽抗体可以由包括编码V_H和V_L的序列的核酸表达,如由Huston等人(《美国国家科学院院刊》,1988;85:5879-5883)描述的。还参见美国专利第5,091,513号、第5,132,405号和第4,956,778号;以及美国专利公开第20050196754号和第20050196754号。已经描述了具有抑制活性的拮抗scFv(参见例如,Zhao等人,《杂交瘤(Hyrbidoma)》(Larchmt)2008;27(6):455-51;Peter等人,《恶病质、肌肉减少症和肌肉杂志(J Cachexia Sarcopenia Muscle)》2012年8月12日;Shieh等人,《免疫学杂志(J Imunol)》2009;183(4):2277-85;Giomarelli等人,《血栓形成与止血杂志(Thromb Haemost)》2007;97(6):955-63;Fife等人,《临床研究杂志(J Clin Invst)》2006;116(8):2252-61;Brocks等人,《免疫技术(Immunotechnology)》1997;3(3):173-84;Moosmayer等人,《免疫学疗法(Ther Immunol)》1995;2(10:31-40))。已经描述了具有刺激活性的激动性scFv(参见例如,Peter等人,《生物化学杂志(J Bioi Chern)》2003;25278(38):36740-7;Xie等人,《自然生物技术(Nat Biotech)》1997;15(8):768-71;Ledbetter等人,《免疫学关键性综述(Crit Rev Immunol)》1997;17(5-6):427-55;Ho等人,生物化学与生物物理学学报(BioChim Biophys Acta)》2003;1638(3):257-66)。

[0171] 如本文所使用的,“F(ab)”是指抗体结构的与抗原结合但为单价的且不具有Fc部分的片段,例如,被木瓜蛋白酶消化的抗体产生两个F(ab)片段和一个Fc片段(例如,重(H)链恒定区;不与抗原结合的Fc区)。

[0172] 如本文所使用的,“$F(ab')_2$”是指通过胃蛋白酶消化完整IgG抗体产生的抗体片段,其中此片段具有两个抗原结合(ab')(二价)区,其中每个(ab')区包括两条单独的氨基酸链,H链的一部分和轻(L)链通过S-S键连接以与抗原结合,并且其中剩余的H链部分连接在一起。“$F(ab')_2$”片段可以被分成两个单独的Fab'片段。

[0173] 如本文所使用的,术语“载体”是指任何基因原件,如质粒、噬菌体、转座子、粘粒、染色体、病毒、病毒粒子等,当与合适的控制元件相关时所述基因元件能够进行复制并且可以将基因序列转移到细胞中。因此,所述术语包含克隆和表达载体,以及病毒载体和质粒载体。

[0174] “CDR”被定义为抗体的互补决定区氨基酸序列,所述互补决定区氨基酸序列是免

疫球蛋白重链和轻链的高变区。参见例如,Kabat等人,《具有免疫学意义的蛋白质序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)》,第4版美国卫生与公共服务部(U.S.Department of Health and Human Services),国立卫生研究院(National Institutes of Health)(1987),或IMGT编号系统(Lefranc,《免疫学家(The Immunologist)》(1999);7:132-136;Lefranc等人,《发展与比较免疫学(Dev.Comp.Immunol.)》(2003);27:55-77)。如本文所使用的,术语"高变区"或"HVR"是指序列高变("互补决定区"或"CDR")和/或形成结构限定环("高变环")和/或含有抗原接触残基("抗原接触物")的抗体可变结构域的区中的每个区。通常,抗体在可变区包括三个重链和三个轻链CDR或CDR区。CDR为抗体与抗原或表位区的结合提供了大部分接触残基。在某些实施例中,CDR根据IMGT系统来鉴定。在某些实施例中,CDR使用可在http://www.imgt.org/IMGT_vquest/input处访问的IMGT编号系统来鉴定。

[0175] 术语"分离"表示与原始来源或周围环境的分离程度。

[0176] "分离的抗体"是已经从其天然环境的组分中分离的抗体。在某些实施例中,如通过例如电泳(例如,SDS-PAGE、等电聚焦(IEF)、毛细管电泳)或色谱(例如,离子交换或反相HPLC)确定的,将抗体纯化到大于95%或99%的纯度。关于用于评估抗体纯度的方法的综述,参见例如,Flatman等人,《色谱杂志(J.Chromatogr)》(2007);B848:79-87。

[0177] "分离的核酸"是指已经从其天然环境的组分中分离的核酸分子。分离的核酸包含通常含有核酸分子的细胞中所含的核酸分子,但所述核酸分子存在于染色体外或与其天然染色体位置不同的染色体位置处。

[0178] "编码抗体的分离的核酸"(包含提及特定抗体,例如抗KLB抗体)是指编码抗体重链和轻链(或其片段)的一种或多种核酸分子,包含在单个载体单独载体中的此类核酸分子以及存在于宿主细胞中的一个或多个位置处的此类核酸分子。

[0179] 如本文所使用的,术语"载体"是指能够传播与其连接的另一个核酸的核酸分子。所述术语包含作为自我复制核酸结构的载体以及并入到其已被引入到的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够指导与其可操作地连接的核酸的表达。此类载体在本文中被称为"表达载体"。

[0180] "免疫缀合物"是与一种或多种异源分子缀合的抗体,所述一种或多种异源分子包含但不限于细胞毒性剂。

[0181] "有效量"(或"治疗有效量")是足以在治疗后实现有益或期望的临床结果的量。可以以一个或多个剂量将有效量施用于受试者。就治疗而言,有效量是足以缓解、改善、稳定、逆转或减慢疾病进展或以其它方式减少疾病的病理后果的量。有效量通常由医生根据具体情况确定并且在本领域的技术人员的能力范围内。在确定实现有效量的适当剂量时,通常要考虑若干因素。这些因素包含受试者的年龄、性别和体重、所治疗的病状、病状的严重程度以及所施用的细胞的形式和有效浓度。

[0182] 本文中的"个体"或"受试者"是脊椎动物,如人类或非人类动物,例如哺乳动物。哺乳动物包含但不限于人类、灵长类动物、农场动物、运动动物、啮齿动物和宠物。非人类动物受试者的非限制性实例包含啮齿动物,如小鼠、大鼠、仓鼠;豚鼠;兔子;狗;猫;绵羊;猪;山羊;牛;马;以及非人灵长类动物,如猿、猴。

[0183] 如本文所使用的,"治疗(treatment)"(和其语法变化,如"治疗(treat)"或"治疗

(treating)”)是指试图改变正被治疗的个体的自然进程的临床干预,并且可以被执行以用于预防或者在临床病理学进程期间执行。令人期望的治疗效果包含但不限于预防疾病发生或复发、减轻症状、减少疾病的任何直接或间接病理性后果、预防转移、降低疾病进展速率、改善或缓和疾病状态以及缓解或改进预后。在某些实施例中,当前公开的主题的抗体用于延缓疾病的发展或减缓疾病的进展,所述疾病例如肿瘤,例如与uPAR相关的肿瘤。

[0184] 术语“包括(comprise)”、“包括(comprising)”旨在具有美国专利法中赋予其的广义含义并且可以意指“包含(include)”、“包含(including)”等。

[0185] 如本文所使用的,术语“约(about)”或“大约(approximately)”意指在如由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差范围内,这将部分地取决于所述值是如何测量或确定的,例如,测量系统的局限性。例如,“约”可以意指根据本领域的实践在3个或多于3个标准偏差内。可替代地,“约”可以意指给定值的高达20%,优选地高达10%,更优选地高达5%并且还更优选地高达1%的范围。可替代地,特别是对于生物系统或过程,术语可以表示处于一个数量级内,优选地在值的5倍内,并且更优选地在2倍内。

[0186] 如本文所描述,除非另外说明,否则任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应被理解为包含所述范围内的任何整数的值,以及在适当时包含其分数(如,整数的十分之一和百分之一)。

[0187] 当前公开的主题的其它方面在以下公开中描述,并且在当前公开的主题的范围内。

[0188] 4.2.uPAR

[0189] uPAR(尿激酶型纤溶酶原激活物受体),也被称为CD87,是糖基磷脂酰肌醇锚定的蛋白质。uPAR富含半胱氨酸,并且由三个与尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)结合的串联的LU结构域组成。(Kessler等人,《神经化学杂志(J.Neurochem.)》(2017);142:7-18;Llinas等人,《欧洲分子生物学组织杂志(EMBO J.)》(2005);24(9):1655-63;Huai等人,《科学》(2006);311(5761):656-9;Chelsea等人,《人类基因组学(Human Genomics)》(2016);10:10)。uPAR还与其它几种蛋白质,包含玻连蛋白、uPAR相关蛋白(uPARAP)和膜蛋白的整合蛋白家族相互作用。

[0190] uPAR与各种不同类型的癌症中的肿瘤生长或转移相关,所述癌症包含乳腺癌(包含三阴性乳腺癌)、子宫内膜癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、肾癌、胰腺癌、直肠癌、宫颈癌、头颈癌、肝癌、胃癌、泌尿道癌、黑色素瘤、脑癌(包含多形性胶质母细胞瘤)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和急性髓细胞性白血病(AML)。它也在衰老中起作用,如与衰老相关的衰老相关疾病。它还可以调节免疫应答和细胞-基质相互作用,并且促进肿瘤细胞增殖和从休眠中出现。

[0191] uPAR在细胞衰老过程期间被诱导,细胞衰老可以由某些癌症因子引发,并且在一系列年龄相关和组织损伤病理中累积(LIST)。衰老细胞的消除可以改善对疗法的应答,并且改善包含纤维化等在内的组织损伤病理的症状。

[0192] 发现可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)在上述许多病理中上调,在慢性阻塞性肺病、哮喘、肝衰竭、心力衰竭、心血管疾病和类风湿性关节炎中也上调。(Desmedt等人,《临床实验室科学重要评论(Crit.Rev.Clin.Lab.Sci.)》(2017);54(2):117-133)。发现uPAR在衰老细胞上高度表达。(Wagner等人,《自然》(2020);583(7814):37-38,Amor等人,

《自然》(2020年7月);583(7814):127-132)。因此,uPAR(例如,suPAR)可以用作疾病阶段生物标志物。

[0193] 许多致癌信号传导通路和肿瘤微环境条件如缺氧可以激活转录因子,进而调节uPAR。uPAR可以通过糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚与质膜外层缔合来调节蛋白水解,但它也可以从细胞表面分泌或脱落。(Harvey等人,《自然综述:分子细胞生物学(Nat.Rev.Mol.Cell Biol)》(2010);11,23-36)。uPAR表达与子宫内膜癌的侵袭能力直接相关。(Foca等人,《妇科肿瘤学(Gynecol.Oncol.)》(2000);79(2):244-50)。uPAR与若干血液系统恶性病,特别是急性白血病和多发性骨髓瘤有关。(Hata等人,《血液(Blood)》(1993);81:3357-3364;MC Bene等人,《白血病(Leukemia)》(2004);18,394-400)。据报告,uPAR与乳腺癌患者的不良预后相关。(Bo等人,《肿瘤学报告(Oncol.Rep.)》(2005);14(1):105-12;Foekens等人,《癌症研究(Cancer Res.)》(2000);60(3):636-43)。

[0194] 在某些实施例中,uPAR是人uPAR,其包括具有UniProt参考号Q03405-1(SEQ ID NO:116)的氨基酸序列或其片段或由其组成。SEQ ID NO:116在下文提供。在某些实施例中,uPAR包括三个结构域:结构域1(结构域UPAR/Ly6 1)、结构域2(结构域UPAR/Ly6 2)和结构域3(结构域UPAR/Ly6 3)。在某些实施例中,结构域1包括SEQ ID NO:116的氨基酸23至114或由其组成。在某些实施例中,结构域2包括SEQ ID NO:116的氨基酸115至213或由其组成。在某些实施例中,结构域3包括SEQ ID NO:116的氨基酸214至305或由其组成。

[0195]
```
MGHPPLLPLL LLLHTCVPAS WGLRCMQCKT NGDCRVEECA LGQDLCRTTI VRLWEEGEEL
ELVEKSCTHS EKTNRTLSYR TGLKITSLTE VVCGLDLCNQ GNSGRAVTYS RSRYLECISC
GSSDMSCERG RHQSLQCRSP EEQCLDVVTH WIQEGEEGRP KDDRHLRGCG YLPGCPGSNG
```

[0196]
```
FHNNDTFHFL KCCNTTKCNE GPILELENLP QNGRQCYSCK GNSTHGCSSE ETFLIDCRGP
MNQCLVATGT HEPKNQSYMV RGCATASMCQ HAHLGDAFSM NHIDVSCCTK SGCNHPDLDV
QYRSGAAPQP GPAHLSLTIT LLMTARLWGG TLLWT [SEQ ID NO: 116]
```

[0197] 在某些实施例中,所述uPAR包括与SEQ ID NO:116中所示的氨基酸序列或其片段至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、或至少约99%、至少约100%相同的氨基酸序列或由其组成。

[0198] 在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段与人uPAR的一部分结合。在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段与结构域1、结构域2和结构域3中的至少一个结合。在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段与结构域2结合。在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段与结构域3结合。在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段与结构域2和结构域3两者结合。在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段与SEQ ID NO:116的氨基酸115至303结合。在某些实施例中,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段与SEQ ID NO:116的氨基酸115至305结合。

[0199] 4.3.抗uPAR抗体

[0200] 当前公开的主题的抗体的特征在于抗体的特定功能特征或性质。例如,抗体与uPAR特异性结合(例如,与人uPAR结合)。

[0201] 在某些实施例中,当前公开的抗体或抗原结合片段以结合亲和力,例如以1×10^{-6}M或更小,例如约1×10^{-7}M或更小、约1×10^{-8}M或更小、约1×10^{-9}M或更小、约1×10^{-10}M或更小或约1×10^{-11}M或更小的解离常数(K_D)与uPAR(例如,人uPAR)结合。

[0202] 当前公开的抗体或抗原结合片段的重链和轻链可以是全长的(例如,抗体可以包

含至少一条(例如,一条或两条)完整重链和至少一条(例如,一条或两条)完整轻链)或可以包含抗原结合片段(Fab、F(ab')$_2$、Fv或单链Fv片段("scFv"))。在某些实施例中,抗体重链恒定区选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE,特别地选自例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。在某些实施例中,免疫球蛋白同种型是IgG1(例如,人IgG1)。在某些实施例中,抗体轻链恒定区选自例如κ或λ,特别地κ。

[0203] 4.3.1.单链可变片段(scFv)

[0204] 在某些实施例中,当前公开的主题包含抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段具有与一个或多个恒定结构域融合的scFv序列,以与人免疫球蛋白的Fc区形成抗体,从而产生二价蛋白,增加抗体的整体亲合力和稳定性。另外,Fc部分允许其它分子,包含但不限于荧光染料、细胞毒素、放射性同位素等与抗体直接缀合,例如用于抗原定量研究,固定抗体用于亲和力测量,用于治疗剂的靶向递送,使用免疫效应细胞测试Fc介导的细胞毒性和许多其它应用。

[0205] 此处呈现的结果突出了当前公开的抗体或抗原结合片段在靶向uPAR多肽(例如,人uPAR)中的特异性、敏感性和实用性。

[0206] 当前公开的分子基于使用噬菌体展示对单链可变片段(scFv)的鉴定和选择,所述scFv的氨基酸序列赋予分子对所关注的uPAR多肽的特异性,并且形成本公开的所有抗原结合蛋白的基础。因此,scFv可以用于设计不同的"抗体"分子阵列,包含例如全长抗体、其片段如Fab和F(ab')$_2$、微型抗体、融合蛋白(包含scFv-Fc融合体)、多价抗体,即对相同抗原或不同抗原具有超过一种特异性的抗体,例如多特异性抗体、三功能抗体等(参见Cuesta等人,多价抗体:当设计超越进化(Multivalent antibodies:when design surpasses evolution).《生物技术趋势(Trends in Biotechnology)》28:355-362 2010)。

[0207] 在某些实施例中,抗原结合蛋白是全长抗体,当前公开的主题的抗体的重链和轻链可以是全长的(例如,抗体可以包含至少一条或两条完整的重链和至少一条,优选地两条完整的轻链),或者可以包含抗原结合片段(Fab、F(ab')$_2$、Fv或scFv)。在某些实施例中,抗体重链恒定区选自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE等。在某些实施例中,免疫球蛋白同种型选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。在某些实施例中,免疫球蛋白同种型是IgG1(例如,人IgG1)。抗体同种型的选择可以取决于抗体被设计成引发的免疫效应子功能。

[0208] 在构建重组免疫球蛋白时,各种免疫球蛋白同种型的恒定区的适当氨基酸序列和用于产生多种抗体的方法是本领域技术人员已知的。

[0209] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表1的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,scFv被指定为"3-C3-A"。

[0210] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:1-3提供于表1中。

[0211] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:4中所示的氨基

酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:4-6提供于表1中。

[0212] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0213] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0214] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0215] 在某些实施例中,可变区一个接一个地连接,使得重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:9的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:10中示出。SEQ ID NO:9和10提供于下表1中。

[0216] 表1

[0217]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFSDDY [SEQ ID NO: 1]	ISGSGGST [SEQ ID NO: 2]	ATGVPYCSTTRCPPYYYTMDV [SEQ ID NO: 3]
V_L	QSVDSTA [SEQ ID NO: 4]	AAS [SEQ ID NO: 5]	QQDGEYPLT [SEQ ID NO: 6]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATGVPYCSTTRCPPYYYTMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 7]		
全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVDSTALAWYQQKPGQAPRLLIYAASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDGEYPLTFGQGTKVEIK [SEQ ID		

[0218]

	NO: 8]
V_L-V_H scFv	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVDSTALAWYQQKPGQAPRLLIYAASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDGEYPLTFGQGTKVEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDDYMSWVRQAPGKGLEW VSVISGSGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATGVPYCST TRCPPYYYTMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 9]
V_L-V_H scFv 的 DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAACGTGCCA CCCTCTCCTGCCGTGCCAGTCAGAGTGTTGACAGCACCGCCTTAGCCTGGTATCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCCGACTCCTCATCTATGCCGCATCTAGCCGTGCCACTGGT ATCCCAGACCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGACGGCGAGTATCCTCT GACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTTAGCGACGACTATATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGTCAGTGATTAGCGGTAGCGGTGGTAGCACAGACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGACAGGGGTCCCATATTGTAGTACT ACCAGGTGCCCCCCATACTACTACACTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCA CTGTCTCNTCA [SEQ ID NO: 10]

[0219] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的V_L,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:15和16提供于下表2中。在某些实施例中,scFv被指定为“3-D8-A”。

[0220] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表2的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的V_H,如表2所示。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的V_L。

[0221] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:2、11和12提供于表2中。

[0222] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:5、13和14提供于表2中。

[0223] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列或保守修饰的CDR3。

[0224] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:12中所

示的氨基酸序列的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0225] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0226] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:17的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:18中示出。SEQ ID NO:17和18提供于下表2中。

[0227] 表2

[0228]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFSSDG [SEQ ID NO: 11]	ISGSGGST [SEQ ID NO: 2]	ARETVWDPLSLGAFDI [SEQ ID NO:12]
V_L	QSVQASS [SEQ ID NO: 13]	AAS [SEQ ID NO: 5]	QQYGSSPIT [SEQ ID NO: 14]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDGMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGST NYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETVWDPLSLGAFDIWGQG TMVTVSS [SEQ ID NO: 15]		
全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVQASSLAWYQQKPGQAPRLLIYAASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 16]		
V_L-V_H scFv	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVQASSLAWYQQKPGQAPRLLIYAASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTKVEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDGMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETVWDPL SLGAFDIWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 17]		

[0229]

V_L-V_H scFv 的 DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAACGTGCCA CCCTCTCCTGCCGTGCCAGTCAGAGTGTTCAGGCCAGCAGCTTAGCCTGGTATCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCCGACTCCTCATCTATGCCGCATCTAGCCGTGCCACTGGT ATCCCAGACCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGCAGCAGCCCTAT CACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTTAGCAGCGACGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGTCAGCCATTAGCGGTAGCGGTGGTAGCACAAATTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGACGGTGTGGGATCCCCTA TCCCTGGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA [SEQ ID NO: 18]

[0230] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的V_H,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:23和24提供于下表3中。在某些实施例中,抗uPAR scFv被指定为“3-G1-A”。

[0231] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表3的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的V_L。

[0232] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的V_L。

[0233] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:2、19和20提供于表3中。

[0234] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:5、21和22提供于表3中。

[0235] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0236] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0237] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0238] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括SEQ ID NO:25中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:25的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:26中示出。SEQ ID NO:25和26提供于下表3中。

[0239] 表3

[0240]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFTDYY [SEQ ID NO: 19]	ISGSGGST [SEQ ID NO: 2]	ARDWGGSIPLDI [SEQ ID NO: 20]
V_L	QSVSHSY [SEQ ID NO: 21]	AAS [SEQ ID NO:5]	QQYSYSPFT [SEQ ID NO: 22]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYYMSWVRQAPGKGLEWVSDISGSGGST YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGGSIPLDIWGQGTMVT VSS [SEQ ID NO: 23]		
全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSHSYLAWYQQKPGQAPRLLIYAASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSYSPFTFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 24]		
V_L-V_H scFv	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSHSYLAWYQQKPGQAPRLLIYAASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSYSPFTFGQGTKVEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYYMSWVRQAPGKGLEW VSDISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGGSIP LDIWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 25]		
V_L-V_H scFv 的 DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAACGTGCCA CCCTCTCCTGCCGTGCCAGTCAGAGTGTTAGCCACAGCTATTTAGCCTGGTATCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCCGACTCCTCATCTATGCCGCATCTAGCCGTGCCACTGGT ATCCCAGACCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATAGCTATAGCCCTTT TACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGT		

[0241]

	GGTTCTGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCC TGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTACCGACTATTATATGAGCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCAGACATTAGCGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCA AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTGCGAGGGATTGGGGGGGTTCCATCCCCCTAGATATCTGGGGCCAAGGGACAATG GTCACCGTCTCTTCA [SEQ ID NO: 26]

[0242] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的V_L,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:31和32提供于下表4中。在某些实施例中,抗uPAR scFv被指定为“3-H4-A”。

[0243] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表4的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的V_L。SEQ ID NO:31和32提供于表4中。

[0244] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:19、27和28提供于表4中。

[0245] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:5、29和30提供于表4中。

[0246] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0247] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0248] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0249] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,scFv包括SEQ ID NO:33中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:33的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:34中示出。SEQ ID NO:33和34提供于下表4中。

[0250] 表4

[0251]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFTDYY [SEQ ID NO: 19]	ISGRGGQT [SEQ ID NO: 27]	ARDSYLTIWSGEGFDY [SEQ ID NO: 28]
V_L	QSVDRSY [SEQ ID NO: 29]	AAS [SEQ ID NO: 5]	QQDSYSPIT [SEQ ID NO: 30]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYYMSWVRQAPGKGLEWVSRISGRGGQT DYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSYLTIWSGEGFDYWGQG TLVTVSS [SEQ ID NO: 31]		
全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVDRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDSYSPITFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 32]		
V_L-V_H scFv	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVDRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDSYSPITFGQGTKVEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYYMSWVRQAPGKGLEW VSRISGRGGQTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSYLTIW SGEGFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 33]		
V_L-V_H scFv 的 DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAACGTGCCA CCCTCTCCTGCCGTGCCAGTCAGAGTGTTGACCGCAGCTATTTAGCCTGGTATCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCCGACTCCTCATCTATGGCGCATCTAGCCGTGCCACTGGT ATCCCAGACCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGACAGCTATAGCCCTAT CACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTTACCGACTATTATATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGTCACGCATTAGCGGTCGCGGTGGTCAGACAGACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATTCTTACCTCACAATATGG		

[0252]

	TCCGGGGAGGGGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO: 34]

[0253] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的V_L,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:41和42提供于表5中。在某些实施例中,抗uPAR scFv被指定为“4-F5-A”。

[0254] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表5的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的V_L。

[0255] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:35-37提供于表5中。

[0256] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:38-40提供于表5中。

[0257] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0258] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的CDR2、包含SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列的CDR3;以及包含SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0259] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0260] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:43的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:44中示出。SEQ ID NO:43和44提供于下表5中。

[0261] 表5

[0262]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFTSYA [SEQ ID NO: 35]	ISGSGYGGST [SEQ ID NO: 36]	VKDKSHTRVEADAFDI [SEQ ID NO: 37]
V_L	QSVLSSNNNENN [SEQ ID NO: 38]	DAS [SEQ ID NO: 39]	QQGTSSPIT [SEQ ID NO: 40]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLEWVSRISGSGYGG STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKDKSHTRVEADAFDIWG QGTMVTVSS [SEQ ID NO: 41]		
全 V_L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSNNNENNLAWYQQKPGQPPKLLIYDAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGTSSPITFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 42]		
V_L-V_H scFv	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSNNNENNLAWYQQKPGQPPKLLIYDAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGTSSPITFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPG KGLEWVSRISGSGYGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVK DKSHTRVEADAFDIWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 43]		
V_L-V_H scFv 的 DNA	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGCGTGCCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAGTAGCAATAACAATGAGAACAATTT AGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACGACGCATCT ACCCGGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAAGG CACCAGCAGCCCTATCACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGT GGTTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGC TGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTCACCTTTACCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTGTCACGCATTAGCGGTAGCGGTTATGGTGGTAGCACATATT ACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGTAAAA GATAAGTCGCATACTCGGGTTGAGGCGGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAA TGGTCACCGTCTCTTCA [SEQ ID NO: 44]		

[0263] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:50中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的V_L,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:50和51提供于下表6中。在某些实施例中,抗uPAR scFv被指定为“4-F12-A”。

[0264] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表6的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:50中所示的氨基酸序列的V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:50中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:51所示的氨基酸序列的V_L。

[0265] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:45-47提供于表6中。

[0266] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:5、48和49提供于表6中。

[0267] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0268] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0269] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:50中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0270] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括SEQ ID NO:52中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:52的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:53中示出。SEQ ID NO:52和53提供于下表6中。

[0271] 表6

[0272]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFSSYG [SEQ ID NO: 45]	ISGYGSST [SEQ ID NO: 46]	AKDRYSLSYYYGMDV [SEQ ID NO: 47]
V_L	QSVLSSSNNYNR [SEQ ID NO: 48]	AAS [SEQ ID NO: 5]	QQYDSRPIT [SEQ ID NO: 49]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSDISGYGSST YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRYSLSYYYGMDVWGQGT TVTVSS [SEQ ID NO: 50]		
全 V_L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSSNNYNRLAWYQQKPGQPPKLLIYAAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYDSRPITFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 51]		
V_L-V_H scFv	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSSNNYNRLAWYQQKPGQPPKLLIYAAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYDSRPITFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPG KGLEWVSDISGYGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDR YSLSYYYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 52]		
V_L-V_H scFv 的 DNA	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGCGTGCCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAGCAGCAGCAACAATTATAACCGCTT AGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACGCCGCATCT ACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATA TGACAGCCGCCCTATCACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGT GGTTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGC TGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTGTCAGACATTAGCGGTTATGGTAGCAGCACATATTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCT GCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAAAGACCGG TATAGCCTTTCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG TCTCCTCA [SEQ ID NO: 53]		

[0273] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列的V_L,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:59和60提供于下表7中。在某些实施例中,抗uPAR scFv被指定为“4-A5-B”。

[0274] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表7的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列的V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的V_L。

[0275] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:54-56提供于表7中。

[0276] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:5、57和58提供于表7中。

[0277] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2、包含SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0278] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的CDR2、包含SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0279] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0280] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括SEQ ID NO:61中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:61的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:62中示出。SEQ ID NO:61和62提供于下表7中。

[0281] 表7

[0282]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFTSSA [SEQ ID NO: 54]	IYGGGGST [SEQ ID NO: 55]	ARAVWTSNGYYFDT [SEQ ID NO: 56]
V_L	QSVLYSSNNKNN [SEQ ID NO: 57]	AAS [SEQ ID NO: 5]	QQGYSEPIT [SEQ ID NO: 58]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSSAMSWVRQAPGKGLEWVSDIYGGGGST SYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAVWTSNGYYFDTWGQGTL VTVSS [SEQ ID NO: 59]		
全 V_L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNNLAWYQQKPGQPPKLLIYAAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGYSEPITFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 60]		
V_L-V_H scFv	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNNLAWYQQKPGQPPKLLIYAAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGYSEPITFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSSAMSWVRQAPG KGLEWVSDIYGGGGSTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAV WTSNGYYFDTWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 61]		
V_L-V_H scFv 的 DNA	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGCGTGCCA CCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATATAGCAGCAACAATAAAAACAATTT AGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACGCCGCATCT ACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAAGG CTATAGCGAACCTATCACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGT GGTTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGC TGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTCACCTTTACCAGCAGCGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTGTCAGACATTTATGGTGGCGGTGGTAGCACAAGCTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCT GCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGCCGTC TGGACGAGTAATGGTTATTACTTCGACACCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCA [SEQ ID NO: 62]		

[0283] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列的V_L,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:69和70提供于下表8中。在某些实施例中,抗uPAR scFv被指定为“05G9”。

[0284] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表8的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列的V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:70所示的氨基酸序列的V_L。

[0285] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:63-65提供于表8中。

[0286] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:66-68提供于表8中。

[0287] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:63中所示的氨

基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0288] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0289] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0290] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:71的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:72中示出。SEQ ID NO:71和72提供于下表8中。

[0291] 表8

[0292]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFSDYA [SEQ ID NO: 63]	IQGGGGYT [SEQ ID NO: 64]	AKDQLEHYDFWSGYLNYYYY GMDV [SEQ ID NO: 65]
V_L	QSVSSSY [SEQ ID	GAS [SEQ ID NO: 67]	QQYSRSPLT [SEQ ID NO:

	NO: 66]		68]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKGLEWVSEIQGGGGYT NYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQLEHYDFWSGYLNYYYY GMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 69]		
全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSRSPLTFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 70]		
V_L-V_H scFv	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSRSPLTFGQGTKVEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKGLEW VSEIQGGGGYTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQLEHYD FWSGYLNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 71]		
[0293] V_L-V_H scFv 的 DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAACGTGCCA CCCTCTCCTGCCGTGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTATTTAGCCTGGTATCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCCGACTCCTCATCTATGGCGCATCTAGCCGTGCCACTGGT ATCCCAGACCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATAGCCGCAGCCCTCT GACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTTAGCGACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGTCAGAGATTCAGGGTGGCGGTGGTTATACAAATTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGATCAATTAGAGCATTACGAT TTTTGGAGTGGTTACCTGAACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO: 72]		

[0294] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:79中所示的氨基酸序列的V_L,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:78和79提供于下表9中。在某些实施例中,抗uPAR scFv被指定为“05A6”。

[0295] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表9的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列的V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:79中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:79所示的氨基酸序列的V_L。

[0296] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:73-75提供于表9中。

[0297] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:76、67和77提供于表9中。

[0298] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的

氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0299] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0300] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:79中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0301] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括SEQ ID NO:80中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:80的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:81中示出。SEQ ID NO:80和81提供于下表9中。

[0302] 表9

[0303]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFSSYA [SEQ ID NO: 73]	ISGSGGDT [SEQ ID NO: 74]	ANRDTRLYYDFWSGYWNAPH AFDI [SEQ ID NO: 75]
V_L	QSVSSTS [SEQ ID NO: 76]	GAS [SEQ ID NO: 67]	QQYSEYPLT [SEQ ID NO: 77]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSEISGSGGDT KYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCANRDTRLYYDFWSGYWNAPH AFDIWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 78]		
全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSEYPLTFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 79]		

[0304]

V_L-V_H scFv	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSEYPLTFGQGTKVEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSEISGSGGDTKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCANRDTRLYY DFWSGYWNAPHAFDIWGQGTMVTVSS [SEQ ID NO: 80]
V_L-V_H scFv 的 DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAACGTGCCA CCCTCTCCTGCCGTGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCACCAGCTTAGCCTGGTATCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCCGACTCCTCATCTATGGCGCATCTAGCCGTGCCACTGGT ATCCCAGACCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATAGCGAGTATCCTCT GACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGTCAGAGATTAGCGGTAGCGGTGGTGACACAAAATACGCAGACTCCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAACCGCGACACGCGCCTTTATTAC GATTTTTGGAGTGGTTATTGGAATGCCCCCCATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGA CAATGGTCACCGTCTCTTCAG [SEQ ID NO: 81]

[0305] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的V_H

和包含SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列的V_L,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:86和87提供于下表10中。在某些实施例中,抗uPAR scFv被指定为"05B2"。

[0306] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表10的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:87所示的氨基酸序列的V_L。

[0307] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:45、82和83提供于表10中。

[0308] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:84、67和85提供于表10中。

[0309] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2、包含SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0310] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的CDR2、包含SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0311] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0312] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括SEQ ID NO:88中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:88的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:89中示出。SEQ ID NO:88和89提供于下表10中。

[0313] 表10

[0314]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFSSYG [SEQ ID NO: 45]	ISGSGGQT [SEQ ID NO: 82]	ARDRTMGSYYYYGMDV [SEQ ID NO: 83]
V_L	QSVSSNS [SEQ ID NO: 84]	GAS [SEQ ID NO: 67]	QQYEQSPIT [SEQ ID NO: 85]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGQT NYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRTMGSYYYYGMDVWGQG TTVTVSS [SEQ ID NO: 86]		
全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYEQSPITFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 87]		
V_L-V_H scFv	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYEQSPITFGQGTKVEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGQTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRTMGSY		

[0315]

	YYYGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 88]
V_L-V_H scFv 的 DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAACGTGCCA CCCTCTCCTGCCGTGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAATAGCTTAGCCTGGTATCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCCGACTCCTCATCTATGGCGCATCTAGCCGTGCCACTGGT ATCCCAGACCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGAGCAGAGCCCTAT CACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTTAGCAGCTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGTCAGCCATTAGCGGTAGCGGTGGTCAGACAAATTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAGAACTATGGGGAGCTAC TACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO: 89]

[0316] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列的V_L,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:95和96提供于下表11中。在某些实施例中,抗uPAR scFv被指定为“05F5”。

[0317] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表11的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列的V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列的V_L。

[0318] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:90-92提供于表11中。

[0319] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:93、67和94提供于表11中。

[0320] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0321] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列的CDR3;V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0322] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0323] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括SEQ ID NO:97中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:97的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:98中示出。SEQ ID NO:97和98提供于下表11中。

[0324] 表11

[0325]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFSDYY [SEQ ID NO: 90]	ISGSGSYT [SEQ ID NO: 91]	AQGWAFES [SEQ ID NO: 92]
V_L	QSVSSSY [SEQ ID NO: 93]	GAS [SEQ ID NO: 67]	QQYSRSPLT [SEQ ID NO: 94]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVSDISGSGSYT RYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAQGWAFESWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 95]		
全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSRSPLTFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 96]		
V_L-V_H scFv	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSRSPLTFGQGTKVEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEW VSDISGSGSYTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAQGWAFESW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO: 97]		
V_L-V_H scFv 的 DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAACGTGCCA CCCTCTCCTGCCGTGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTATTTAGCCTGGTATCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCCGACTCCTCATCTATGGCGCATCTAGCCGTGCCACTGGT ATCCCAGACCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA		

[0326]

	GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATAGCCGCAGCCCTCT GACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTTAGCGACTATTATATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGTCAGACATTAGCGGTAGCGGTAGCTATACACGCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCACAAGGCTGGGCTTTTGAGTCCTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG [SEQ ID NO: 98]

[0327] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列的V_L,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。SEQ ID NO:101和102提供于下表12中。在某些实施例中,抗uPAR scFv被指定为“05G5”。

[0328] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表12的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列的V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:102所示的氨基酸序列的V_L。

[0329] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:45、46和99提供于表12中。

[0330] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:66、67和100提供于表12中。

[0331] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0332] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列的CDR3;以及V_L,所述V_L包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0333] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列的V_H和包含SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列的V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。在某些实施例中,所述接头包括SEQ ID NO:110中所示的氨基酸序列。

[0334] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列。编码SEQ ID NO:103的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:104中示出。SEQ ID NO:103和104提供于下表12中。

[0335] 表12

[0336]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFSSYG [SEQ ID NO: 45]	ISGYGSST [SEQ ID NO: 46]	AKDIFSYLAEGMDV [SEQ ID NO: 99]
V_L	QSVSSSY [SEQ ID NO: 66]	GAS [SEQ ID NO: 67]	QQYYEYPYT [SEQ ID NO: 100]
全 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSRISGYGSST NYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIFSYLAEGMDVWGQGTT VTVSS [SEQ ID NO: 101]		
全 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYEYPYTFGQGTKVEIK [SEQ ID NO: 102]		
V_L-V_H scFv	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYEYPYTFGQGTKVEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEW VSRISGYGSSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIFSYLA EGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO: 103]		
V_L-V_H scFv 的 DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAACGTGCCA CCCTCTCCTGCCGTGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTATTTAGCCTGGTATCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCCGACTCCTCATCTATGGCGCATCTAGCCGTGCCACTGGT ATCCCAGACCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATTATGAGTATCCTTA TACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTTAGCAGCTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG		

[0337]

	GTGTCACGCATTAGCGGTTATGGTAGCAGCACAAATTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAAAGATATCTTCTCTTATTTGGCG GAGGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO: 104]

[0338] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列的V_H以及V_L,任选地在重链可变区与轻链可变区之间具有接头序列,例如接头肽。SEQ ID NO:108提供于下表13中。在某些实施例中,抗uPAR scFv被指定为“07B3”。

[0339] 在某些实施例中,抗uPAR scFv是scFv-Fc融合蛋白或具有选自表13的V_H区和V_L区或CDR的全长人IgG。在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列的V_H。

[0340] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:105中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2以及包含SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。SEQ ID NO:105-107提供于表13中。

[0341] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:105中所示的氨

基酸序列或其保守修饰的CDR1、包含SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR2、包含SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列或其保守修饰的CDR3。

[0342] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括V_H,所述V_H包括包含SEQ ID NO:105中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列的CDR2以及包含SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0343] 在某些实施例中,抗uPAR scFv包括包含SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列的V_H以及V_L。在某些实施例中,V_H和V_L通过接头连接。编码SEQ ID NO:108的氨基酸序列的示例性核苷酸序列在SEQ ID NO:109中示出。

[0344] 在某些实施例中,重链可变区(V_H)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_H-V_L。在某些实施例中,轻链可变区(V_L)定位于N末端处。在某些实施例中,可变区定位于从N末端到C末端:V_L-V_H。

[0345] 表13

[0346]

CDR	1	2	3
V_H	QASYLAWY [SEQ ID NO: 105]	ISGSGDYT [SEQ ID NO: 106]	ARETRQWLGLYYYYGMDV [SEQ ID NO: 107]
全 V_H	TQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVQASYLAWYQQKPGQAPGKGLEWVSAISGSGDYT DYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETRQWLGLYYYYGMDVWG		

[0347]

	QGTTVTVSS [SEQ ID NO: 108]
V_H的DNA	ACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAACGTGCCACCCTCTCCTGCC GTGCCAGTCAGAGTGTTCAGGCCAGCTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCAGCTATTAGTGGTAGCGGTGACTATACA GACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGAGACGCGGCAGTGGCTGGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGC CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO: 109]

[0348] 4.3.2.单克隆抗体

[0349] 当前公开的主题提供了与uPAR(例如,人uPAR)特异性结合的抗体(例如,人抗体,例如人单克隆抗体)。抗uPAR抗体3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3的V_H氨基酸序列分别在SEQ ID NO:7、15、23、31、41、50、59、69、78、86、95、101和108中示出。3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、、05G9、05A6、05B2、05F5和05G5的V_L氨基酸序列分别在SEQ ID NO:8、16、24、32、42、51、60、70、79、87、96和102中示出。

[0350] 鉴于3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3抗体中的每一种都可以与uPAR结合,V_H序列和V序列可以“混合和匹配”以产生其它抗uPAR结合分子。此类“混合和匹配”抗体的uPAR结合可以使用本领域已知的结合测定,包含例如ELISA、蛋白质印迹、RIA、Biacore分析来测试。优选地,当V_H链和V_L链混合和匹配时,来自特定V_H/V_L配对的V_H序列被结构上类似的V_H序列替代。同样,来自特定V_H/V_L配对的V_L序列被结构上类似的V_L序列替代。

[0351] 在某些实施例中,当前公开的主题提供了一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)重链可变区(V_H),所述重链可变区包括选自SEQ ID NO:7、15、23、31、41、50、59、69、78、86、95、101和108的氨基酸序列;以及(b)轻链可变区(V_L),所述轻链可变区包括选自SEQ ID NO:8、16、24、32、42、51、60、70、79、87、96和102的氨基酸序列;其

中所述抗体或抗原结合片段与uPAR,例如人uPAR特异性结合。在某些实施例中,V_H和V_L选自由以下组成的组:

[0352] (a)包括SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0353] (b)包括SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0354] (c)包括SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0355] (d)包括SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0356] (e)包括SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0357] (f)包括SEQ ID NO:50中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0358] (g)包括SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0359] (h)包括SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0360] (i)包括SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:79中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0361] (j)包括SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列的轻链可变区;

[0362] (k)包括SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列的轻链可变区;以及

[0363] (l)包括SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列的重链可变区和包括SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列的轻链可变区。

[0364] 在某些实施例中,当前公开的主题提供了抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3的重链和轻链CDR1、CDR2和CDR3。

[0365] 3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3的V_H CDR1的氨基酸序列分别在SEQ ID NO:1、11、19、19、35、45、54、63、73、45、90、45和105中示出。3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3抗体的V_H CDR2的氨基酸序列分别在SEQ ID NO:2、2、2、27、36、46、55、64、74、82、91、46和106中示出。3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3的V_H CDR3的氨基酸序列分别在SEQ ID NO:3、12、20、28、37、47、56、65、75、83、92、99和107中示出。

[0366] 3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5和05G5的V_L CDR1的氨基酸序列分别在SEQ ID NO:4、13、21、29、38、48、57、66、76、84、93和66中示出。3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、

05F5和05G5的V_L CDR2的氨基酸序列分别在SEQ ID NO:5、5、5、5、39、5、5、67、67、67、67和67中示出。3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5和05G5的V_L CDR3的氨基酸序列分别在SEQ ID NO:6、14、22、30、40、49、58、68、77、85、94和100中示出。CDR区使用IMGT系统来描述。在某些实施例中,CDR区使用可在http://www.imgt.org/IMGT_vquest/input处访问的IMGT编号系统来描绘。

[0367] 鉴于这些抗体或其抗原结合片段中的每个抗体或其抗原结合片段可以与uPAR结合并且抗原结合特异性主要由CDR1、CDR2和CDR3区提供,V_H CDR1、CDR2和CDR3序列以及V_L CDR1、CDR2和CDR3序列可以"混合和匹配"(即,来自不同抗体的CDR可以混合和匹配,尽管每个抗体必须含有V_H CDR1、CDR2和CDR3以及V_L CDR1、CDR2和CDR3)以产生其它抗uPAR结合分子。此类"混合和匹配"的抗体的uPAR结合可以使用上文描述的结合测定来测试。当V_H CDR序列被混合和匹配时,来自特定V_H序列的CDR1序列、CDR2序列和/或CDR3序列被结构上类似的CDR序列替代。同样,当V_L CDR序列被混合和匹配时,来自特定V_L序列的CDR1序列、CDR2序列和/或CDR3序列被结构上类似的CDR序列优选地替代。普通技术人员将容易清楚的是,新颖V_H和V_L序列可以通过用来自本文公开的抗体或其抗原结合片段3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3的CDR序列的结构上类似的序列取代一个或多个V_H和/或V_L CDR区序列来产生。

[0368] 在某些实施例中,当前公开的主题提供了一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0369] (a)重链可变区CDR1,所述重链可变区CDR1包括选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:90或SEQ ID NO:105的氨基酸序列;

[0370] (b)重链可变区CDR2,所述重链可变区CDR2包括选自SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:91或SEQ ID NO:106的氨基酸序列;

[0371] (c)重链可变区CDR3,所述重链可变区CDR3包括选自SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:99或SEQ ID NO:107的氨基酸序列;

[0372] (d)轻链可变区CDR1,所述轻链可变区CDR1包括选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:84或SEQ ID NO:93的氨基酸序列;

[0373] (e)轻链可变区CDR2,所述轻链可变区CDR2包括选自SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:39或SEQ ID NO:67的氨基酸序列;以及

[0374] (f)轻链可变区CDR3,所述轻链可变区CDR3包括选自SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:94或SEQ ID NO:100的氨基酸序列。

[0375] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0376] (a)包括SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1;

[0377] (b)包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2;

[0378] (c)包括SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3;

[0379] (d)包括SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1;

[0380] (e)包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0381] (f)包括SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。

[0382] 在某些实施例中,所述抗体或抗原结合片段包括:

[0383] (a)包括SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1;

[0384] (b)包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2;

[0385] (c)包括SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3;

[0386] (d)包括SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1;

[0387] (e)包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0388] (f)包括SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。

[0389] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0390] (a)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1;

[0391] (b)包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2;

[0392] (c)包括SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3;

[0393] (d)包括SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1;

[0394] (e)包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0395] (f)包括SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0396] (a)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1;

[0397] (b)包括SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2;

[0398] (c)包括SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3;

[0399] (d)包括SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1;

[0400] (e)包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0401] (f)包括SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0402] (a)包括SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1;

[0403] (b)包括SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2;

[0404] (c)包括SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3;

[0405] (d)包括SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1;

[0406] (e)包括SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0407] (f)包括SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0408] (a)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1;

[0409] (b)包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2;

[0410] (c)包括SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3;

[0411] (d)包括SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1;

[0412] (e)包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0413] (f)包括SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。在某些实施例中,

所述抗体或其抗原结合片段包括：

[0414] (a)包括SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1；

[0415] (b)包括SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2；

[0416] (c)包括SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3；

[0417] (d)包括SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1；

[0418] (e)包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0419] (f)包括SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。在某些实施例中，所述抗体或其抗原结合片段包括：

[0420] (a)包括SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1；

[0421] (b)包括SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2；

[0422] (c)包括SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3；

[0423] (d)包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1；

[0424] (e)包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0425] (f)包括SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。在某些实施例中，所述抗体或其抗原结合片段包括：

[0426] (a)包括SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1；

[0427] (b)包括SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2；

[0428] (c)包括SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3；

[0429] (d)包括SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1；

[0430] (e)包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0431] (f)包括SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。在某些实施例中，所述抗体或其抗原结合片段包括：

[0432] (a)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1；

[0433] (b)包括SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2；

[0434] (c)包括SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3；

[0435] (d)包括SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1；

[0436] (e)包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0437] (f)包括SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。在某些实施例中，所述抗体或其抗原结合片段包括：

[0438] (a)包括SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1；

[0439] (b)包括SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2；

[0440] (c)包括SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3；

[0441] (d)包括SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1；

[0442] (e)包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0443] (f)包括SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。在某些实施例中，所述抗体或其抗原结合片段包括：

[0444] (a)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR1；

[0445] (b)包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2；

[0446] (c)包括SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3；

[0447] (d)包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR1;

[0448] (e)包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR2;以及

[0449] (f)包括SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。

[0450] 本文公开的抗uPAR抗体的恒定区/框架区可以被改变,例如,通过氨基酸取代,以修饰抗体的性质(例如,增加或减少以下中的一种或多种:抗原结合亲和力、Fc受体结合、抗体碳水化合物,例如,糖基化、岩藻糖基化等,半胱氨酸残基的数量、效应细胞功能、效应细胞功能、补体功能或引入缀合位点)。

[0451] 在某些实施例中,当前公开的抗uPAR抗体是全人抗体,例如3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3中的任一种。全人mAb,当施用于人时,引起严重的副作用,包含过敏反应和超敏反应。

[0452] 噬菌体展示文库的使用使得有可能针对非常明确的表位选择大量抗体库以获得独特和罕见的Ab(关于噬菌体展示的更多细节,参见McCafferty等人,噬菌体抗体:展示抗体可变结构域的丝状噬菌体(Phage antibodies:filamentous phage displaying antibody variabledomains).《自然(Nature)》,348:552-554)。因此,快速鉴定对肿瘤抗原衍生的肽-MHC复合物分子具有高度特异性的人Fab或单链Fv(scFv)片段已成为可能。另外,通过使用Fab片段工程化全长单克隆抗体(mAb),有可能直接产生治疗性人mAb,绕过开发治疗性mAb通常需要的几个月的耗时工作。当前公开的主题涉及开发用于癌症疗法的识别例如人uPAR多肽(例如,具有SEQ ID NO:116中所示的氨基酸序列的多肽)的全人mAb。

[0453] 4.3.3.同源抗体

[0454] 在某些实施例中,当前公开的抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区和轻链可变区包括与本文所描述的抗体(例如,3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3抗体)的氨基酸序列同源或相同的氨基酸序列,并且其中所述抗体或其抗原结合片段保留了当前公开的主题的抗uPAR抗体或其抗原结合片段的期望的功能性质。

[0455] 例如,当前公开的主题提供了一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中:

[0456] (a)所述重链可变区包括与SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列至少约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%同源或相同的氨基酸序列;

[0457] (b)所述轻链可变区包括与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列至少约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%同源或相同的氨基酸序列。

[0458] 在某些实施例中,V_H和/或V_L氨基酸序列可以与上述序列至少约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约

93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％或约99％同源或相同。具有与上述序列的V_H区和V_L区具有高度(即80％或更高)同源性或同一性的V_H区和V_L区的抗体,可以通过诱变(例如,定点或PCR介导的诱变),然后使用本文所描述的结合测定测试编码改变的抗体的保留功能(即,结合亲和力)来获得。

[0459] 如本文所使用的,两个氨基酸序列之间的同源性百分比相当于两个序列之间的同一性百分比。两个序列之间的同一性或同源性百分比是由所述序列所共有的相同位置的数量的函数(即,同源性％＝相同位置的#/位置的总#×100),所述函数考虑了需要针对两个序列的最佳比对而引入的空位的数量和每个空位的长度。两个序列之间的序列的比较和同一性百分比的确定可以使用如以下非限制性实例中所描述的数学算法来完成。

[0460] 两个氨基酸序列之间的同源性或同一性百分比可以使用已经并入ALIGN程序(第2.0版)中的E.Meyers和W.Miller的算法(《计算机应用生物科学(Comput Appl Biosci)》(1988);14:11-17)使用PAM120权重残基表、12的空位长度罚分以及4的空位罚分来确定。另外,两个氨基酸序列之间的同源性百分比可以使用已并入到GCG软件包(可在www.gcg.com获得)中的GAP程序的Needleman和Wunsch(《分子生物学杂志》(1970);48:444-453)算法,使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵,16、14、12、10、8、6或4的空位权重,1、2、3、4、5或6的长度权重确定。

[0461] 另外或可替代地,当前公共的主题的蛋白质序列可以进一步用作“查询序列”以对公共数据库进行搜索,以例如标识相关序列。此类搜索可以使用Altschul等人,《分子生物学杂志》(1990);215:403-10的XBLAST程序(第2.0版)来执行。BLAST蛋白质搜索可以用XBLAST程序(评分＝50,字长＝3)执行,以获得与本发明的抗体分子同源的氨基酸序列。为了获得用于比较目的的有空位的比对,可以利用如Altschul等人,《核酸研究(Nucleic Acids Res)》(1997);25(17):3389-3402中所描述的有空位的BLAST。当利用BLAST程序和有空位的BLAST程序时,可以使用相应程序(例如,XBLAST和NBLAST)的默认参数。

[0462] 4.3.4.具有保守修饰的抗体

[0463] 在某些实施例中,当前公开的抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3序列,其中这些CDR序列中的一个或多个包括基于本文所描述的优选抗体(例如,3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3抗体)的指定氨基酸序列或其保守修饰,并且其中所述抗体保留了当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段的期望的功能性质。当前公开的主题提供了一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3序列,其中:

[0464] (a)所述重链可变区CDR3序列包括选自SEQ ID NO:3、12、20、28、37、47、56、65、75、83、92、99和107的氨基酸序列以及其保守修饰的氨基酸序列;

[0465] (b)所述轻链可变区CDR3序列包括选自SEQ ID NO:6、14、22、30、40、49、58、68、77、85、94和100的氨基酸序列以及其保守修饰的氨基酸序列。

[0466] 在某些实施例中,所述重链可变区CDR3序列包括选自SEQ ID NO:3、12、20、28、37、47、56、65、75、83、92、99和107的氨基酸序列以及其保守修饰的氨基酸序列;并且所述轻链可变区CDR3序列包括选自SEQ ID NO:6、14、22、30、40、49、58、68、77、85、94和100的氨基酸

序列以及其保守修饰的氨基酸序列。

[0467] 在某些实施例中,所述重链可变区CDR2序列包括选自SEQ ID NO:2、27、36、46、55、64、74、82、91和106的氨基酸序列以及其保守修饰的氨基酸序列;并且所述轻链可变区CDR2序列包括选自SEQ ID NO:5、39和67的氨基酸序列以及其保守修饰的氨基酸序列。

[0468] 在某些实施例中,所述重链可变区CDR1序列包括选自SEQ ID NO:1、11、19、19、35、45、54、63、73、90和105的氨基酸序列以及其保守修饰的氨基酸序列;并且所述轻链可变区CDR1序列包括选自SEQ ID NO:4、13、21、29、38、48、57、66、76、84和93的氨基酸序列以及其保守修饰的氨基酸序列。

[0469] 如本文所使用的,术语“保守序列修饰”旨在指不显著地影响或改变含有氨基酸序列的抗体的结合特性的氨基酸修饰。此类保守修饰包含氨基酸取代、添加和缺失。可以通过本领域已知的标准技术,如定点诱变和PCR介导的诱变,将修饰引入到本公开的抗体中。

[0470] 保守氨基酸取代是氨基酸残基被具有类似侧链的氨基酸残基替代的取代。具有类似侧链的氨基酸残基的家族已在本领域中被定义。示例性保守氨基酸取代如表14所示。可以将氨基酸取代引入到所关注抗体中,并且筛选产物的期望活性,例如,保留的/改进的抗原结合、降低的免疫原性和/或改进的ADCC或CDC。在某些实施例中,本文公开的序列,例如CDR序列、V_H序列或V_L序列,可以具有至多约一个、至多约两个、至多约三个、至多约四个、至多约五个、至多约六个、至多约七个、至多约八个、至多约九个或至多约十个被修饰和/或取代的氨基酸残基。

[0471] 表14

[0472]

原始残基	示例性保守氨基酸取代
Ala(A)	Val;Leu;Ile
Arg(R)	Lys;Gln;Asn
Asn(N)	Gln;His;Asp;Lys;Arg
Asp(D)	Glu;Asn
Cys(C)	Ser;Ala
Gln(Q)	Asn;Glu
Glu(E)	Asp;Gln
Gly(G)	Ala
His(H)	Asn;Gln;Lys;Arg
Ile(I)	Leu;Val;Met;Ala;Phe
Leu(L)	Ile;Val;Met;Ala;Phe
Lys(K)	Arg;Gln;Asn
Met(M)	Leu;Phe;Ile
Phe(F)	Trp;Leu;Val;Ile;Ala;Tyr
Pro(P)	Ala
Ser(S)	Thr
Thr(T)	Val;Ser
Trp(W)	Tyr;Phe
Tyr(Y)	Trp;Phe;Thr;Ser

Val(V)	Ile;Leu;Met;Phe;Ala

[0473] 氨基酸可以根据共同的侧链性质进行分组:

[0474] • 疏水性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0475] • 中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

[0476] • 酸性:Asp、Glu;

[0477] • 碱性:His、Lys、Arg;

[0478] • 影响链朝向的残基:Gly、Pro;

[0479] • 芳香族:Trp、Tyr、Phe。

[0480] 非保守取代将需要将这些类别中的一种类别的成员与另一种类别的成员交换。

[0481] 4.3.5.与本发明的抗uPAR抗体交叉竞争结合于uPAR的抗uPAR抗体

[0482] 当前公开的主题提供了抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与任何公开的抗uPAR抗体交叉竞争结合于uPAR(例如,人uPAR)。例如而非限制性地,交叉竞争抗体可以与当前公开的主题的任何抗uPAR抗体或其抗原结合片段结合于同一表位区,例如同一表位、相邻表位或重叠。在某些实施例中,用于交叉竞争研究的参考抗体或其参考抗原结合片段可以是本文公开的任一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,例如3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3抗体。

[0483] 此类交叉竞争抗体可以基于它们在标准uPAR结合测定中与任一种当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段交叉竞争的能力来鉴定。例如,Biacore分析、ELISA测定或流式细胞术可以用于证明与当前公开的主题的抗体的交叉竞争。测试抗体抑制例如任一种当前公开的抗uPAR抗体(例如,3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3抗体)与uPAR(例如,人uPAR)结合的能力证明,测试抗体可以与任一种当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段竞争结合于uPAR(例如,人uPAR),并且因此与任一种当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段结合于uPAR(例如,人uPAR)上的同一表位区。在某些实施例中,交叉竞争抗体或其抗原结合片段与任一种当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段结合于uPAR(例如,人uPAR)上的同一表位。

[0484] 4.3.6.对抗体与抗原结合的表征

[0485] 当前公开的受试者的抗体或其抗原结合片段可以通过例如标准ELISA测试与uPAR的结合。为了确定所选择的抗uPAR抗体是否与独特的表位结合,可以使用可商购获得的试剂(伊利诺伊州罗克福德的皮尔斯公司(Pierce,Rockford,IL))将每种抗体生物素化。使用未标记的单克隆抗体和生物素化的单克隆抗体进行的竞争研究可以使用如上文所描述的uPAR包被的ELISA板进行。生物素化的mAb结合可以用链霉素-亲和素碱性磷酸酶探针检测。

[0486] 为了确定纯化抗体的同种型,可以使用对特定同种型的抗体具有特异性的试剂进行同种型ELISA。可以通过蛋白质印迹进一步检测抗uPAR人IgG与uPAR抗原的反应性。

[0487] 在某些实施例中,K_D通过放射性标记的抗原结合测定(RIA)来测量。在某些实施例中,用所关注的抗体和其抗原的Fab版本进行RIA。例如,Fab针对抗原的溶液结合亲和力是通过在滴定系列的未标记抗原的存在下用最小浓度的(^{125}I)标记的抗原平衡Fab、然后将结合的抗原用抗Fab抗体包被的板捕获来测量的(参见例如,Chen等人,《分子生物学杂志》(1999);293:865-881)。

[0488] 在某些实施例中,使用BIACORE®表面等离子体共振测定来测量K_D。例如,使用

BIACORE®-2000或BIACORE®-3000的测定(新泽西州皮斯卡塔韦的BIAcore公司(BIAcore,Inc.,Piscataway,NJ))。

[0489] 4.3.7.免疫缀合物

[0490] 当前公开的主题提供了与治疗部分如细胞毒素、药物(例如,免疫抑制剂)或放射性毒素缀合的抗uPAR抗体或其抗原结合片段。此类缀合物在本文中被称为“免疫缀合物”。包含一种或多种细胞毒素的免疫缀合物被称为“免疫毒素”。细胞毒素或细胞毒性剂包含任何对细胞有害(例如,杀死)的药剂。细胞毒素的非限制性实例包含紫杉醇(taxol)(如蓖麻毒素、白喉毒素、白树毒素)、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、吐根碱(emetine)、丝裂霉素(mitomycin)、依托泊苷(etoposide)、替诺泊苷(tenoposide)、长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、秋水仙素(colchicin)、多柔比星(doxorubicin)、柔红霉素(daunorubicin)、二羟基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神霉素(mithramycin)、放线菌素D、1-去氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因(procaine)、丁卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛尔(propranolol)和嘌呤霉素以及其类似物或同源物。治疗剂还包含例如卡奇霉素(calecheamicin)、奥司他汀(aureastatin)、抗代谢药(例如,甲氨蝶呤(methotrexate)、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶脱卡巴嗪)、烷化剂(例如,氮芥(mechlorethamine)、塞替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、美法仑(melphalan)、卡莫斯汀(carmustine)(BSNU)和洛莫斯汀(lomustine)(CCNU)、环磷酰胺、白消安(busulfan)、二溴甘露醇、链脲佐菌素、丝裂霉素C和顺二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类药物(例如,柔红霉素(以前称为道诺霉素)和多柔比星)、抗生素(例如,放线菌素(以前称为放线菌素)、博来霉素、光神霉素、蒽霉素(AMC)、低甲基化药剂(氮杂胞苷和地西他滨(decitabine))以及抗有丝分裂剂(例如,长春新碱(vincristine)和长春碱(vinblastine))。

[0491] 可以与本文公开的抗uPAR抗体缀合的治疗性细胞毒素的其它实例包含多卡米星(duocarmycin)、卡奇霉素、美登素和澳瑞他汀(auristatin)以及其衍生物。使用本领域可用的接头技术,细胞毒素可以与本文公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段缀合。已用于将细胞毒素与抗体缀合的接头类型的实例包含但不限于腙、硫醚、酯、二硫化物和含肽接头。可以选择这样的接头,其例如易于被溶酶体区室中的低pH切割,或者易于被蛋白酶切割,如优先在肿瘤组织中表达的蛋白酶,如组织蛋白酶(例如,组织蛋白酶B、C、D)。关于细胞毒素类型、接头和用于将治疗剂与抗体缀合的方法的进一步讨论,也参见Saito,G.等人(2003)《先进药物递送评论(Adv.Drug Deliv.Rev.)》55:199-215;Trail,P.A.等人(2003)《癌症免疫学免疫疗法(Cancer Immunol.Immunother.)》52:328-337;Payne,G.(2003)《癌细胞(Cancer Cell)》3:207-212;Allen,T.M.(2002)《自然综述:癌症(Nat.Rev.Cancer)》2:750-763;Pastan,I.和Kreitman,R.J.(2002)《试验药物的当前观点(Curr.Opin.Investig.Drugs)》3:1089-1091;Senter,P.D.和Springer,C.J.(2001)《先进药物递送评论》53:247-264。

[0492] 另外,当前公开的主题的抗uPAR抗体或其抗原结合片段可以与诱导衰老的药剂缀合。在某些实施例中,诱导衰老的药剂是致衰老药剂。衰老诱导剂的非限制性实例包含Cdk4/6抑制剂、Cdk2抑制剂、MEK抑制剂、CDC7抑制剂和化疗药物。MEK抑制剂的非限制性实例包含曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、贝美替尼(binimetinib)、司美替

尼(selumetinib)、PD-325901、TAK-733、CI-1040(PD 184352)、PD0325901、MEK162、AZD8330、GDC-0623、瑞法替尼(refametinib)、哌吗色替(pimasertib)、RO4987655、RO5126766、WX-554、HL-085、CInQ-03、G-573、PD184161、PD318088、PD98059、RO5068760、U0126和SL327。CDK4/6抑制剂的非限制实例包含帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)和阿贝西尼(abemaciclib)。化疗药物的非限制性实例包含顺铂、多柔比星、环磷酰胺和依托泊苷。

[0493] 当前公开的主题的抗uPAR抗体或其抗原结合片段也可以与放射性同位素缀合,以产生细胞毒性放射性药物,也被称为放射免疫缀合物。可以与抗体缀合以供诊断或治疗使用的放射性同位素的非限制性实例包含^{90}Y、^{131}I、^{225}Ac、^{213}Bi、^{223}Ra和^{227}Th。用于制备放射免疫缀合物的方法在本领域已经确立。放射免疫缀合物的实例是可商业获得的,包含Zevalin™(IDEC制药)和Bexxar™(Corixa制药),并且类似的方法可以用于使用本发明的抗体制备放射免疫缀合物。

[0494] 当前公开的主题的抗uPAR抗体或其抗原结合片段也可以与成像剂或探针缀合,例如用于成像技术,例如免疫PET。在某些实施例中,当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段与免疫PET探针,例如^{9}Zr-Df和^{89}Zr缀合。

[0495] 当前公开的主题的抗体缀合物可以用于修饰给定的生物应答,并且药物部分不应被解释为限于经典的化学治疗剂。例如,药物部分可以是具有所需生物活性的蛋白质或多肽。此类蛋白质可以包含例如酶活性毒素或其活性片段,如相思子毒素、蓖麻毒素A、假单胞菌(Pseudomonas)外毒素或白喉毒素;如肿瘤坏死因子(TNF)或干扰素-γ的蛋白质;或生物反应调节剂,例如淋巴因子、白介素-1(IL-1)、白介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或其它生长因子。

[0496] 用于将此类治疗性部分与抗体结合的技术是熟知的,参见例如,Arnon等人,"用于癌症疗法中药物的免疫靶向的单克隆抗体(Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy)",《单克隆抗体与癌症治疗(Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy)》中,Reisfeld等人(编辑),第243-56页(Alan R.Liss有限公司1985);Hellstrom等人,"用于药物递送的抗体(Antibodies For Drug Delivery)",《受控的抗体递送(Controlled Drug Delivery)》中(第2版),Robinson等人(编辑),第623-53页(马塞尔·德克尔有限公司(Marcel Dekker,Inc.)1987);Thorpe,"癌症疗法中细胞毒性剂的抗体载剂:综述(Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy:A Review)",《单克隆抗体'84:生物学和临床应用(Monoclonal Antibodies'84:Biological And Clinical Applications)》中,Pinchera等人(编辑),第475-506页(1985);"放射性标记抗体在癌症疗法中的治疗性使用的分析、结果和前景(Analysis,Results,And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy)",《用于癌症检测和疗法的单克隆抗体(Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy)》中,Baldwin等人(编辑),第303-16页(学术出版社(Academic Press)1985)以及Thorpe等人,"抗体-毒素缀合物的制备以及其细胞毒性(The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates)",《免疫学综述(Immunol.Rev.)》,62:119-58(1982)。

[0497] 4.3.8.多特异性分子

[0498] 当前公开的主题提供了多特异性分子,所述多特异性分子包括本文公开的抗uPAR抗体或其片段。当前公开的或其抗原结合片段可以被衍生或连接到一种或多种功能分子,例如一种或多种肽或蛋白质(例如,一种或多种抗体或受体的配体),以产生与两种或更多种不同结合位点或靶分子结合的多特异性分子。当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段实际上可以被衍生或连接到超过一种其它功能分子,以产生与超过两种不同结合位点和/或靶分子结合的多特异性分子。为了产生多特异性分子,当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段可以与一种或多种其它结合分子,如另一种抗体、抗体片段、肽或结合模拟物功能性连接(例如,通过化学偶联、基因融合、非共价结合或其它方式),从而产生双特异性分子。

[0499] 在某些实施例中,所述多特异性分子是双特异性分子。在某些实施例中,双特异性分子至少包括针对uPAR的第一结合特异性和针对第二靶表位区的第二结合特异性。第二靶表位区可以是uPAR表位或非uPAR表位,例如不同的抗原。在某些实施例中,多特异性分子包括针对uPAR的第一结合特异性、针对第二靶标的第二结合特异性和针对第三靶标的第三结合特异性。在某些实施例中,在某些实施例中,第二靶标是在免疫细胞(例如,T细胞或人免疫效应细胞)的表面上表达的抗原。在某些实施例中,多特异性分子能够通过与人免疫效应细胞上的效应抗原特异性结合来募集所述免疫效应细胞的活性,由此增强效应子功能。在某些实施例中,第三靶标是衰老细胞上表达的抗原。

[0500] 当前公开的主题的多特异性分子可以通过使用本领域已知的方法缀合组成结合特异性来制备。例如,多特异性分子的每种结合特异性可以单独产生,并且然后彼此缀合。当结合特异性是蛋白质或肽时,多种偶联剂或交联剂可以用于共价缀合。交联剂的非限制性实例包含蛋白质A、碳二亚胺、N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰基-硫代乙酸酯(SATA)、5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸)(DTNB)、邻苯二马来酰亚胺(oPDM)、N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)和4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-SMCC)(参见例如,Karpovsky等人(1984)《实验医学杂志(J.Exp.Med.)》160:1686;Liu,MA等人(1985)《美国国家科学院院刊》82:8648)。其它方法包含描述于以下中的方法:Paulus(1985)贝林研究所通讯社(Behring Ins.Mitt.)第78号,118-132;Brennan等人(1985)《科学》229:81-83以及Glennie等人(1987)《免疫学杂志》139:2367-2375。缀合剂可以是SATA和磺基-SMCC,两者均可从皮尔斯化学公司(Pierce Chemical Co.)(伊利诺伊州罗克福德)获得。

[0501] 当结合特异性是抗体时,它们可以通过两条重链的C末端铰链区的巯基键合来缀合。在某些实施例中,在缀合之前,铰链区被修饰成含有奇数个巯基残基,优选地一个。

[0502] 可替代地,两种结合特异性可以在同一载体中编码,并且在同一宿主细胞中表达和组装。在多特异性分子是mAb x mAb、mAb x Fab、Fab x $F(ab')_2$或配体x Fab融合蛋白的情况下,此方法特别有用。

[0503] 多特异性分子与其特异性靶标的结合可以通过例如酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)、FACS分析、生物测定(例如,生长抑制)、或蛋白质印迹测定来确认。这些测定中的每种测定通常通过采用对目的复合物具有特异性的标记试剂(例如,抗体)来检测特定目的蛋白质-抗体复合物的存在。可替代地,可以使用多种其它免疫测定中的任一种来检测复合物。例如,抗体可以被放射性标记并且用于放射免疫测定(RIA)(参见例如,Weintraub,B.,放射免疫测定原理(Principles of Radioimmunoassays),第七期放射配体

测定技术培训课程(Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques),《内分泌学会(The Endocrine Society)》,1986年3月,所述文献通过引用并入本文)。放射性同位素可以通过γ计数器或闪烁计数器或通过放射自显影等方式进行检测。

[0504] 4.3.9.选择针对uPAR多肽的高亲和力ScFv

[0505] 下一步是在不结合或以较低结合亲和力结合的噬菌体展示文库(例如,人噬菌体展示文库)中选择以高结合亲和力与所关注的靶抗原(例如,uPAR)结合的噬菌体。这可以通过噬菌体与抗原的迭代结合来实现,所述噬菌体与固相载剂例如珠粒或哺乳动物细胞结合,随后去除未结合的噬菌体并且洗脱特异性结合的噬菌体。在某些实施例中,抗原(例如,uPAR)被固定在表面(例如,聚苯乙烯表面)上。将噬菌体文库与细胞、珠粒或其它固相载体一起温育,并且通过洗涤去除非结合噬菌体。选择并测试结合的克隆。

[0506] 一旦选择,通过流式细胞术测试阳性scFv克隆与细胞表面上的uPAR(例如,人uPAR)的结合。简言之,噬菌体克隆与过表达uPAR的NALM6细胞一起温育。将细胞洗涤,并且然后与M13外壳蛋白mAb一起温育。将细胞再次洗涤,并且在流式细胞术之前用PE标记的抗小鼠Fab_2标记。

[0507] 在其它实施例中,抗uPAR抗体可以包括一个或多个框架区氨基酸取代,所述一个或多个框架区氨基酸取代被设计成改善蛋白质稳定性、抗体结合、表达水平或者引入用于治疗剂缀合的位点。然后根据本领域技术人员已知的方法,将这些scFv用于产生重组人单克隆Ig。

[0508] 4.3.10.使用选择的ScFv片段工程化全长mAb

[0509] 噬菌体展示技术允许快速选择和产生抗原特异性scFv和Fab片段,所述片段本身是有用的,或者可以进一步开发以提供完整的抗体、抗原结合蛋白或其抗原结合片段。与scFv和Fab抗体相比,具有Fc结构域的完整mAb具有许多优点。第一,仅全长Ab发挥免疫功能,如通过Fc结构域介导的CDC和ADCC。第二,二价mAb相比于单体Fab抗体提供更强的抗原结合亲和力。第三,血浆半衰期和肾清除率将与Fab和二价mAb不同。每一种的具体特征和优点可以与计划的效应子策略相匹配。第四,二价mAb可能以不同于scFv和Fab的速率内化,从而改变免疫功能或载剂功能。例如,α发射体不需要被内化来杀死靶标,但许多药物和毒素将受益于免疫复合物的内化。因此,在某些实施例中,一旦从噬菌体展示文库中获得了对uPAR具有特异性的scFv克隆,就产生了使用scFv片段的全长IgG mAb。

[0510] 为了在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中产生重组人单克隆IgG,可以基于本领域技术人员已知的方法构建全长IgG mAb(Tomomatsu等人,通过将体外免疫与噬菌体展示组合的方法产生针对FceRIa的人单克隆抗体(Production of human monoclonal antibodies against FceRIa by a method combining in vitro immunization with phage display).《生物科学、生物技术与生物化学(Biosci Biotechnol Biochem)》73(7):1465-1469 2009)。简言之,抗体可变区可以亚克隆到哺乳动物表达载体中,具有匹配的λ或κ轻链恒定序列和IgG1亚类Fc(例如)(Lidija P等人,用于从噬菌体展示文库中选择之后抗体或其片段的真核表达的整合载体系统(An integrated vector system for the eukaryotic expression of antibodies or their fragments after selection from phage display libraries).《基因(Gene)》1997;187(1):9-18;Lisa JH等人,完整lgG1单克隆抗体的晶体结构(Crystallographic structure of an intact lgG1 monoclonal

antibody).《分子生物学杂志(Journal of Molecular Biology)》1998;275(5):861-872)。动力学结合分析(Yasmina NA等人,使用生物传感器库探索重组人源化抗NGF单克隆抗体他尼珠单抗的结合机制和亲和力(Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab,a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody,using a repertoire of biosensors).《蛋白质科学(Protein Science)》2008;17(8):1326-1335)可以用于证实全长IgG与uPAR的特异性结合,其中K_D在亚纳摩尔至微摩尔的范围内。

[0511] 4.4.编码抗体或抗原结合片段的核酸

[0512] 当前公开的主题提供了编码本文公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段的核酸。在某些实施例中,核酸包括SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:53或SEQ ID NO:62中所示的核苷酸序列或由其组成。

[0513] 还提供了包括当前公开的核酸的载体。在某些实施例中,所述载体是表达载体。当前公开的主题进一步提供了包括本文公开的载体的宿主细胞。在某些实施例中,所述宿主细胞是T细胞。

[0514] 4.5.药物组合物和治疗方法

[0515] 当前公开的主题提供了组合物,所述组合物包括当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段、当前公开的免疫缀合物或当前公开的多特异性分子。在某些实施例中,所述组合物是进一步包括药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0516] 当前公开的主题的抗uPAR抗体或其抗原结合片段可以以另外包括药学上可接受的载剂的组合物的形式施用。合适的药学上可接受的载剂包含例如以下中的一种或多种:水、盐水、盐、磷酸盐缓冲盐水、右旋糖、甘油、乙醇等,以及其组合。

[0517] 药学上可接受的载剂可以进一步包括少量辅助物质,如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲剂,其增强结合蛋白的保质期或有效性。如本领域熟知的,可以调配注射剂的组合物,以在施用于哺乳动物后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0518] 当前公开的主题提供了在疗法中使用本文公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物、多特异性分子和组合物的各种方法。当前公开的主题提供了用于治疗或改善受试者的疾病或病症的方法。在某些实施例中,所述疾病或病症与uPAR相关。在某些实施例中,所述疾病或病症与uPAR的过表达相关。在某些实施例中,所述疾病或病症选自由以下组成的组:肿瘤、衰老相关病理和与衰老相关的组织衰退。衰老相关病理的非限制性实例包含肺纤维化、动脉粥样硬化、阿尔茨海默氏病、糖尿病、骨关节炎、肝纤维化、慢性肾病、心脏纤维化和帕金森氏病。

[0519] 在某些实施例中,所述方法包括向有需要的受试者施用当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物、多特异性分子或组合物。

[0520] 对于治疗,施用的本文提供的抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物或多特异性分子的量是有效产生期望效果,例如治疗或改善疾病或病症(例如,肿瘤和衰老相关病理)的量。可以通过一次或一系列施用本文公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物或多特异性分子来提供有效量。

[0521] 当前公开的主题的抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物和多特异性分子可以通过本领域已知的任何方法施用,包含但不限于胸膜施用、静脉内施用、皮下施用、结内施用、瘤内施用、鞘内施用、玻璃体内施用、胸膜内施用、腹膜内施用和直接施用于胸腺。

[0522] 在某些实施例中,所述疾病或病症是肿瘤。在某些实施例中,当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物或多特异性分子可以减少肿瘤负荷、减少肿瘤细胞的数量、减小肿瘤大小、和/或根除受试者体内的肿瘤和/或增加或延长受试者的存活期。

[0523] 肿瘤的非限制性实例包含乳腺癌(包含三阴性乳腺癌)、子宫内膜癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、胃癌、前列腺癌、胃癌、肾癌、胰腺癌、血癌、宫颈癌、头颈癌、肝癌(例如,胆管癌、肝细胞癌和纤维瘤肝细胞癌)、尿路上皮癌、黑色素瘤和脑癌(包含多形性胶质母细胞瘤)。在某些实施例中,所述血癌选自由以下组成的组:急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性髓细胞性白血病(AML)、骨髓纤维化、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征和红白血病。在某些实施例中,所述肿瘤是癌症。在某些实施例中,所述癌症是复发性或难治性癌症。在某些实施例中,所述癌症对癌症疗法,例如化疗有抗性。

[0524] 此外,当前公开的主题提供了增加受试者体内响应于肿瘤细胞的免疫激活细胞因子的产生的方法。在某些实施例中,所述方法包括向所述受试者施用当前公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物或多特异性分子。免疫激活细胞因子的非限制性实例包含粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、TNF-α、IL-1、IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-21、干扰素调节因子7(IRF7)、CCL1、CCL2、CCL3、CCL5、CCL7、CCL8、CCL13、CCL16、CXCL1、CXCL3、CXCL5、CXCL9、CXCL10和其组合。

[0525] 在某些实施例中,所述疾病或病症是衰老相关病理。在某些实施例中,与在健康对照受试者中观察到的相比,受试者表现出衰老细胞积累增加。在某些实施例中,所述衰老相关病理选自由以下组成的组:肺纤维化、动脉粥样硬化、阿尔茨海默氏病、糖尿病、肝纤维化、慢性肾病、骨关节炎、心脏纤维化和帕金森氏病。在某些实施例中,衰老细胞表现出衰老相关分泌表型(SASP)。衰老相关分泌表型可以由复制、癌基因(例如,HRASG12D、NRAsG12D、NRAsG12D等)、放射、化疗或药物(例如,Cdk4/6抑制剂、MEK抑制剂、化疗药物等)诱导。MEK抑制剂的非限制性实例包含曲美替尼、考比替尼、贝美替尼、司美替尼、PD-325901、TAK-733、CI-1040(PD 184352)、PD0325901、MEK162、AZD8330、GDC-0623、瑞法替尼、哌吗色替、R04987655、R05126766、WX-554、HL-085、CInQ-03、G-573、PD184161、PD318088、PD98059、R05068760、U0126和SL327。CDK4/6抑制剂的非限制实例包含帕博西尼、瑞博西尼和阿贝西尼。化疗药物的非限制性实例包含顺铂、多柔比星、环磷酰胺和依托泊苷。

[0526] 在某些实施例中,当前公开的用于治疗或改善疾病或病症的方法进一步包括向受试者施用肿瘤特异性单克隆抗体,其中所述受试者正在接受/已经接受衰老诱导疗法(例如,化疗)。在某些实施例中,在施用抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物或多特异性分子之后,施用肿瘤特异性单克隆抗体。衰老诱导疗法的非限制性实例包含多柔比星、电离辐射疗法、使用MEK抑制剂和CDK4/6抑制剂的组合疗法、使用CDC7抑制剂和mTOR抑制剂的组合疗法等。CDK4/6抑制剂的实例包含帕博西尼、瑞博西尼和阿贝西尼。MEK抑制剂的非限制性实例包含曲美替尼、考比替尼、贝美替尼、司美替尼、PD-325901、TAK-733、CI-1040(PD184352)、PD0325901、MEK162、AZD8330、GDC-0623、瑞法替尼、哌吗色替、R04987655、R05126766、WX-554、HL-085、CInQ-03、G-573、PD184161、PD318088、PD98059、R05068760、U0126和SL327。mTOR抑制剂的非限制性实例包含雷帕霉素(rapamycin)、舍曲林(sertraline)、西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)、替西罗莫司

(temsirolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)和德福莫司(deforolimus)。CDC7抑制剂的实例包含TAK-931、PHA-767491、XL413、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、2,3-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(1H)-酮、呋喃酮衍生物、三取代的噻唑、吡咯并吡啶酮等。

[0527] 在某些实施例中,在施用抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物或多特异性分子之后,施用肿瘤特异性单克隆抗体。

[0528] 在某些实施例中,受试者是人。

[0529] 在某些实施例中,当前公开的用于治疗或改善疾病或病症的方法进一步包括向受试者施用癌症疗法。在某些实施例中,所述癌症疗法选自由以下组成的组:化学疗法、放射疗法、免疫疗法、单克隆抗体、抗癌核酸或蛋白、抗癌病毒或微生物以及其任何组合。

[0530] 在某些实施例中,当前公开的用于治疗或改善疾病或病症的方法进一步包括向受试者施用细胞因子。在某些实施例中,在施用抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物或多特异性分子之前、期间或之后,施用细胞因子。在某些实施例中,所述细胞因子选自由以下组成的组:干扰素a、干扰素(3、干扰素y、补体C5a、IL-2、TNF-α、CD40L、IL12、IL-23、IL15、IL17、CCL1、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14-1、CCL14-2、CCL14-3、CCL15-1、CCL15-2、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL19、CCL2、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23-1、CCL23-2、CCL24、CCL25-1、CCL25-2、CCL26、CCL27、CCL28、CCL3、CCL3L1、CCL4、CCL4L1、CCL5、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9、CCR10、CCR2、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCRL1、CCRL2、CX3CL1、CX3CR、CXCL1、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL9、CXCR1、CXCR2、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7和XCL2。

[0531] 在某些实施例中,化疗进一步包括所述向受试者施用化学治疗剂。化学治疗剂的非限制性实例包含氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸盐、亚硝脲、吉西他滨、三氮烯、叶酸类似物、蒽环类药物、紫杉烷、COX-2抑制剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物、抗生素、酶抑制剂、表鬼臼毒素、铂配位络合物、长春花生物碱、取代脲、甲基肼衍生物、肾上腺皮质抑制剂、激素拮抗剂、内皮抑素、紫杉醇、喜树碱、SN-38、多柔比星、多柔比星类似物、抗代谢物、烷化剂、抗有丝分裂剂、抗血管生成剂、酪氨酸激酶抑制剂、mTOR抑制剂、热休克蛋白(HSP90)抑制剂、蛋白体抑制剂、HDAC抑制剂、促凋亡剂、甲氨蝶呤和CPT-11。

[0532] 在某些实施例中,所述疾病或病症是肺纤维化,并且所述方法进一步包括依次、单独或同时向所述受试者施用至少一种选自由以下组成的组的疗法:吡非尼酮(pirfenidone)、尼达尼布(nintedanib)、氧气疗法、皮质类固醇(例如,泼尼松)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)/霉酚酸(mycophenolic acid)和硫唑嘌呤(azathioprine)。

[0533] 在某些实施例中,所述疾病或病症是动脉粥样硬化,并且所述方法进一步包括依次、单独或同时向所述受试者施用至少一种选自由以下组成的组的疗法:他汀类药物(例如,阿托伐他汀(Atorvastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)、洛伐他汀(Lovastatin)、匹伐他汀(Pitavastatin)、普伐他汀(Pravastatin)、罗苏伐他汀钙(Rosuvastatin calcium)、辛伐他汀(Simvastatin))、贝特类药物(例如,吉非贝齐(Gemfibrozil)、非诺贝特(Fenofibrate))、烟酸、依泽替米贝(ezetimibe)、胆汁酸螯合剂(例如,考来烯胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、考来维仑(colesevelam))、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶kexin 9型(PCSK9)抑制剂、抗血小板药物(例如,阿司匹林(aspirin)、氯吡格雷

(Clopidogrel)、替卡格雷(Ticagrelor)、华法林(warfarin)、普拉格雷(prasugral))、β阻断剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、钙通道阻断剂和利尿剂。

[0534] 在某些实施例中,所述疾病或病症是阿尔茨海默氏病,并且所述方法进一步包括依次、单独或同时向所述受试者施用至少一种选自由以下组成的组的疗法:多奈哌齐(donepezil)、加兰他敏(galantamine)、美金刚(memantine)、利斯的明(rivastigmine)、美金刚缓释和多奈哌齐(Namzaric)、阿杜卡奴单抗(aducanumab)、索拉珠单抗(solanezumab)、胰岛素、维罗司他(verubecestat)、AADvac1、CSP-1103和因替啶(intepirdine)。

[0535] 在某些实施例中,所述疾病或病症是糖尿病,并且所述方法进一步包括依次、单独或同时向所述受试者施用至少一种选自由以下组成的组的疗法:胰岛素、二甲双胍、胰淀素类似物、胰高血糖素、磺脲类药物(例如,格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(格列本脲)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide))、美格列奈(meglitinide)(例如,那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide))、噻唑烷二酮(thiazolidinedione)(例如,吡格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone))、α-葡萄糖苷酶抑制剂(例如,阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol))、二肽基肽酶(DPP-4)抑制剂(例如,阿格列汀(alogliptin)、林格列汀(linagliptin)、西格列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin))、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂(例如,卡格列净(canagliflozin)、达格列净(dapagliflozin)、恩格列净(empagliflozin)、埃格列净(ertugliflozin))和肠促胰岛素模拟物(例如,艾塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide)、度拉糖肽(dulaglutide)、利西拉肽(lixisenatide)、塞马格鲁肽(semaglutide))。

[0536] 在某些实施例中,所述疾病或病症是骨关节炎,并且所述方法进一步包括依次、单独或同时向所述受试者施用至少一种选自由以下组成的组的疗法:镇痛药(例如,对乙酰氨基酚(acetaminophen)、曲马多(tramadol,)、羟考酮(oxycodone)、氢可酮(hydrocodone))、非甾体抗炎药(例如,阿司匹林、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、塞来昔布(celecoxib))、环加氧酶-2抑制剂、皮质类固醇和透明质酸。

[0537] 在某些实施例中,所述疾病或病症是肝纤维化,并且所述方法进一步包括依次、单独或同时向所述受试者施用至少一种选自由以下组成的组的疗法:ACE抑制剂(例如,贝那普利(benazepril)、赖诺普利(Lisinopril)、雷米普利(Ramipril))、a-生育酚、干扰素-a、PPAR拮抗剂、秋水仙碱、皮质类固醇、内皮素抑制剂、白介素-10、己酮可可碱(pentoxifylline)、磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine)、S-腺苷-甲硫氨酸和TGF-131抑制剂。

[0538] 在某些实施例中,所述疾病或病症是慢性肾病,并且所述方法进一步包括依次、单独或同时向所述受试者施用至少一种选自由以下组成的组的疗法:ACE抑制剂(例如,贝那普利、赖诺普利、雷米普利)、他汀类药物(例如,阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀钙、辛伐他汀)、呋塞米(furosemide)、促红细胞生成素、磷酸盐结合剂(例如,乙酸钙、碳酸钙)、胆骨化醇、麦角钙化醇和环磷酰胺。

[0539] 4.6.诊断和预后方法

[0540] 当前公开的抗uPAR抗体、其抗原结合片段、多特异性分子以及编码其的核酸可以

用于诊断和预后应用,以及用作用于检测生物样品、细胞、组织或血液样品中的uPAR的研究工具。当前公开的主题提供了用于检测细胞、组织或血液样品中的uPAR的方法。在某些实施例中,所述方法包括:使细胞、组织或血液样品与本文公开的抗体、其抗原结合片段或多特异性分子接触,其中所述抗体、其抗原结合片段或多特异性分子包括可检测标记;以及通过测量与所述细胞或组织相关的可检测标记的量来确定与所述细胞、组织或血液样品结合的所标记的抗体、其抗原结合片段或多特异性分子的量,其中所结合的抗体、其抗原结合片段或多特异性分子的量指示所述细胞、组织或血液样品中的uPAR的量。细胞或组织可以是任何细胞或组织,包含任何正常、健康或癌细胞和组织。在某些实施例中,所述血液样品是外周血样品。

[0541] uPAR可以用作用于检测受试者的衰老细胞负荷的标志物。因此,当前公开的抗体、其抗原结合片段或双特异性分子可以用于检测从受试者获得的生物样品中的衰老细胞。当前公开的主题提供了用于检测从受试者获得的生物样品中的衰老细胞的方法。在某些实施例中,所述方法包括:a)使所述生物样品与本文公开的抗体、其抗原结合片段或多特异性分子接触,其中所述抗体、其抗原结合片段或多特异性分子包括可检测标记;b)通过测量所述生物样品中的可检测标记的量来确定所述生物样品中的所标记的抗体、其抗原结合片段或多特异性分子的量,其中所结合的抗体、其抗原结合片段或多特异性分子的量指示所述生物样品中的uPAR的量;以及c)通过检测所述生物样品中的uPAR来检测所述生物样品中的衰老细胞的存在,所述uPAR i)与在参考样品中观察到的相比增加了至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少100%;和/或ii)与在参考样品中观察到的相比增加了至少0.5倍、至少1.0倍、至少1.5倍、至少2.0倍、至少2.5倍、至少3.0倍、至少3.5倍、至少4.0倍、至少4.5倍、至少5.0倍、至少5.5倍、至少6.0倍、至少6.5倍、至少7.0倍、至少7.5倍、至少8.0倍、至少8.5倍、至少9.0倍、至少9.5倍或至少10.0倍。可检测标记可以是免疫PET探针。参考样品可以从健康对照受试者获得,或者可以含有预定水平的uPAR和/或suPAR多肽。生物样品的非限制性实例包含粘液、唾液、支气管肺泡灌洗(BAL)、支气管洗液(BW)、全血、脑脊液(CSF)、尿、血浆、血清、淋巴、精液、滑液、眼泪、羊水、胆汁、房水和体液。在某些实施例中,测量生物样品中的可检测标记的量包括蛋白质印迹、流式细胞术、酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫沉淀、免疫电泳、免疫染色、成像技术(例如,免疫PET)、等电聚焦、高效液相色谱法(HPLC)或质谱法。

[0542] 4.7.试剂盒

[0543] 当前公开的主题提供了用于治疗或改善疾病或病症,和/或检测uPAR的试剂盒。在某些实施例中,所述试剂盒包括本文公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物、多特异性分子或组合物。在某些实施例中,所述试剂盒包括含有治疗性或预防性疫苗的无菌容器;此类容器可以是盒、安瓿、瓶、小瓶、管、袋、小袋、泡罩包装或本领域已知的其它合适的容器形式。此类容器可以由塑料、玻璃、层压纸、金属箔或适合于容纳药物的其它材料制成。

[0544] 在某些实施例中,所述试剂盒进一步包括用于将本文公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物、多特异性分子或组合物施用于需要治疗的受试者的说明书。说明书通常可以包含关于使用本文公开的抗uPAR抗体或其抗原结合片段、免疫缀合物、多特异性

分子和组合物来治疗或改善疾病或病症的信息。在某些实施例中,说明书包含以下中的至少一项:治疗剂的描述;用于治疗和/或预防肿瘤或赘生物或其症状的剂量表和施用;注意事项;警告;适应症;禁忌症;过剂量信息;不良反应;动物药理学;临床研究;和/或参考文献。这些说明书可以直接打印在容器上(如果存在的话),或者作为施加到容器上的标签或者作为与容器一起提供或提供在容器中的单独的纸页、小册子、卡片或文件夹打印。

[0545] 4.8.示例性实施例

[0546] A.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区,所述重链可变区包括与SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列。

[0547] A1.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括轻链可变区,所述轻链可变区包括与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列。

[0548] A2.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括:(a)重链可变区,所述重链可变区包括与SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列;以及(b)轻链可变区,所述轻链可变区包括与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列。

[0549] A3.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区和所述轻链可变区选自由以下组成的组:(a)包括与SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区;(b)包括与SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约100%同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列至少约80%、至少约

85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；(c)包括与SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；(d)包括与SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；(e)包括与SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；(f)包括与SEQ ID NO:50中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；(g)包括与SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；(h)包括与SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；(i)包括与SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:79中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；(j)包括与SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区；(k)包括与SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至

少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区;以及(l)包括与SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的重链可变区和包括与SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约100％同源或相同的氨基酸序列的轻链可变区。

[0550] A4.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区,所述重链可变区包括SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列。

[0551] A5.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括轻链可变区,所述轻链可变区包括SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列。

[0552] A6.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括:(a)重链可变区,所述重链可变区包括SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列;以及(b)轻链可变区,所述轻链可变区包括SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列。

[0553] A7.根据A至A6中任一项所述的前述抗体或其抗原结合片段,其中(a)所述重链可变区包括SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列;(b)所述重链可变区包括SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列;(c)所述重链可变区包括SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列;(d)所述重链可变区包括SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列;(e)所述重链可变区包括SEQ ID NO:41中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列;(f)所述重链可变区包括SEQ ID NO:50中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:51中所示的氨基酸序列;(g)所述重链可变区包括SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列;(h)所述重链可变区包括SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列;(i)所述重链可变区包括SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:79中所示的氨基

酸序列;(j)所述重链可变区包括SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列;(k)所述重链可变区包括SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列;并且(l)所述重链可变区包括SEQ ID NO:101中所示的氨基酸序列,并且所述轻链可变区包括SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列。

[0554] A8.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3结构域,所述轻链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3结构域,其中所述重链可变区CDR3结构域和所述轻链可变区CDR3结构域选自:(a)包括SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;(b)包括SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;(c)包括SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;(d)包括SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;(e)包括SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;(f)包括SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;(g)包括SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;(h)包括SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;(i)包括SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;(j)包括SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;(k)包括SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3;以及(l)包括SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR3;和包括SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR3。

[0555] A9.根据A8所述的前述抗体或其抗原结合片段,其中所述重链可变区CDR2结构域和所述轻链可变区CDR2结构域选自:(a)包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;(b)包括SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;(c)包括SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;(d)包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;(e)包括SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列以及

其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;(f)包括SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;(g)包括SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;(h)包括SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;(i)包括SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2;以及(j)包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR2;和包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR2。

[0556] A10.根据A8或A9所述的前述抗体或其抗原结合片段,其中所述重链可变区CDR1结构域和所述轻链可变区CDR1结构域选自:(a)包括SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;(b)包括SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;(c)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;(d)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;(e)包括SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;(f)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;(g)包括SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;(h)包括SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;(i)包括SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;(j)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;(k)包括SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1;以及(l)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的重链可变区CDR1;和包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列以及其保守修饰的轻链可变区CDR1。

[0557] A11.根据A8至A10中任一项所述的前述抗体或其抗原结合片段,其中CDR序列中的一个或多个具有至多约5个氨基酸取代。

[0558] A12.根据A8至A10中任一项所述的前述抗体或其抗原结合片段,其中CDR序列中的一个或多个具有至多约3个氨基酸取代。

[0559] A13.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗uPAR抗体或其抗原

结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括重链可变区,所述重链可变区包括:(a)包括SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的CDR3;(b)包括SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的CDR3;(c)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列的CDR3;(d)包括SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR2和包括SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列的重链可变区CDR3;(e)包括SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列的CDR3;(f)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR3;(g)包括SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3;(h)包括SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的CDR3;(i)包括SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的CDR3;(j)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的CDR3;(k)包括SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列的CDR3;(l)包括SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列的CDR3;或者(m)包括SEQ ID NO:105中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0560] A14.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括轻链可变区,所述轻链可变区包括:(a)包括SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的CDR3;(b)包括SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的CDR3;(c)包括SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的CDR3;(d)包括SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列的CDR3;(e)包括SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR3;(f)包括SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3;(g)包括SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列的CDR3;(h)包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列的CDR3;(i)包括SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所

示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列的CDR3;(j)包括SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的CDR3;(k)包括SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列的CDR3;或者(l)包括SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包括SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包括SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0561] A15.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗uPAR抗体或其抗原结合片段,所述抗uPAR抗体或其抗原结合片段包括:(a)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的CDR3;(b)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列的CDR3;(c)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的CDR3;(d)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列的CDR3;(e)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ IDNO:38中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列的CDR3;(f)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列的CDR3;(g)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列和包含SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列的CDR3;(h)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示

的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列的CDR3;(i)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列的CDR3;(j)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的CDR3;(k)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:90中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:91中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列的CDR3;或者(l)重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:99中所示的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的CDR2和包含SEQ ID NO:100中所示的氨基酸序列的CDR3。

[0562] A16.根据A至A15中任一项所述的前述抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段与包括SEQ ID NO:116中所示的氨基酸序列的uPAR或其片段结合。

[0563] A17.根据A至A16中任一项所述的前述抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体的序列处于轻-重可变链朝向(V_L-V_H)。

[0564] A18.根据A至A17中任一项所述的前述抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体包括人可变区框架区。

[0565] A19.根据A至A17中任一项所述的前述抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段是全人或其抗原结合片段。

[0566] A20.根据A至A17中任一项所述的前述抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段是嵌合抗体或其抗原结合片段。

[0567] A21.根据A至A17中任一项所述的前述抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。

[0568] A22.根据A至A21中任一项所述的前述抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段是Fab、Fab'、$F(ab')_2$、可变片段(Fv)或单链可变区(scFv)。

[0569] A23.根据A22所述的前述抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原抗原结合片段是scFv。

[0570] A24.根据A23所述的前述抗体或其抗原结合片段,其中所述scFv包括SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:97或SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列。

[0571] A25.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗体或其抗原结合片

段,所述抗体或其抗原结合片段与根据A至A24中任一项所述的抗体或其抗原结合片段交叉竞争结合于uPAR。

[0572] A26.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与根据A至A24中任一项所述的抗体或其抗原结合片段结合于uPAR上的同一表位区。

[0573] B.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种组合物,所述组合物包括根据A至A26中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

[0574] B1.根据B所述的前述组合物,其是进一步包括药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0575] C.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种免疫缀合物,所述免疫缀合物包括与治疗剂连接的根据A至A26中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

[0576] C1.根据C所述的前述免疫缀合物,其中所述治疗剂是药物、细胞毒素或放射性同位素。

[0577] D.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种组合物,所述组合物包括根据C或C1所述的免疫缀合物。

[0578] D1.根据D所述的前述组合物,其是进一步包括药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0579] E.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种多特异性分子,所述多特异性分子包括与一个或多个功能部分连接的根据A至A26中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

[0580] E1.根据E所述的前述双特异性分子,其中所述一个或多个功能部分具有与所述抗体或其抗原结合片段不同的结合特异性。

[0581] F.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种组合物,所述组合物包括根据权利要求E或E1所述的多特异性分子。

[0582] F1.根据F所述的前述组合物,其是进一步包括药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0583] G.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种核酸,所述核酸编码根据A至A26中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

[0584] H.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种载体,所述载体包括根据G所述的核酸分子。

[0585] I.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种宿主细胞,所述宿主细胞包括根据H所述的载体。

[0586] J.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种用于检测全细胞、组织或血液样品中的uPAR的方法,所述方法包括:使细胞、组织或血液样品与根据权利要求1至27中任一项所述的抗体或其抗原结合片段接触,其中所述抗体或其抗原结合片段包括可检测标记;以及通过测量与所述细胞或组织相关的可检测标记的量来确定与所述细胞、组织或血液样品结合的所标记的抗体或其抗原结合片段的量,其中所结合的抗体或其抗原结合片段的量指示所述细胞、组织或血液样品中的uPAR的量。

[0587] K.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种治疗或改善受试者的疾

病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据A至A26中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、根据C或C1所述的免疫缀合物、根据E或E1所述的多特异性分子或根据B、B1、D、D1、F和F1中任一项所述的组合物。

[0588] K1.根据K所述的前述方法,其中所述疾病或病症选自由以下组成的组:肿瘤、衰老相关病理和与衰老相关的组织衰退。

[0589] K2.根据K1所述的前述方法,其中所述疾病或病症是衰老相关病理。

[0590] K3.根据K2所述的前述方法,其中所述衰老相关病理选自由以下组成的组:肺纤维化、动脉粥样硬化、阿尔茨海默氏病、糖尿病、骨关节炎、肝纤维化、慢性肾病、心脏纤维化和帕金森氏病。

[0591] K4.根据K1所述的前述方法,其中所述疾病或病症是肿瘤。

[0592] K5.根据K4所述的前述方法,其中所述肿瘤选自由以下组成的组:乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、胃癌、肾癌、胰腺癌、血癌、宫颈癌、头颈癌、肝癌、尿路上皮癌、黑色素瘤和脑癌。

[0593] K6.根据K5所述的前述方法,其中所述血癌选自由以下组成的组:急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性髓细胞性白血病(AML)、骨髓纤维化、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征和红白血病。

[0594] K7.根据K4至K6中任一项所述的前述方法,其中所述肿瘤是癌症。

[0595] L.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种增加受试者体内响应于肿瘤细胞的免疫激活细胞因子的产生的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据A至A26中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、根据C或C1所述的免疫缀合物、根据E或E1所述的多特异性分子或根据B、B1、D、D1、F和F1中任一项所述的组合物。

[0596] L1.根据L所述的前述方法,其中所述免疫激活细胞因子选自由以下组成的组:粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、TNF-α、IL-1、IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-21、干扰素调节因子7(IRF7)、CCL1、CCL2、CCL3、CCL5、CCL7、CCL8、CCL13、CCL16、CXCL1、CXCL3、CXCL5、CXCL9、CXCL10和其组合。

[0597] L2.根据J、K1至K7和L至L1中任一项所述的前述方法,其中所述受试者是人。

[0598] M.在某些非限制性实施例中,当前公开的主题提供了一种用于治疗或改善受试者的疾病或病症和/或增加受试者体内响应于肿瘤细胞的免疫激活细胞因子的产生的试剂盒,所述试剂盒包括根据A至A26中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、根据C或C1所述的免疫缀合物、根据E或E1所述的多特异性分子或根据B、B1、D、D1、F和F1中任一项所述的组合物。

[0599] M1.根据M所述的前述试剂盒,其中所述试剂盒进一步包括用于使用所述抗体或其抗原结合片段、所述免疫缀合物、所述多特异性分子或所述组合物来治疗或改善受试者的疾病或病症和/或增加受试者体内响应于肿瘤细胞的免疫激活细胞因子的产生的书面说明。

[0600] 5.实例

[0601] 提出以下实例,以向本领域普通技术人员提供如何制备和使用当前公开的主题的抗体、多特异性抗体、包括其的组合物、筛选和治疗方法的完整公开和描述,并且不旨在限制发明人认为的当前公开的主题的范围。应当理解,鉴于上文提供的一般描述,可以实践各

个其它实施例。

[0602] 实例1—抗uPAR抗体和scFv的产生

[0603] 对应于胞外结构域和氨基酸His 65-Ala 265的uPAR的一部分被重组生产为具有用于纯化的多组氨酸标签的可溶性蛋白。鼠uPAR的胞外结构域(Thr 67-Arg 267)也用多聚组氨酸标签产生,以筛选针对跨物种反应性的抗体。

[0604] 通过使用标准的固相噬菌体展示淘选技术,筛选了专有的未开发的半合成scFv噬菌体展示文库,以获得与uPAR蛋白结合的抗体。简言之,将重组uPAR固定在聚苯乙烯表面上,随后用约5%的牛奶封闭,并且与噬菌体文库一起温育。进行随后的洗涤、洗脱和噬菌体扩增步骤以完成每一轮生物淘选。使用来自前一轮淘选的经扩增的富含uPAR结合物的噬菌体池作为后续轮的输入来完成三轮淘选。为了鉴定对uPAR显示高特异性的克隆,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)使用抗M13噬菌体抗体分析来自第三轮淘选的单一克隆与人uPAR、鼠uPAR和BSA(作为非特异性对照)的结合。仅那些显示uPAR特异性结合的上清液被选择用于测序,使得鉴定出十三个具有独特序列(3-C3-A、3-D8-A、3-G1-A、3-H4-A、4-F5-A、4-F12-A、4-A5-B、05G9、05A6、05B2、05F5、05G5和07B3)的克隆。一些克隆显示出与人和小鼠的uPAR同源物,例如3-C3-A、3-D8-A、40F5A结合。

[0605] 为了测试从噬菌体淘选活动中回收的抗体是否能够以其在细胞表面的天然构象与uPAR结合,还通过流式细胞术在用uPAR转染的NALM6细胞和野生型NALM6细胞上筛选单克隆噬菌体制备物。

[0606] 当前公开的主题的实施例

[0607] 根据前面的描述,显而易见的是,可以对当前公开的主题进行变化和修改,以使其适用于各种用途和条件。此类实施例也在以下权利要求的范围内。

[0608] 在本文中的变量的任何定义中对要素的列表的详述包含作为任何单个要素或所列要素的组合(或子组合)的变量的定义。针对本文的实施例的详述包含作为任何单个实施例或与任何其它实施例或其部分的组合的实施例。

[0609] 本说明书中所提及的所有专利和公开通过引用并入本文中,其程度如同每个独立的专利或公开被专门地且单独地指示通过引用并入。

序列表

<110> 纪念斯隆凯特琳癌症中心
斯隆凯特琳癌症研究所
癌症和同类疾病纪念医院
三机构治疗发现研究所公司
<120> 抗uPAR抗体和其用途
<130> 072734.1359
<150> US 63/209,915
<151> 2021-06-11
<160> 116
<170> PatentIn第3.5版
<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 1
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asp Tyr
1 5
<210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 2
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 3
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 3
Ala Thr Gly Val Pro Tyr Cys Ser Thr Thr Arg Cys Pro Pro Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Thr Met Asp Val
20

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 4
Gln Ser Val Asp Ser Thr Ala
1 5

<210> 5
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 5
Ala Ala Ser
1

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 6
Gln Gln Asp Gly Glu Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 7
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 7
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asp

20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Gly Val Pro Tyr Cys Ser Thr Thr Arg Cys Pro Pro Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Thr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 8
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Thr
20 25 30
Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Gly Glu Tyr Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 9
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的

<400> 9

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Thr
20 25 30
Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Gly Glu Tyr Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asp Tyr
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Thr Gly Val Pro Tyr Cys Ser Thr Thr Arg Cys Pro Pro Tyr Tyr Tyr
225 230 235 240
Thr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 10

<211> 765

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的
<220>
<221> misc_feature
<222> (762)..(762)
<223> n为a、c、g或t
<400> 10
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga acgtgccacc 60
ctctcctgcc gtgccagtca gagtgttgac agcaccgcct tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctccccgact cctcatctat gccgcatcta gccgtgccac tggtatccca 180
gaccgtttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caggacggcg agtatcctct gacgttcggc 300
caaggtacca aggtggaaat caaaggtggt ggtggttcag gtggtggtgg ttctggcggc 360
ggctccggtg gtggtggatc cgaggtgcag ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag 420
cctgggggt ccctgcgact ctcctgtgca gcctctggat tcacctttag cgacgactat 480
atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtgtcagt gattagcggt 540
agcggtggta gcacagacta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctcccgtgac 600
aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg aacagcctgc gtgccgagga cacggctgtg 660
tattactgtg cgacaggggt cccatattgt agtactacca ggtgcccccc atactactac 720
actatggacg tctggggcca agggaccacg gtcactgtct cntca 765
<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 11
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp Gly
1 5
<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 12
Ala Arg Glu Thr Val Trp Asp Pro Leu Ser Leu Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15
<210> 13
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 13
Gln Ser Val Gln Ala Ser Ser
1 5
<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 14
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
1 5
<210> 15
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 15
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Thr Val Trp Asp Pro Leu Ser Leu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 16

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gln Ala Ser
20 25 30
Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 17
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 17

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gln Ala Ser
20 25 30
Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp Gly
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Glu Thr Val Trp Asp Pro Leu Ser Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 18
<211> 750
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 18

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga acgtgccacc 60
ctctcctgcc gtgccagtca gagtgttcag gccagcagct tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctccccgact cctcatctat gccgcatcta gccgtgccac tggtatccca 180
gaccgtttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggca gcagccctat cacgttcggc 300
caaggtacca aggtggaaat caaaggtggt ggtggttcag gtggtggtgg ttctggcggc 360
ggctccggtg gtggtggatc cgaggtgcag ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag 420
cctgggggt ccctgcgact ctcctgtgca gcctctggat tcacctttag cagcgacggc 480
atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtgtcagc cattagcggt 540
agcggtggta gcacaaatta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctcccgtgac 600
aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg aacagcctgc gtgccgagga cacggccgtg 660

tattactgtg cgagagagac ggtgtgggat cccctatccc tgggtgcttt tgatatctgg 720
ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 750

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 19
Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 20
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 20
Ala Arg Asp Trp Gly Gly Ser Ile Pro Leu Asp Ile
1 5 10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 21
Gln Ser Val Ser His Ser Tyr
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 22
Gln Gln Tyr Ser Tyr Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 23

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 23

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Trp Gly Gly Ser Ile Pro Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 24

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 His Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Tyr Ser Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 25
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 25

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 His Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Tyr Ser Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Asp Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Trp Gly Gly Ser Ile Pro Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Met Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 26
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 26

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga acgtgccacc 60
ctctcctgcc gtgccagtca gagtgttagc cacagctatt tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctccccgact cctcatctat gccgcatcta gccgtgccac tggtatccca 180
gaccgtttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatagct atagcccttt tacgttcggc 300
caaggtacca aggtggaaat caaaggtggt ggtggttcag gtggtggtgg ttctgaggtg 360
cagctgttgg agtctggggg aggcttggta cagcctgggg ggtccctgcg actctcctgt 420
gcagcctctg gattcacctt taccgactat tatatgagct gggtccgcca ggctccaggg 480
aaggggctgg agtgggtgtc agacattagc ggtagtggtg gtagcacata ctacgcagac 540
tccgtgaagg gccggttcac catctcccgt gacaattcca agaacacgct gtatctgcaa 600
atgaacagcc tgcgtgccga ggacacggcc gtgtattact gtgcgaggga ttgggggggt 660
tccatccccc tagatatctg gggccaaggg acaatggtca ccgtctcttc a 711

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 27

Ile Ser Gly Arg Gly Gly Gln Thr
1 5

<210> 28
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 28

Ala Arg Asp Ser Tyr Leu Thr Ile Trp Ser Gly Glu Gly Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 29
Gln Ser Val Asp Arg Ser Tyr
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 30
Gln Gln Asp Ser Tyr Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 31
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 31
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Ser Gly Arg Gly Gly Gln Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Tyr Leu Thr Ile Trp Ser Gly Glu Gly Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 32
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 32
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Arg Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ser Tyr Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 33
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 33
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Arg Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ser Tyr Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Arg Ile Ser Gly Arg Gly Gly Gln Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Asp Ser Tyr Leu Thr Ile Trp Ser Gly Glu Gly Phe Asp Tyr Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 34
<211> 750
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 34

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga acgtgccacc 60
ctctcctgcc gtgccagtca gagtgttgac cgcagctatt tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctccccgact cctcatctat ggcgcatcta gccgtgccac tggtatccca 180
gaccgtttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caggacagct atagccctat cacgttcggc 300
caaggtacca aggtggaaat caaaggtggt ggtggttcag gtggtggtgg ttctggcggc 360
ggctccggtg gtggtggatc cgaggtgcag ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag 420

cctgggggt ccctgcgact ctcctgtgca gcctctggat tcacctttac cgactattat 480
atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtgtcacg cattagcggt 540
cgcggtggtc agacagacta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctcccgtgac 600
aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg aacagcctgc gtgccgagga cacggctgtg 660
tattactgtg cgagagattc ttacctcaca atatggtccg gggaggggtt tgactactgg 720
ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 750

<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 35
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Ala
1 5

<210> 36
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 36
Ile Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Ser Thr
1 5 10

<210> 37
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 37
Val Lys Asp Lys Ser His Thr Arg Val Glu Ala Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 38
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的

<400> 38
Gln Ser Val Leu Ser Ser Asn Asn Asn Glu Asn Asn
1 5 10
<210> 39
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 39
Asp Ala Ser
1
<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 40
Gln Gln Gly Thr Ser Ser Pro Ile Thr
1 5
<210> 41
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 41
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Lys Asp Lys Ser His Thr Arg Val Glu Ala Asp Ala Phe
100 105 110
Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 42
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 42
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ser Ser
20 25 30
Asn Asn Asn Glu Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Gly Thr Ser Ser Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys
<210> 43
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 43
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ser Ser
20 25 30
Asn Asn Asn Glu Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Gly Thr Ser Ser Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160
Phe Thr Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Val Ser Arg Ile Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Ser Thr
180 185 190
Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205
Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Lys Asp Lys Ser His Thr Arg Val Glu
225 230 235 240
Ala Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
245 250 255
Ser

<210> 44
<211> 771
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 44

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gcgtgccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta agtagcaata acaatgagaa caatttagct 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttacgacgc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaagg caccagcagc 300
cctatcacgt tcggccaagg taccaaggtg gaaatcaaag gtggtggtgg ttcaggtggt 360
ggtggttctg gcggcggctc cggtggtggt ggatccgagg tgcagctgtt ggagtctggg 420
ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg cgactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480
tttaccagct atgccatgag ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtg 540
tcacgcatta gcggtagcgg ttatggtggt agcacatatt acgcagactc cgtgaagggc 600
cggttcacca tctcccgtga caattccaag aacacgctgt atctgcaaat gaacagcctg 660
cgtgccgagg acacggctgt gtattactgt gtaaaagata agtcgcatac tcgggttgag 720
gcggatgctt ttgatatctg gggccaaggg acaatggtca ccgtctcttc a 771

<210> 45
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 45
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 46
Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Ser Thr
1 5

<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 47
Ala Lys Asp Arg Tyr Ser Leu Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 48
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 48
Gln Ser Val Leu Ser Ser Ser Asn Asn Tyr Asn Arg
1 5 10
<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 49
Gln Gln Tyr Asp Ser Arg Pro Ile Thr
1 5
<210> 50
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 50
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Tyr Ser Leu Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 51

<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 51

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ser Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Asp Ser Arg Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 52
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 52

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ser Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Tyr Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Asp Ser Arg Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Asp Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Arg Tyr Ser Leu Ser Tyr Tyr Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 53
<211> 762
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 53

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gcgtgccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta agcagcagca acaattataa ccgcttagct 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttacgccgc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata tgacagccgc 300
cctatcacgt tcggccaagg taccaaggtg gaaatcaaag gtggtggtgg ttcaggtggt 360
ggtggttctg gcggcggctc cggtggtggt ggatccgagg tgcagctgtt ggagtctggg 420
ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg cgactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480
tttagcagct atggcatgag ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtg 540
tcagacatta gcggttatgg tagcagcaca tattacgcag actccgtgaa gggccggttc 600
accatctccc gtgacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgcgtgcc 660

gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcaaaa gaccggtata gcctttccta ctactacggt 720
atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct ca 762

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 54
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser Ala
1 5

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 55
Ile Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 56
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 56
Ala Arg Ala Val Trp Thr Ser Asn Gly Tyr Tyr Phe Asp Thr
1 5 10

<210> 57
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 57
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Asn
1 5 10

<210> 58

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 58
Gln Gln Gly Tyr Ser Glu Pro Ile Thr
1 5
<210> 59
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 59
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Val Trp Thr Ser Asn Gly Tyr Tyr Phe Asp Thr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 60
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 60
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Gly Tyr Ser Glu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 61
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 61

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Gly Tyr Ser Glu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160
Phe Thr Ser Ser Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Val Ser Asp Ile Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr
180 185 190
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Trp Thr Ser Asn Gly Tyr Tyr Phe
225 230 235 240
Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 62
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 62

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gcgtgccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tatagcagca acaataaaaa caatttagct 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttacgccgc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaagg ctatagcgaa 300
cctatcacgt tcggccaagg taccaaggtg gaaatcaaag gtggtggtgg ttcaggtggt 360
ggtggttctg gcggcggctc cggtggtggt ggatccgagg tgcagctgtt ggagtctggg 420
ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg cgactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480
tttaccagca gcgccatgag ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtg 540
tcagacattt atggtggcgg tggtagcaca agctacgcag actccgtgaa gggccggttc 600
accatctccc gtgacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgcgtgcc 660
gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcaaga gccgtctgga cgagtaatgg ttattacttc 720
gacacctggg gccagggaac cctggtcacc gtctcctca 759

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的
<400> 63
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala
1 5
<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 64
Ile Gln Gly Gly Gly Gly Tyr Thr
1 5
<210> 65
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 65
Ala Lys Asp Gln Leu Glu His Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Leu Asn
1 5 10 15
Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
20
<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 66
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 67
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的

<400> 67
Gly Ala Ser
1
<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 68
Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Leu Thr
1 5
<210> 69
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 69
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Glu Ile Gln Gly Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Gln Leu Glu His Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Leu Asn
100 105 110
Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser
130
<210> 70
<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 70

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 71
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 71

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Glu Ile Gln Gly Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Lys Asp Gln Leu Glu His Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Leu Asn Tyr
225 230 235 240
Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255
Ser Ser

<210> 72
<211> 774
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 72

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga acgtgccacc 60
ctctcctgcc gtgccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctccccgact cctcatctat ggcgcatcta gccgtgccac tggtatccca 180
gaccgtttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatagcc gcagccctct gacgttcggc 300
caaggtacca aggtggaaat caaaggtggt ggtggttcag gtggtggtgg ttctggcggc 360
ggctccggtg gtggtggatc cgaggtgcag ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag 420
cctgggggct ccctgcgact ctcctgtgca gcctctggat tcacctttag cgactatgcc 480
atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtgtcaga gattcagggt 540
ggcggtggtt atacaaatta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctcccgtgac 600
aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg aacagcctgc gtgccgagga cacggccgtg 660
tattactgtg cgaaagatca attagagcat tacgattttt ggagtggtta cctgaactac 720

tactactacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca 774

<210> 73
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 73
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 74
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 74
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asp Thr
1 5

<210> 75
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 75
Ala Asn Arg Asp Thr Arg Leu Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Trp
1 5 10 15
Asn Ala Pro His Ala Phe Asp Ile
20

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 76
Gln Ser Val Ser Ser Thr Ser
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 77
Gln Gln Tyr Ser Glu Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 78
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 78
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Glu Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asp Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Arg Asp Thr Arg Leu Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Trp
100 105 110
Asn Ala Pro His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
115 120 125
Val Ser Ser
130
<210> 79
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的
<400> 79

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Thr
20 25 30
Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Tyr Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 80
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 80

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Thr
20 25 30
Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Tyr Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Glu Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asp Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Asn Arg Asp Thr Arg Leu Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Trp Asn
225 230 235 240
Ala Pro His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
245 250 255
Ser Ser

<210> 81
<211> 775
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 81

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga acgtgccacc 60
ctctcctgcc gtgccagtca gagtgttagc agcaccagct tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctccccgact cctcatctat ggcgcatcta gccgtgccac tggtatccca 180
gaccgtttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatagcg agtatcctct gacgttcggc 300
caaggtacca aggtggaaat caaaggtggt ggtggttcag gtggtggtgg ttctggcggc 360
ggctccggtg gtggtggatc cgaggtgcag ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag 420
cctgggggt ccctgcgact ctcctgtgca gcctctggat tcacctttag cagctatgcc 480
atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtgtcaga gattagcggt 540
agcggtggtg acacaaaata cgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctcccgtgac 600
aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg aacagcctgc gtgccgagga cacggccgtg 660
tattactgtg cgaaccgcga cacgcgcctt tattacgatt tttggagtgg ttattggaat 720
gccccccatg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttcag 775

<210> 82
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 82
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gln Thr
1 5
<210> 83
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 83
Ala Arg Asp Arg Thr Met Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15
<210> 84
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 84
Gln Ser Val Ser Ser Asn Ser
1 5
<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 85
Gln Gln Tyr Glu Gln Ser Pro Ile Thr
1 5
<210> 86
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的
<400> 86
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gln Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Thr Met Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 87
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 87
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Asn
20 25 30
Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Gln Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 88
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 88

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Asn
20 25 30
Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Gln Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gln Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Asp Arg Thr Met Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 89
<211> 750
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 89
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga acgtgccacc 60
ctctcctgcc gtgccagtca gagtgttagc agcaatagct tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctccccgact cctcatctat ggcgcatcta gccgtgccac tggtatccca 180
gaccgtttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgagc agagccctat cacgttcggc 300
caaggtacca aggtggaaat caaaggtggt ggtggttcag gtggtggtgg ttctggcggc 360
ggctccggtg gtggtggatc cgaggtgcag ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag 420
cctgggggt ccctgcgact ctcctgtgca gcctctggat tcacctttag cagctatggc 480
atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtgtcagc cattagcggt 540
agcggtggtc agacaaatta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctcccgtgac 600
aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg aacagcctgc gtgccgagga cacggctgtg 660
tattactgtg cgagagatag aactatgggg agctactact actacggtat ggacgtctgg 720
ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 750
<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 90
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 91
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 91
Ile Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr
1 5
<210> 92

<210> 8
<211> PRT
<212> 人工序列
<213>
<220>
<223> 合成的
<400> 92
Ala Gln Gly Trp Ala Phe Glu Ser
1 5
<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 93
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 94
Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Leu Thr
1 5
<210> 95
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 95
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asp Ile Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Gln Gly Trp Ala Phe Glu Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 96

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 97
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 97

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Asp Ile Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Gln Gly Trp Ala Phe Glu Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser

<210> 98
<211> 727
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 98

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga acgtgccacc 60
ctctcctgcc gtgccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta tcagcagaaa 120

cctggccagg ctccccgact cctcatctat ggcgcatcta gccgtgccac tggtatccca 180
gaccgtttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatagcc gcagccctct gacgttcggc 300
caaggtacca aggtggaaat caaaggtggt ggtggttcag gtggtggtgg ttctggcggc 360
ggctccggtg gtggtggatc cgaggtgcag ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag 420
cctgggggt ccctgcgact ctcctgtgca gcctctggat tcacctttag cgactattat 480
atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtgtcaga cattagcggt 540
agcggtagct atacacgcta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctcccgtgac 600
aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg aacagcctgc gtgccgagga cacggctgtg 660
tattactgtg cacaaggctg ggcttttgag tcctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 720
tcctcag 727

<210> 99
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 99
Ala Lys Asp Ile Phe Ser Tyr Leu Ala Glu Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 100
Gln Gln Tyr Tyr Glu Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 101
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 101
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ile Phe Ser Tyr Leu Ala Glu Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 102
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Glu Tyr Pro
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 103
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的

<400> 103

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Glu Tyr Pro
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Arg Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Lys Asp Ile Phe Ser Tyr Leu Ala Glu Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 104

<211> 744

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的
<400> 104
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga acgtgccacc 60
ctctcctgcc gtgccagtca gagtgttagc agcagctatt tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctccccgact cctcatctat ggcgcatcta gccgtgccac tggtatccca 180
gaccgtttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtattatg agtatcctta tacgttcggc 300
caaggtacca aggtggaaat caaaggtggt ggtggttcag gtggtggtgg ttctggcggc 360
ggctccggtg gtggtggatc cgaggtgcag ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag 420
cctgggggt ccctgcgact ctcctgtgca gcctctggat tcacctttag cagctatggc 480
atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtgtcacg cattagcggt 540
tatggtagca gcacaaatta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctcccgtgac 600
aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg aacagcctgc gtgccgagga cacggctgtg 660
tattactgtg caaaagatat cttctcttat ttggcggagg gtatggacgt ctggggccaa 720
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 744
<210> 105
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 105
Gln Ala Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
1 5
<210> 106
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 106
Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr
1 5
<210> 107
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的

<400> 107
Ala Arg Glu Thr Arg Gln Trp Leu Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val
<210> 108
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 108
Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
1 5 10 15
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gln Ala Ser Tyr Leu Ala Trp
20 25 30
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Thr Arg Gln Trp Leu Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 109
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 109
acgcagtctc caggcaccct gtctttgtct ccaggggaac gtgccaccct ctcctgccgt 60
gccagtcaga gtgttcaggc cagctattta gcctggtatc agcagaaacc tggccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtgtcagct attagtggta gcggtgacta tacagactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagacg 300

cggcagtggc tgggcctcta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 110
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser

<210> 111
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 111

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 112
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 112

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20

<210> 113
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 113

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 114
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 114
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 115
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 116
<211> 335
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 116
Met Gly His Pro Pro Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu His Thr Cys
1 5 10 15
Val Pro Ala Ser Trp Gly Leu Arg Cys Met Gln Cys Lys Thr Asn Gly
20 25 30
Asp Cys Arg Val Glu Glu Cys Ala Leu Gly Gln Asp Leu Cys Arg Thr
35 40 45
Thr Ile Val Arg Leu Trp Glu Glu Gly Glu Glu Leu Glu Leu Val Glu
50 55 60
Lys Ser Cys Thr His Ser Glu Lys Thr Asn Arg Thr Leu Ser Tyr Arg
65 70 75 80

Thr Gly Leu Lys Ile Thr Ser Leu Thr Glu Val Val Cys Gly Leu Asp
85 90 95
Leu Cys Asn Gln Gly Asn Ser Gly Arg Ala Val Thr Tyr Ser Arg Ser
100 105 110
Arg Tyr Leu Glu Cys Ile Ser Cys Gly Ser Ser Asp Met Ser Cys Glu
115 120 125
Arg Gly Arg His Gln Ser Leu Gln Cys Arg Ser Pro Glu Glu Gln Cys
130 135 140
Leu Asp Val Val Thr His Trp Ile Gln Glu Gly Glu Glu Gly Arg Pro
145 150 155 160
Lys Asp Asp Arg His Leu Arg Gly Cys Gly Tyr Leu Pro Gly Cys Pro
165 170 175
Gly Ser Asn Gly Phe His Asn Asn Asp Thr Phe His Phe Leu Lys Cys
180 185 190
Cys Asn Thr Thr Lys Cys Asn Glu Gly Pro Ile Leu Glu Leu Glu Asn
195 200 205
Leu Pro Gln Asn Gly Arg Gln Cys Tyr Ser Cys Lys Gly Asn Ser Thr
210 215 220
His Gly Cys Ser Ser Glu Glu Thr Phe Leu Ile Asp Cys Arg Gly Pro
225 230 235 240
Met Asn Gln Cys Leu Val Ala Thr Gly Thr His Glu Pro Lys Asn Gln
245 250 255
Ser Tyr Met Val Arg Gly Cys Ala Thr Ala Ser Met Cys Gln His Ala
260 265 270
His Leu Gly Asp Ala Phe Ser Met Asn His Ile Asp Val Ser Cys Cys
275 280 285
Thr Lys Ser Gly Cys Asn His Pro Asp Leu Asp Val Gln Tyr Arg Ser
290 295 300
Gly Ala Ala Pro Gln Pro Gly Pro Ala His Leu Ser Leu Thr Ile Thr
305 310 315 320
Leu Leu Met Thr Ala Arg Leu Trp Gly Gly Thr Leu Leu Trp Thr
325 330 335