



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101014365 B

(45) 授权公告日 2011.04.13

(21) 申请号 200580024027.3

(22) 申请日 2005.07.04

(30) 优先权数据

60/588,721 2004.07.16 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.01.16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2005/002096 2005.07.04

(87) PCT申请的公布数据

WO2006/008639 EN 2006.01.26

(73) 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 A·瓜尔贝托 B·D·科恩

C·L·梅尔文 M·L·罗伯茨

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 胡国群

(51) Int. Cl.

A61K 39/395(2006.01)

(56) 对比文件

US 2004/0086503 A1,2004.05.06,说明书第[0033]-[0034],[0053],[0091],[0127],[0211],[0237],[0

239]段和实施例 XIV.

CN 1387438 A,2002.12.25,说明书第 2 页第 4 段、第 3 页第 1-4 段.

US 2004/0086503 A1,2004.05.06,说明书第[0033]-[0034],[0053],[0091],[0127],[0211],[0237],[0239]段和实施例 XIV.

CN 1429118 A,2003.07.09,说明书第 2 页第 5-7 段、第 5 页第 7 段.

I.F. Tannock 等 .Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plusprednisone foradvanced prostate cancer.The new england journal of medicine351 15.2004,351 (15),1502-1512.

审查员 张丽华

权利要求书 1 页 说明书 18 页 序列表 56 页 附图 11 页

(54) 发明名称

使用抗-IGF-1R 抗体联合治疗非血液的恶性肿瘤

(57) 摘要

本发明涉及治疗非血液的恶性肿瘤的治疗方法,包含向患者施用抗-IGF-1R 抗体,尤其是人抗-IGF-1R 抗体,联合施用至少一种其它治疗剂。本发明还涉及包含这些抗体的药物组合物,和使用这样的组合物进行治疗的方法。

CN 101014365 B

Table with 3 columns (A, B, C) and multiple rows of nucleotide sequences and their corresponding amino acid translations. The table is organized into three sections labeled A, B, and C, each containing a list of sequences and their translations.

1. 能特异性地结合 IGF-1R 的抗体在制备药物中的应用，其中所述药物用于治疗患者的晚期非小细胞肺癌，其中所述抗体是 2.13.2，并且其中所述药物与紫杉醇和卡铂组合施用。

2. 权利要求 1 的应用，其中所述药物为液体制剂的形式。

3. 权利要求 2 的应用，其中所述抗体在液体制剂中的浓度为 5mg/mL。

使用抗-IGF-1R 抗体联合治疗非血液的恶性肿瘤

[0001] 发明背景

[0002] 本发明涉及治疗非血液的恶性肿瘤的方法，包含施用抗-胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1R) 抗体，联合施用其它治疗剂例如化疗剂和激素疗法。

[0003] 胰岛素样生长因子 (IGF) 信号传递系统在许多组织的生长和发育中起重要作用，并调节总体的生长。胰岛素样生长因子 (IGF-1) 是 7.5-kD 多肽，它在血浆中高浓度地循环，且在大多数组织中可检测到。IGF-1 会刺激细胞分化和细胞增殖，且是大多数哺乳动物细胞类型持续增殖所必需的。这些细胞类型包括，除了别的以外，人二倍体成纤维细胞，上皮细胞，平滑肌细胞，T 淋巴细胞，神经细胞，骨髓细胞，软骨细胞，成骨细胞和骨髓干细胞。

[0004] 导致 IGF-1- 刺激的细胞增殖或分化的转导途径的第一步是，IGF-1 或 IGF-2 (或超生理浓度的胰岛素) 向 IGF-1 受体的结合。IGF-1 受体 (IGF-1R) 由两类亚基组成： α 亚基 (一种 130-135kD 蛋白，它是完全细胞外的，且在配体结合中起作用) 和 β 亚基 (一种 95-kD 跨膜蛋白，具有跨膜和胞质域)。IGF 结合蛋白 (IGFBP) 具有生长抑制作用，这是通过，至少部分地，竞争性地结合 IGF，并阻止它们与 IGF-1R 的结合。IGF-1，IGF-2，IGF1R，和 IGFBP 之间的相互作用，会影响许多生理和病理过程，例如发育、生长和代谢调节。

[0005] 最初作为单链受体原 (proreceptor) 多肽合成 IGF-1R，其通过下述方式加工：糖基化，蛋白水解性裂解，和共价结合，以装配成包含 2 个 α 亚基和 2 个 β 亚基的成熟的 460-kD 异四聚体。 β 亚基具有配体-激活的酪氨酸激酶活性。该活性参与介导配体作用的信号传递途径，其包含 β -亚基的自磷酸化作用和 IGF-1R 底物的磷酸化作用。

[0006] IGF-1 和 / 或 IGF-1R 在维持体外和体内的肿瘤细胞中的作用，有大量的证据。在肺 (Kaiser et al., J.Cancer Res.Clin.Oncol.119 : 665-668, 1993 ; Moody et al., Life Sciences 52 : 1161-1173, 1993 ; Macauley et al., Cancer Res., 50 : 2511-2517, 1990)、乳房 (Pollack et al., Cancer Lett.38 : 223-230, 1987 ; Foekens et al., Cancer Res.49 : 7002-7009, 1989 ; Cullen et al., Cancer Res.49 : 7002-7009, 1990 ; Arteaga et al., J.Clin.Invest.84 : 1418-1423, 1989)、前列腺和结肠 (Remaole-Bennet et al., J.Clin.Endocrinol.Metab.75 : 609-616, 1992 ; Guo et al., Gastroenterol.102 : 1101-1108, 1992) 的肿瘤中，IGF-1R 水平升高。另外，IGF-1 似乎是人神经胶质瘤的自分泌刺激剂 (Sandberg-Nordqvist et al., Cancer Res.53 : 2475-2478, 1993)，同时 IGF-1 会刺激过表达 IGF-1R 的纤维肉瘤的生长 (Butler et al., Cancer Res.58 : 3021-27, 1998)。另外，与具有“低正常”范围内的 IGF-1 水平的个体相比，具有“高正常”水平的 IGF-1 的个体具有增加的普通癌症的危险 (Rosen et al., Trends Endocrinol.Metab.10 : 136-41, 1999)。关于 IGF-1/IGF-1 受体相互作用在多种人肿瘤的生长中所起的作用的评论，见 Macauley, Br.J.Cancer, 65 : 311-320, 1992。

[0007] 目前，在使用许多种类的抗肿瘤剂。多西他赛是源自紫杉树的树皮和针叶的称作“紫杉烷”的一组药物中的一种，它是表现出比多柔比星明显更高的应答率的第一种

抗癌剂，所述多柔比星是一种非常有活性的试剂和在转移性乳腺癌的第一线治疗中广泛使用的化学疗法。

[0008] 与丝裂霉素 C 和长春碱的组合（在下列患者群体中常用的一种方案）相比，多西他赛也是作为单一试剂在晚期乳腺癌患者中表现出提高的存活率的第一种化疗药物。与丝裂霉素 C 和长春碱的组合相比，多西他赛的平均进展时间和治疗失败时间明显更长，且 1 年存活率明显更高。在其它人恶性肿瘤例如卵巢、肺、头和颈、胃和胰腺的癌症中，还已经记录了多西他赛的有前途的结果。

[0009] 紫杉醇（也是一种紫杉烷）会结合微管，并阻止它们的分子分解，从而抑制有丝分裂（细胞分裂）。由于仍然存在纺锤体，细胞不能分裂成子细胞。紫杉醇对于卵巢癌和晚期乳腺癌是最有效的。

[0010] 激素疗法可以非常有效地降低患有激素受体阳性的乳腺癌的妇女复发的危险。他莫昔芬是已经应用最久（接近 30 年）的激素疗法。它会阻断雌激素对乳腺癌细胞的作用，阻止细胞的生长。他莫昔芬可以使绝经后的妇女的复发降低 40-50%，使绝经前的妇女降低 30-50%。它也会降低新乳腺癌在未患病的乳房中形成的危险，且可以使晚期病症的进展减速。

[0011] 近年来，已经将芳香酶抑制剂用作激素疗法。这类疗法仅仅推荐给患有激素受体阳性的乳腺癌的绝经后的妇女。它通过阻断雌激素在肌肉和脂肪组织中的生产来起作用，这是绝经后的妇女中的雌激素的主要来源，绝经后卵巢停止生产明显水平的雌激素。

[0012] 前列腺癌是最常见的癌症，且是美国男性癌症死亡的第二种原因。约 10% 初期前列腺癌病例表现出转移性疾病。但是，在剩下的病例中，尽管通过手术、辐射或医学疗法进行治疗，转移仍会发展，且这些转移最终会变成激素难以治疗的。以前已经证实，化疗在激素难以治疗的（独立于雄激素的）渐进性前列腺癌（HRPC）中的应用具有较差的功效和较高的毒性。含有多西他赛的新疗法已经表现出超过以前的治标疗法的存活益处。尽管有该积极的趋势，用多西他赛和泼尼松治疗的 HRPC 患者的生存中值是仅仅 18.9 个月；显然，需要更有效的疗法来治疗 HRPC 患者。

[0013] 虽然一些现在可得到的抗癌治疗已经是成功的，很少观察到对这些治疗的完全反应，且这些治疗难治的患者人数仍然很大。因而，必须开发新治疗方案，尤其是能增加或增强其它抗肿瘤剂的抗肿瘤活性的那些。

[0014] 考虑到 IGF-1 和 IGF-1R 在癌症和其它增殖性障碍等疾病（IGF-1 和 / 或 IGF-1R 过表达）中的作用，生成了 IGF-1R 的抗体，其会阻断 IGF-1 或 IGF-2 向 IGF-1R 的结合。这样的抗体记载在，例如，2002 年 7 月 11 日公开的国际专利申请号 WO 02/053596；2005 年 2 月 24 日公开的国际专利申请号 WO 05/016967 和 WO 05/016970；2003 年 12 月 24 日公开的国际专利申请号 WO 03/106621；2004 年 9 月 30 日公开的国际专利申请号 WO 04/083248；2003 年 12 月 4 日公开的国际专利申请号 WO 03/100008；2004 年 10 月 14 日公开的国际专利公开 WO 04/087756；和 2005 年 1 月 26 日公开的国际专利申请号 WO05/005635。因为它们阻断肿瘤细胞存活途径的能力，需要使用这样的抗-IGF-1R 抗体来治疗患者的癌症，尤其是非血液的恶性肿瘤，以得到与单独的标准癌症治疗方案相比改善的临床益处。

[0015] 发明概述

[0016] 本发明涉及治疗需要这样的治疗的患者的晚期非血液的恶性肿瘤的方法，包含向患者施用治疗有效量的抗-IGF-1R 抗体的步骤。

[0017] 更具体地，本发明涉及一种方法，其包含向患者施用能特异性地结合 IGF-1R 的抗体以及治疗有效量的至少一种选自下述的试剂的步骤：烷化剂，叶酸拮抗剂，嘧啶拮抗剂，细胞毒性抗生素，铂化合物，紫杉烷，长春花生物碱，拓扑异构酶抑制剂，EGFR 抑制剂，和激素治疗剂。优选地，抗体是能特异性地结合人 IGF-1R 的抗体。

[0018] 在本发明的一个优选的实施方案中，抗-IGF-1R 抗体具有下述性质：(a) 对人 IGF-1R 的 K_d 为 8×10^{-9} 或更小的结合亲和力，和 (b) 以小于 100nM 的 IC_{50} ，抑制人 IGF-1R 和 IGF-1 之间的结合。

[0019] 在本发明的另一个优选的实施方案中，抗-IGF-1R 抗体包含：(a) 重链，其包含选自 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 4.9.2, 4.17.3, 和 6.1.1 的抗体的 CDR-1, CDR-2, 和 CDR-3 的氨基酸序列，和 (b) 轻链，其包含选自 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 4.9.2, 4.17.3, 和 6.1.1 的抗体的 CDR-1, CDR-2, 和 CDR-3 的氨基酸序列，或 (c) 具有来自选自 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 4.9.2, 4.17.3, 和 6.1.1 的抗体的 CDR 序列的变化的序列，所述的序列选自保守变化，其中保守变化选自：非极性残基被其它非极性残基替代，极性的带电荷的残基被其它极性的不带电荷的残基替代，极性的带电荷的残基被其它极性的带电荷的残基替代，和结构上类似的残基的取代；和非保守的取代，其中非保守的取代选自：极性的带电荷的残基对极性的不带电荷的残基的取代，和非极性残基对极性残基的取代，添加和缺失。

[0020] 本发明也涉及用于治疗非血液的恶性肿瘤的药物组合物，其包含：(a) 治疗有效量的能特异性地结合 IGF-1R 的抗体，(b) 治疗有效量的至少一种选自下述的试剂：烷化剂，叶酸拮抗剂，嘧啶拮抗剂，细胞毒性抗生素，铂化合物，紫杉烷，长春花生物碱，拓扑异构酶抑制剂，EGFR 抑制剂，和激素治疗剂；和 (c) 药学上可接受的载体。

[0021] 附图详述

[0022] 图 1A-1C 显示了来自 6 种人抗-IGF-1R 抗体的轻链可变区的核苷酸序列彼此的比对以及与种系序列的比对。图 1A 显示了抗体 2.12.1 (SEQ ID NO: 1), 2.13.2 (SEQ ID NO: 5), 2.14.3 (SEQ ID NO: 9) 和 4.9.2 (SEQ ID NO: 13) 的轻链可变区 (VL) 的核苷酸序列彼此的比对以及与种系 V_{κ} A30 序列 (SEQ ID NO: 39) 的比对。图 1B 显示了抗体 4.17.3 的 VL 的核苷酸序列 (SEQ ID NO: 17) 与种系 V_{κ} O12 序列 (SEQ ID NO: 41) 的比对。图 1C 显示了抗体 6.1.1 的 VL 的核苷酸序列 (SEQ ID NO: 21) 与种系 V_{κ} A27 序列 (SEQ ID NO: 37) 的比对。比对也显示了每种抗体的 VL 的 CDR 区域。SEQ ID NO: 53-55 分别显示了图 1A-1C 的共有序列。

[0023] 图 2A-2D 显示了来自 6 种人抗-IGF-1R 抗体的重链可变区的核苷酸序列彼此的比对以及与种系序列的比对。图 2A 显示了抗体 2.12.1 的 VH 的核苷酸序列 (SEQ ID NO: 3) 与种系 VH DP-35 序列 (SEQ ID NO: 29) 的比对。图 2B 显示了抗体 2.14.3 的 VH 的核苷酸序列 (SEQ ID NO: 11) 与种系 VIV-4/4.35 序列 (SEQ ID NO: 43) 的比对。图 2C-1 和 2C-2 显示了抗体 2.13.2 (SEQ ID NO: 7), 4.9.2 (SEQ ID NO: 15) 和 6.1.1 (SEQ ID NO: 23) 的 VH 的核苷酸序列彼此的比对以及与种系 VH DP-47 序列 (SEQ ID NO: 47) 的比对。

31) 的比对。图 2D 显示了抗体 4.17.3 的 VH 的核苷酸序列 (SEQ ID NO : 19) 与种系 VH DP-71 序列 (SEQ ID NO : 35) 的比对。比对也显示了抗体的 CDR 区域。SEQ ID NO : 56-59 分别显示了图 2A-2D 的共有序列。

[0024] 图 3A 显示了与种系序列相比, 2.13.2 和 2.12.1 的重链和轻链的不同区域中的突变的数目。图 3A-D 显示了来自抗体 2.13.2 和 2.12.1 的重链和轻链的氨基酸序列与它们来源的种系序列的比对。图 3B 显示了抗体 2.13.2 的重链的氨基酸序列 (SEQ ID NO : 45) 与种系序列 DP-47 (3-23)/D6-19/JH6 (SEQ ID NO : 46) 的比对。图 3C 显示了抗体 2.13.2 的轻链的氨基酸序列 (SEQ ID NO : 47) 与种系序列 A30/Jk2 (SEQ ID NO : 48) 的比对。图 3D 显示了抗体 2.12.1 的重链的氨基酸序列 (SEQ ID NO : 49) 与种系序列 DP-35 (3-11)/D3-3/JH6 (SEQ ID NO : 50) 的比对。图 3E 显示了抗体 2.12.1 的轻链的氨基酸序列 (SEQ ID NO : 51) 与种系序列 A30/Jk1 (SEQ ID NO : 52) 的比对。对于图 3B-E, 信号序列是斜体的, CDR 标有下划线, 恒定域是粗体的, 构架 (FR) 突变用氨基酸残基上面的加号 (“+”) 突出显示, CDR 突变用氨基酸残基上面的星号突出显示。

[0025] 图 4 证实, 抗-IGF-1R 抗体 2.13.2 和 4.9.2 会减少 3T3-IGF-1R 肿瘤中的 IGF-1R 磷酸酪氨酸信号。

[0026] 图 5 证实, 抗-IGF-1R 抗体 2.13.2 会抑制 3T3-IGF-1R 肿瘤体内生长。

[0027] 发明详述

[0028] 本发明涉及非血液的恶性肿瘤的治疗, 包括乳房、肺、脑、皮肤、卵巢、前列腺、头和颈、结直肠、胃、膀胱、肾、食管和胰腺的癌症, 以及儿童的实体瘤。早期和晚期 (转移的) 癌症的治疗, 在本发明的范围内。在优选的实施方案中, 本发明的方法用于治疗乳腺癌, 前列腺癌, 和非小细胞肺癌 (NSCLC)。

[0029] 目前, 许多种类的化疗药物被用于非血液的恶性肿瘤的治疗中, 它们也适用于本发明的联合疗法中。例如, 烷化剂是一类烷化 DNA、从而限制链的解螺旋和复制的药物。烷化剂包括环磷酰胺 (CYTOXAN), 异环磷酰胺 (IFEX), 盐酸氮芥 (MUSTARGEN), 塞替派 (THIOPLEX), 链脲霉素 (streptozotocin) (ZANOSAR), 卡莫司汀 (BICNU, GLIADELWAFER), 洛莫司汀 (CEENU), 和达卡巴嗪 (DTIC-DOME)。在本发明的方法中使用的一种优选的烷化剂是环磷酰胺。

[0030] 叶酸拮抗剂会结合二氢叶酸还原酶 (DHFR), 并干扰嘧啶 (胸苷) 合成。甲氨蝶呤 (MATREX, FOLEX, TREXALL), 三甲曲沙 (NEUTREXIN) 和培美曲塞 (ARIMTA) 是适用于本发明的方法中的叶酸拮抗剂。除了 DHFR 以外, 培美曲塞也会抑制胸苷酸合酶和甘氨酸核糖核苷酸甲酰基转移酶, 它们是参与胸苷合成的另外两种叶酸-依赖性的酶。

[0031] 嘧啶拮抗剂会抑制参与嘧啶合成的酶。作为嘧啶类似物, 它们也会通过与正常的核苷酸竞争向 DNA 分子中的整合, 干扰 DNA 生产。适用于本发明的方法中的嘧啶拮抗剂包括 5-氟尿嘧啶 (5-FU); 卡培他滨 (XELODA), 即 5'-脱氧-5-氟尿苷 (5'-FDUR) 的前药, 它在体内会被酶促地转化成 5-FU; 雷替曲塞 (TOMUDEX); 替加氟-尿嘧啶 (UFTORAL); 和吉西他滨 (GEMZAR)。

[0032] 蒽环类抗生素通过嵌入 DNA 链之间, 抑制 DNA 的解螺旋, 发挥细胞毒性效应。蒽环类抗生素和蒽环类抗生素衍生物包括盐酸多柔比星 (ADRIAMYCIN, RUBEX,

DOXIL), 盐酸表柔比星 (ELLENCE, PHARMORUBICIN), 柔红霉素 (CERUBIDINE, DAUNOXOME), 奈莫柔比星, 盐酸伊达比星 (IDAMYCIN PFS, ZAVEDOS) 和米托蒽醌 (DHAD, NOVANTRONE)。在本发明中使用的优选的蒽环类抗生素包括多柔比星和表柔比星。

[0033] 其它细胞毒性抗生素可以用作癌症化疗剂, 且适用于本发明中。它们包括更生霉素 (放线菌素 D, COSMEGEN), 普卡霉素 (MITHRACIN), 丝裂霉素 (MUTAMYCIN), 和博来霉素 (BLENOXANE)。更生霉素是特别优选的。

[0034] 铂化合物通过嵌入 DNA 链之间和内部, 抑制 DNA 的解螺旋, 发挥它们的抗肿瘤作用。在本发明的方法中有用的铂化合物包括顺铂 (PLATINOL) 和卡铂 (PARAPLATIN)。

[0035] 紫杉烷会促进微管的组装, 同时抑制它们分解成微管蛋白, 从而阻止细胞在有丝分裂过程中破坏有丝分裂纺锤体的能力。作为单一试剂疗法和在与其它化疗剂的联合中, 它们已经表现出对许多实体瘤的显著活性。本发明的联合疗法的一个实施方案包括, 与 IGF-1R 抗体联合使用一种或多种紫杉烷。与 IGF-1R 抗体联合使用的合适的紫杉烷包括多西他赛 (TAXOTERE) 和紫杉醇 (TAXOL)。

[0036] 长春花生物碱象紫杉烷一样, 是“纺锤体抑制剂”, 作用于形成有丝分裂纺锤体的微管。它们通过干扰微管组装, 阻止纺锤体形成, 抑制有丝分裂。长春花生物碱包括长春地辛 (ELDISINE), 硫酸长春碱 (VELBAN), 硫酸长春新碱 (ONCOVIN) 和酒石酸长春瑞滨 (NAVELBINE)。在本发明的方法中使用的一种优选的长春花生物碱是长春瑞滨。

[0037] 喜树碱类似物通过抑制拓扑异构酶 I (对 DNA 复制和包装至关重要的一种酶) 起作用。肿瘤细胞中的拓扑异构酶 I 的水平比正常组织高。在本发明的方法中有用的喜树碱类似物包括依立替康 (CAMPTOSAR) 和托泊替康 (HYCAMTIN)。依立替康是特别优选的。

[0038] 拓扑异构酶 II 的抑制剂会干扰正常的 DNA 断裂重封过程 (如同拓扑异构酶 I 的抑制剂一样), 且它们也会干扰新复制的染色体的分离, 导致致畸变的突变和潜在的细胞死亡。上面讨论的蒽环类抗生素会表现出拓扑异构酶 II 抑制活性。鬼臼毒素的衍生物 (盾叶鬼臼的一种提取物, 它是抗有丝分裂的葡萄糖苷) 也是拓扑异构酶 II 抑制剂。适用于本发明的鬼臼毒素衍生物包括依托泊苷 (VEPESID), 磷酸依托泊苷 (ETOPOPHOS), 和替尼泊苷 (VUMON)。依托泊苷是特别优选的。

[0039] 抑制表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶 (TK) 的化合物, 代表着相对新种类的在本发明的方法中有用的抗肿瘤药。许多人癌症会在细胞表面表达 EGFR 家族的成员。当配体结合 EGFR 时, 它会启动细胞反应的级联, 导致增强的细胞分裂, 并影响癌症发育和进展的其它方面, 包括血管发生, 转移性扩散, 和细胞凋亡的抑制。EGFR-TK 抑制剂可以选择性地靶向 EGFR 家族的成员之一 (EGFR (也称作 HER1 或 ErbB-1), HER2/neu (也称作 ErbB-2), HER3 (也称作 ErbB-3), 或 HER4 (也称作 ErbB-4)), 或可以靶向它们中的 2 种或多种。适用于本发明中的 EGFR-TK 抑制剂包括 gefitinib (IRESSA), erlotinib (TARCEVA), 曲妥单抗 (HERCEPTIN), panitumumab (ABX-EGF; Abgenix/Amgen), lapatinib (GlaxoSmithKline),

CI-1033 (Pfizer), GW2016 (GlaxoSmithKline), EKB-569 (Wyeth), PKI-166 (Novartis), CP-724, 714 (Pfizer), 和 BIBX-1382 (Boeinger-Ingelheim)。在 2002 年 11 月 14 日公开的美国专利公开号 US 2002-0169165A1 中, 描述了其它的 EGFR-TK 抑制剂。

[0040] 本发明的联合疗法的另一个实施方案包括, 与 IGF-1R 抗体联合使用激素治疗, 尤其是治疗乳腺癌的抗-雌激素。这样的激素治疗与雌激素竞争乳房组织中的结合位点。它们包括柠檬酸他莫昔芬 (NOLVADEX) 和氟维司群 (FASLODEX)。类似地, 抗-雄激素会阻断睾酮受体, 因此可以用于治疗雄激素-依赖性的前列腺癌。

[0041] 其它激素治疗包括芳香酶抑制剂。这类激素试剂会灭活芳香酶, 后者是将雄激素转化成雌激素的酶。适于和 IGF-1R 抗体联合使用的芳香酶抑制剂的实例包括阿那曲唑 (ARIMIDEX), 来曲唑 (FEMARA), 依西美坦 (AROMASIN), 和盐酸法倔唑。依西美坦是特别优选的用于本发明的方法中的芳香酶抑制剂。

[0042] 抗体与其它治疗剂的共同施用 (联合治疗) 包括, 施用包含抗-IGF-1R 抗体和一种或多种其它治疗剂的药物组合物, 和施用 2 种或多种分开的药物组合物, 一种包含抗-IGF-1R 抗体, 且其它种包含其它的治疗剂。而且, 尽管共同施用或联合 (结合) 治疗通常指彼此同时施用抗体和其它治疗剂, 它也包括同时、先后或分开地施用治疗物的各个组分。

[0043] 本发明也包括施用除了第一种和第二种组分以外的其它治疗剂, 无论是与那些组分中的一种或多种同时地还是先后地。这样的治疗剂包括镇痛药, 癌症疫苗, 抗血管剂, 抗增殖剂, 和止吐药。优选的止吐药包括 aprepitant, 盐酸昂丹司琼, 盐酸格拉司琼, 和甲氧氯普胺。

[0044] 每次施用的持续时间可以变化, 从快速施用至连续灌注。结果, 为了本发明的目的, 联合不只是限于通过组分的物理结合得到的那些, 也指允许分开施用的那些, 这可以是同时的或间隔一段时间。根据本发明的组合物优选地是可以肠胃外施用的组合物。但是, 在局部的区域疗法的情况下, 可以经口地或腹膜内地施用这些组合物。

[0045] 如本领域的技术人员会明白的, 要与 IGF-1R 抗体联合使用的治疗剂的选择, 和它们使用的时机, 部分地取决于治疗的癌症的类型和阶段。例如, 在早期乳腺癌 (这时癌症还没有扩散到乳房以外) 中, 手术和辐射之后通常是辅助化疗或辅助激素治疗, 其中的任一种都可以在本发明的方法中与 IGF-1R 抗体相组合。早期乳腺癌的典型的辅助化疗包括环磷酰胺, 甲氨蝶呤和 5-FU ("CMF"); 5-FU, 多柔比星, 和环磷酰胺 ("FAC"); 多西他赛, 多柔比星, 和环磷酰胺 ("TAC"); 多柔比星和环磷酰胺 ("AC"); 多柔比星和环磷酰胺, 之后为紫杉醇 ("AC 和 T"); 和 5-FU, 表柔比星, 和环磷酰胺 ("FEC")。在该阶段, 他莫昔芬是优选的激素治疗。

[0046] 在局部的晚期乳腺癌中, 其中癌症仅仅扩散到附近的组织或淋巴结中, 患者经常接受化疗, 其后是手术和辐射, 然后是辅助激素治疗。或者, 手术 / 辐射之后是辅助化疗, 然后是辅助激素治疗。IGF-1R 抗体可以与化疗剂或激素治疗剂联合施用, 无论它们在手术 / 辐射之前或之后使用。局部的晚期乳腺癌的典型的化疗方案包括 FAC, AC, FEC, 和多柔比星 + 多西他赛 ("AT")。

[0047] 转移性乳腺癌已经从它开始的乳房扩散到身体的其它部位。化疗之前可以任选地进行激素治疗。第一线激素治疗目前包括他莫昔芬和阿那曲唑。第一线化疗方案目前

包括 FAC，TAC，多西他赛+表柔比星，多西他赛，紫杉醇，卡培他滨，长春瑞滨，和曲妥单抗。第二线化疗治疗包括单独的多西他赛，或与卡培他滨联合的多西他赛。本发明的方法适用作第一线疗法和第二线疗法。

[0048] 在美国，已经接受紫杉醇和卡铂的联合，作为不能手术治疗的阶段 IIIB（即癌症已经扩散到肺附近的结构，纵隔中的淋巴结，或胸的另一侧或颈下的淋巴结）和阶段 IV（即癌症已经扩散到身体的其它部位或另一片肺）非小细胞肺癌（NSCLC）的第一线治疗的护理标准。但是，在用大部分阶段 IV 群体进行的功效研究中，总应答率仅仅是体力状态 0-1 的患者的约 28%。在欧洲，NSCLC 的第一线治疗是吉西他滨和顺铂。NSCLC 的其它治疗方案包括单独的紫杉醇，或与顺铂或吉西他滨相组合的紫杉醇；单独的多西他赛，或与顺铂或吉西他滨相组合的多西他赛；单独的长春瑞滨，或与吉西他滨相组合的长春瑞滨；单独的依立替康，或与吉西他滨相组合的依立替康；培美曲塞；和 gefitinib。

[0049] 已知通过 IGF-1R 的信号传递是细胞系的肿瘤发生所必需的，且已经证实会降低化疗的细胞毒性，阻止 IGF-1R 活性会提高现有的疗法的有效性，并阻止肿瘤在动物模型中的进展。因此，预期 IGF-1R 的抑制剂（例如本发明的抗体）在联合使用时，会降低肿瘤细胞存活率，并提高化疗的功效。

[0050] 当与细胞一起温育时，作为 IGF-1- 诱发的受体自磷酸化作用的高度特异性的且有效的抑制剂的完全的人单克隆抗体，会诱导受体内在化对 IGF-1R 的下调节。在实体瘤离体模型中下调 IGF-1R 的剂量 (31.25-125 μ g)，相当于在第 1 天 8-40 μ g/ml 和第 9 天 2-20 μ g/ml 的抗体浓度。向携带转染子 IGF-1R 过表达 NIH-3T3 细胞系的肿瘤的无胸腺小鼠腹膜内地施用抗 -IGF-1R 抗体，会导致肿瘤生长的剂量依赖性的抑制。导致 50% 生长抑制的抗 -IGF-1R 抗体的血清浓度是，第 1 天 20 μ g/ml，第 9 天 13 μ g/ml。类似的抗肿瘤研究扩大到人肿瘤异种移植物模型。作为单一试剂，抗 -IGF-1R 抗体会抑制几种异种移植物模型的生长，包括乳房、肺和结直肠癌。

[0051] 在 H460 和 EBC-1 人 NSCLC 肿瘤异种移植物模型中，测试了抗 -IGF-1R 抗体与紫杉醇或卡铂的联合。与每种单独的试剂相比，抗 -IGF-1R 抗体与那些试剂的联合，会增加它们的肿瘤生长抑制。

[0052] 除非本文中另有定义，在本发明中使用的科学、技术和医学术语，具有本领域的普通技术人员通常理解的含义。一般地，在本文所述的细胞和组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学和蛋白和核酸化学方面使用的命名和它们的技术，是本领域众所周知的和常用的。

[0053] 除非另有说明，下面的术语应当理解成具有下面的含义：

[0054] “抗体”指完整的免疫球蛋白，或它的能与完整的抗体竞争特异性结合的抗原结合部分。通过重组 DNA 技术，或通过完整抗体的酶的或化学的剪切，可以生产抗原结合部分。抗原结合部分包括，除了别的以外，Fab，Fab'，F(ab')₂，Fv，dAb，和互补决定区 (CDR) 片段，单链抗体 (scFv)，嵌合抗体，双体 (diabody) 和多肽，后者含有免疫球蛋白的至少一部分，其足以提供特异性抗原向该多肽的结合。

[0055] 免疫球蛋白链会表现出相同的由 3 个超可变区（也称作互补决定区或 CDR）连接的相对保守的构架区 (FR) 的一般结构。每对的 2 条链的 CDR 在构架区对齐，能结合特

定的表位。从 N-末端至 C-末端，轻链和重链都包含域 FR1，CDR1，FR2，CDR2，FR3，CDR3 和 FR4。氨基酸向每个域的分配，是根据 Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1987 和 1991))，或 Chothia & Lesk, J.Mol.Biol.196 : 901-917(1987) ; Chothia et al., Nature 342 : 878-883(1989) 的定义。

[0056] “分离的抗体”是这样的抗体，它 (1) 不伴有天然伴随的组分 (包括其它天然伴随的抗体，其在它的天然状态时伴随它)，(2) 不含来自相同物种的其它蛋白，(3) 由来自不同物种的细胞表达，或 (4) 不会天然发生。分离的抗体的实例包括，已经使用 IGF-1R 亲和纯化的抗-IGF-1R 的抗体，已经由杂交瘤或其它细胞系体外合成的抗-IGF-1R 抗体，和源自转基因小鼠的人抗-IGF-1R 抗体。

[0057] 术语“嵌合抗体”指这样的抗体，它含有来自一种抗体的一个或多个区域，和来自一种或多种其它抗体的一个或多个区域。在一个优选的实施方案中，一个或多个 CDR 源自人抗-IGF-1R 抗体。在一个更优选的实施方案中，所有 CDR 源自人抗-IGF-1R 抗体。在另一个优选的实施方案中，混合来自超过一种人抗-IGF-1R 抗体的 CDR，并在嵌合抗体中配对。而且，构架区可以源自相同的抗-IGF-1R 抗体之一，源自一种或多种不同的抗体，例如人抗体，或源自人源化的抗体。

[0058] 术语“表位”包括能特异性地结合免疫球蛋白或 T-细胞受体的任意蛋白决定基。表位决定基通常由分子的化学活性的表面簇组成，例如氨基酸或糖侧链，且通常具有特定的三维结构特征，以及特定的电荷特征。当离解常数 $\leq 1 \mu\text{M}$ ，优选地 $\leq 100\text{nM}$ 和最优选地 $\leq 10\text{nM}$ 时，认为抗体会特异性地结合抗原。

[0059] 如应用于多肽的，术语“实质的一致性”指，2 个肽序列当最佳地比对时，例如通过程序 GAP 或 BESTFIT，使用默认的缺口权重，具有至少 75% 或 80% 序列一致性，优选地至少 90% 或 95% 序列一致性，甚至更优选地至少 98% 或 99% 序列一致性。优选地，不一致的残基位置的不同之处在于保守的氨基酸取代。“保守的氨基酸取代”是这样的，其中氨基酸残基被具有类似化学性质 (例如，电荷或疏水性) 的带侧链 (R 基团) 的另一个氨基酸残基取代。通常，保守的氨基酸取代基本上不会改变蛋白的功能性质。在 2 个或多个氨基酸序列彼此的差别在于保守取代的情况下，可以上调序列一致性百分比或相似性程度，以改正取代的保守性质。进行这样的调整的方法，是本领域的技术人员众所周知的。见，例如，Pearson, Methods Mol.Biol. 24 : 307-31(1994)。具有类似化学性质的带侧链的氨基酸基团的实例包括，1) 脂肪族侧链：甘氨酸，丙氨酸，缬氨酸，亮氨酸和异亮氨酸；2) 脂肪族-羟基侧链：丝氨酸和苏氨酸；3) 含有酰胺的侧链：天冬酰胺和谷氨酰胺；4) 芳香族侧链：苯丙氨酸，酪氨酸，和色氨酸；5) 碱性侧链：赖氨酸，精氨酸，和组氨酸；和 6) 含硫的侧链是半胱氨酸和甲硫氨酸。保守的氨基酸取代基包括：缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸，苯丙氨酸-酪氨酸，赖氨酸-精氨酸，丙氨酸-缬氨酸，谷氨酸-天冬氨酸，和天冬酰胺-谷氨酰胺。

[0060] 优选的氨基酸取代是这样的，它会：(1) 减少对蛋白酶解的敏感性，(2) 减少对氧化的敏感性，(3) 改变形成蛋白复合物的结合亲和力，(4) 改变结合亲和力，和 (4) 赋予或修饰这样的类似物的其它物理化学或功能性质。类似物可以包括天然发生的肽序列以外的序列的各种突变。例如，可以在天然发生的序列 (优选地，在形成分子间接触的

结构域以外的多肽部分)中,产生单个或多个氨基酸取代(优选地保守的氨基酸取代)。保守的氨基酸取代应当基本上不改变亲本序列的结构特征(例如,替代氨基酸不会倾向于破坏在亲本序列中发生的螺旋,或破坏表征亲本序列的其它类型的二级结构)。

[0061] 短语“联合”包括同时、先后或分开施用治疗物的单个组分。例如,可以每三天施用一次抗体,每天施用一次其它治疗剂。可以在用其它治疗剂治疗障碍之前或之后,施用抗体。类似地,可以在其它治疗(例如放疗,化疗,光动力学治疗,手术或其它免疫疗法)之前或之后,施用抗-IGF-1R 抗体。

[0062] 术语“并存地”和“同时地”可互换地使用,指(1)在时间上同时地,或(2)在共同治疗方案过程中的不同时间,施用本发明的联合疗法的化合物。如本文所使用的,术语“先后地”指施用第一种组分后,施用第二种组分。抗-IGF-1R 抗体可以是第一种组分或第二种组分。施用一种组分后,可以在第一种组分之后基本上立即施用第二种组分,或者可以在第一种组分之后的有效时间段后施用第二种组分;有效时间段是为实现施用第一种组分的最大益处而给出的时间量。

[0063] 术语“患者”包括哺乳动物。在一个优选的实施方案中,哺乳动物是人。

[0064] 除非另有说明,如本文所使用的术语“治疗”指,预防这样的术语所指的障碍或状况,或这样的障碍或状况的一种或多种症状,或逆转、减轻、抑制其发展。除非另有说明,如本文所使用的名词“治疗”指上面定义的动词“治疗”的治疗行为。

[0065] 人抗体会避免与具有小鼠或大鼠可变区和/或恒定区的抗体有关的某些问题。更优选的是完全人抗-人 IGF-1R 抗体。预期完全人抗-IGF-1R 抗体会使小鼠或小鼠-衍生的单克隆抗体(Mab)固有的免疫原性反应和过敏反应最小化,从而增加施用的抗体的功效和安全性。可以预期,完全人抗体的应用,会提供治疗可能需要重复抗体施用的慢性和复发性人疾病(例如,炎症和癌症)的实质优点。在另一个实施方案中,本发明提供了不会结合补体的抗-IGF-1R 抗体。

[0066] 在本发明的另一个方面,抗-IGF-1R 抗体会高亲合力地结合 IGF-1R。在一个实施方案中,抗-IGF-1R 抗体以 1×10^{-8} M 或更小的 K_d 结合 IGF-1R。在一个更优选的实施方案中,该抗体以 1×10^{-9} M 或更小的 K_d 结合 IGF-1R。在一个更优选的实施方案中,该抗体以 5×10^{-10} M 或更小的 K_d 结合 IGF-1R。在另一个优选的实施方案中,该抗体以 1×10^{-10} M 或更小的 K_d 结合 IGF-1R。在另一个优选的实施方案中,该抗体以与选自 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1 的抗体基本上相同的 K_d 结合 IGF-1R。在另一个优选的实施方案中,该抗体以与包含一个或多个 CDR 的抗体基本上相同的 K_d 结合 IGF-1R, 所述 CDR 来自选自 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1 的抗体。

[0067] 本发明也采用会与人抗-IGF-1R 抗体结合相同的抗原或表位的抗-IGF-1R 抗体。本发明也可以采用会与人抗-IGF-1R 抗体交叉竞争的抗-IGF-1R 抗体。在一个优选的实施方案中,人抗-IGF-1R 抗体是 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1。在另一个优选的实施方案中,人抗-IGF-1R 包含一个或多个 CDR, 该 CDR 来自选自 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1 的抗体。

[0068] 使用包含由人 κ 基因编码的可变序列的抗-IGF-1R 抗体,也可以实现本发明。在一个优选的实施方案中,可变序列由 V_{κ} A27, A30 或 O12 基因家族编码。在一个优

选的实施实施方案中，可变序列由人 V_κ A30 基因家族编码。在一个更优选的实施实施方案中，轻链包含不超过 10 个来自种系 V_κ A27, A30 或 O12 的氨基酸取代，优选地不超过 6 个氨基酸取代，更优选地不超过 3 个氨基酸取代。在一个优选的实施实施方案中，该氨基酸取代是保守的取代。

[0069] 在一个优选的实施实施方案中，与种系氨基酸序列相比，抗-IGF-1R 抗体的 VL 含有与抗体 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1 的任一个或多个 VL 相同的氨基酸取代。

[0070] 在另一个优选的实施实施方案中，轻链包含与 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1 的 VL 的氨基酸序列相同的氨基酸序列。在另一个非常优选的实施实施方案中，轻链包含与 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1 的轻链的 CDR 区域相同的氨基酸序列。在另一个优选的实施实施方案中，轻链包含来自 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1 的轻链的至少一个 CDR 区域的氨基酸序列。

[0071] 使用包含人重链或源自人重链的序列的抗-IGF-1R 抗体或其一部分，也可以实现本发明。在一个实施实施方案中，重链氨基酸序列源自人 V_H DP-35, DP-47, DP-70, DP-71 或 VIV-4/4.35 基因家族。在一个优选的实施实施方案中，重链氨基酸序列源自人 V_H DP-47 基因家族。在一个更优选的实施实施方案中，重链包含来自种系 V_H DP-35, DP-47, DP-70, DP-71 或 VIV-4/4.35 的不超过 8 个氨基酸变化，更优选地不超过 6 个氨基酸变化，更优选地不超过 3 个氨基酸变化。

[0072] 在一个优选的实施实施方案中，相对于种系氨基酸序列，抗-IGF-1R 抗体的 VH 含有与抗体 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1 的任一个或多个 VH 相同的氨基酸取代。在另一个实施实施方案中，在与在抗体 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.17.3, 4.9.2 或 6.1.1 的任一个或多个 VH 处发现的那些相同的位置，产生氨基酸取代，但不使用相同的氨基酸产生保守的氨基酸取代。

[0073] 在另一个优选的实施实施方案中，重链包含与 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1 的 VH 的氨基酸序列相同的氨基酸序列。在另一个非常优选的实施实施方案中，重链包含与 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1 的重链的 CDR 区域相同的氨基酸序列。在另一个优选的实施实施方案中，重链包含来自 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1 的重链的至少一个 CDR 区域的氨基酸序列。在另一个优选的实施实施方案中，重链包含来自不同重链的 CDR 的氨基酸序列。在一个更优选的实施实施方案中，从 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 或 6.1.1, 得到来自不同重链的 CDR。

[0074] 在另一个实施实施方案中，本发明采用会抑制 IGF-1 向 IGF-1R 的结合或 IGF-2 向 IGF-1R 的结合的抗-IGF-1R 抗体。在一个优选的实施实施方案中，IGF-1R 是人的。在另一个优选的实施实施方案中，抗-IGF-1R 抗体是人抗体。在另一个实施实施方案中，抗体或其一部分会以不超过 100nM 的 IC₅₀ 抑制 IGF-1R 和 IGF-1 之间的结合。在一个优选的实施实施方案中，IC₅₀ 不超过 10nM。在一个更优选的实施实施方案中，IC₅₀ 不超过 5nM。通过本领域已知的任何方法，可以测量 IC₅₀。典型地，可以通过 ELISA 或 RIA 测量 IC₅₀。在一个优选的实施实施方案中，通过 RIA 测量 IC₅₀。

[0075] 在另一个实施实施方案中，本发明采用在有 IGF-i 存在下会阻止 IGF-1R 的激活的抗-IGF-1R 抗体。在本发明的另一个方面，抗体会造成来自用该抗体处理的细胞的

IGF-1R 的下调节。在一个优选的实施方案中，抗体选自 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 或 6.1.1, 或包含重链，轻链或其抗原结合区。

[0076] 通过用 IGF-1R 抗原免疫包含一些或所有人免疫球蛋白基因座的非人动物，可以生产人抗体。在一个优选的实施方案中，非人动物是 XENOMOUSE™，它是工程化的小鼠株，其包含人免疫球蛋白基因组的大片段，且是小鼠抗体生产缺陷的。见，例如，Green et al.NatureGenetics 7 : 13-21(1994) 和美国专利号 5,916,771, 5,939,598, 5,985,615, 5,998,209, 6,075,181, 6,091,001, 6,114,598, 和 6,130,364。也见 1991 年 7 月 25 日公开的国际专利申请号 WO 91/10741 ; 1994 年 2 月 3 日公开的 WO 94/02602 ; 1996 年 10 月 31 日公开的 WO96/34096 和 WO 96/33735 ; 1998 年 4 月 23 日公开的 WO 98/16654 ; 1998 年 6 月 11 日公开的 WO 98/24893 ; 1998 年 11 月 12 日公开的 WO98/50433 ; 1999 年 9 月 10 日公开的 WO 99/45031 ; 1999 年 10 月 21 日公开的 WO 99/53049 ; 2000 年 2 月 24 日公开的 WO 00/09560 ; 和 2000 年 6 月 29 日公开的 WO 00/037504。XENOMOUSE™ 会生成完全人抗体的成人样人抗体库，并产生抗原特异性的人单克隆抗体。通过导入人重链基因座和 κ 轻链基因座的兆碱基大小的、种系构型 YAC 片段，第二代 XENOMOUSE™ 含有人抗体库的大约 80%。见，Mendez et al.NatureGenetics 15 : 146-156(1997), Green 和 Jakobovits J.Exp.Med.188 : 483-495(1998)。

[0077] 可以将 IGF-1R 抗原与佐剂一起施用，刺激免疫反应。这样的佐剂包括完全或不完整弗氏佐剂，RIBI(胞壁酰二肽)或 ISCOM(免疫刺激复合物)。这样的佐剂可以通过将它隔离在局部仓储室中，保护多肽免于迅速分散，或者它们可以含有会刺激宿主分泌对于巨噬细胞是趋化性的因子和免疫系统的其它组分的物质。

[0078] 编码轻链的可变区的核酸分子可以源自 A30, A27 或 O12 V κ 基因。在一个优选的实施方案中，轻链源自 A30 V κ 基因。在一个更优选的实施方案中，编码轻链的核酸分子含有来自种系 A30 V κ 基因的不超过 10 个氨基酸变化，优选地不超过 6 个氨基酸变化，和更优选地不超过 3 个氨基酸变化。

[0079] 在一个实施方案中，与突变前的抗-IGF-1R 抗体相比，抗体含有突变的抗-IGF-1R 抗体的 VH 或 VL 区域中的不超过 10 个氨基酸变化。在一个更优选的实施方案中，在突变的抗-IGF-1R 抗体的 VH 或 VL 区域中，存在不超过 5 个氨基酸变化，更优选地不超过 3 个氨基酸变化。在另一个实施方案中，在恒定域中，存在不超过 15 个氨基酸变化，更优选地，不超过 10 个氨基酸变化，甚至更优选地，不超过 5 个氨基酸变化。

[0080] SEQ ID NO : 2, 6, 10, 14, 18 和 22 提供了 6 个抗-IGF-1R κ 轻链的可变区的氨基酸序列。SEQ ID NO : 4, 8, 12, 16, 20 和 24 提供了 6 个抗-IGF-1R 重链的可变区的氨基酸序列。SEQ ID NO : 26 描述了氨基酸序列，且 SEQ ID NO : 25 描述了编码抗-IGF-1R 抗体 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 和 6.1.1 的轻链的恒定区的核酸序列。SEQ ID NO : 28 描述了氨基酸序列，且 SEQ ID NO : 27 描述了编码抗-IGF-1R 抗体 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 4.17.3 和 6.1.1 的重链的恒定区的核酸序列。SEQ ID NO : 30, 32, 34, 36 和 44 分别提供了种系重链 DP-35, DP-47, DP-70, DP-71 和 VIV-4 的氨基酸序列。SEQ ID NO : 33 提供了种系重链 DP-70 的核苷酸序列。SEQ ID NO : 38, 40 和 42 提供了所述 6 个抗-IGF-1R κ 轻链所源自的 3 个种系 κ 轻链的氨

基酸序列。

[0081] 可以将抗-IGF-1R 抗体整合进适于施用给对象的药物组合物中。典型地，药物组合物包含抗体和药学上可接受的载体。如本文所使用的，“药学上可接受的载体”包括生理上相容的任意的和所有的溶剂，分散介质，包衣剂，抗菌剂和抗真菌剂，等渗剂和吸收延迟剂，等。药学上可接受的载体的实例包括水，盐水，磷酸盐缓冲盐水，葡萄糖，甘油，乙醇等，及其组合。在许多情况下，优选地在组合物中包含等渗剂例如蔗糖，多元醇例如甘露醇，山梨糖醇，或氯化钠。也可以包含少量的辅助物质例如润湿剂或乳化剂，防腐剂或缓冲剂，其能增加抗体或抗体部分的贮存期限或有效性。

[0082] 药物组合物可以是多种形式。它们包括，例如，液体，半固体和固体剂型，例如液体溶液（例如，可注射的和可输注的溶液），分散系或悬浮液，片剂，丸剂，粉末，脂质体和栓剂。优选的形式依赖于目的施用方式和治疗用途。典型的优选的组合物是可注射的或可输注的溶液形式，例如与用于用其它抗体对人被动免疫的那些类似的组合物。优选的施用方式是肠胃外的（例如，静脉内的，皮下的，腹膜内的，肌肉内的或输注）。在一个优选的实施方案中，通过静脉内输注或注射，施用抗体。在另一个优选的实施方案中，通过肌肉内或皮下注射，施用抗体。如技术人员会明白的，施用途径和/或方式随希望的结果而变化。

[0083] 治疗组合物典型地必须是无菌的，且在生产和保藏条件下是稳定的。可以将组合物配制成溶液、微乳剂、分散系、脂质体或适合高药物浓度的其它有序结构。通过将需要量的抗-IGF-1R 抗体与上述的一种成分或多种成分的组合一起整合进适当溶剂中，根据需要，随后进行过滤除菌，可以制备无菌注射溶液。通常，通过将活性化合物整合进含有基本分散介质和来自上述物质的需要的其它成分的无菌介质中，制备分散系。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下，优选的制备方法是真空干燥和冷冻-干燥，其会从以前无菌过滤的溶液，产生活性成分和任何其它希望的成分的粉末。可以维持溶液的合适的流动性，例如，通过使用包衣剂例如卵磷脂，在分散系的情况下，通过维持需要的颗粒大小，和通过使用表面活性剂。通过在组合物中包含会延迟吸收的试剂，例如，单硬脂酸盐和明胶，可以实现可注射的组合物延迟吸收。

[0084] 在某些实施方案中，可以用会保护化合物免于快速释放的载体，制备活性化合物，例如控释制剂，包括埋植剂 (implant)，透皮贴剂，和微囊化的输送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物，例如乙酸乙烯酯，聚酞，聚乙醇酸，胶原，聚原酸酯，和聚乳酸。制备这样的制剂的许多方法，获得了专利或者是本领域的技术人员通常已知的。见，例如，*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R.Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

[0085] 药物组合物可以包含“治疗有效量”或“预防有效量”的本发明的抗体或抗体部分。“治疗有效量”指，在需要的剂量和时间段，会有效地达到希望的治疗结果的量。治疗有效量的抗体或抗体部分可以随多种因素而变化，例如个体的疾病状态、年龄、性别和体重，和抗体或抗体部分在个体中引起希望的反应的能力。治疗有效量也是这样的，其中治疗上有益的作用超过抗体或抗体部分的任何有毒的或有害的作用。“预防有效量”指，在需要的剂量和时间段，会有效地达到希望的预防结果的量。典型地，由于在疾病之前或疾病的早期，使用预防剂量，预防有效量小于治疗有效量。

[0086] 可以调整给药方案，以提供最佳的希望的反应。例如，可以施用单次推注，可以随时间施用几次分开的剂量，或可以根据治疗情形的紧急的指示，按比例地减少或增加剂量。可以将包含抗体或包含抗体和一种或多种其它治疗剂的联合治疗的药物组合物，配制成单次或多次剂量。特别有利地，将肠胃外的组合物配制成剂量单位形式，以方便施用和剂量的均匀性。如本文所使用的剂量单位形式指，适用作要治疗的哺乳动物对象的单元剂量的物理上分离的单位；每个单位含有经计算能产生所需治疗效果的预定量的活性化合物和所需的药物载体。本发明的剂量单位形式的规格，取决于且直接依赖于：(a) 活性化合物的独特特征和要达到的治疗或预防作用，和 (b) 配制这样的用于治疗个体的敏感性的活性化合物领域固有的限制。特别有用的制剂是 5mg/ml 抗-ICF-1R 抗体，其在 20mM 柠檬酸钠，pH 5.5，140mM NaCl，和 0.2mg/ml 聚山梨酯 80 的缓冲液中。

[0087] 可以施用抗体（有或没有其它试剂）一次或超过一次至少一段时间，直到状况得到治疗、减轻或治愈。通常，只要肿瘤存在，就施用抗体，条件是该抗体会造成肿瘤或癌症停止生长或减小重量或体积。抗体通常作为如上所述的药物组合物的一部分来施用。抗体的剂量通常是在下述范围内：0.025-100mg/kg，更优选地 0.05-50mg/kg，更优选地 0.05-20mg/kg，和甚至更优选地 0.1-10mg/kg。应当指出，剂量值可以随要减轻的状况的类型和严重性而变化。还应当理解，对于任何特定的对象，应当根据个体的需要和施用组合物或监督组合物的施用的人的专业判断，随时间调整特定的剂量方案，本文所述的剂量范围仅仅是示例性的，无意限制要求保护的组合物的范围或实践。

[0088] 可以每天三次至每 6 个月一次地施用抗体。可以按计划施用，例如每天三次，每天两次，每天一次，每两天一次，每三天一次，每周一次，每两周一次，每月一次，每 2 个月一次，每 3 个月一次和每 6 个月一次。通过经口的、粘膜的、口颊的、鼻内的、可吸入的、静脉内的、皮下的、肌肉内的、肠胃外的、肿瘤内的或局部的途径，可以施用抗体。

[0089] 可以在远离肿瘤部位的位置，施用抗体。也可以通过微泵连续施用抗体。

[0090] 在某些实施方案中，可以气雾剂或可吸入形式中施用抗体。在液体中不溶的或不悬浮的细微粉碎的固体微粒形式的干气雾剂，也可以用于实现本发明。使用例如喷雾器，例如美国专利号 4,624,251；3,703,173；3,561,444；和 4,635,627 所述的那些，可以以喷雾剂形式施用本发明的药物制剂。

[0091] 通过本领域已知的任何方法，可以测量抗体的血清浓度。可以预防性地施用抗体，以预防癌症或肿瘤的发生。在具有“高正常”水平的 IGF-1 的患者中，这是特别有用的，因为已经证实这些患者具有更高的形成普通癌症的危险。见上面的 Rosen et al.。

[0092] 可以标记在本发明的方法中采用的抗体。这可以通过整合检测标记来实现，例如，放射标记的氨基酸的整合或向生物素基的多肽的结合，后者可以被标记的抗生物素蛋白（例如，链霉抗生物素，其含有可以通过光学或比色方法检测出的荧光标记或酶活性）检测出。在某些情况下，标记或标示物也可以是治疗剂。标记多肽和糖蛋白的各种方法，是本领域已知的，且可以使用。多肽的标记的实例包括但不限于下面的：放射性同位素或放射性核素（例如， ^3H ， ^{14}C ， ^{15}N ， ^{35}S ， ^{90}Y ， ^{99}Tc ， ^{111}In ， ^{125}I ， ^{131}I ），荧光标记（例如，FITC，罗丹明，镧系磷光体 (lanthanide phosphors)），酶标记（例如，辣根过氧化物酶， β -半乳糖苷酶，萤光素酶，碱性磷酸酶），化学发光剂，生物素基，由第二个

报告物识别的预定的多肽表位（例如，亮氨酸拉链对序列，第二个抗体的结合位点，金属结合域，表位标签）。在有些实施方案中，通过不同长度的间隔臂结合标记，以减少潜在的空间位阻。

[0093] 在本发明中采用的抗体优选地源自表达人免疫球蛋白基因的细胞。本领域已知转基因小鼠在生产这样的“人”抗体中的应用。一种这样的方法记载在 1996 年 12 月 3 日提交的美国专利申请系列号 08/759,620 中。也见 Mendez et al. *Nature Genetics* 15 : 146-156 (1997) ; Green 和 Jakobovits *J.Exp.Med.* 188 : 483-495 (1998) ; 欧洲专利号 EP 0 463 151 (1996 年 6 月 12 日公告授权) ; 和 1994 年 2 月 3 日公开的国际专利申请号 WO 94/02602 ; 1996 年 10 月 31 日公开的 WO 96/34096 ; 和 1998 年 6 月 11 日公开的 WO 98/24893。

[0094] 如上所述，本发明包括抗体片段的应用。通过剪切完整的蛋白，例如通过蛋白酶或化学剪切，可以制备抗体片段，例如 Fv, F(ab')₂ 和 Fab。或者，设计截短的基因。例如，编码 F(ab')₂ 片段的一部分的嵌合基因，包括编码 H 链的 CH1 域和铰链区的 DNA 序列，其后是翻译终止子，以产生截短的分子。

[0095] 在一种方案中，可以使用编码重链和轻链 J 区域的共有序列设计用作引物的寡核苷酸，将有限的位点导入 J 区域，随后将 V 区域片段连接至人 C 区域片段。通过定点诱变，可以修饰 C 区域 cDNA，以在人序列的类似位置处设置限制位点。

[0096] 用于得到在本发明中采用的抗体的表达载体包括质粒，逆转录病毒，粘粒，YAC，EBV 衍生的附加体，等。方便的载体通常是这样的，它编码功能上完全的人 CH 或 CL 免疫球蛋白序列，其具有工程化的适当限制位点，以便可以容易地插入和表达任何 VH 或 VL 序列。在这样的载体中，拼接通常发生在插入的 J 区域的拼接供体位点和在人 C 区域前面的拼接受体位点之间，也在人 CH 外显子内存在的拼接区域。多腺苷酸化和转录终止发生在编码区域下游的天然染色体位置。可以将得到的嵌合抗体连接到任意的强启动子，包括逆转录病毒的 LTR，例如 SV-40 早期启动子 (Okayama et al. *Mol.Cell.Bio.* 3 : 280 (1983))，劳斯肉瘤病毒 LTR (Gorman et al. *Proc.Natl.Acad.Sci.* 79 : 6777 (1982))，和莫洛尼鼠白血病病毒 LTR (Grosschedl et al. *Cell* 41 : 885 (1985)) ; 天然 Ig 启动子，等。

[0097] 产生的用于本发明的抗体不需要最初具有特定的希望的同种型。然而，这样产生的抗体可以具有任意的同种型，且此后可以使用常规技术，进行同种型转换。它们包括直接重组技术（见例如，美国专利号 4,816,397），和细胞-细胞融合技术（见例如，美国专利号 5,916,771）。

[0098] 如上所述，通过向不同治疗用途的 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, 或 IgM 的同种型转换，可以改变本发明的抗体的效应功能。而且，通过使用例如双特异性、免疫毒素或放射标记，可以避免细胞杀死所需的对补体的依赖。

[0099] 可以产生双特异性的抗体，其包含 (i) 2 个抗体：一个具有对 IGF-1R 的特异性，另一个具有对第二个分子的特异性，(ii) 单个抗体，其具有对 IGF-1R 的特异性的一条链和对第二个分子的特异性的第二条链，或 (iii) 具有对 IGF-1R 和其它分子的特异性的单链抗体。使用众所周知的技术，可以产生这样的双特异性的抗体，例如，Fanger et al. *Immunol.Methods* 4 : 72-81 (1994) ; 上面的 Wright 和 Harris ; 和 Trauneker et al. *Int.J.Cancer(Suppl.)* 7 : 51-52 (1992)。

[0100] 也可以制备用于本发明的抗体，也包括“kappabodies” (Ill et al. Protein Eng. 10 : 949-57 (1997))，“minibodies” (Martin et al. EMBO J. 13 : 5303-9 (1994))，“双体” (Holliger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 90 : 6444-6448 (1993))，和“janusins” (Traunecker et al. EMBO J. 10 : 3655-3659 (1991) 和 Traunecker et al. Int. J. Cancer Suppl. 7 : 51-52 (1992))。

[0101] 可以通过常规技术修饰采用的抗体，以起免疫毒素的作用。见例如，Vitetta Immunol. Today 14 : 252 (1993)。也见美国专利号 5,194,594。使用众所周知的技术，也可以制备放射标记的抗体。见例如，Junghans et al. in Cancer Chemotherapy and Biotherapy 655-686 (第 2 版，Chafner 和 Longo, eds., Lippincott Raven (1996))。也见美国专利号 4,681,581, 4,735,210, 5,101,827, 5,102,990 (Re. 35,500), 5,648,471, 和 5,697,902。

[0102] 用于实现本发明的特定抗体包括在国际专利申请号 WO 02/053596 中描述的那些，其还描述了抗体 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, 和 4.17.3。如在该公开的申请中所公开的，于 2000 年 12 月 12 日，将生产这些抗体的杂交瘤保藏在美国典型培养物保藏中心 (ATCC), 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209, 具有下面的保藏号：

[0103]	<u>杂交瘤</u>	<u>保藏号</u>
[0104]	<u>2.12.1</u>	<u>PTA-2792</u>
[0105]	<u>2.13.2</u>	<u>PTA-2788</u>
[0106]	<u>2.14.3</u>	<u>PTA-2790</u>
[0107]	<u>3.1.1</u>	<u>PTA-2791</u>
[0108]	<u>4.9.2</u>	<u>PTA-2789</u>
[0109]	<u>4.17.3</u>	<u>PTA-2793</u>

[0110] 这些抗体是具有人 κ 轻链的完全人 IgG2 或 IgG4 重链。更具体地，本发明涉及具有这些抗体的氨基酸序列的抗体的应用。

[0111] 当通过固相或溶液相测量时，在本发明中采用的抗体优选地具有非常高的亲合力，典型地具有约 10^{-9} 至约 10^{-11} M 的 Kd。

[0112] 可以在杂交瘤细胞系以外的细胞系中，表达在本发明中使用的抗体。编码特定抗体的 cDNA 或基因组克隆的序列，可以用于转化合适的哺乳动物或非哺乳动物宿主细胞。通过将多核苷酸导入宿主细胞的任意的已知的方法，包括例如，将多核苷酸包装进病毒（或病毒载体），并用该病毒（或载体）转导宿主细胞，或通过本领域已知的转染方法，如美国专利号 4,399,216, 4,912,040, 4,740,461, 和 4,959,455 所示例的，可以进行转化。将异源多核苷酸导入哺乳动物细胞的方法，是本领域众所周知的，包括但不限于，葡聚糖介导的转染，磷酸钙沉淀，1, 5-二甲基-1, 5-二氮十一亚甲基聚甲溴化物介导的转染，原生质体融合，电穿孔，粒子轰击，多核苷酸在脂质体中的包囊化，肽缀合物，树枝状聚合物 (dendrimer)，和将 DNA 直接显微注射进核中。

[0113] 可用作表达宿主的哺乳动物细胞系是本领域众所周知的，包括许多可从美国典型培养物保藏中心 (ATCC) 得到的不死细胞系，包括但不限于中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞，NSO₀，HeLa 细胞，幼仓鼠肾 (BHK) 细胞，猴肾细胞 (COS)，和人肝细胞癌细胞

(例如, Hep G2)。也可以采用非哺乳动物细胞,包括细菌、酵母、昆虫和植物细胞。用于消除糖基化的抗体 CH2 域的定位诱变是优选的,以预防由非人糖基化导致的免疫原性、药物动力学和 / 或效应功能的变化。在欧洲专利号 0 216 846, 0256 055, 和 0 323 997, 和欧洲专利申请号 89303964.4 中,全部或部分地讨论了谷氨酰胺合酶表达系统。

[0114] 通过生成用感兴趣的免疫球蛋白重链和轻链序列转基因的哺乳动物或植物,以及生成可从其回收的抗体,也可以转基因地生产在本发明中使用的抗体。可以在山羊、牛或其它哺乳动物的乳汁中,生产和回收转基因抗体。见,例如,美国专利号 5,827,690, 5,756,687, 5,750,172, 和 5,741,957。

[0115] 参考下面的实施例,可以进一步明白本发明的优点。这些实施例意在解释本发明的优选的实施方案,无意限制权利要求的有效范围。

[0116] 实施例 I:

[0117] 抗-IGF-1R 抗体与多西他赛联合治疗晚期非血液的恶性肿瘤

[0118] 仅仅每个循环的第一天,患有晚期非血液的恶性肿瘤(由至少一种可精确地测量的病灶定义的可测量的疾病,通过常规的计算机断层摄影术(CT)扫描,其大小 $\geq 2\text{cm} \times 1\text{cm}$,或通过螺旋 CT 扫描,其大小 $\geq 1\text{cm} \times 1\text{cm}$)的患者,通过静脉内的(IV)输注,经 1 小时,接受标准剂量的多西他赛(TAXOTERE)(至多 $75\text{mg}/\text{m}^2$,使用实际体重计算身体表面积(BSA))。完成多西他赛输注后,以 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量,在 $5\text{mg}/\text{ml}$ 液体制剂中,静脉内施用本文所述的抗-IGF-1R 抗体。21 天后,重复治疗方案,升高抗-IGF-1R 抗体剂量,此后每 21 天重复,直到疾病发展或不可接受的毒性形成最少 2 个循环且最多 17 个循环。多西他赛的术前用药方案包括经口的地塞米松 8mg ,每天两次,持续 3 天,从多西他赛施用前一天开始。适当时,提供预防性的止吐药。

[0119] 剂量升高使用加速滴定设计,其采用剂量倍增方案,每剂量水平(组)3-6 位受试者。在每个新组中,受试者之间不存在要求的等待阶段。在当前剂量水平的第一位受试者已经被观察 21 天、且随后的受试者已经被观察 14 天之前,不启用随后的组。

[0120] 测量下面的参数:抗-IGF-1R 抗体的安全性、耐受性、药物动力学(PK)参数;人抗-人抗体反应(HAHA);应答率和发展时间;和循环肿瘤细胞(CTC)的数目和循环的可溶的 IGF-1R 的数目。

[0121] 实施例 II:

[0122] 抗-IGF-1R 抗体与紫杉醇和卡铂联合治疗晚期非小细胞肺癌

[0123] 在研究的第 1 部分,没有接受在先化疗的患有阶段 IIIB 或阶段 IV 或(手术/辐射后)复发的、可测量的非小细胞肺癌(NSCLC)的患者,以 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的标准剂量,通过 IV 输注,经 3 小时,接受紫杉醇(TAXOL)。在接受紫杉醇之前,所有患者接受预防性的抗过敏药/止吐药。通过 IV 输注,经 15-30 分钟,施用卡铂(PARAPLATIN);基于 Calvert 公式,曲线下的目标区域(AUC)为 $6\text{mg}/\text{ml} \times \text{min}$,计算剂量。完成卡铂输注后,以 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量,在 $5\text{mg}/\text{ml}$ 制剂中,静脉内施用本文所述的抗-IGF-1R 抗体。21 天后,重复治疗方案,升高抗-IGF-1R 抗体剂量,此后每 21 天重复,直到疾病发展或不可接受的毒性形成最少 1 个循环且最多 6 个循环。

[0124] 使用加速滴定设计升高剂量,其采用剂量倍增方案,每组 3-6 位受试者。在每个新组中,受试者之间不存在要求的等待阶段。在当前剂量水平的第一位受试者已经被

观察 21 天、且随后的受试者已经被观察 14 天之前，不启用随后的组。

[0125] 一旦至少 6 位患者已经被观察 21 天（即完成一个循环）后，开始研究的随机的第二部分。

[0126] 研究的第 2 部分是与紫杉醇和卡铂相联合的抗-IGF-1R 抗体（组 A）和单独的紫杉醇和卡铂（组 B）的两组随机的、非比较的研究。在第 2 部分的第 1 天，象在第一部分中一样，两组患者经相同的时间段，接受相同剂量的紫杉醇和卡铂。施用卡铂后，组 A 中的患者还接受与在第一部分中相同的抗-IGF-1R 抗体剂量。参考在第一部分中证实的安全性和耐受性，确定剂量。21 天后，重复治疗，此后每 21 天重复，直到疾病发展或不可接受的毒性形成最少 2 个循环且最多 6 个循环。

[0127] 测量下面的参数：抗-IGF-1R 抗体的 PK 参数，HAHA，应答率和发展时间，CTC，循环的 IGF-1，IGFBP，和可溶的循环 IGF-1R。

[0128] 实施例 III：

[0129] 抗-IGF-1R 与多西他赛和表柔比星联合治疗转移性乳腺癌

[0130] 患有转移性乳腺癌（其具有至少一种可以在二维精确测量的病灶，通过常规的 CT 扫描，其大小 $\geq 2\text{cm} \times 1\text{cm}$ ，或通过螺旋 CT 扫描，其大小 $\geq 1\text{cm} \times 1\text{cm}$ ）的患者，接受表柔比星 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，作为单次 15 分钟输注。暂停 1 小时后，施用多西他赛 (TAXOTERE) $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，作为单次 IV 输注，随后以 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量，IV 输注如本文所述的抗-IGF-1R 抗体。适当时，施用预防性的止吐药。21 天后，重复治疗，升高抗-IGF-1R 抗体剂量，此后每 21 天重复，直到疾病发展或不可接受的毒性形成最少 2 个循环且最多 6 个循环。

[0131] 使用加速滴定设计升高剂量，其采用剂量倍增方案，每组 3-6 位受试者。在每个新组中，受试者之间不存在要求的等待阶段。在当前剂量水平的第一位受试者已经被观察 21 天、且随后的受试者已经被观察 14 天之前，不启用随后的组。

[0132] 测量下面的参数：PK 参数；HAHA，应答率和发展时间。使用卡普兰-迈耶结果限制方法，计算发展时间和总存活。

[0133] 实施例 IV：

[0134] 抗-IGF-1R 与多西他赛和泼尼松联合治疗激素-难治的前列腺癌

[0135] 受试者是患有转移性前列腺癌的患者，其在至少一种激素治疗（睾丸切除术，雌激素，LHRH 疗法，等）后，具有小于 $50\text{ng}/\text{dL}$ 的睾酮水平，大于 $20\text{ng}/\text{mL}$ 的前列腺-特异性的抗原 (PSA)，和比间隔至少 1 周的 3 个连续时期测量的激素治疗最低值超过 $> 50\%$ 的 PSA 增加。多西他赛的术前用药方案包括经口的地塞米松 8mg ，每天两次，持续 3 天，从多西他赛施用前一天开始。

[0136] 仅仅在每个循环的第一天，通过 IV 输注，经 1 小时，施用 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量的多西他赛 (TAXOTERE)（使用实际体重计算 BSA）。完成多西他赛输注后，在 $5\text{mg}/\text{ml}$ 液体剂中，静脉内施用本文所述的抗-IGF-1R 抗体。每天施用泼尼松，即每天施用 2 次经口的 5mg 剂量，从第 1 天开始。适当时，可以施用预防性的止吐药。每 21 天（ ± 3 天）重复治疗方案，直到疾病发展或不可接受的毒性形成最多 10 个循环。

[0137] 测量下面的参数：PSA 反应，抗-IGF-1R 抗体的总体 PK 参数，HAHA，CTC 的总数和表达 IGF-1R 的 CTC 总数。

[0138] 尽管为了理解清楚的目的，已经通过说明和实施例比较详细地描述了前面的发明，本领域的普通技术人员能容易地明白，参考本发明的教导，可以对其进行某些变化和改进，而不脱离所附权利要求书的精神和范围。

Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 20 25 30

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 50 55 60

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn
 65 70 75 80

Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Ile Arg
 85 90 95

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 100 105 110

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 115 120 125

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135

<210> 3

<211> 352

<212> DNA

<213> 智人

<400> 3

gggaggcttg gtcaagcctg gaggtcctg agactctct gtcagcctc tggattcact 60

ttcagtgact actatatgag ctggatccgc caggctccag ggaaggggct ggaatgggtt 120

[0003]

tcatacatta gtagtagtgg tagtaccaga gactacgcag actctgtgaa gggccgattc 180
 accatctcca gggacaacgc caagaactca ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc 240
 gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgtgaga gatggagtgg aaactacttt ttactactac 300
 tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggta cegtctcctc ag 352

<210> 4

<211> 174

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

Gly Arg Leu Gly Gln Ala Trp Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 1 5 10 15

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
 20 25 30

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser
 35 40 45

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

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Gly Val Glu Thr Thr
 85 90 95

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

[0004]

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Cys Ala
 165 170

<210> 5

<211> 322

<212> DNA

<213> 智人

<400> 5

gacatccaga tgaccagtt tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagegect gatctatgct gcatccggt tgcacagagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagatittg caacttatta ctgtttacaa cataatagtt acccgtgcag ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 6

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 6

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

[0005]

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

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

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

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

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

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

<210> 7

<211> 375

<212> DNA

<213> 智人

<400> 7

agggtcagct gttggagtct gggggaggct tggtagacc tgggggtcc ctgagactct 60

cctgtacagc ctctggattc accttagca gctatgcat gaactgggtc cgccaggctc 120

caggaagg gctggagtgg gtctcagcta ttagtgtag tgggtgtacc acattctacg 180

cagactccgt gaaggccgg ttcaccatct ccagagaaa ttccaggacc acgtgtatc 240

tgcaaatgaa cagcctgaga gccgaggaca cggccgtata ttactgtgcg aaagatcttg 300

gctggtccga ctcttactac tactactacg gtagtgact ctggggccaa gggaccacgg 360

[0006]

tcaccgtctc ctcag

375

<210> 8

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 8

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

Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 20 25 30

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

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

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

Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 9

<211> 302

[0007]

<212> DNA
 <213> 智人

 <400> 9
 tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga gtcaccttca cttgccgggc aagtcaggac 60

 attagacgtg atttaggctg gtatcagcag aaaccaggga aagctcctaa gcgcctgac 120

 tatgctgcat cccglltaca aagtggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 180

 acagaattca ctctacaat cagcagcctg cagcctgaag attttgcaac ttattactgt 240

 ctacagcata ataattatcc tcggacgttc ggccaaggga ccgaggtgga aatcatacga 300

 ac 302

<210> 10
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 10

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg
 1 5 10 15

Ala Ser Gln Asp Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 20 25 30

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

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 50 55 60

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

[0008]

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val
 85 90 95

Glu Ile Ile Arg
 100

<210> 11

<211> 338

<212> DNA

<213> 智人

<400> 11

gggccaggga ctggtgaagc ctcggagac cctgtccctc acctgcactg tctctggtgg 60
 ctccatcagt aattactact ggagctggat ccggcagccc gccgggaagg gactggagtg 120
 gattggcggt atctatacca gtgggagccc caactacaac ccctccctca agagtcagat 180
 caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg aagctgaact ctgtgaccgc 240
 cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcbgt aacgattttt ggagtggta ttatctttga 300
 ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcag 338

<210> 12

<211> 112

<212> PRT

<213> 智人

<400> 12

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

Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln
 20 25 30

Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly
 35 40 45

[0009]

Ser Pro Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val
 50 55 60

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala
 65 70 75 80

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Thr Ile Phe Gly Val Val
 85 90 95

Ile Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 13

<211> 322

<212> DNA

<213> 智人

<400> 13

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga agtgatttag gctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gatccaaat tacaccgtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagccg cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 14

[0010]

ggctacggtg acttttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca aggaccacg 360

gtcacccgtct cctcag 376

<210> 16

<211> 125

<212> PRT

<213> 智人

<400> 16

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 Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ile 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 Leu Gly Tyr Gly Asp Phe Tyr 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

[0012]

<210> 17
 <211> 279
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 17
 caggagacag agtcaccatc acttgccggg caagtcagag cattagtacc tttttaaatt 60
 ggtatcagca gaaaccaggg aaagccccta aactcctgat ccatggtgca tccagtttac 120
 aaggtggggg cccatcaagg ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc actctcacca 180
 tcagcagtct gcaacctgaa gatittgcaa cttactactg tcaacagagt tacaatgccc 240
 cactcacttt cggcggaggg accaaggtgg agatcaaac 279

<210> 18
 <211> 92
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 18

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
 1 5 10 15

Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 20 25 30

Ile His Val Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 35 40 45

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 50 55 60

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro
 65 70 75 80

[0013]

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
85 90

<210> 19

<211> 341

<212> DNA

<213> 智人

<400> 19

cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtcctcacc tgcactgtct ctgggtggctc 6

catcagtagt tactactgga gttggatccg gcagcccca gggaagggac tggagtggat 12

tgggtatata tattacagtg ggagcaccaa ctacaacccc tccctcaaga gtcgagtcac 18

catatcagta gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag ctgagttctg tgaccgctgc 24

ggacacggcc gtgtattact gtgccaggac gtatagcagt tcgttctact actacggtat 30

ggacgtctgg ggccaagggg ccacggtcac cgtctctca g 34

<210> 20

<211> 113

<212> PRT

<213> 智人

<400> 20

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

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro
20 25 30

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser
35 40 45

Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
50 55 60

[0014]

Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Cys
 85 90 95

Thr Ala Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala
 100 105 110

Gly Gly Gly Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Cys
 115 120 125

Ala Gly Ala Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys
 130 135 140

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly
 145 150 155 160

Ala Cys Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr
 165 170 175

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Thr
 180 185 190

Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Thr
 195 200 205

Thr Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala
 210 215 220

Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Asn
 225 230 235 240

Ala Cys Gly Thr Thr Cys Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala
 245 250 255

[0016]

Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Ala
 260 265 270

Ala Cys

<210> 22
 <211> 91
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 22

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Arg Tyr
 1 5 10 15

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 20 25 30

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 50 55 60

Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg
 65 70 75 80

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 85 90

<210> 23
 <211> 367
 <212> DNA
 <213> 智人

[0017]

<400> 23
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attactggga gtggtggtag tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcca 300
 gggactacgg tgattatgag ttggttcgac ccctggggcc agggaaccct ggtcacctgc 360
 tcctcag 367

<210> 24
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 24

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 Gly Ile Thr 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

[0018]

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

Ala Lys Asp Pro Gly Thr Thr Val Ile Met Ser Trp Phe Asp Pro Trp
 100 105 110

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

<210> 25

<211> 320

<212> DNA

<213> 智人

<400> 25

gaactgtggc tgcacatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg 60

gaactgcctc tgtttgtgtc ctgctgaata acttetatcc cagagaggcc aaagtacagt 120

ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca ggcaggaca 180

gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga 240

aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcacce atcagggcct gagctcgecc gtcacaaaga 300

gcttcaacag gggagagtgt 320

<210> 26

<211> 106

<212> PRT

<213> 智人

<400> 26

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

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

[0019]

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 27

<211> 978

<212> DNA

<213> 智人

<400> 27

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgcctt gctccaggag cacctccgag 60

agcacagcgg cctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 120

tggaactcag gcgtctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 180

ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatgtttgtg tcgagtgcc accgtgcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

cttttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420

gtgggtgtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480

[0020]

gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttcctg 540
 gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggetga acggcaagga gtacaagtgc 600
 aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660
 cagccccgag aaccacaggt glacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720
 caggtcagcc tgacctgect ggtcaaagge ttctacccca ggcacatcgc cgtggagtgg 780
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatget ggactccgac 840
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggaggca gcaggggaac 900
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgagget ctgcacaacc actacacgea gaagagcctc 960
 tcctgtctc cgggtaaa 978

<210> 28
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 28

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

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

[0021]

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

[0022]

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 29

<211> 296

<212> DNA

<213> 智人

<400> 29

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tectgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat cgcaccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 30

<211> 98

<212> PRT

<213> 智人

[0023]

Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 35 40 45

Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr
 50 55 60

Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr
 65 70 75 80

Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Ala Thr
 85 90 95

Gly Cys Cys Ala Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Cys
 100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys
 130 135 140

Thr Cys Ala Gly Cys Thr Ala Thr Thr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160

Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Ala
 165 170 175

Cys Thr Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly
 180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala
 195 200 205

[0025]

Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys
 210 215 220

Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr
 225 230 235 240

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys
 245 250 255

Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys
 260 265 270

Gly Gly Cys Cys Gly Thr Ala Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr
 275 280 285

Gly Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala
 290 295

<210> 32
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 32

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

[0026]

Ser Ala 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 Lys

<210> 33
 <211> 296
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 33
 cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60
 acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaact ggtggagttg ggtccgccag 120
 cccccagga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag caccaactac 180
 aaccgctccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc 240
 ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 34
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 34

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

[0027]

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

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

Ala Arg

<210> 35

<211> 293

<212> DNA

<213> 智人

<400> 35

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccaggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag aga 293

<210> 36

<211> 97

<212> PRT

[0028]

<213> 智人

<400> 36

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg

<210> 37

<211> 290

<212> PRT

<213> 智人

<400> 37

Gly Ala Ala Ala Thr Thr Gly Thr Gly Thr Thr Gly Ala Cys Gly Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr

[0029]

20

25

30

Gly Thr Cys Thr Thr Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly
 35 40 45

Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr
 50 55 60

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Ala
 65 70 75 80

Gly Ala Gly Thr Gly Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys
 85 90 95

Thr Ala Cys Thr Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys
 100 105 110

Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala
 115 120 125

Gly Gly Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys
 130 135 140

Ala Thr Cys Thr Ala Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys Ala
 145 150 155 160

Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Thr
 165 170 175

Cys Cys Cys Ala Gly Ala Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr
 180 185 190

Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala

[0030]

195

200

205

Cys Ala Gly Ala Cys Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys
 210 215 220

Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Gly
 225 230 235 240

Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly Cys Ala Gly
 245 250 255

Thr Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala
 260 265 270

Gly Thr Ala Thr Gly Gly Thr Ala Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys Thr
 275 280 285

Cys Cys
 290

<210> 38
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 38

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

[0031]

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 Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

<210> 39

<211> 288

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (288)..(288)

<223> n 是 a, c, g, 或 t

<400> 39

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatget gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccn 288

<210> 40

<211> 96

<212> PRT

<213> 智人

<400> 40

[0032]

<213> 智人

<400> 42

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

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

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

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

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

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

<210> 43

<211> 293

<212> DNA

<213> 智人

<400> 43

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tcctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat cgggcagccc 120

gccgggaagg gactggagtg gattgggcgt atctatacca gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag aga 293

[0034]

<210> 44
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 44

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

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

Arg

<210> 45
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 45

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly

[0035]

1	5	10	15
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln	20	25	30
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe	35	40	45
Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	50	55	60
Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala	65	70	75
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr	85	90	95
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	100	105	110
Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr	115	120	125
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	130	135	140
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg	145	150	155
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	165	170	175
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			

[0036]

	180		185		190
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser					
	195		200		205
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr					
	210		215		220
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys					
	225		230		235
					240
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
			245		250
					255
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp					
			260		265
					270
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp					
			275		280
					285
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly					
			290		295
					300
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn					
			305		310
					315
					320
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp					
			325		330
					335
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro					
			340		345
					350
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu					

[0037]

355	360	365
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
370	375	380
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
385	390	400
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
405	410	415
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
420	425	430
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
435	440	445
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
450	455	460
Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	
<210> 46		
<211> 470		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 46		
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly		
1	5	10
15		
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln		
20	25	30

[0038]

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
 115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 195 200 205

[0039]

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 210 215 220

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 225 230 235 240

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380

[0040]

Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

His Asn Ser Tyr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

[0042]

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 49
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 49

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ala Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

[0044]

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

[0045]

210	215	220
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys 225	230	235 240
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro 245	250	255
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 260	265	270
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp 275	280	285
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly 290	295	300
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn 305	310	315 320
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp 325	330	335
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro 340	345	350
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu 355	360	365
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn 370	375	380
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		

[0046]

Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
 245 250 255

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
 325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415

[0049]

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 51
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 51

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Asp Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80

[0050]

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile
 115 120 125

Ile Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 52

<211> 236

<212> PRT

[0051]

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 53
 <211> 326
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 共有序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (289)..(289)
 <223> n 是 a, c, g, 或 t

<400> 53
 gacatccaga tgaccagty tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 wtcacttgcc gggcaagtca ggrcattaga mrtgatttag gctggtwlca gcagaaacca 120
 gggaaagcyc ctaagegcct gatctatgct gcatccmrwt treammgwgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcmg cctgcagcct 240
 gaagatttig caacttattia ctgtytacar cataatartt ayckybsns kttyggesrr 300

[0053]

gggaccrags tggaratcaw acgaac 326

<210> 54

<211> 322

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：共有序列

<400> 54

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgyaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagy asctwtttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaarctcct gatcyatgyt gcatccagtt trcaargtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatittg caacttacta ctgtcaacag agttacartr ccccayyhc tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 55

<211> 325

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：共有序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (291)..(291)

<223> n 是 a, c, g, 或 t

<400> 55

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgya gggccagtca gagggtmgc rgcagstact tagcctggta ccagcagaaa 120

[0054]

<221>	misc_feature	
<222>	(337)..(337)	
<223>	n 是 a, c, g, 或 t	
<400>	57	
	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
	acctgcactg tctctgggtg ctccatcagt arttactact ggagctggat ccggcagccc	120
	gccgggaagg gactggagtg gattgggcgt atctatacca gtgggagcmc caactacaac	180
	ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg	240
	aagctgarct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcggt aacgattttt	300
	ggagtgggia ttatctttga ctactggggc cagrganccc tggtcaccgt ctccctcag	358
<210>	58	
<211>	418	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 共有序列	
<400>	58	
	caggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
	tctgttrcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgarctgggt ccgccaggt	120
	ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagst attastggka gtggtggtab yacatwctac	180
	gcagactccg tgaagggcc gttcaccatc tccagagaca attccargam cacgctgtat	240
	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatctk	300
	ggctrsksyg actyttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggacyacg	360
	gtgattatga gttggttcga ccctggggc caggaacce tggtcaccgt ctccctcag	418
<210>	59	
<211>	364	

[0056]

<212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人工序列的描述: 共有序列

 <400> 59
 cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagytggat ccggcagccc 120
 ccaggggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180
 ccttcctca agagtcgact caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctcctg 240
 aagctgagyt ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgccag gacgtatagc 300
 agttcgttet actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
 tcag 364

<210> 60
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 共有序列

<400> 60

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

2.13.2K	GACATCCAGA	TGACCCAGTT	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50
A30	GACATCCAGA	TGACCCAGTC	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50
2.14.3k	-----	-----	----TCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	26
2.12.1k	-----	-----	-----	----TGCAT	CTGTAGGAGA	15
4.9.2k	GACATCCAGA	TGACCCAGTC	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50
共有序列	GACATCCAGA	TGACCCAGTY	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50
CDR1						
2.13.2K	CAGAGTCACC	ATCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGGCATTAGA	AATGATTTAG	100
A30	CAGAGTCACC	ATCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGGCATTAGA	AATGATTTAG	100
2.14.3k	CAGAGTCACC	TTCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGACATTAGA	CGTGATTTAG	76
2.12.1k	CAGAGTCACC	TTCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGACATTAGA	CGTGATTTAG	65
4.9.2k	CAGAGTCACC	ATCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGGCATTAGA	AGTGATTTAG	100
共有序列	CAGAGTCACC	WTCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGRCATTAGA	MRTGATTTAG	100
CDR2						
2.13.2K	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150
A30	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150
2.14.3k	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCTC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	126
2.12.1k	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCTC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	115
4.9.2k	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150
共有序列	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCTC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150
CDR3						
2.13.2K	GCATCCCGTT	TGCACAGAGG	GGTCCCATCA	AGG TTCAGCG	GCAGTGGATC	200
A30	GCATCCAGTT	TGCAAAAGTGG	GGTCCCATCA	AGG TTCAGCG	GCAGTGGATC	200
2.14.3k	GCATCCCGTT	TACAAAAGTGG	GGTCCCATCA	AGG TTCAGCG	GCAGTGGATC	176
2.12.1k	GCATCCCGTT	TACAAAAGTGG	GGTCCCATCA	AGG TTCAGCG	GCAGTGGATC	165
4.9.2k	GCATCCAAAT	TACACCGTGG	GGTCCCATCA	AGG TTCAGCG	GCAGTGGATC	200
共有序列	GCATCCMRWT	TRCAMMGMGG	GGTCCCATCA	AGG TTCAGCG	GCAGTGGATC	200
2.13.2K	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250
A30	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250
2.14.3k	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	226
2.12.1k	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	215
4.9.2k	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250
共有序列	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250
CDR3						
2.13.2K	CAACTTATTA	CTGTCTACAA	CATAATAGTT	ACCCTGCAG	TTTTGGCCAG	300
A30	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAGTT	ACCCTGCAG	TTTTGGCCAG	288
2.14.3k	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAATT	ACCCTCGGAC	GTTCGGCCAA	276
2.12.1k	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAATT	ACCCTCGGAC	GTTCGGCCAA	265
4.9.2k	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAGTT	ACCCTCGGAC	TTTTGGCCAG	300
共有序列	CAACTTATTA	CTGTCTACAR	CATAATAATT	ACCCKYBSNS	KTTYGGCSRR	300
2.13.2K	GGGACCAAGC	TGGAGATCAA	AC----			322
A30	-----	-----	-----			288
2.14.3k	GGGACCAAGC	TGGAAATCAT	ACGAAC			302
2.12.1k	GGGACCAAGC	TGGAAATCAT	ACGAAC			291
4.9.2k	GGGACCAAGC	TGGAGATCAA	AC----			322
共有序列	GGGACCRAGS	TGGARATCAW	ACGAAC			326

图 1A

图1B

4.17.3K 012 共有序列	----- GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA -----	7 50 50
4.17.3K 012 共有序列	----- CAGAGTCACC ATCACTTGGC GGGCAAGTCA GAGCATTAGI CAGAGTCACC ATCACTTGGC GGGCAAGTCA GAGCATTAGC CAGAGTCACC ATCACTTGGC GGGCAAGTCA GAGCATTAGY -----	57 100 100
4.17.3K 012 共有序列	----- ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAACTCCTT GATCCTGTT ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAACTCCTT GATCCTGTT ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAACTCCTT GATCCTGTT -----	107 150 150
4.17.3K 012 共有序列	----- GCATCCAGTT TCAAGGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGATC GCATCCAGTT TCAAGGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGATC GCATCCAGTT TCAAGGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGATC -----	157 200 200
4.17.3K 012 共有序列	----- TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG -----	207 250 250
4.17.3K 012 共有序列	----- CAACTTACTA CTGTCAACAG AGTTACAAAG CCCCACTCAC CAACTTACTA CTGTCAACAG AGTTACAAAG CCCCACTCAC CAACTTACTA CTGTCAACAG AGTTACAAAG CCCCACTCAC -----	257 288 300
4.17.3K 012 共有序列	----- GGGACCAAGG TGGAGATCAA AC GGGACCAAGG TGGAGATCAA AC -----	279 288 322

图1C

6.1.1K	-----								
A27	GAAATTGTGT	TGACGCAGTC	TCCAGGCACC	CTGTCTTTGT	GTCCAGGGGA				50
共有序列	GAAATTGTGT	TGACGCAGTC	TCCAGGCACC	CTGTCTTTGT	GTCCAGGGGA				50
				CDR1					
6.1.1K	-AGAGCCACC	CTCTCCTGTA	GGGCCAGTCA	GAGTGTTGCG	GGCAGSTACT				49
A27	AAGAGCCACC	CTCTCCTGCA	GGGCCAGTCA	GAGTGTTAGC	AGCAGCTACT				100
共有序列	AAGAGCCACC	CTCTCCTGTA	GGGCCAGTCA	GAGTGTTMGC	AGCAGSTACT				100
6.1.1K	TAGCCTGGTA	CCAGCAGAAA	CCTGGCCAGG	CTCCCAGGCT	CCTCATCTAT				99
A27	TAGCCTGGTA	CCAGCAGAAA	CCTGGCCAGG	CTCCCAGGCT	CCTCATCTAT				150
共有序列	TAGCCTGGTA	CCAGCAGAAA	CCTGGCCAGG	CTCCCAGGCT	CCTCATCTAT				150
				CDR2					
6.1.1K	GGTGCATCCA	GCAGGGCCAC	TGGCATCCCA	GACAGGTTCA	GTGGCAGTGG				149
A27	GGTGCATCCA	GCAGGGCCAC	TGGCATCCCA	GACAGGTTCA	GTGGCAGTGG				200
共有序列	GGTGCATCCA	GCAGGGCCAC	TGGCATCCCA	GACAGGTTCA	GIGGCAGTGG				200
6.1.1K	GTCTGGGACA	GACTTCACTC	TCACCATCAG	CAGACTGGAG	CCTGAAGATT				199
A27	GTCTGGGACA	GACTTCACTC	TCACCATCAG	CAGACTGGAG	CCTGAAGATT				250
共有序列	GTCTGGGACA	GACTTCACTC	TCACCATCAG	CAGACTGGAG	CCTGAAGATT				250
				CDR3					
6.1.1K	TTGCAGTGT	TTACTGTCAG	CAGTATGGTA	GYTCACCTCG	NACGTTCGGC				249
A27	TTGCAGTGTA	TTACTGTCAG	CAGTATGGTA	GCTCACCTCC	-----				288
共有序列	TTGCAGTGTW	TTACTGTCAG	CAGTATGGTA	GYTCACCTCS	NACGTTCGGC				300
6.1.1K	CAAGGGACCA	AGGTGGAAT	CAAAC						274
A27	-----	-----	-----						290
共有序列	CAAGGGACCA	AGGTGGAAT	CAAAC						325

图 2A

2.12.1H DP35 共有序列	<pre> ----- GGGAGGC TTGGTCAAGC CTGGA-GGTC CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTCAAGC CTGGAGGGTC CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTCAAGC CTGGAGGGTC ----- </pre>	26 50 50
2.12.1H DP35 共有序列	<pre> ----- CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT CACTTCAGT GACTACTATA CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT CACTTCAGT GACTACTACA CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT CACTTCAGT GACTACTAVA ----- </pre>	76 100 100
2.12.1H DP35 共有序列	<pre> ----- TGAGCTGGAT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAAATG GGTTCATATC TGAGCTGGAT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTG GGTTCATATC TGAGCTGGAT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTG GGTTCATATC ----- </pre>	126 150 150
2.12.1H DP35 共有序列	<pre> ----- ATTAGTAGTA GTGGTAGTAC CAGAGACTAC GCAGACTCTG TGAAGGGCCG ATTAGTAGTA GTGGTAGTAC CAGAGACTCT GCAGACTCTG TGAAGGGCCG ATTAGTAGTA GTGGTAGTAC CAGAGACTCT GCAGACTCTG TGAAGGGCCG ----- </pre>	176 200 200
2.12.1H DP35 共有序列	<pre> ----- ATTCACCATC TCCAGGGACA ACGCCAAGAA CTCACTGTAT CTGCAAAATGA ATTCACCATC TCCAGGGACA ACGCCAAGAA CTCACTGTAT CTGCAAAATGA ATTCACCATC TCCAGGGACA ACGCCAAGAA CTCACTGTAT CTGCAAAATGA ----- </pre>	226 250 250
2.12.1H DP35 共有序列	<pre> ----- ACAGCCTGAG AGCCGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGT GAGAGATGGA ACAGCCTGAG AGCCGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGA---- ACAGCCTGAG AGCCGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGY GAGAGATGGA ----- </pre>	276 296 300
2.12.1H DP35 共有序列	<pre> ----- GTGGAAACTA CTTTTTACTA CTACTACTAC GGTATGGACG TCGGGGCCA GTGGAAACTA CTTTTTACTA CTACTACTAC GGTATGGACG TCGGGGCCA ----- </pre>	326 296 350
2.12.1H DP35 共有序列	<pre> ----- AGGGACCACG GTCACCGTCT CCTCAG AGGGACCACG GTCACCGTCT CCTCAG ----- </pre>	352 296 376

图 2B

PF2-2.14.3H.DNA	GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC	30
VIV-4/4.35	CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC	50
共有序列	CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC	50
	----- CDR1	
PF2-2.14.3H.DNA	CCGTGCCCTC ACCTGGCACTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGT AATTACTACT	80
VIV-4/4.35	CCTGTCCCCTC ACCTGGCACTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGT AGTTACTACT	100
共有序列	CCTGTCCCCTC ACCTGGCACTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGT AATTACTACT	100
	----- CDR1	
PF2-2.14.3H.DNA	GGAGCTGGAT CCGGCAGCCC GCCGGGAAGG GACTGGAGTG GATTGGGCGT	130
VIV-4/4.35	GGAGCTGGAT CCGGCAGCCC GCCGGGAAGG GACTGGAGTG GATTGGGCGT	150
共有序列	GGAGCTGGAT CCGGCAGCCC GCCGGGAAGG GACTGGAGTG GATTGGGCGT	150
	----- CDR2	
PF2-2.14.3H.DNA	ATCTATACCA GTGGGAGCCC CAACTACAAC CCTCCCTCA AGAGTCGAGT	180
VIV-4/4.35	ATCTATACCA GTGGGAGCAC CAACTACAAC CCTCCCTCA AGAGTCGAGT	200
共有序列	ATCTATACCA GTGGGAGCC CAACTACAAC CCTCCCTCA AGAGTCGAGT	200
	----- CDR2	
PF2-2.14.3H.DNA	CACCATGTCA GTAGACACCGT CCAAGAACCA GTTCTCCCTG AAGCTGACT	230
VIV-4/4.35	CACCATGTCA GTAGACACCGT CCAAGAACCA GTTCTCCCTG AAGCTGACT	250
共有序列	CACCATGTCA GTAGACACCGT CCAAGAACCA GTTCTCCCTG AAGCTGACT	250
	----- CDR3	
PF2-2.14.3H.DNA	CTGTGACCCG CCGGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGGT AACGATTTT	280
VIV-4/4.35	CTGTGACCCG CCGGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGG	288
共有序列	CTGTGACCCG CCGGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGGT AACGATTTT	300
	----- CDR3	
PF2-2.14.3H.DNA	GGAGTGGTTA TTATCTTTGA CTA CTG TGGGC CAGGGAACCC TGGTCACCGT	330
VIV-4/4.35	GGAGTGGTTA TTATCTTTGA CTA CTG TGGGC CAGGGAACCC TGGTCACCGT	294
共有序列	GGAGTGGTTA TTATCTTTGA CTA CTG TGGGC CAGGGAACCC TGGTCACCGT	350
	----- CDR3	
PF2-2.14.3H.DNA	CTCCTCAG	338
VIV-4/4.35	CTCCTCAG	294
共有序列	CTCCTCAG	358

6.1.1H	GAGGTGCAGC	TGTTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTACAGC	CTGGGGGGTCT	50
4.9.2H	GAGGTGCAGC	TGTTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTACAGC	CTGGGGGGTCT	50
DP47	GAGGTGCAGC	TGTTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTACAGC	CTGGGGGGTCT	50
2.13.2H	GAGGTGCAGC	TGTTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTACAGC	CTGGGGGGTCT	50
共有序列	GAGGTGCAGC	TGTTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTACAGC	CTGGGGGGTCT	50
CDR1						
6.1.1H	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CACCTTTAGC	AGCTATGCCA	100
4.9.2H	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CACCTTTAGC	AGCTATGCCA	100
DP47	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CACCTTTAGC	AGCTATGCCA	100
2.13.2H	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CACCTTTAGC	AGCTATGCCA	100
共有序列	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CACCTTTAGC	AGCTATGCCA	100
CDR2						
6.1.1H	TGAGCTGGGT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAGTC	GGTCTCAGCT	150
4.9.2H	TGAGCTGGGT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAGTC	GGTCTCAGCT	150
DP47	TGAGCTGGGT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAGTC	GGTCTCAGCT	150
2.13.2H	TGAACTGGGT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAGTC	GGTCTCAGCT	150
共有序列	TGARCTGGGT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAGTC	GGTCTCAGCT	150
CDR2						
6.1.1H	ATTAAGTGGTA	GTGGTGGTAG	TACATACTAC	GCAGACTCCG	TGAAGGGCCG	200
4.9.2H	ATTAAGTGGTA	GTGGTGGTAG	CACATACTAC	GCAGACTCCG	TGAAGGGCCG	200
DP47	ATTAAGTGGTA	GTGGTGGTAG	CACATACTAC	GCAGACTCCG	TGAAGGGCCG	200
2.13.2H	ATTAAGTGGTA	GTGGTGGTAG	CACATACTAC	GCAGACTCCG	TGAAGGGCCG	200
共有序列	ATTAAGTGGTA	GTGGTGGTAG	YACATACTAC	GCAGACTCCG	TGAAGGGCCG	200
6.1.1H	G TTCACCATC	TCCAGAGACA	ATTCCAAGAA	CACGCTGTAT	CTGCAAATGA	250
4.9.2H	G TTCACCATC	TCCAGAGACA	ATTCCAAGAA	CACGCTGTAT	CTGCAAATGA	250
DP47	G TTCACCATC	TCCAGAGACA	ATTCCAAGAA	CACGCTGTAT	CTGCAAATGA	250
2.13.2H	G TTCACCATC	TCCAGAGACA	ATTCCAAGAA	CACGCTGTAT	CTGCAAATGA	250
共有序列	G TTCACCATC	TCCAGAGACA	ATTCCAAGAA	CACGCTGTAT	CTGCAAATGA	250
CDR3						
6.1.1H	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTAT	ATTACTGTGC	GAAAGATCT--	298
4.9.2H	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTAT	ATTACTGTGC	GAAAGATGTG	300
DP47	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTAT	ATTACTGTGC	GAAAGAT---	296
2.13.2H	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTAT	ATTACTGTGC	GAAAGATCTT	300
共有序列	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTAT	ATTACTGTGC	GAAAGATCTK	300
CDR3-for 4.9.2 and 2.13.2						
6.1.1H	-----	-----	-----	-----	-----C-	299
4.9.2H	GGCTACGGTG	ACTTTTACTA	CTACTACTAC	GGTATGGACG	TCTGGGGCCA	350
DP47	-----	-----	-----	-----	-----	296
2.13.2H	GGCTACGGTG	ACTTTTACTA	CTACTACTAC	GGTATGGACG	TCTGGGGCCA	350
共有序列	GGCTACGGTG	ACTTTTACTA	CTACTACTAC	GGTATGGACG	TCTGGGGCCA	350
CDR3-for 6.1.1						
6.1.1H	AGGGACTACG	GTGATTATGA	GTTGGTTCGA	CCCCTGGGGC	CAGGGAACCC	349
4.9.2H	AGGGACTAC-	-----	-----	-----	-----	359
DP47	-----	-----	-----	-----	-----	296
2.13.2H	AGGGACTAC-	-----	-----	-----	-----	359
共有序列	AGGGACTAC-	GTGATTATGA	GTTGGTTCGA	CCCCTGGGGC	CAGGGAACCC	400

图 2C-1

6.1.1H TGGTCACCGT CTCCTCAG
 4.9.2H -GGTCACCGT CTCCTCAG
 DP47 -----
 2.13.2H -GGTCACCGT CTCCTCAG
 共有序列 TGGTCACCGT CTCCTCAG

图 2C-2

4.17.3H	-----	---	CCCAGGA	CTGGTGAAGC	CTTCGGAGAC	27
DP71	CAGGTGCAGC	TGCAGGAGTC	GGGCCCAGGA	CTGGTGAAGC	CTTCGGAGAC	50
共有序列	CAGGTGCAGC	TGCAGGAGTC	GGGCCCAGGA	CTGGTGAAGC	CTTCGGAGAC	50
					CDR1	
4.17.3H	CCTGTCCCTC	ACCTGCACTG	TCTCTGGTGG	CTCCATCAGT	AGTTACTACT	77
DP71	CCTGTCCCTC	ACCTGCACTG	TCTCTGGTGG	CTCCATCAGT	AGTTACTACT	100
共有序列	CCTGTCCCTC	ACCTGCACTG	TCTCTGGTGG	CTCCATCAGT	AGTTACTACT	100
					CDR1	
4.17.3H	GGAGTTGGAT	CCGGCAGCCC	CCAGGGAAGG	GACTGGAGTG	GATTGGGTAT	127
DP71	GGAGCTGGAT	CCGGCAGCCC	CCAGGGAAGG	GACTGGAGTG	GATTGGGTAT	150
共有序列	GGAGTTGGAT	CCGGCAGCCC	CCAGGGAAGG	GACTGGAGTG	GATTGGGTAT	150
					CDR2	
4.17.3H	ATCTATTACA	GTGGGAGCAC	CAACTACAAC	CCCTCCCTCA	AGAGTCGAGT	177
DP71	ATCTATTACA	GTGGGAGCAC	CAACTACAAC	CCCTCCCTCA	AGAGTCGAGT	200
共有序列	ATCTATTACA	GTGGGAGCAC	CAACTACAAC	CCCTCCCTCA	AGAGTCGAGT	200
4.17.3H	CACCATATCA	GTAGACACGT	CCAAGAACCA	GTTCTCCCTG	AAGCTGAGTT	227
DP71	CACCATATCA	GTAGACACGT	CCAAGAACCA	GTTCTCCCTG	AAGCTGAGCT	250
共有序列	CACCATATCA	GTAGACACGT	CCAAGAACCA	GTTCTCCCTG	AAGCTGAGTT	250
					CDR3	
4.17.3H	CTGTGACCGC	TGCGGACACG	GCCGTGTATT	ACTGTGCCAG	GACGTATAGC	277
DP71	CTGTGACCGC	TGCGGACACG	GCCGTGTATT	ACTGTGC---	GA-----	289
共有序列	CTGTGACCGC	TGCGGACACG	GCCGTGTATT	ACTGTGCCAG	GACGTATAGC	300
4.17.3H	AGTTCGTTCT	ACTACTACGG	TATGGACGTC	TGGGGCCAAG	GGACCACGGT	327
DP71	-----	-----	GA---	-----	GA-----	293
共有序列	AGTTCGTTCT	ACTACTACGG	TATGGACGTC	TGGGGCCAAG	GGACCACGGT	350
4.17.3H	CACCGTCTCC	TCAG				341
DP71	-----	-----				293
共有序列	CACCGTCTCC	TCAG				364

图 2D

图 3A

克隆	C 结构域突变	FR 突变	CDR 突变	Cys 的改变	糖基化的改变
2.13.2 重链	0	3	8	0	0
2.13.2 轻链	0	1	4	1 (CDR3)	0
2.12.2 重链	0	2	8	0	0
2.12.2 轻链	0	3	5	0	0

图 3B

PF2 2.13.2 重链 (DE-47 (3-23)/D6-19/JH6)

MEFGLSWLFL VAILKGVQCE VQLLZSGGGL VQPGGSLRLS CTASGTFSS YAMNWRQAP GKLEWVSAL SSGGTFEYA DSVKGRFTIS RDNSRTTLXL ++
 MEFGLSWLFL VAILKGVQCE VQLLZSGGGL VQPGGSLRLS CAASGTFSS YAMNWRQAP GKLEWVSAL SSGGTFEYA DSVKGRFTIS RDNSRTTLXL
 QMNSLRAEDT AVYYCAK--D LGWSDSYIYY YGMDVWGQGT TTVSSASATK GPSVFLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP EPVTVMNSG ALTSGVHTFP
 QMNSLRAEDT AVYYCAKGIS SGW--YIYYI YGMDVWGQGT TTVSSASATK GPSVFLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP EPVTVMNSG ALTSGVHTFP
 AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS NFGTQTYTCN VDHKPSNTKV DKTVERKCCV ECPPCPAPPV AGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVD VSHEDPEVQF
 AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS NFGTQTYTCN VDHKPSNTKV DKTVERKCCV ECPPCPAPPV AGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVD VSHEDPEVQF
 NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSIFRWVS LVVHQDWLN GKEYCKVSN KGLPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS
 NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSIFRWVS LVVHQDWLN GKEYCKVSN KGLPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS
 DIAVESNG OPENNYKTFP PMLDSGSEF LYSKLTVDKS RWQGNVFC SVMHEALHNH YTKSLSLSP GK
 DIAVESNG OPENNYKTFP PMLDSGSEF LYSKLTVDKS RWQGNVFC SVMHEALHNH YTKSLSLSP GK

图 3C

PF2 2.13.2 IC (A30/Jk2)

+
 MDMRVP⁺QAQLL GLLLLM⁺WFGA RCDIQMTQFP SLSASVGD⁺R VTIITCRASQ⁺ IRNDLGWYQ⁺Q KPGKAPKRLI YAASRUHRGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL
 DMRVPAQLL GLLLLM⁺WFGA RCDIQMTQSP SLSASVGD⁺R VTIITCRASQ⁺ IRNDLGWYQ⁺Q KPGKAPKRLI YAASSLQSGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL
 **
 OPEDEFATYYC LQHNSYPCSF GQGT⁺KLEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVWCLINN FYPREAKVQW KYDNALQSGN SQESVTEQDS KDSYLSLSST
 OPEDEFATYYC LQHNSYPTF GQGT⁺KLEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVWCLINN FYPREAKVQW KYDNALQSGN SQESVTEQDS KDSYLSLSST
 LTL⁺SKADY⁺EK HKVACEVTH QGLSSPVTKS ENRGE⁺C
 LTL⁺SKADY⁺EK HKVACEVTH QGLSSPVTKS ENRGE⁺C

* *

图 3D

PF2 2.12.1 重链 (DP-35-(3-11)/D3-3/JH6)

+
 MEFGLSW⁺FEL VALIKGVQ⁺Q⁺ AQLVESGGGL VKP⁺GGSLRLS CAASGTFSD YMSWIRQAP GKGL⁺EWYSYI SSSGSTRDYA DSVKGRFTIS RDNAKNSL⁺YL
 MEFGLSW⁺FEL VALIKGVQ⁺Q⁺ VQLVESGGGL VKP⁺GGSLRLS CAASGTFSD YMSWIRQAP GKGL⁺EWYSYI SSSGSTRDYA DSVKGRFTIS RDNAKNSL⁺YL
 + * * * * *
 QMNSLR⁺AEDT AVYCV⁺R--D GVETTF--YY YGMDVW⁺CGG TTVVSSAST KGPSVF⁺PLAP CSRSTSESTA ALGCLVKD⁺YF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF
 QMNSLR⁺AEDT AVYCV⁺R--D GVETTF--YY YGMDVW⁺CGG TTVVSSAST KGPSVF⁺PLAP CSRSTSESTA ALOCLVKD⁺YF PEPVTVSWNS CALTSGVHTF
 PAVLQSSGLY SLS⁺SVTVPS SNFGTQ⁺TYTC NVDHKPSN⁺TK VDKTVERKCC VECPPCPAPP VAGPSV⁺FLFP PRKDTIMIS RPEVT⁺CVV DVSHEDPEVQ
 PAVLQSSGLY SLS⁺SVTVPS SNFGTQ⁺TYTC NVDHKPSN⁺TK VDKTVERKCC VECPPCPAPP VAGPSV⁺FLFP PRKDTIMIS RPEVT⁺CVV DVSHEDPEVQ
 PNWYVDGVEV HNAKTP⁺REE QFNSTFR⁺WVS VLTWVHQD⁺WL NGKEYCK⁺KVS NKGLPAPIEK TISKTKGQ⁺PRE PQVYTLPPS REEMTK⁺NOVS LTCI⁺VKGFYF
 PNWYVDGVEV HNAKTP⁺REE QFNSTFR⁺WVS VLTWVHQD⁺WL NGKEYCK⁺KVS NKGLPAPIEK TISKTKGQ⁺PRE PQVYTLPPS REEMTK⁺NOVS LTCI⁺VKGFYF
 SDIAVE⁺WESN GQPEN⁺NYKTI PPM⁺LDSG⁺SF FLYSKLIV⁺DK SRWQ⁺QGNVFS CSVMHEALHN HYTQ⁺KSLSLSP GK
 SDIAVE⁺WESN GQPEN⁺NYKTI PPM⁺LDSG⁺SF FLYSKLIV⁺DK SRWQ⁺QGNVFS CSVMHEALHN HYTQ⁺KSLSLSP GK

* *

图 3E

PF2.12.1 轻链 (A30/JK1)

```

+ * * * *
MDMRVPAQLL GLLLLWFPGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTFTCRASQD IRRDLGWYQQ KPGKAPKRLI YAASRLQSGV PSRFGSGSGG TEFLLTISLI
MDMRVPAQLL GLLLLWFPGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTFTCRASQD IRRDLGWYQQ KPGKAPKRLI YAASRLQSGV PSRFGSGSGG TEFLLTISLI
+
QPEDFATYIC LQHNYPRTF GQTEVEILR IVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSLST
QPEDFATYIC LQHNYPRTF GQTEVEILR IVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSLST
LTLISKADYEK HKVIACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC
LTLISKADYEK HKVIACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC

```

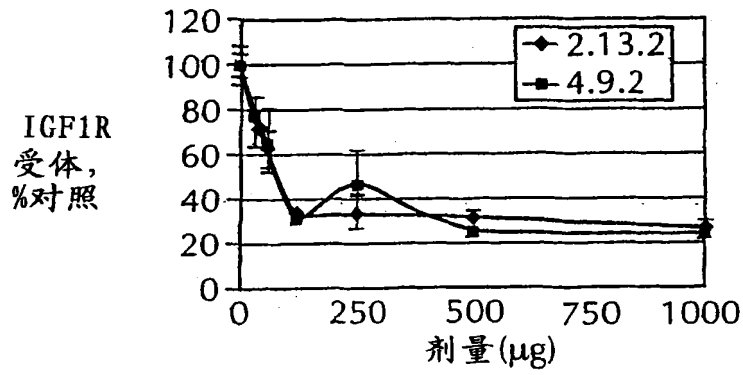


图 4

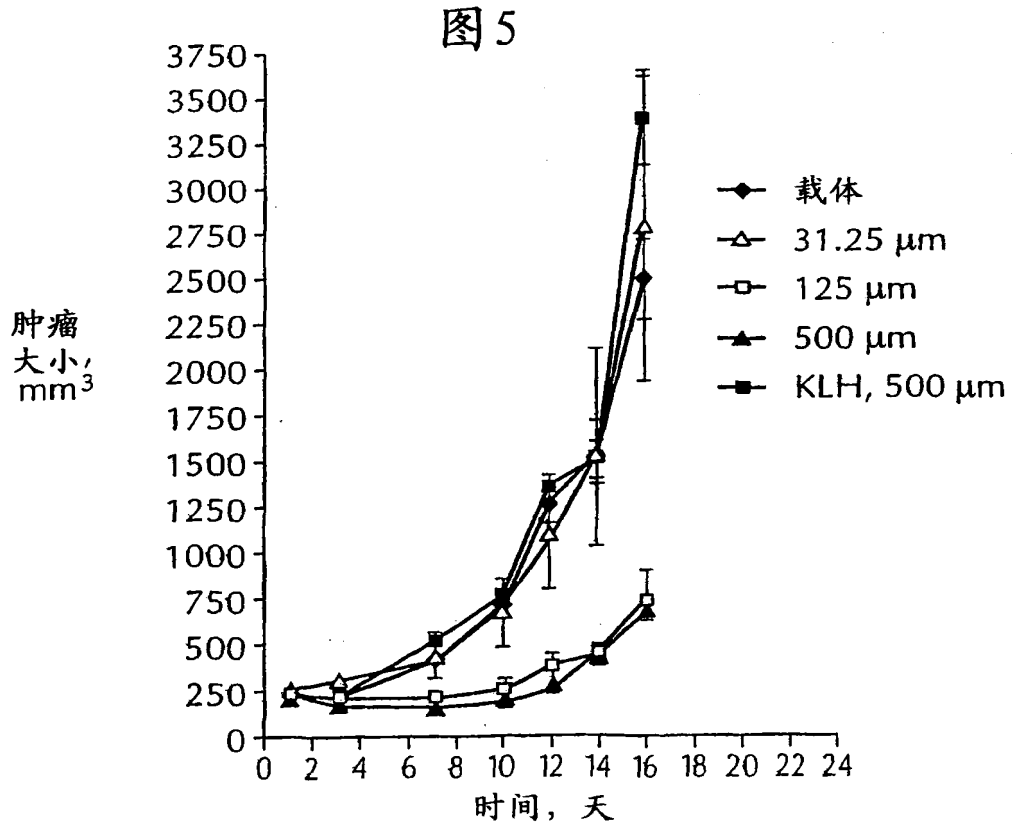


图 5