(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112437776 B
(45)授权公告日 2024.07.26

(21)申请号 201980046873.7
(22)申请日 2019.07.12
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112437776 A
(43)申请公布日 2021.03.02
(30)优先权数据
1811450.4 2018.07.12 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/068817 2019.07.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/011976 EN 2020.01.16
(73)专利权人 F-星治疗有限公司
地址 英国剑桥郡
(72)发明人 J·穆诺兹-奥拉亚 M·图纳 R·弗丁 C·里德 F·沃勒顿 N·布雷维斯
(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
专利代理师 肖艳 徐迅
(51)Int.Cl.
C07K 16/18(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2017182672 A1,2017.10.26
Kamal Asgarov 等.A new anti-mesothelin antibody targets selectively the membrane-associated form.《mAbs》.2017,第9卷(第3期),第567页摘要,第568-572页实验结果部分.
审查员 王冬煌

权利要求书2页 说明书126页
序列表99页 附图15页

(54)发明名称

间皮素和CD137结合分子

(57)摘要

本发明涉及结合间皮素(MSLN)和CD137的抗体分子。该抗体分子包含基于CDR的MSLN结合位点,和位于抗体分子恒定区中的CD137抗原结合位点。该抗体分子例如在癌症的治疗中得到应用。

CN 112437776 B

1.一种与间皮素(MSLN)和CD137结合的抗体分子,其特征在于,所述抗体分子为人IgG1分子,其包含

(a)如(i)-(ix)中任一项所示的VH结构域和VL结构域:

(i)分别如SEQ ID NO:70所示的VH结构域和如SEQ ID NO:76所示的VL结构域;

(ii)分别如SEQ ID NO:58所示的VH结构域和如SEQ ID NO:54所示的VL结构域;

(iii)分别如SEQ ID NO:70所示的VH结构域和如SEQ ID NO:68所示的VL结构域;

(iv)分别如SEQ ID NO:70所示的VH结构域和如SEQ ID NO:64所示的VL结构域;

(v)分别如SEQ ID NO:74所示的VH结构域和如SEQ ID NO:68所示的VL结构域;

(vi)分别如SEQ ID NO:70所示的VH结构域和如SEQ ID NO:78所示的VL结构域;

(vii)分别如SEQ ID NO:74所示的VH结构域和如SEQ ID NO:78所示的VL结构域;

(viii)分别如SEQ ID NO:56所示的VH结构域和如SEQ ID NO:54所示的VL结构域;

(ix)分别如SEQ ID NO:60所示的VH结构域和如SEQ ID NO:54所示的VL结构域;和

(b)位于抗体分子的CH3结构域中的CD137抗原结合位点;

所述的CD137抗原结合位点包含分别位于CH3结构域的AB和EF结构环中的第一序列和第二序列,其中第一序列如SEQ ID NO:10所示,第二序列如SEQ ID NO:11所示。

2.根据权利要求1所述的抗体分子,其特征在于,所述抗体分子包括分别如SEQ ID NO:70所示的VH结构域和如SEQ ID NO:76所示的VL结构域。

3.根据权利要求1所述的抗体分子,其特征在于,所述抗体分子包括分别如SEQ ID NO 58所示的VH结构域和如SEQ ID NO:54所示的VL结构域。

4.根据权利要求1所述的抗体分子,其特征在于,

(i)所述的第一序列位于抗体分子的CH3结构域的第14和17位之间;和/或

(ii)其中所述的第二序列位于抗体分子的CH3结构域的第91和99位之间;和

其中氨基酸残基编号是根据IMGT编号方案确定的。

5.根据权利要求1所述的抗体分子,其特征在于,所述抗体分子包含如SEQ ID NO:8所示的CH3结构域序列。

6.根据权利要求1所述的抗体分子,其中,所述抗体分子包含以下(i)-(ix)中任一项所示的重链和轻链:

(i)分别如SEQ ID NO:3所示的重链和如SEQ ID NO:84所示的轻链;

(ii)分别如SEQ ID NO:102所示的重链和如SEQ ID NO:85所示的轻链;

(iii)分别如SEQ ID NO:125所示的重链和如SEQ ID NO:82所示的轻链;

(iv)分别如SEQ ID NO:125所示的重链和如SEQ ID NO:116所示的轻链;

(v)分别如SEQ ID NO:113所示的重链和如SEQ ID NO:82所示的轻链;

(vi)分别如SEQ ID NO:125所示的重链和如SEQ ID NO:83所示的轻链;

(vii)分别如SEQ ID NO:133所示的重链和如SEQ ID NO:83所示的轻链;

(viii)分别如SEQ ID NO:98所示的重链和如SEQ ID NO:85所示的轻链;

(ix)分别如SEQ ID NO:106所示的重链和如SEQ ID NO:85所示的轻链。

7.根据权利要求6所述的抗体分子,其特征在于,所述抗体分子包含分别如SEQ ID NO:3所示的重链和如SEQ ID NO:84所示的轻链。

8.根据权利要求1所述的抗体分子,其特征在于,所述抗体分子包含分别如SEQ ID NO:

102所示的重链和如SEQ ID NO:85所示的轻链。

9.根据权利要求5所述的抗体分子,其中所述抗体分子的CH3结构域在CH3结构域序列的C末端紧接包含赖氨酸残基。

10.根据权利要求1所述的抗体分子,所述抗体分子不结合Fcγ受体。

11.根据权利要求1所述的抗体分子,其特征在于,与可溶性MSLN相比,所述抗体分子以更高的亲和力与固定的MSLN结合。

12.根据权利要求1所述的抗体分子,其特征在于,所述抗体分子在肿瘤细胞表面结合的MSLN的存在下能够激活免疫细胞上的CD137。

13.根据权利要求1所述的抗体分子,其特征在于,所述抗体分子与免疫细胞上的CD137和肿瘤细胞表面结合的MSLN的结合引起免疫细胞上CD137的聚集。

14.一种或多种核酸分子,其特征在于,所述核酸分子编码根据权利要求1-13中任一项所述的抗体分子。

15.一种或多种载体,其特征在于,包含根据权利要求14所述的一种或多种核酸分子。

16.一种重组宿主细胞,其特征在于,包含根据权利要求14所述的一种或多种核酸分子或根据权利要求15所述的一种或多种载体。

17.一种生产根据权利要求1至13中任一项所述的抗体分子的方法,其特征在于,包括在生产抗体分子的条件下培养根据权利要求16所述的重组宿主细胞。

18.一种药物组合物,其特征在于,包含权利要求1至13中任一项所述的抗体分子和药学上可接受的赋形剂。

19.根据权利要求1至13中任一项所述的抗体分子在制备用于治疗个体癌症的药物中的用途,所述癌症选自下组:胰腺癌、卵巢癌和肺癌。

间皮素和CD137结合分子

发明领域

[0001] 本发明涉及结合间皮素(MSLN)和CD137的抗体分子。该抗体分子包含基于CDR的MSLN结合位点,和位于抗体分子恒定区中的CD137抗原结合位点。该抗体分子例如在癌症的治疗中得到应用。

[0002] 发明背景

[0003] 细胞信号传导是所有生物生命的重要组成部分,通常涉及与可溶性或表面表达的配体相互作用的细胞表面受体。这种相互作用导致受体、配体或两者的变化。例如,配体结合可以在受体中诱导构象变化,从而使它们聚集成二聚体或寡聚体。然后,这种聚集效应导致细胞内信号传导途径的激活。以此方式激活的受体有很多,包括肿瘤坏死因子受体超家族(TNFRSF)的成员,例如CD137。

[0004] CD137(4-1BB;TNFRSF9)是肿瘤坏死因子受体超家族(TNFRSF)的共刺激分子。众所周知,CD137在激活后会在$CD8^+$T细胞上被上调,也可以在激活的$CD4^+$辅助T细胞、B细胞、调节性T细胞、自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤T(NKT)细胞和树突状细胞(DC)上表达(Bartkowiak和Curran,2015)。1997年,首次公开了CD137在增强T细胞细胞毒性中的主要功能作用(Shuford等人,1997),此后不久就提出了抗CD137单抗作为抗癌治疗剂。

[0005] CD137是一种跨膜蛋白,具有四个富含半胱氨酸的胞外结构域,称为CRD1-4,并具有负责CD137信号传导的胞质区。CD137的配体是CD137L。尽管不存在CD137/CD137L复合物的晶体结构,但据预测CD137与CD137L形成三聚体/三聚体复合物(Won等人,2010)。CD137L的参与导致受体三聚体的形成和随后多个受体三聚体的聚集,并导致CD137信号级联的激活。这种信号级联反应为T细胞提供了抵御激活诱导的细胞死亡的存活信号(Hurtado等人,1997),从而在维持有效的T细胞免疫应答和产生免疫记忆方面起着至关重要的作用(Bartkowiak和Curran,2015)。

[0006] CD137在白细胞生物学中的作用是众所周知的,其在肿瘤免疫学中的作用有明确的生物学原理。CD137由激活的T细胞表达,并已用作鉴定抗原特异性$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的标志物。通常,CD137在$CD8^+$T细胞上的表达高于$CD4^+$T细胞(Wen等人,2002)。对于$CD8^+$T细胞,其增殖、存活和借助于干扰素γ和白介素2产生的细胞毒性效应功能归因于CD137交联。CD137交联还有助于记忆$CD8^+$T细胞的分化和维持。在$CD4^+$T细胞的某些亚群中,CD137交联类似地导致增殖和活化,并导致细胞因子如白介素2的释放(Makkouk等人,2016)。

[0007] 已证明,在体外和体内,借助激动性抗CD137单克隆抗体的CD137激活可以增强借助于肿瘤靶向mAb的天然杀伤(NK)介导的抗体依赖的细胞毒性作用(ADCC)(Bartkowiak和Curran,2015)。NK细胞通过其Fc受体并根据抗体的同种型结合抗体,这可以导致NK细胞活化,引起细胞毒性颗粒释放和靶细胞裂解(Kohrt等人,2012)。Kohrt及其同事证明,在与治疗性抗体联合施用时,抗CD137激动性抗体可通过增强ADCC来增强治疗性抗体利妥昔单抗、曲妥珠单抗和西妥昔单抗的抗肿瘤活性(Kohrt等,2014;Kohrt等,2011)。此外,人NK细胞通过其FcγR遇到细胞结合抗体后,会上调CD137的表达。随后,用抗CD137抗体刺激这些NK细胞,可增强其对肿瘤细胞的ADCC(Chester等人,2015;Chester等人,2016)。

[0008] B淋巴细胞在激活时也表达CD137。CD137配体与CD137的结合增强了B细胞的增殖、存活和细胞因子的产生。CD40与其配体CD154(CD40配体)结合后,正常和恶性人B细胞上也会诱导CD137表达,如果随后CD137被激活,则会增强B细胞的存活。

[0009] CD137也被证明在肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)的肿瘤反应性亚型上表达。已证明,CD137单一疗法在几种临床前免疫原性肿瘤模型(例如MC38、CT26和B细胞淋巴瘤)中有效。已证明,将CD137与其他抗癌药(例如化疗、细胞因子和其他检查点调节剂)结合使用,可提高既有肿瘤的生长抑制。具体而言,在各种临床前异种移植模型中,抗CD137抗体与抗CD20、抗EGFR和抗HER-2抗体的组合已显示出减少肿瘤生长的协同作用(Kohrt等人,2014;Kohrt等人,2012;Kohrt等人,2011)。

[0010] 肿瘤靶向单克隆抗体疗法与抗CD137激动剂抗体治疗的结合在淋巴瘤(Kohrt等人,2011)、头颈癌、结直肠癌(Kohrt等,2014)和乳腺癌(Kohrt等,2012)的临床前模型中显示出令人鼓舞的结果。但是,由于与CD137激动剂抗体治疗相关的剂量限制性重症肝炎,其临床开发进展缓慢。乌瑞芦单抗(urelumab)(BMS-663513)作为一种非配体封闭性人IgG4同种型抗体(Chester等人,2018),是首个进入临床试验的抗CD137抗体,但在观察到显著的靶向性、剂量依赖性肝毒性后,这些药物被停用(Chester等人,2018)。最近,对于使用乌瑞芦单抗(urelumab)治疗实体癌的临床试验,建议将乌瑞芦单抗(urelumab)治疗与放疗(NCT03431948)或其他治疗性抗体,如利妥昔单抗(NCT01775631)、西妥昔单抗(NCT02110082)、抗PD-1抗体纳武单抗(NCT02253992、NCT02534506、NCT02845323)、以及纳武单抗和抗LAG-3抗体BMS986016(NCT02658981)的组合联合使用。但是,为减少与乌瑞芦单抗(urelumab)治疗相关的肝毒性,在这些试验中必须限制乌瑞芦单抗(urelumab)的剂量,且疗效令人失望(Chester et al.,2018)。

[0011] 辉瑞的抗CD137抗体乌托米卢单抗(utomilumab)(PF-05082566)是人IgG2同种型抗体,在晚期癌症的I期临床试验中,其0.03mg/kg至10mg/kg的剂量范围中未观察到剂量限制性毒性(Chester等人,2016;Segal等人,2018)。但是,在实体瘤患者中,使用该抗体的总体客观响应率仅为3.8%,这可能表明乌托米卢单抗(utomilumab)的药效和临床疗效比乌瑞芦单抗(urelumab)弱,同时具有更有利的安全性(Chester等人,2018年;Segal等人,2018)。已将乌托米卢单抗(utomi lumab)与放射疗法(NCT03217747)或化学疗法结合进行测试,并与其他抗体疗法(包括抗PD-L1抗体阿维单抗(NCT02554812)和抗PD-1抗体派姆单抗(NCT02179918))结合进行测试,以评估不同治疗组合的安全性、耐受性、剂量限制性毒性(DLT)、最大耐受剂量(MTD)和功效。这些试验正在进行中,早期结果表明,剂量达到5mg/kg无DLT,且乌托米卢单抗(utomilumab)和派姆单抗联合用药的患者响应率为26%。乌托米卢单抗(utomilumab)与阿维单抗以及其他疗法的三联组合也正在测试中(NCT02554812、NCT03217747)。

[0012] 在健康个体的胸膜、腹膜和心包膜的间皮细胞上,MSLN的表达相对较低(Hassan等人,2005),但其在几种不同的癌症中高表达,包括间皮瘤、鳞状细胞癌、胰腺癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌。间皮素的正常生物学功能尚不清楚。在癌症的背景下,高表达水平的MSLN与卵巢癌、胆管癌、肺腺癌和三阴性乳腺癌的不良预后有关。MSLN在正常细胞上的有限表达与在肿瘤细胞上的高表达使其成为应用单克隆抗体的有吸引力的治疗靶点(Hassan等人,2016)。

[0013] MSLN表达为69kDa的前体蛋白(628个氨基酸)。然后,该前体蛋白被内切蛋白酶furin(弗林蛋白酶)切割以释放分泌性的N端区域,称为巨核细胞增强因子(MPF),而40-kDa蛋白的成熟的MSLN则通过糖基磷脂酰肌醇(GPI)接头与细胞膜相连。人MSLN与MSLN的鼠源和猴源直系同源物分别具有60%和87%的氨基酸同一性。

[0014] 通过形成缺乏膜锚序列的变体实现的选择性剪接,或通过肿瘤坏死因子α转化酶(TACE)实现的蛋白酶裂解,可以使膜结合的成熟MSLN从细胞中脱落(Sapede等人,2008;Zhang等人,2011)。在患者的血清以及包括恶性间皮瘤、卵巢癌或高度转移性癌在内的肿瘤的基质中,均发现可溶性的脱落的MSLN。美国食品和药物管理局已批准通过检测间皮瘤患者血液和积液中的可溶性MSLN水平来监测患者对治疗和进展的反应(Hollevoet等人,2012;Creany等人,2015)。

[0015] 几种基于抗体的靶向MSLN的疗法已经在临床试验中开发和测试,主要用于间皮瘤、胰腺癌和非小细胞肺癌(Hassan等人,2016)。其所采用的策略包括使用具有抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性的抗MSLN抗体(例如阿玛妥昔单抗(amatuximab)),以及使用抗体药物偶联物(ADC,其包含与毒素偶联的抗体或抗体片段),例如SS1P-PE38和雷星-阿奈妥单抗(anetumab-ravtansine),来直接杀伤肿瘤细胞。

[0016] 靶向MSLN的未偶联抗体显示出良好的安全性,但其治疗功效受到限制,而ADC显示出更强的抗肿瘤活性,但其伴随有剂量限制性毒性。几种旨在与免疫系统衔接的双特异性分子也正在开发中,包括靶向MSLN和共刺激蛋白CD40的ABBV-428、MSLN-CD3双特异性T细胞衔接器(BITE)和MSLN-CD47双特异性分子。

[0017] 发明说明

[0018] 如上文背景部分所述,由于治疗与剂量限制性重症肝脏炎症(乌瑞芦单抗(urelumab)乌瑞芦单抗(urelumab))或低临床疗效(乌托米卢单抗(utomilumab))有关,CD137激动剂分子的临床发展受到了阻碍。

[0019] 本发明人认识到,本领域需要表现出高活性但不与剂量限制性肝炎相关的CD137激动剂分子。这样的分子可以以该分子最优的效力和功效的剂量施用于个体,并且可以例如作为免疫治疗剂用于癌症的治疗。

[0020] 不希望受理论的束缚,存在于肝脏中的T细胞被认为可能具有被抗CD137激动剂分子激活的潜力,从而导致肝脏炎症。已显示,$CD8^+$T细胞在败血症/病毒感染后可促进肝脏炎症和细胞凋亡(Wesche-Soldato等人,2007)。但是,这种效果不是CD137特有的。已证明,小鼠中的抗CD137激动剂抗体疗法可导致肝脏中的CD137依赖性T细胞浸润(Dubrot J等人,2010)。综合这些研究的结果,表明具有高活性的抗CD137激动剂抗体(如乌瑞芦单抗)可能会导致激活的$CD8^+$T细胞在肝脏中的浸润,从而导致肝脏炎症。

[0021] CD137配体与CD137的初始结合被认为引发了一系列事件,导致受体三聚化、之后是受体聚集、激活和随后的有效抗肿瘤免疫细胞活性的启动。因此,对于有效地实现CD137活化的治疗剂,预期需要以模仿三聚体配体桥接的方式将几种受体单体桥接在一起。

[0022] 本发明人具有分离的抗体分子,其包含基于互补决定区(CDR)的MSLN抗原结合位点和位于抗体分子恒定区中的CD137抗原结合位点。发明人已经表明,当在体外同时与CD137和MSLN结合时,该抗体分子能够诱导CD137的聚集和信号传导。

[0023] 不希望受理论的束缚,抗体分子被认为通过其基于CDR的抗原结合位点与MSLN结

合,导致数个抗体分子在肿瘤细胞表面上交联,随后抗体分子的CD137抗原结合位点与免疫细胞(例如肿瘤浸润淋巴细胞(TIL))表面的CD137结合,导致CD137聚集和激活,从而导致免疫激活。然后,激活的免疫细胞可以作用于肿瘤,从而进行肿瘤免疫治疗。

[0024] 存在于肿瘤细胞表面的MSLN的浓度被认为影响CD137激动作用的水平。具体而言,认为较高浓度的MSLN导致跨细胞表面的抗体分子的结合和交联增加,并因此导致CD137激动作用增加。

[0025] 本发明的抗体分子的CD137激动活性取决于抗体分子与MSLN的同时结合。因此,预期抗体分子对CD137的激活仅限于肿瘤微环境。因此,本发明的抗体分子在本文中也称为“条件激动剂”。在上下文中,应当注意,抗体分子的条件激动剂活性不是恒定结构域中包含CD137抗原结合位点的抗体的固有特征。而是,在本发明人进行的筛选程序中分离出的许多分子都与CD137结合,但不需要交联以进行CD137聚集和活化,或者在不存在交联的情况下诱导有限的CD137聚集和活化。由于位于肿瘤微环境中的本发明抗体分子的条件激动剂活性,预期这些分子不会引起肝脏炎症。

[0026] 特异性针对TNF受体的常规抗体(例如CD137)通常不具有或仅具有非常温和的内在激动活性,并且需要使用外部交联剂(例如蛋白A或G或第二抗体)对抗体-TNFRSF成员复合物进行二次交联,或者将抗体与质膜定位的Fcγ受体结合,以诱导更高水平的TNF受体成员聚集和活化(Wajant,2015)。在不存在交联的情况下,TNF受体特异性抗体较低水平的激动剂活性或激动剂活性的缺乏,可以通过以下事实来解释:正常的二价抗体可以最大程度地交联两个单体TNF受体,而这对于TNF受体的激活是不够的。因此,为了获得体内功效,靶向CD137的单特异性抗体需要在表达CD137的T细胞附近存在表达Fcγ受体的细胞,以实现CD137特异性抗体的交联以及随后的CD137受体聚集和活化。然而,Fcγ受体介导的交联效率被认为是低下的。另外,表达Fcγ受体的细胞遍布全身,因此,抗体交联和表达CD137的免疫细胞的活化不限于特定部位,例如肿瘤微环境。此外,需要筛选此类CD137抗体的同种型,以介导与Fcγ受体的有效结合从而进行交联。但是,这可能导致引发由Fcγ受体介导的抗体效应子功能(例如ADCC),从而清除本可以被抗体激活的免疫细胞。

[0027] 相反,本发明的抗体分子能够在MSLN存在下条件性地激活CD137,而无需例如通过常规抗体分子所需的Fcγ受体交联来激活CD137。此外,通过与MSLN结合,预期本发明的抗体分子的交联比Fcγ受体介导的交联更有效。用于消除Fcγ受体结合的突变是本领域已知的,并且优选地包括在本发明的抗体分子中。因此,在不存在MSLN的情况下,本发明的抗体分子不表现CD137激动剂活性,因此预期不会诱导肝脏炎症。

[0028] 本发明人进一步表明,包含如上所述的MSLN和CD137抗原结合位点并经修饰以减少或消除与一种或多种Fcγ受体的结合的抗体分子,能够在体内抑制小鼠肿瘤模型中的肿瘤生长。由于这些抗体分子具有消除或降低的ADCC活性,因此该抗体分子被期望能够通过激活表达CD137的T细胞来抑制肿瘤生长。

[0029] 已显示,与单体CD137相比,所述抗体分子以更高的亲和力与二聚化CD137结合。

[0030] 如本文所述,“亲和力”可以指抗体分子与其同源抗原之间的结合相互作用的强度,通过K_D测量。对于本领域技术人员显而易见的是,抗体分子能够与抗原形成多重结合相互作用(例如,其中抗体分子能够与抗原二价结合,并且任选地抗原是二聚体),通过K_D测得的亲和力也可能受亲合力影响,其中亲合力是指抗体-抗原复合物的整体强度。

[0031] T细胞激活时CD137的表达上调。不希望受理论的束缚,据认为由于CD137在活化的T细胞上的高表达,CD137在此类细胞表面上将以二聚体、三聚体和更高阶多聚体的形式存在。相反,在幼稚(naïve)免疫细胞,例如幼稚T细胞的细胞表面表达低水平或可忽略的CD137,因此存在的任何CD137都可能是单体形式。因此,预期以高亲和力结合CD137但不结合单体CD137的抗体分子将优先结合激活的免疫细胞,例如活化的T细胞,而非(例如)肝脏中存在的幼稚免疫细胞。

[0032] 另外,已显示,与溶液中的MSLN相比,本发明的抗体分子以更高的亲和力与固定的MSLN结合。具体地,本发明的抗体分子被认为以高亲和力结合MSLN,并在抗体能够结合两个MSLN分子的情况下更牢固地结合MSLN,如在抗原的多个拷贝固定在一个表面上的情况下,这与MSLN呈单体形式的情况(预计与溶液中MSLN的情况一样)不同。不希望受理论的束缚,因此认为,由于抗体对单体MSLN的亲和力低,本发明的抗体分子在体内时不会与溶液中的脱落的MSLN保持结合,因而不会很快地被从肿瘤部位清除,因此将有更长的时间通过结合肿瘤细胞表面的MSLN发挥其治疗作用。

[0033] 本发明的抗体分子结合MSLN上的不同表位/区域。从某些抗体分子能够阻断配体MUC16与MSLN的结合而其他抗体分子不能阻断上述结合的事实中可以明显看出这一点。

[0034] 已显示,本发明的一些抗体分子对MSLN具有与对CD137相似或更高的亲和力。这对于将抗体分子定位于表达MSLN的肿瘤是有益的。预期抗体分子与MSLN的结合将导致抗体交联,与免疫细胞表面表达的CD137结合,随后CD137聚集和活化,最终导致免疫细胞的活化。

[0035] 进一步地,已显示本发明的抗体分子能够以高亲和力结合人和食蟹猴MSLN以及人和食蟹猴CD137。这种交叉反应性是有利的,因为它允许在临床前的开发期间,在食蟹猴中进行抗体分子的剂量和安全性测试。

[0036] 小鼠同种肿瘤模型的体内研究表明,当作为单一疗法或联合疗法施用时,与同型对照抗体或双特异性抗体分子的组成部分相比,包含针对人MSLN的Fab结合位点和CH3结构域中的小鼠CD137结合位点的抗体分子具有更大的抗肿瘤功效(参见实施例13)。所述抗体分子表现出的优势特征,显示为肿瘤生长的显著降低和有益于存活,并能够在表达不同水平MSLN的肿瘤中刺激抗肿瘤反应。用这些分子治疗后还观察到剂量依赖性抗肿瘤反应。总体而言,与对照分子相比,抗体在减少体内肿瘤生长和增加动物存活率方面显示出优势特征。

[0037] 此外,在用抗体分子治疗后未观察到肝毒性。这是有利的,因为在文献中已经显示用其他抗CD137激动性抗体进行治疗会导致肝毒性。机理研究表明,抗体分子刺激了肿瘤微环境中T细胞的活化,而对照CD137激动剂在肿瘤微环境之外刺激了较大的T细胞活化,从而进一步这支持了这一优势特征。

[0038] 本发明人鉴定的抗体分子的另一个优势特征是MSLN和CD137的抗原结合位点都包含在抗体结构本身内。特别地,抗体分子不需要经由接头或其他手段将其他蛋白质融合至抗体分子以产生可以与其两个靶标均二价结合的分子。这具有许多优势。具体地,可以使用与用于产生标准抗体的方法相似的方法来产生本发明人认定的抗体分子,因为它们不包含任何额外的融合部分。由于接头可能随时间降解,产生抗体分子的异质群体,因此该结构也有望提高抗体的稳定性。只有一种蛋白融合群体中的那些抗体,可能无法实现由同时结合CD137和MSLN的交联所产生的优先结合细胞结合的MSLN或通过CD137来聚集并传导信号。接

头的切割或降解可在将治疗剂给药于个体之前或之后发生(例如,通过酶促切割或个体的体内pH),从而导致在个体循环时的有效性降低。由于发明人鉴定的抗体分子中没有接头,因此预期抗体分子在给药之前和之后均保留相同数目的结合位点。此外,从分子的免疫原性的角度来看,本发明人鉴定的抗体分子的结构也是优选的,因为当将分子施用给个体时,融合蛋白或接头或两者的引入可诱导免疫原性,从而导致有效性降低。

[0039] 因此,本发明提供了:

[0040] [1]一种与间皮素(MSLN)和CD137结合的抗体分子,其包含

[0041] (a)基于互补决定区(CDR)的MSLN抗原结合位点;和

[0042] (b)位于抗体分子的CH3结构域中的CD137抗原结合位点;

[0043] 其中,基于CDR的抗原结合位点包含以下所示的CDR1-6:

[0044] (i)分别为SEQ ID NO:42、33、44、20、22和80,[FS28-256-271];

[0045] (ii)分别为SEQ ID NO:14、16、27、20、22和24,[FS28-024-052];

[0046] (iii)分别为SEQ ID NO:42、33、44、20、22和40,[FS28-256-021];

[0047] (iv)分别为SEQ ID NO:42、33、44、20、22和37,[FS28-256-012];

[0048] (v)分别为SEQ ID NO:50、33、52、20、22和40,[FS28-256-023];

[0049] (vi)分别为SEQ ID NO:42、33、44、20、22和41,[FS28-256-024];

[0050] (vii)分别为SEQ ID NO:50、33、52、20、22和41,[FS28-256-026];

[0051] (viii)分别为SEQ ID NO:42、33、44、20、22和80,[FS28-256-027];

[0052] (ix)分别为SEQ ID NO:38、33、35、20、22和40,[FS28-256-001];

[0053] (x)分别为SEQ ID NO:38、33、35、20、22和41,[FS28-256-005];

[0054] (xi)分别为SEQ ID NO:46、33、48、20、22和37,[FS28-256-014];

[0055] (xii)分别为SEQ ID NO:50、33、52、20、22和37,[FS28-256-018];

[0056] (xiii)分别为SEQ ID NO:31、33、35、20、22和37,[FS28-256];

[0057] (xiv)分别为SEQ ID NO:14、16、25、20、22和24,[FS28-024-051];

[0058] (xv)分别为SEQ ID NO:14、16、29、20、22和24,[FS28-024-053];或

[0059] (xvi)分别为SEQ ID NO:14、16、18、20、22和24,[FS28-024];

[0060] 其中,所述的CDR序列是根据ImMunoGeneTics(IMGT)编号方案确定的;并且

[0061] 所述的CD137抗原结合位点包含分别位于CH3结构域的AB和EF结构环(loop)中的第一序列和第二序列,其中第一和第二序列分别具有SEQ ID NO:10和11所示的序列,[FS22-172-003]。

[0062] [2]一种与间皮素(MSLN)和CD137结合的抗体分子,其包含

[0063] (a)基于互补决定区(CDR)的MSLN抗原结合位点;和

[0064] (b)位于抗体分子的CH3结构域中的CD137抗原结合位点;

[0065] 其中,基于CDR的抗原结合位点包含以下所示的CDR1-6:

[0066] (i)分别为SEQ ID NO:43、5、45、21、23和80,[FS28-256-271];

[0067] (ii)分别为SEQ ID NO:15、17、28、21、23和24,[FS28-024-052];

[0068] (iii)分别为SEQ ID NO:43、34、45、21、23和40,[FS28-256-021];

[0069] (iv)分别为SEQ ID NO:43、34、45、21、23和37,[FS28-256-012];

[0070] (v)分别为SEQ ID NO:51、34、53、21、23和40,[FS28-256-023];

[0071] (vi)分别为SEQ ID NO:43、34、45、21、23和41,[FS28-256-024];

[0072] (vii)分别为SEQ ID NO:51、34、53、21、23和41,[FS28-256-026];

[0073] (viii)分别为SEQ ID NO:43、34、45、21、23和80,[FS28-256-027];

[0074] (ix)分别为SEQ ID NO:39、34、36、21、23和40,[FS28-256-001];

[0075] (x)分别为SEQ ID NO:39、34、36、21、23和41,[FS28-256-005];

[0076] (xi)分别为SEQ ID NO:47、34、49、21、23和37,[FS28-256-014];

[0077] (xii)分别为SEQ ID NO:51、34、53、21、23和37,[FS28-256-018];

[0078] (xiii)分别为SEQ ID NO:32、34、36、21、23和37,[FS28-256];

[0079] (xiv)分别为SEQ ID NO:15、17、26、21、23和24,[FS28-024-051];

[0080] (xv)分别为SEQ ID NO:15、17、30、21、23和24,[FS28-024-053];或

[0081] (xvi)分别为SEQ ID NO:15、17、19、21、23和24,[FS28-024];

[0082] 其中,所述的CDR序列是根据Kabat确定的;并且

[0083] 所述的CD137抗原结合位点包含分别位于CH3结构域的AB和EF结构环(loop)中的第一序列和第二序列,其中第一和第二序列分别具有SEQ ID NO:10和11所示的序列,[FS22-172-003]。

[0084] [3]根据[1]或[2]的抗体分子,其中,所述抗体分子包含在[1]或[2]的(i)中列出的CDR 1-6。

[0085] [4]根据[1]或[2]的抗体分子,其中,所述抗体分子包含在[1]或[2]的(ii)中列出的CDR 1-6。

[0086] [5]根据[1]至[4]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子包含重链可变(VH)结构域和/或轻链可变(VL)结构域,优选VH结构域和VL结构域。

[0087] [6]根据[1]至[5]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子包含免疫球蛋白重链和/或免疫球蛋白轻链,优选免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链。

[0088] [7]根据[5]至[6]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子包含VH结构域和/或VL结构域,优选地,所述的VH结构域和VL结构域如下:

[0089] (i)分别为SEQ ID NO:70和76,[FS28-256-271];

[0090] (ii)分别为SEQ ID NO:58和54,[FS28-024-052];

[0091] (iii)分别为SEQ ID NO:70和68,[FS28-256-021];

[0092] (iv)分别为SEQ ID NO:70和64,[FS28-256-012];

[0093] (v)分别为SEQ ID NO:74和68,[FS28-256-023];

[0094] (vi)分别为SEQ ID NO:70和78,[FS28-256-024];

[0095] (vii)分别为SEQ ID NO:74和78,[FS28-256-026];

[0096] (viii)分别为SEQ ID NO:70和76,[FS28-256-027];

[0097] (ix)分别为SEQ ID NO:66和68,[FS28-256-001];

[0098] (x)分别为SEQ ID NO:66和78,[FS28-256-005];

[0099] (xi)分别为SEQ ID NO:72和64,[FS28-256-014];

[0100] (xii)分别为SEQ ID NO:74和64,[FS28-256-018];

[0101] (xiii)分别为SEQ ID NO:62和64,[FS28-256];

[0102] (xiv)分别为SEQ ID NO:56和54,[FS28-024-051];

[0103] (xv)分别为SEQ ID NO:60和54,[FS28-024-053];

[0104] (xvi)分别为SEQ ID NO:12和54,[FS28-024]。

[0105] [8]根据[7]的抗体分子,其中,所述抗体分子包含分别如SEQ ID NO:70和76所示的VH结构域和VL结构域,[FS28-256-271]。

[0106] [9]根据[7]的抗体分子,其中,所述抗体分子包含分别如SEQ ID NO:58和54所示的VH结构域和VL结构域,[FS28-024-052]。

[0107] [10]根据[1]至[9]中任一项的抗体分子,其中,所述第一序列位于所述抗体分子的CH3结构域的第14和17位之间,其中氨基酸残基编号根据IMGT编号方案确定。

[0108] [11]根据[10]的抗体分子,其中,所述第一序列位于所述抗体分子的CH3结构域的第15、16、16.5、16.4、16.3、16.2和16.1位,其中氨基酸残基编号根据IMGT编号方案确定。

[0109] [12]根据[1]至[11]中任一项的抗体分子,其中,所述第二序列位于所述抗体分子的CH3结构域的第92-98位,其中氨基酸残基编号根据IMGT编号方案确定。

[0110] [13]根据[1]至[12]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子进一步包含位于CH3结构域的CD结构环中的第三序列。

[0111] [14]根据[13]的抗体分子,其中,所述第三序列位于所述抗体分子的CH3结构域的第43-78位,其中氨基酸残基编号根据IMGT编号方案确定。

[0112] [15]根据[13]至[14]中任一项的抗体分子,其中,所述第三序列具有SEQ ID NO:157所示的序列。

[0113] [16]根据[1]至[15]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子包含SEQ ID NO:8所示的CH3结构域序列,[FS22-172-003]。

[0114] [17]根据[1]至[16]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子是人IgG1分子。

[0115] [18]根据[1]至[17]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子包含以下抗体的重链和轻链:

[0116] (i)分别如SEQ ID NO:3和84所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-271;

[0117] (ii)分别如SEQ ID NO:102和85所示的FS22-172-003-AA/FS28-024-052;

[0118] (iii)分别如SEQ ID NO:125和82所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-021;

[0119] (iv)分别如SEQ ID NO:125和116所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-012;

[0120] (v)分别如SEQ ID NO:133和82所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-023;

[0121] (vi)分别如SEQ ID NO:125和83所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-024;

[0122] (vii)分别如SEQ ID NO:133和83所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-026;

[0123] (viii)分别如SEQ ID NO:125和84所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-027;

[0124] (ix)分别如SEQ ID NO:120和82所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-001;

[0125] (x)分别如SEQ ID NO:120和83所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-005;

[0126] (xi)分别如SEQ ID NO:129和116所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-014;

[0127] (xii)分别如SEQ ID NO:133和116所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-018;

[0128] (xiii)分别如SEQ ID NO:114和116所示的FS22-172-003-AA/FS28-256;

[0129] (xiv)分别如SEQ ID NO:98和85所示的FS22-172-003-AA/FS28-024-051;

[0130] (xv)分别如SEQ ID NO:106和85所示的FS22-172-003-AA/FS28-024-053;

[0131] (xvi)分别如SEQ ID NO:94和85所示的FS22-172-003-AA/FS28-024。

[0132] [19]根据[18]的抗体分子,其中,所述抗体分子包含分别如SEQ ID NO:84和3所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-271的轻链和重链。

[0133] [20]根据[18]的抗体分子,其中,所述抗体分子包含分别如SEQ ID NO:85和102所示的FS22-172-003-AA/FS28-024-052的轻链和重链。

[0134] [21]根据[18]至[20]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体的CH2结构域的第114位的脯氨酸(P)被丙氨酸(A)取代,并且其中氨基酸残基编号根据IMGT编号方案确定。

[0135] [22]根据[1]至[21]中任一项的抗体分子,其中,所述MSLN是细胞表面结合的MSLN。

[0136] [23]根据[22]的抗体分子,其中,与可溶性MSLN相比,所述抗体分子以更高的亲和力与固定的MSLN结合。

[0137] [24]根据[23]的抗体分子,其中,

[0138] (i)所述抗体分子以8nM的K_D或更高的亲和力与固定的MSLN结合;和/或

[0139] (ii)所述抗体分子以15nM的K_D或更低的亲和力与可溶性MSLN结合。

[0140] [25]根据[1]至[24]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子结合人MSLN和人CD137。

[0141] [26]根据[25]的抗体分子,其中所述MSLN由SEQ ID NO:375所示的序列组成或包含该序列。

[0142] [27]根据[25]或[26]的抗体分子,其中,所述人CD137由SEQ ID NO:373所示的序列组成或包含该序列。

[0143] [28]根据[1]至[27]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子包含[1]或[2]中(ii)或(xiv)至(xvi)中任一项列出的CDR 1-6,其中所述抗体阻断MUC16与MSLN的结合。

[0144] [29]根据[1]至[27]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子包含[1]或[2]中(i)或(iii)至(xiii)中任一项列出的CDR 1-6,其中所述抗体不阻断MUC16与MSLN的结合。

[0145] [30]根据[28]或[29]的抗体分子,其中,所述MUC16是人MUC16。

[0146] [31]根据[1]至[30]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子在肿瘤细胞表面结合的MSLN的存在下能够活化免疫细胞上的CD137。

[0147] [32]根据[1]至[31]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子与免疫细胞上的CD137和肿瘤细胞表面结合的MSLN的结合引起免疫细胞上CD137的聚集。

[0148] [33]根据[31]或[32]的抗体分子,其中,所述免疫细胞是

[0149] T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤T(NKT)细胞或树突状细胞(DC)。

[0150] [34]根据[33]的抗体分子,其中所述免疫细胞是T细胞。

[0151] [35]根据[1]至[34]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子已被修饰以减少或消除抗体分子或抗体分子的CH2结构域与一种或多种Fcγ受体的结合。

[0152] [36]根据[1]至[35]中任一项的抗体分子,其中,所述抗体分子不结合Fcγ受体。

[0153] [37]根据[35]或[36]的抗体分子,其中,所述Fcγ受体选自下组:FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb和FcγRIII。

[0154] [38]一种偶联物,其包含根据[1]至[37]中任一项的抗体分子和生物活性分子。

[0155] [39]一种偶联物,其包含根据[1]至[37]中任一项的抗体分子和可检测标记物。

[0156] [40]一种或多种核酸分子,其编码根据[1]至[37]中任一项的抗体分子。

[0157] [41]一种或多种核酸分子,其编码根据[1]至[37]中任一项的抗体分子,其中,所述核酸分子包含以下重链核酸序列和/或轻链核酸序列:

[0158] (i)分别如SEQ ID NO:4和91所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-271;

[0159] (ii)分别如SEQ ID NO:103和86所示的FS22-172-003-AA/FS28-024-052;

[0160] (iii)分别如SEQ ID NO:126和122所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-021;

[0161] (iv)分别如SEQ ID NO:126和117所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-012;

[0162] (v)分别如SEQ ID NO:134和122所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-023;

[0163] (vi)分别如SEQ ID NO:126和90所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-024;

[0164] (vii)分别如SEQ ID NO:134和90所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-026;

[0165] (viii)分别如SEQ ID NO:126和91所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-027;

[0166] (ix)分别如SEQ ID NO:121和122所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-001;

[0167] (x)分别如SEQ ID NO:121和90所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-005;

[0168] (xi)分别如SEQ ID NO:130和117所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-014;

[0169] (xii)分别如SEQ ID NO:134和117所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-018;

[0170] (xiii)分别如SEQ ID NO:115和117所示的FS22-172-003-AA/FS28-256;

[0171] (xiv)分别如SEQ ID NO:99和86所示的FS22-172-003-AA/FS28-024-051;

[0172] (xv)分别如SEQ ID NO:107和86所示的FS22-172-003-AA/FS28-024-053;

[0173] (xvi)分别如SEQ ID NO:95和86所示的FS22-172-003-AA/FS28-024。

[0174] [42]一种或多种载体,其包含根据[40]或[41]中任一项的一种或多种核酸分子。

[0175] [43]一种重组宿主细胞,其包含根据[40]至[41]中任一项的核酸分子或根据[42]的载体。

[0176] [44]一种生产根据[1]至[37]中任一项的抗体分子的方法,包括在适合生产所述抗体分子的条件下培养根据[43]的重组宿主细胞。

[0177] [45]根据[44]的方法,进一步包括分离和/或纯化所述的抗体分子。

[0178] [46]一种药物组合物,其包含根据[1]至[39]中任一项的抗体分子或偶联物和药学上可接受的赋形剂。

[0179] [47]根据[1]至[39]中任一项的抗体分子或偶联物,用于治疗个体癌症的方法。

[0180] [48]一种治疗个体癌症的方法,包括对个体施用治疗有效量的根据[1]至[39]中任一项的抗体分子或偶联物。

[0181] [49]根据[1]至[39]中任一项的抗体分子或偶联物的用途,用于制备治疗癌症的药物。

[0182] [50]根据[47]至[49]中任一项的所述用途的抗体分子或偶联物、方法或用途,其中,所述癌症是卵巢癌、胰腺癌、肺癌或间皮瘤。

[0183] [51]根据[47]的所述用途的抗体分子或偶联物,其中,所述治疗包括将所述抗体分子或偶联物与第二治疗剂组合施用于所述个体。

[0184] [52]根据[48]的方法,其中,所述方法进一步包括向所述个体施用治疗有效量的第二治疗剂。

附图说明

[0185] 图1显示了T细胞活化试验的结果,其中当mAb^2被MSLN阳性NCI-H226细胞交联时,包含结合人MSLN不同区域的Fab的mAb^2驱动CD137介导的$CD8^+$T细胞活化,引起人IL-2的释放。这些结果表明,包含来自FS28-185谱系(B)的Fab的mAb^2在该测定中不具有功能活性。在亚摩尔至1.5nM浓度的mAb^2的存在下,包含来自FS28-024(A)和FS28-256(C)谱系的Fab的mAb^2均显示出hIL-2释放增加。

[0186] 图2显示了不同浓度的可溶性MSLN(sMSLN)(无sMSLN、2nM和20nM sMSLN)的存在下的T细胞活化测定的结果。与FS22-172-003-AA/FS28-256-027(F)(其中,与不存在sMSLN的情况相比,在存在20nM sMSLN的情况下观察到EC_{50}发生显著变化)相比,优先结合膜结合MSLN的mAb^2(包含FS28-024-051、FS28-024-052、FS28-024-053、FS28-256-021和FS28-256-023的mAb^2)受sMSLN存在情况的影响较小(A-E)。

[0187] 图3A和3B显示了T细胞活化测定的结果,其中当mAb^2被OVCAR-3细胞交联时,mAb^2驱动CD137介导的$CD8^+$T细胞活化。这些结果表明,mAb^2能够在细胞膜上MSLN表达密度较低的细胞中驱动CD137介导的激动作用。模拟mAb^2形式的抗CD137 Fcab FS22-172-003(FS22-172-003/HelD1.3)也在该测定中进行了检测,IL-2释放的缺乏表明抗人CD137 Fcab仅能在分子的Fab臂被交联时发挥功能。

[0188] 图4显示了$CD8^+$T细胞活化测定的结果,其中序列优化的mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256-271(A)、FS22-172-003-AA/FS28-256-272(B)和FS22-172-003-AA/FS28-256-273(C),在不存在或存在20nM sMSLN的情况下,与表达人MSLN的NCI-H226细胞交联。根据观察到的EC_{50},对于mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256-271,浓度达到20nM的sMSLN引起最低程度的T细胞活化活性下降。在存在20nM sMSLN的情况下,mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256-272和FS22-172-003-AA/FS28-256-273显示出更显著的T细胞活化活性下降,观察到的EC_{50}下降超过4倍,而亲本克隆FS22-172-003-AA/FS28-256-027(D)的EC_{50}下降了6.6倍。

[0189] 图5显示了存在或不存在2nM可溶性小鼠MSLN的情况下,当mAb^2 FS22m-063-AA/FS28m-228-010和FS22m-063-AA/FS28m-228与CT26.G10、CT26.B2或Panc02细胞交联时,T细胞活化测定中的IFNγ释放(A至D)。mAb^2 FS22m-063-AA/FS28m-228的测定包括以下阴性对照:不含任何靶向CD137的Fcab的IgG1形式的抗MSLN对照抗体,以及模拟mAb^2 FS22m-063/HelD1.3(即无MSLN靶向性的CD137 Fcab)。结果表明,即使在相对较高浓度的可溶性MSLN中,该测定中mAb^2的效价影响也可以忽略不计。该数据还显示了所测试的所有表达MSLN的细胞系的亚纳摩尔效价(EC_{50})。

[0190] 图6显示了CT26.B2同系小鼠肿瘤模型中单个肿瘤体积的测定,其中小鼠用G1/4420(人IgG1同种型对照抗体)(A)或FS22m-063-AA/FS28m-228(抗小鼠CD137/MSLN mAb^2)(B)进行治疗。与同种型对照相比,用FS22m-063-AA/FS28m-228治疗使得肿瘤生长减少。

[0191] 图7显示了用G1/4420(人IgG1同种型对照抗体)或FS22m-063-AA/FS28m-228(抗小鼠CD137/MSLN mAb^2)治疗的CT26.B2同系小鼠肿瘤模型中的小鼠的Kaplan Meier生存图。与用人IgG1同种型对照抗体治疗相比,用FS22m-063-AA/FS28m-228治疗显示出存活率的显著改善。(对数秩分析,**$p<0.01$)

[0192] 图8显示了CT26.G10同系小鼠肿瘤模型中单个肿瘤体积的测定,其中小鼠用G1/4420(人IgG1同种型对照抗体)(A)或FS22m-063-AA/FS28m-228(抗小鼠CD137/MSLN mAb^2)

(B)进行治疗。与同种型对照相比,用FS22m-063-AA/FS28m-228治疗的小鼠显示出肿瘤生长减少,在研究结束时,4/20(25%)小鼠中不存在明显肿瘤,而同种型对照治疗组中该数值为1/20(5%)。

[0193] 图9显示了用G1/4420(人IgG1同种型对照抗体)或FS22m-063-AA/FS28m-228(抗小鼠CD137/MSLN mAb^2)治疗的CT26.G10同系小鼠肿瘤模型中的小鼠的Kaplan Meier生存图。与用人IgG1同种型对照抗体治疗相比,用FS22m-063-AA/FS28m-228治疗显示出存活率的显著改善。(对数秩分析,**p<0.01)

[0194] 图10显示了CT26.G10同系小鼠肿瘤模型中单个肿瘤体积的测定,其中小鼠用G1-AA/4420(IgG对照;20μg,相当于20g小鼠中的1mg/kg)、G1/Lob12.3(野生型人IgG1抗CD137阳性对照;20μg,相当于20g小鼠中的1mg/kg)和FS22m-063-AA/FS28m-228-010(抗小鼠CD137/MSLN mAb^2)进行治疗。与人IgG1同种型对照治疗的小鼠相比,用FS22m-063-AA/FS28m-228-010治疗显示肿瘤生长呈剂量依赖性降低。

[0195] 图11显示了用G1-AA/4420(人IgG对照;20μg,相当于20g小鼠中的1mg/kg)、G1/Lob12.3(野生型人IgG1抗CD137阳性对照;20μg,相当于20g小鼠中的1mg/kg)和FS22m-063-AA/FS28m-228-010(抗小鼠CD137/MSLN mAb^2)治疗的CT26.G10同系小鼠肿瘤模型中的小鼠的Kaplan Meier生存图。与IgG对照相比,在所有测试剂量水平下,FS22m-063-AA/FS28m-228-010的治疗均能显著提高生存率,且生存率的提高呈剂量依赖性。(将治疗组与G1-AA/4420同型对照进行比较的对数秩成对分析,p<0.05,**p<0.01,***p<0.001)

[0196] 图12显示了CT26.G10同系小鼠肿瘤模型中单个肿瘤体积的测定,其中小鼠用(A)G1-AA/HelD1.3(人IgG1对照)、(B)FS22m-063-AA/HelD1.3("模拟"mAb^2形式的抗小鼠CD137 Fcab)、(C)FS22m-063-AA/4420(mAb^2模式的抗小鼠CD137 Fcab)、(D)G1-AA/FS28m-228-010(抗小鼠MSLN抗体)、(E)FS22m-063-AA/HelD1.3和G1-AA/FS28m-228-010的组合("模拟"mAb^2形式的抗小鼠CD137 Fcab和抗小鼠MSLN Fab)和(F)FS22m-063-AA/FS28m-228-010(抗小鼠CD137/MSLN mAb^2)进行治疗。结果表明,在研究结束时,用FS22m-063-AA/FS28m-228-010治疗的小鼠中有7/20(35%)没有明显的肿瘤,除G1-AA/FS28m-228-010外(1/20,5%),所有接受其他治疗的小鼠在研究结束时肿瘤均≥62.5mm^3。

[0197] 图13显示了用G1-AA/HelD1.3(IgG对照)、FS22m-063-AA/HelD1.3(无Fab结合元件的"模拟"mAb^2形式的抗小鼠CD137 Fcab,抗HelD1.3)、FS22m-063-AA/4420(无Fab结合元件的"模拟"mAb^2形式的抗小鼠CD137 Fcab,抗4420)、G1-AA/FS28m-228-010(抗小鼠MSLN抗体)、FS22m-063-AA/HelD1.3和G1-AA/FS28m-228-010的组合(抗小鼠CD137 Fcab和抗小鼠MSLN抗体)和FS22m-063-AA/FS28m-228-010(抗小鼠CD137/MSLN mAb^2)治疗的CT26.G10同系小鼠肿瘤模型中的小鼠Kaplan Meier生存图。结果表明,与同种型对照治疗的小鼠相比,用模拟mAb^2形式的两种抗小鼠CD137Fcab之一或抗小鼠MSLN抗体治疗的小鼠以及联合治疗组的小鼠均未显示出任何生存率改善;与同种型对照治疗的小鼠相比,用FS22m-063-AA/FS28m-228-010治疗的小鼠表现出更高的存活率。(将治疗组与G1-AAHelD1.3同种型对照进行比较的对数秩成对分析,****p<0.0001)。

[0198] 图14显示了抗人CD137/MSLN mAb^2和抗小鼠CD137/MSLN mAb^2在非荷瘤C57BL/6小鼠模型中的药代动力学曲线。A:显示剂量为10mg/kg的抗小鼠CD137/MSLN mAb^2(FS22m-063-AA/FS28m-228-010),与10mg/kg的人IgG1同型对照(G1/4420)比较,单次静脉注射后

(每组n＝3)。人IgG1同种型对照和FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}在给药后144小时分别保持70.30和18.11μg/ml的高暴露水平。定量下限(LLOQ)显示为5.48ng/mL。B:显示对无荷瘤C57BL/6小鼠进行单次静脉内给药后,静脉注射6.7mg/kg后抗人CD137/MSLN mAb^2(FS22-172-003-AA/FS28-256-271)的水平,将其与注射6.7mg/kg人IgG1同种型对照(G1/4420)后的水平相比较。人IgG1同种型对照和抗人CD137/MSLN mAb^{2}在给药后144小时分别保持28.36和60.26μg/ml的高水平暴露。定量下限(LLOQ)显示为1.82ng/mL。

[0199] 发明详述

[0200] 本发明涉及与MSLN和CD137结合的抗体分子。具体地,本发明的抗体分子包含基于CDR的MSLN抗原结合位点和位于抗体分子的恒定区中的CD137抗原结合位点。

[0201] 优选地,抗体分子与MSLN和CD137特异性结合。术语“特异性”可以指这样的情况,除其特异性结合配体(此处为MSLN和CD137)外,抗体分子将不显示与任何分子的任何显著结合。术语“特异性”也适用于抗体分子对特定表位具有特异性,例如MSLN和CD137上的表位,这些表位由多种抗原携带,在这种情况下,抗体分子将能够与多种携带表位的抗原结合。在优选的实施方式中,本发明的抗体分与OX40、GITR、CD40、CEACAM-5、E-钙黏着蛋白,血栓调节蛋白或EpCAM不结合或不显示任何显著结合。

[0202] 术语“抗体分子”描述了天然或部分或全部合成产生的免疫球蛋白。抗体分子可以是人的或人源化的,优选是人的。抗体分子优选是单克隆抗体分子。抗体的实例是免疫球蛋白同种型,例如免疫球蛋白G,及其同型亚类,例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,及其片段。从不含污染物的意义上说,抗体分子可以被分离,如抗体能够结合其他多肽和/或血清成分。

[0203] 因此,如本文所用,术语“抗体分子”包括抗体片段,条件是所述片段包含基于CDR的MSLN抗原结合位点和位于恒定区的CD137抗原结合位点。

[0204] 抗体分子可以是天然的或部分或全部合成产生的。例如,抗体分子可以是重组抗体分子。

[0205] 在抗体分子的一个或多个恒定结构域,优选一个或多个CH3结构域中,所述抗体分子包含一个或多个基于CDR的MSLN抗原结合位点和一个或多个CD137抗原结合位点。

[0206] 抗体分子可以是免疫球蛋白或其抗原结合片段。例如,抗体分子可以是IgG、IgA、IgE或IgM分子,优选为IgG分子,例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4分子,更优选为IgG1或IgG2分子,最优选为IgG1分子,或其片段。在优选的实施方式中,抗体分子是完整的免疫球蛋白分子。

[0207] 在其他实施方式中,抗体分子可以是抗原结合片段,其包含基于CDR的MSLN抗原结合位点和位于恒定结构域的CD137抗原结合位点。例如,抗原结合片段可以是scFv-Fc融合体,其中scFv结合MSLN并且Fc结合OX40或微抗体,其包含连接到CH3结构域的scFv(Hu等人(1996),Cancer Res.,56(13):3055-61)。

[0208] 抗体及其构建和使用的方法是本领域众所周知的,例如Holliger和Hudson,2005中所述的。可以采用单克隆抗体和其他抗体,并使用重组DNA技术的技术来生产保留原始抗体特异性的其他抗体或嵌合分子。此类技术可涉及将一个抗体分子的CDR或可变区引入不同的抗体分子(EP-A-184187、GB 2188638A和EP-A-239400)。

[0209] 在优选的实施方式中,抗体分子是mAb^2(TM)双特异性抗体。如本文所用,mAb^{2}双特异性抗体是一种IgG免疫球蛋白,在其每个可变区均包含基于CDR的抗原结合位点,并在抗

体分子的恒定区中包含至少一个抗原结合位点。

[0210] 在优选的实施方式中,所述抗体是结合MSLN和CD137的抗体分子,该抗体分子包括:

[0211] (i)两个基于CDR的MSLN抗原结合位点,分别由免疫球蛋白VH结构域和免疫球蛋白VL结构域形成;和

[0212] (ii)位于抗体分子的两个CH3结构域中的两个结合CD137的抗原结合位点。

[0213] 在更优选的实施方式中,该抗体是完整的免疫球蛋白分子,例如,完整的与MSLN和CD137结合的IgG1分子,所述抗体分子包含:

[0214] (i)两个基于CDR的MSLN抗原结合位点,分别由免疫球蛋白VH结构域和免疫球蛋白VL结构域形成;和

[0215] (ii)位于抗体分子的两个CH3结构域中的两个结合CD137的抗原结合位点;和

[0216] 其中所述免疫球蛋白分子进一步包含CH1、CH2和CL结构域。

[0217] 基于CDR的抗原结合位点是抗体可变区中的抗原结合位点。基于CDR的抗原结合位点可以由三个CDR形成,例如三个轻链可变域(VL)CDR或三个重链可变域(VH)CDR。优选地,基于CDR的抗原结合位点由六个CDR,三个VL CDR和三个VH CDR形成。不同CDR对抗原结合的贡献可能因抗原结合位点的不同而不同。

[0218] 抗原结合位点的三个VH结构域CDR可以位于免疫球蛋白VH结构域内,并且三个VL结构域CDR可以位于免疫球蛋白VL结构域内。例如,基于CDR的抗原结合位点可以位于抗体可变区中。

[0219] 抗体分可有一个或优选多于一个,例如两个基于CDR的MSLN抗原结合位点。因此,抗体分子可包含一个VH和一个VL结构域,但优选包含两个VH和两个VL结构域,即两个VH/VL结构域对,例如与天然存在的IgG分子一样。

[0220] 基于CDR的抗原结合位点可包括以下抗体的三个VH CDR或三个VL CDR,优选为三个VH CDR和三个VL CDR:FS22-172-003-AA/FS28-256-271、FS22-172-003-AA/FS28-024-052、FS22-172-003-AA/FS28-256-021、FS22-172-003-AA/FS28-256-012、FS22-172-003-AA/FS28-256-023、FS22-172-003-AA/FS28-256-024、FS22-172-003-AA/FS28-256-026、FS22-172-003-AA/FS28-256-027、FS22-172-003-AA/FS28-256-001、FS22-172-003-AA/FS28-256-005、FS22-172-003-AA/FS28-256-014、FS22-172-003-AA/FS28-256-018、FS22-172-003-AA/FS28-256、FS22-172-003-AA/FS28-024-051、FS22-172-003-AA/FS28-024-053或FS22-172-003-AA/FS28-024,优选抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271或FS22-172-003-AA/FS28-024-052,更优选抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271。

[0221] CDR的序列可以使用常规技术容易地从抗体分子的VH和VL结构域序列中确定。抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271、FS22-172-003-AA/FS28-024-052、FS22-172-003-AA/FS28-256-021、FS22-172-003-AA/FS28-256-012、FS22-172-003-AA/FS28-256-023、FS22-172-003-AA/FS28-256-024、FS22-172-003-AA/FS28-256-026、FS22-172-003-AA/FS28-256-027、FS22-172-003-AA/FS28-256-001、FS22-172-003-AA/FS28-256-005、FS22-172-003-AA/FS28-256-014、FS22-172-003-AA/FS28-256-018、FS22-172-003-AA/FS28-256、FS22-172-003-AA/FS28-024-051、FS22-172-003-AA/FS28-024-053和FS22-172-003-AA/FS28-024的VH和VL结构域序列在本文中进行了描述,因此可以从上述序列中确定抗体的三

个VH和三个VL结构域的CDR。CDR序列可以例如根据Kabat等,1991或国际ImMunoGeneTics信息系统(IMGT)(Lefranc等人,2015)确定。

[0222] 在CH2结构域中包含LALA突变的抗体的VH结构域和VL结构域的序列与不包含LALA突变的抗体相同。例如,抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271的VH和VL序列与抗体FS22-172-003/FS28-256-271的VH和VL序列相同。同样,在CH2结构域中含有LALA突变的抗体的VH结构域CDR1、CDR2和CDR3以及VL结构域CDR1、CDR2和CDR3与不包含LALA突变的抗体相同。例如,抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271的VH结构域CDR1、CDR2和CDR3和VL结构域CDR1、CDR2和CDR3的序列与抗体FS22-172-003/FS28-256-271的VH结构域CDR1、CDR2和CDR3和VL结构域CDR1、CDR2和CDR3的序列相同。

[0223] 根据IMGT编号的抗体分子的VH结构域CDR1、CDR2和CDR3序列可以分别是位于抗体分子的VH结构域的第27-38、56-65和105-117位的序列。

[0224] 根据Kabat编号的抗体分子的VH结构域CDR1、CDR2和CDR3序列可以分别是位于VH结构域的第31-35、50-65和95-102位的序列。

[0225] 根据IMGT编号的抗体分子的VL结构域CDR1、CDR2和CDR3序列可以分别是位于VL结构域的第27-38、56-65和105-117位的序列。

[0226] 根据Kabat编号的抗体分子的VL结构域CDR1、CDR2和CDR3序列可以分别是位于VL结构域的第24-34、50-56和89-97位的序列。

[0227] 例如,以下的VH结构域CDR1、CDR2和CDR3的序列:

[0228] (i)FS22-172-003-AA/FS28-256-271可以分别如SEQ ID NO:42、33和44所示;

[0229] (ii)FS22-172-003-AA/FS28-024-052可以分别如SEQ ID NO:14、16和27所示;

[0230] (iii)FS22-172-003-AA/FS28-256-021可以分别如SEQ ID NO:42、33和44所示;

[0231] (iv)FS22-172-003-AA/FS28-256-012可以分别如SEQ ID NO:42、33和44所示;

[0232] (v)FS22-172-003-AA/FS28-256-023可以分别如SEQ ID NO:50、33和52所示;

[0233] (vi)FS22-172-003-AA/FS28-256-024可以分别如SEQ ID NO:42、33和44所示;

[0234] (vii)FS22-172-003-AA/FS28-256-026可以分别如SEQ ID NO:50、33和52所示;

[0235] (viii)FS22-172-003-AA/FS28-256-027可以分别如SEQ ID NO:42、33和44所示;

[0236] (ix)FS22-172-003-AA/FS28-256-001可以分别如SEQ ID NO:38、33和35所示;

[0237] (x)FS22-172-003-AA/FS28-256-005可以分别如SEQ ID NO:38、33和35所示;

[0238] (xi)FS22-172-003-AA/FS28-256-014可以分别如SEQ ID NO:46、33和48所示;

[0239] (xii)FS22-172-003-AA/FS28-256-018可以分别如SEQ ID NO:50、33和52所示;

[0240] (xiii)FS22-172-003-AA/FS28-256可以分别如SEQ ID NO:31、33和35所示;

[0241] (xiv)FS22-172-003-AA/FS28-024-051可以分别如SEQ ID NO:14、16和25所示;

[0242] (xv)FS22-172-003-AA/FS28-024-053可以分别如SEQ ID NO:14、16和29所示;和

[0243] (xvi)FS22-172-003-AA/FS28-024可以分别如SEQ ID NO:14、16和18所示;

[0244] 其中,CDR序列是根据IMGT编号方案确定的。

[0245] VL结构域CDR1、CDR2和CDR3的序列:

[0246] (i)FS22-172-003-AA/FS28-256-271可以分别如SEQ ID NO:20、22和80所示;

[0247] (ii)FS22-172-003-AA/FS28-024-052可以分别如SEQ ID NO:20、22和24所示;

[0248] (iii)FS22-172-003-AA/FS28-256-021可以分别如SEQ ID NO:20、22和40所示;

[0249] (iv)FS22-172-003-AA/FS28-256-012可以分别如SEQ ID NO:20、22和37所示;

[0250] (v)FS22-172-003-AA/FS28-256-023可以分别如SEQ ID NO:20、22和40所示;

[0251] (vi)FS22-172-003-AA/FS28-256-024可以分别如SEQ ID NO:20、22和41所示;

[0252] (vii)FS22-172-003-AA/FS28-256-026可以分别如SEQ ID NO:20、22和41所示;

[0253] (viii)FS22-172-003-AA/FS28-256-027可以分别如SEQ ID NO:20、22和80所示;

[0254] (ix)FS22-172-003-AA/FS28-256-001可以分别如SEQ ID NO:20、22和40所示;

[0255] (x)FS22-172-003-AA/FS28-256-005可以分别如SEQ ID NO:20、22和41所示;

[0256] (xi)FS22-172-003-AA/FS28-256-014可以分别如SEQ ID NO:20、22和37所示;

[0257] (xii)FS22-172-003-AA/FS28-256-018可以分别如SEQ ID NO:20、22和37所示;

[0258] (xiii)FS22-172-003-AA/FS28-256可以分别如SEQ ID NO:20、22和37所示;

[0259] (xiv)FS22-172-003-AA/FS28-024-051可以分别如SEQ ID NO:20、22和24所示;

[0260] (xv)FS22-172-003-AA/FS28-024-053可以分别如SEQ ID NO:20、22和24所示;和

[0261] (xvi)FS22-172-003-AA/FS28-024可以分别如SEQ ID NO:20、22和24所示;

[0262] 其中,CDR序列是根据IMGT编号方案确定的。

[0263] 例如,以下的VH结构域CDR1、CDR2和CDR3的序列:

[0264] (i)FS22-172-003-AA/FS28-256-271可以分别如SEQ ID NO:43、5和45所示;

[0265] (ii)FS22-172-003-AA/FS28-024-052可以分别如SEQ ID NO:15、17和28所示;

[0266] (iii)FS22-172-003-AA/FS28-256-021可以分别如SEQ ID NO:43、34和45所示;

[0267] (iv)FS22-172-003-AA/FS28-256-012可以分别如SEQ ID NO:43、34和45所示;

[0268] (v)FS22-172-003-AA/FS28-256-023可以分别如SEQ ID NO:51、34和53所示;

[0269] (vi)FS22-172-003-AA/FS28-256-024可以分别如SEQ ID NO:43、34和45所示;

[0270] (vii)FS22-172-003-AA/FS28-256-026可以分别如SEQ ID NO:51、34和53所示;

[0271] (viii)FS22-172-003-AA/FS28-256-027可以分别如SEQ ID NO:43、34和45所示;

[0272] (ix)FS22-172-003-AA/FS28-256-001可以分别如SEQ ID NO:39、34和36所示;

[0273] (x)FS22-172-003-AA/FS28-256-005可以分别如SEQ ID NO:39、34和36所示;

[0274] (xi)FS22-172-003-AA/FS28-256-014可以分别如SEQ ID NO:47、34和49所示;

[0275] (xii)FS22-172-003-AA/FS28-256-018可以分别如SEQ ID NO:51、34和53所示;

[0276] (xiii)FS22-172-003-AA/FS28-256可以分别如SEQ ID NO:32、34和36所示;

[0277] (xiv)FS22-172-003-AA/FS28-024-051可以分别如SEQ ID NO:15、17和26所示;

[0278] (xv)FS22-172-003-AA/FS28-024-053可以分别如SEQ ID NO:15、17和30所示;和

[0279] (xvi)FS22-172-003-AA/FS28-024可以分别如SEQ ID NO:15、17和19所示;

[0280] 其中CDR序列是根据Kabat编号方案确定的。

[0281] VL结构域CDR1、CDR2和CDR3的序列:

[0282] (i)FS22-172-003-AA/FS28-256-271可以分别如SEQ ID NO:21、23和80所示;

[0283] (ii)FS22-172-003-AA/FS28-024-052可以分别如SEQ ID NO:21、23和24所示;

[0284] (iii)FS22-172-003-AA/FS28-256-021可以分别如SEQ ID NO:21、23和40所示;

[0285] (iv)FS22-172-003-AA/FS28-256-012可以分别如SEQ ID NO:21、23和37所示;

[0286] (v)FS22-172-003-AA/FS28-256-023可以分别如SEQ ID NO:21、23和40所示;

[0287] (vi)FS22-172-003-AA/FS28-256-024可以分别如SEQ ID NO:21、23和41所示;

[0288] (vii)FS22-172-003-AA/FS28-256-026可以分别如SEQ ID NO:21、23和41所示;

[0289] (viii)FS22-172-003-AA/FS28-256-027可以分别如SEQ ID NO:21、23和80所示;

[0290] (ix)FS22-172-003-AA/FS28-256-001可以分别如SEQ ID NO:21、23和40所示;

[0291] (x)FS22-172-003-AA/FS28-256-005可以分别如SEQ ID NO:21、23和41所示;

[0292] (xi)FS22-172-003-AA/FS28-256-014可以分别如SEQ ID NO:21、23和37所示;

[0293] (xii)FS22-172-003-AA/FS28-256-018可以分别如SEQ ID NO:21、23和37所示;

[0294] (xiii)FS22-172-003-AA/FS28-256可以分别如SEQ ID NO:21、23和37所示;

[0295] (xiv)FS22-172-003-AA/FS28-024-051可以分别如SEQ ID NO:21、23和24所示;

[0296] (xv)FS22-172-003-AA/FS28-024-053可以分别如SEQ ID NO:21、23和24所示;和

[0297] (xvi)FS22-172-003-AA/FS28-024可以分别如SEQ ID NO:21、23和24所示;

[0298] 其中CDR序列是根据Kabat编号方案确定的。

[0299] 基于CDR的抗原结合位点可以包括以下抗体的VH或VL结构域,优选以下抗体的VH和VL结构域,抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271、FS22-172-003-AA/FS28-024-052、FS22-172-003-AA/FS28-256-021、FS22-172-003-AA/FS28-256-012、FS22-172-003-AA/FS28-256-023、FS22-172-003-AA/FS28-256-024、FS22-172-003-AA/FS28-256-026、FS22-172-003-AA/FS28-256-027、FS22-172-003-AA/FS28-256-001、FS22-172-003-AA/FS28-256-005、FS22-172-003-AA/FS28-256-014、FS22-172-003-AA/FS28-256-018、FS22-172-003-AA/FS28-256、FS22-172-003-AA/FS28-024-051、FS22-172-003-AA/FS28-024-053或FS22-172-003-AA/FS28-024,优选抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271或FS22-172-003-AA/FS28-024-052,更优选抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271。

[0300] 抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271、FS22-172-003-AA/FS28-024-052、FS22-172-003-AA/FS28-256-021、FS22-172-003-AA/FS28-256-012、FS22-172-003-AA/FS28-256-023、FS22-172-003-AA/FS28-256-024、FS22-172-003-AA/FS28-256-026、FS22-172-003-AA/FS28-256-027、FS22-172-003-AA/FS28-256-001、FS22-172-003-AA/FS28-256-005、FS22-172-003-AA/FS28-256-014、FS22-172-003-AA/FS28-256-018、FS22-172-003-AA/FS28-256、FS22-172-003-AA/FS28-024-051、FS22-172-003-AA/FS28-024-053和FS22-172-003-AA/FS28-024的VH结构域分别具有如SEQ ID NO:3、58、70、70、74、70、74、70、66、66、72、74、62、56、60和12所示的序列。

[0301] 抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271、FS22-172-003-AA/FS28-024-052、FS22-172-003-AA/FS28-256-021、FS22-172-003-AA/FS28-256-012、FS22-172-003-AA/FS28-256-023、FS22-172-003-AA/FS28-256-024、FS22-172-003-AA/FS28-256-026、FS22-172-003-AA/FS28-256-027、FS22-172-003-AA/FS28-256-001、FS22-172-003-AA/FS28-256-005、FS22-172-003-AA/FS28-256-014、FS22-172-003-AA/FS28-256-018、FS22-172-003-AA/FS28-256、FS22-172-003-AA/FS28-024-051、FS22-172-003-AA/FS28-024-053和FS22-172-003-AA/FS28-024的VL结构域分别具有如SEQ ID NO:76、54、68、64、68、78、78、76、68、78、64、64、64、54、54和54所示的序列。

[0302] 抗体分子优选结合人MSLN,更优选结合人和食蟹猴MSLN。优选地,本发明的抗体分子能够结合细胞表面表达的MSLN。该细胞优选是肿瘤细胞。

[0303] 如上文背景部分所述,成熟的MSLN从肿瘤细胞脱落,并从肿瘤部位清除。该脱落的

MSLN可以充当抗MSLN结合分子的下沉点(sink),该MSLN结合分子在与脱落的MSLN结合后也从肿瘤部位清除。为了筛选优先结合存在于肿瘤细胞表面的MSLN的分子,本发明人选择了对MSLN具有高亲合力的抗体分子。具体地,本发明人选择了相对溶液中的MSLN以更高的亲和力与固定的MSLN结合的抗体分子。以高亲和力结合MSLN的抗体分子被认为优先与存在于肿瘤细胞上的MSLN结合,预期肿瘤细胞上存在多个拷贝的MSLN,并可以被抗体分子二价结合,这与从肿瘤细胞上脱落的MSLN相反,预期其为单体形式。不希望受理论的束缚,因此期望本发明的抗体分子从肿瘤部位清除的速度较慢,并因此具有更长的时间窗口来发挥其治疗作用。

[0304] 抗体分子优选以比溶液中的MSLN更高的亲和力与固定的MSLN结合。固定的MSLN可以是固定在诸如用于表面等离子体激元共振的芯片的表面上的MSLN。在本文中,溶液中的MSLN也称为可溶性MSLN,并且是未固定的。可溶性MSLN优选为单体形式,即单体间皮素。

[0305] 抗体与其相关抗原的亲和力可以表示为抗体与所述抗原相互作用的平衡解离常数(K_D)。K_D值越高,抗体分子对抗原的亲和力越低。

[0306] 抗体分子优选以9nM、8nM、7nM或6nM的亲和力(K_D)或以更高的亲和力与固定的MSLN结合。优选地,抗体分子以7nM或6nM的K_D或更低的K_D值与固定的MSLN结合。

[0307] 抗体分子优选以15nM的亲和力(K_D)或以更低的亲和力与溶液中的MSLN结合。更优选地,抗体分子以16nM、17nM或18nM的亲和力(K_D)或以更低的亲和力与固定的MSLN结合。

[0308] 在优选的实施方式中,抗体分子以6nM的亲和力(K_D)或以更高的亲和力与固定的MSLN结合,并以18nM的亲和力(K_D)或以更低的亲和力与溶液中的MSLN结合。

[0309] 可以通过检测实现抗体分子与细胞半数最大结合(EC_{50})所需的抗体分子浓度来测定抗体分子对包含表面结合MSLN的细胞的结合亲和力。确定实现抗体分子与细胞的半数最大结合所需的抗体分子浓度的合适方法是本领域已知的,并且在本实施例中公开(参见例如实施例7)。如上所述,考虑到在肿瘤环境中存在脱落的MSLN,优选与包含表面结合MSLN的肿瘤细胞的结合不受可溶性MSLN存在影响或受其影响较小的抗体分子。因此,在优选的实施方式中,在20nM可溶性MSLN的存在下,实现抗体与包含表面结合MSLN的细胞(例如肿瘤细胞)的半数最大结合(EC_{50})所需的抗体分子的浓度,比在不存在可溶性MSLN的情况下,实现抗体与细胞半数最大结合(EC_{50})所需的抗体分子浓度高不到20倍、不到15倍、不到10倍、不到9倍、不到8倍、不到7倍、不到6倍、不到5倍、不到4倍或不到3倍。

[0310] 已显示,不阻断MUC16与MSLN结合的抗体分子与包含细胞结合MSLN的细胞的结合受可溶性MSLN的存在影响较小。因此,不能或不阻断MUC16与MSLN结合的抗体分子可能是优选的。

[0311] 固定的MSLN可以具有如SEQ ID NO:142所示的序列。溶液中的MSLN可以具有如SEQ ID NO:142所示的序列。

[0312] 还显示,本发明的抗体分子结合食蟹猴MSLN。食蟹猴中进行的抗体分子的功效和毒性研究被认为是有益的,这可以预测抗体分子在人中的功效和毒性。

[0313] 抗体分子可以以相似的亲和力结合固定的人MSLN和固定的食蟹猴MSLN。另外,抗体分子可以以相似的亲和力结合溶液中的人MSLN和溶液中的食蟹猴MSLN。这被认为对于确保用食蟹猴中的抗体分子进行的功效和毒性研究可预测人体内抗体分子的功效和毒性是有益的。

[0314] 因此,在优选的实施方式中,抗体分子与固定的食蟹猴MSLN结合的亲和力比该抗体分子与固定的人MSLN结合的亲和力低或高不超过10倍,优选不超过5倍,更优选不超过3倍。另外,抗体分子优选与溶液中的食蟹猴MSLN结合的亲和力比该抗体分子与溶液中的人MSLN结合的亲和力低或高不超过10倍,优选不超过5倍,更优选不超过2倍。

[0315] 已显示,抗体分子对配体的结合具有一定范围的活性。例如,抗体分子可能能够阻断或可能不能阻断MUC16与MSLN的结合。

[0316] 抗体分子可包含抗体FS22-172-003-AA/FS28-024-051、FS22-172-003-AA/FS28-024-052、FS22-172-003-AA/FS28-024-053或FS22-172-003-AA/FS28-024的CDR 1-6、VH结构域和/或VL结构域,或其变体,其中所述抗体分子阻断MUC16与MSLN的结合。

[0317] 或者,抗体分子可包含抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271、FS22-172-003-AA/FS28-256-021、FS22-172-003-AA/FS28-256-012、FS22-172-003-AA/FS28-256-023、FS22-172-003-AA/FS28-256-024、FS22-172-003-AA/FS28-256-026、FS22-172-003-AA/FS28-256-027、FS22-172-003-AA/FS28-256-001、FS22-172-003-AA/FS28-256-005、FS22-172-003-AA/FS28-256-014、FS22-172-003-AA/FS28-256-018或FS22-172-003-AA/FS28-256的CDR 1-6、VH结构域和/或VL结构域,或其变体,其中所述抗体分子不阻断MUC16与MSLN的结合。

[0318] 适用于确定抗体分子阻断MUC16与MSLN结合的能力的方法是本领域已知的,包括ELISA和基于细胞的测定,例如抗体与MUC16竞争结合表达MSLN的细胞,例如NCI-H226细胞的测定。

[0319] 本发明的抗体分子包含CD137抗原结合位点。CD137抗原结合位点位于抗体分子的恒定结构域,优选CH3结构域。CD137抗原结合位点在抗体分子的恒定域中包含一个或多个修饰的结构环。产生针对靶抗原的抗原结合位点的工程抗体恒定结构域结构环在本领域中是已知的,并且描述于例如Wozniak-Knopp G等人,(2010)Protein Eng Des.23(4):289-297;WO2006/072620和WO2009/132876。在广泛的选择和亲和力成熟程序之后,鉴定了本发明的抗体分子中包含的CD137恒定区抗原结合位点,并且优选地其与二聚体而非单体人CD137结合。

[0320] 抗体分子的CD137抗原结合位点包含第一和第二序列,其中第一和第二序列分别位于抗体分子的恒定结构域,优选CH3结构域的AB和EF结构环中。优选地,第一序列和第二序列分别为如SEQ ID NO:10和11所示的FS22-172-003的第一和第二序列。优选地,第一和第二序列分别位于抗体分子的CH3结构域的第14和17位以及第91和99位之间,其中残基编号根据IMGT编号确定。

[0321] 抗体分子的CD环的序列优选是未修饰的,即野生型。因此,CD环序列优选具有如SEQ ID NO:157所示的序列。CD环序列优选位于抗体分子的CH3结构域第43至78位,其中残基编号根据IMGT编号确定。

[0322] 在优选的实施方式中,抗体分子包含CH3结构域,其包含、具有或由SEQ ID NO:8所示的FS22-172-003的CH3结构域序列组成。

[0323] 抗体分子的CH3结构域可任选地在CH3结构域序列的C末端紧接包含额外的赖氨酸残基(K)。

[0324] 可以采用单克隆抗体和其他抗体,并使用重组DNA技术的技术来生产保留原始抗

体特异性的其他抗体或嵌合分子。这样的技术可以涉及将CDR或可变区引入不同的免疫球蛋白中。例如在EP-A-184187、GB 2188638A和EP-A-239400的实施例中描述了将一种免疫球蛋白的CDR引入另一种免疫球蛋白的方法。可以采用类似的技术将组成本发明抗体分子的CD137抗原结合位点的恒定结构域序列引入恒定结构域中,例如,另一个抗体分子的CH3结构域,从而产生在其恒定结构域中包含CD137抗原结合位点的抗体分子。或者,可用根据本发明的抗体分子的恒定结构域序列替换抗体分子的整个恒定结构域序列,以制备在其恒定结构域中包含CD137抗原结合位点的抗体分子。类似地,可以用包含CD137抗原结合位点的根据本发明的抗体分子的恒定域序列的相应片段替换抗体分子的恒定域序列的片段。

[0325] 抗体分子优选结合人CD137,更优选结合人和食蟹猴CD137,还更优选结合二聚体人和食蟹猴CD137。被抗体分子结合的CD137部分优选是CD137胞外结构域。人和食蟹猴CD137的胞外域可分别包含SEQ ID NO:149和153所示的序列或由其组成。抗体分子优选能够结合细胞表面表达的CD137。该细胞优选是免疫细胞,例如$CD8^+$或$CD4^+$T细胞或调节性T(Treg)细胞,优选$CD8^+$T细胞或B细胞、自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤T(NKT)细胞、树突状细胞(DC)或肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。

[0326] 如上文背景部分所述,抗CD137抗体乌瑞芦单抗(urelumab)乌瑞芦单抗(urelumab)的患者治疗与剂量受限性重症肝炎相关。不希望受理论的束缚,据认为用乌瑞芦单抗(urelumab)乌瑞芦单抗(urelumab)治疗所见的肝炎可能是由于存在于肝中的T细胞的活化,或患者肝中活化的T细胞的浸润和积聚。为了选择具有减少的或没有肝脏炎症的分子,本发明人选择了对CD137具有高亲合力的Fcab。具体地,本发明人选择了相对单体CD137以更高的亲和力结合二聚CD137的Fcab。在启动和激活时,T细胞CD137的表达上调。据认为,由于CD137在活化的T细胞上的更高表达,CD137在此类细胞表面上将以二聚体、三聚体和更高阶多聚体的形式存在。相反,未激活的T细胞的CD137表达低或不可检测。因此,认为CD137即使在这种T细胞的表面上完全表达,也很可能是单体形式。因此,以高亲和力与CD137结合的CD137/MSLN mAb^2被认为优先与激活的T细胞结合,而非未激活的T细胞(例如肝脏中存在的未激活的T细胞),因此表现出减少的或没有肝脏炎症。通过测定用抗小鼠CD137/MSLN mAb^2治疗的小鼠的肝脏药理学证实了这一期望,这表明该治疗不会导致肝毒性(实施例13)。

[0327] 抗体分子优选以60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、5nM、4nM、3nM或2nM的亲和力(K_D)或更高的亲和力结合二聚人CD137。

[0328] 在一个优选的实施方式中,所述抗体分子结合二聚CD137的亲和力比单体CD137更高。在一个优选的实施方式中,所述抗体分子结合二聚CD137的亲和力比抗体分子对单体CD137的亲和力高至少50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、110倍、120倍、130倍、140倍、150倍、160倍、170倍或200倍。

[0329] 单体人CD137可以,例如,具有SEQ ID NO:149的序列。

[0330] FS22-172谱系的抗体分子也已显示与二聚食蟹猴CD137结合。与食蟹猴CD137以及人CD137的结合是有益的,因为它允许在施用于人之前在食蟹猴中测试抗体分子的功效和毒性。

[0331] 在优选的实施方式中,抗体分子可以250nM、200nM、150nM、140nM、120nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、5nM、4nM、3nM或2nM的亲和力(K_D)或更

高的亲和力结合二聚食蟹猴CD137。优选地,抗体分子以2nM的亲和力(K_D)或更高的亲和力与食蟹猴CD137结合。

[0332] 抗体分子可以相似的亲和力结合二聚人CD137和二聚食蟹猴CD137。这被认为对于确保用食蟹猴中的抗体分子进行的功效和毒性研究可预测人体内抗体分子的功效和毒性是有益的。

[0333] 因此,在优选的实施方式中,所述抗体分子结合二聚食蟹猴CD137的亲和力高于或低于该抗体分子结合二聚人CD137的亲和力不超过10倍,优选不超过5倍。

[0334] 例如,可以通过表面等离振子共振(SPR),例如Biacore,来确定抗体分子与相关抗原例如人或食蟹猴CD137的结合亲和力。

[0335] 抗体分子可能能够阻断CD137及其配体CD137L,优选人CD137和人CD137L之间的相互作用。可以使用ELISA确定抗体分子阻断CD137L与CD137结合的能力。

[0336] 另外,抗体分子可以包含免疫球蛋白G分子的CH2结构域,例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4分子的CH2结构域。优选地,抗体分子包含IgG1分子的CH2结构域。CH2结构域可以具有SEQ ID NO:154所示的序列。已知CH2结构域结合Fcγ受体和补体。抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)需要CH2结构域与Fcγ受体的结合,而补体依赖性细胞毒性(CDC)需要其与补体的结合。

[0337] 所述抗体分子的CH2结构域优选地包含减少或消除CH2结构域与一种或多种Fcγ受体,例如FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIII,和/或补体的结合的一种或多种突变。发明人假定减少或消除与Fcγ受体的结合将减少或消除抗体分子介导的ADCC。类似地,预期减少或消除与补体的结合将减少或消除抗体分子介导的CDC。不希望受理论的束缚,当将所述抗体分子施用于患者时,预期将减少或避免肝脏炎症。减少或消除CH2结构域与一种或多种Fcγ受体和/或补体结合的突变是本领域已知的(Wang等人,2018)。这些突变包括在Bruhns等人,2009和Hezareh等人,2001中描述的“LALA突变”,该突变涉及用丙氨酸取代CH2结构域1.3和1.2位的亮氨酸残基(L1.3A和L1.2A)。或者,通过保守的N-联糖基化位点的突变产生-无糖基抗体(通过将CH2结构域84.4位的天冬酰胺(N)突变为丙氨酸、甘氨酸或谷氨酰胺(N84.4A、N84.4G或N84.4Q))以降低IgG1效应子功能也是已知的(Wang等人,2018)。作为另一种选择,已知补体激活(C1q结合)和ADCC可通过将CH2结构域的114位脯氨酸突变为丙氨酸或甘氨酸(P114A或P114G)而降低(Idusogie等人,2000;Klein等人,2016)。也可以组合这些突变以产生具有进一步降低的或没有ADCC或CDC活性的抗体分子。

[0338] 因此,抗体分子可包含CH2结构域,其中CH2结构域包含:

[0339] (i)1.3和1.2位的丙氨酸残基;和/或

[0340] (ii)114位的丙氨酸或甘氨酸;和/或

[0341] (iii)84.4位的丙氨酸、谷氨酰胺或甘氨酸;

[0342] 其中氨基酸残基编号是根据IMGT编号方案确定的。

[0343] 在优选的实施方式中,抗体分子包含CH2结构域,其中CH2结构域包含:

[0344] (i)1.3位的丙氨酸残基;和

[0345] (ii)1.2位的丙氨酸残基;

[0346] 其中氨基酸残基编号是根据IMGT编号方案确定的。

[0347] 例如,CH2结构域可以具有如SEQ ID NO:155所示的序列。

[0348] 在替代的优选实施方式中,抗体分子包含CH2结构域,其中CH2结构域包含:

[0349] (i)1.3位的丙氨酸残基;

[0350] (ii)1.2位的丙氨酸残基;和

[0351] (iii)114位的丙氨酸;

[0352] 其中氨基酸残基编号是根据IMGT编号方案确定的。

[0353] 例如,CH2结构域可以具有如SEQ ID NO:156所示的序列。

[0354] 在替代的优选实施方式中,抗体分子包含以下抗体的重链和/或轻链,优选重链和轻链:

[0355] (i)分别如SEQ ID NO:3和84所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-271;

[0356] (ii)分别如SEQ ID NO:102和85所示的FS22-172-003-AA/FS28-024-052;

[0357] (iii)分别如SEQ ID NO:125和82所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-021;

[0358] (iv)分别如SEQ ID NO:125和116所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-012;

[0359] (v)分别如SEQ ID NO:133和82所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-023;

[0360] (vi)分别如SEQ ID NO:125和83所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-024;

[0361] (vii)分别如SEQ ID NO:133和83所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-026;

[0362] (viii)分别如SEQ ID NO:125和84所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-027;

[0363] (ix)分别如SEQ ID NO:120和82所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-001;

[0364] (x)分别如SEQ ID NO:120和78所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-005;

[0365] (xi)分别如SEQ ID NO:129和116所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-014;

[0366] (xii)分别如SEQ ID NO:133和116所示的FS22-172-003-AA/FS28-256-018;

[0367] (xiii)分别如SEQ ID NO:114和116所示的FS22-172-003-AA/FS28-256;

[0368] (xiv)分别如SEQ ID NO:98和85所示的FS22-172-003-AA/FS28-024-051;

[0369] (xv)分别如SEQ ID NO:106和85所示的FS22-172-003-AA/FS28-024-053;

[0370] (xvi)分别如SEQ ID NO:94和85所示的FS22-172-003-AA/FS28-024。

[0371] 在一个更优选的实施方式中,抗体分子包含抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271或FS22-172-003-AA/FS28-024-052的重链和/或轻链,优选重链和轻链,最优选抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-,其中这些抗体的重链和轻链序列如上所示。

[0372] 本发明的抗体分子还可包含本文公开的第一、第二或第三序列,AB、CD或EF结构环序列、CH3结构域、CH2结构域、CDR、VH结构域、VL结构域、轻链和/或重链序列的变体。合适的变体可以通过序列改变或突变以及筛选的方法获得。在一个优选的实施方式中,包含一个或多个变体序列的抗体分子保留了亲本抗体分子的一个或多个功能特征,例如对MSLN和CD137的结合特异性和/或结合亲和力。例如,包含一个或多个变体序列的抗体分子优选以与(亲本)抗体分子相同的亲和力或更高的亲和力结合MSLN和/或CD137。亲本抗体分子是不包含已整合进入变体抗体分子中的氨基酸取代、缺失和/或插入的抗体分子。

[0373] 包含抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-021、FS22-172-003-AA/FS28-256-012、FS22-172-003-AA/FS28-256-023、FS22-172-003-AA/FS28-256-024、FS22-172-003-AA/FS28-256-026、FS22-172-003-AA/FS28-256-027、FS22-172-003-AA/FS28-256-001、FS22-172-003-AA/FS28-256-005、FS22-172-003-AA/FS28-256-014、FS22-172-003-AA/FS28-256-018或FS22-172-003-AA/FS28-256的CDR 1-6、VH结构域和/或重链的抗体分子可以包

含VH结构域第55或57位的氨基酸取代,其中氨基酸残基编号根据IMGT编号方案进行。

[0374] 例如,抗体分子可包含抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-027的CDR 1-6、VH结构域和/或重链,其中所述抗体分子包含VH结构域第55位的氨基酸取代,其中氨基酸残基编号按照IMGT编号方案进行。

[0375] 例如,本发明的抗体分子可包含第一、第二或第三序列,AB、CD或EF结构环序列、CH3结构域、CH2结构域、CDR、VH结构域、VL结构域、轻链和/或重链序列,其与本文公开的结构环,CH3结构域、CH2结构域、CDR、VH结构域、VL结构域、轻链或重链序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%的序列同一性。

[0376] 在优选的实施方式中,本发明的抗体分子包含CH3结构域序列,其与本文公开的CH3结构域具有至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%的序列同一性。

[0377] 在另一优选的实施方式中,所述抗体分子具有或包含CH2结构域序列,其与本文公开的CH2结构域具有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%的序列同一性。

[0378] 通常参考算法GAP(威斯康星州GCG软件包,Accelerys公司,美国圣地亚哥)来定义序列同一性。GAP使用Needleman和Wunsch算法比对两个完整序列,从而最大程度地增加匹配数并最大程度地减少缺口数。通常,使用缺口创建罚分等于12、缺口延伸罚分等于4的默认参数。可以优选使用GAP,但是可以使用其他算法,例如BLAST(使用Altschul等人,1990的方法),FASTA(使用Pearson和Lipman,1988的方法)或Smith-Waterman算法(Smith和Waterman,1981)或TBLASTN程序,参见Altschul等人,1990,同上,通常采用默认参数。特别地,可以使用psi-Blast算法(Altschul等人,1997)。

[0379] 本发明的抗体分子还可包含第一、第二或第三序列,AB、CD或EF结构环序列、CH3结构域、CH2结构域、VH结构域、VL结构域、轻链和/或重链,其与本文公开的第一、第二或第三序列,AB、CD或EF结构环序列、CH3结构域、CH2结构域、Fcab、CDR、VH结构域、VL结构域、轻链或重链序列相比,具有一个或多个氨基酸序列改变(氨基酸残基的添加、缺失、取代和/或插入),优选20个或更少、15个或更少、10个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个的改变。特别地,可以在抗体分子除VH和VL结构域序列之外的一个或多个框架区和/或在CH3结构域的一个或多个框架区中进行改变。例如,所述改变可以在本文所述的第一、第二和第三序列,或AB、CD或EF结构环序列以外的CH3结构域中。

[0380] 与本文公开的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3相比,抗体分子可包含具有一个或多个(优选3个或更少、2个或更少,或1个)氨基酸序列改变(氨基酸残基的添加、缺失、取代和/或插入)的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2和/或VL CDR3。

[0381] 在优选的实施方式中,与本文公开的CH3结构域相比,本发明的抗体分子可包含具有一个或多个氨基酸序列改变(氨基酸残基的添加、缺失、取代和/或插入),优选20个或更少、15个或更少、10个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少,或1个氨基酸

序列改变的CH3结构域序列。

[0382] 在一个或多个氨基酸被另一个氨基酸取代的优选实施方式中,取代可以是保守取代,例如根据下表的取代。在一些实施方式中,中间列中相同类别的氨基酸被彼此取代,即例如非极性氨基酸被另一非极性氨基酸取代。在一些实施方式中,最右边一列中同一行中的氨基酸被彼此取代。

[0383]

脂肪族	非极性	G A P
		I L V
	极性-不带电	C S T M
		N Q
	极性-带电	D E
		K R

[0384]

芳香族		H F W Y

[0385] 在一些实施方式中,取代可以是功能上保守的。即,在一些实施方式中,与等效的未取代的抗体分子相比,该取代可能不影响(或可能基本上不影响)包含该取代的抗体分子的一种或多种功能性质(例如结合亲和力)。

[0386] 当抗体分子例如被交联(例如通过与MSLN结合)时,与不交联的抗体分子相比,本发明的抗体分子优选诱导增加的T细胞活化。

[0387] 抗体分子激活T细胞的能力可以使用T细胞活化实验来测量。T细胞在激活时释放IL-2。因此,T细胞活化实验可以测量IL-2的释放,以确定抗体分子诱导的T细胞活化的水平。

[0388] 例如,可以通过在T细胞激活试验中检测在抗体分子被交联时实现T细胞的IL-2半数最大释放所需的抗体分子的浓度,来确定抗体分子激活T细胞的能力。以下将其称为抗体分子的EC_{50}。较低的EC_{50}表示在T细胞激活试验中需要较低浓度的抗体分子实现T细胞的IL-2半数最大释放,因此该抗体分子具有较高的T细胞激活活性。例如,可以使用抗CH2抗体使抗体分子交联。

[0389] 在优选的实施方式中,在T细胞激活试验中,抗体分子的EC_{50},是同一试验中FS22-172-003-AA/FS28-256-271或FS22-172-003-AA/FS28-024-052的EC_{50}的10倍、5倍、4倍、3倍或2倍之内。

[0390] 在另一优选实施方式中,在T细胞激活试验中,抗体分子的EC_{50},是同一试验中FS22-172-003-AA/FS28-256-271或FS22-172-003-AA/FS28-024-052的EC_{50}的10倍、5倍、4倍、3倍或2倍之内。

[0391] 例如,在T细胞激活试验中,抗体分子可以具有5nM以下、4nM以下、3nM以下、2nM以下、1nM以下或0.5nM以下的EC_{50}。

[0392] 另外或可替代地,抗体分子激活T细胞的能力可以通过在存在抗体分子的情况下通过在T细胞活化实验中测量T细胞释放的最大IL-2浓度来确定,其中抗体分子是被交联的。

[0393] 在优选的实施方式中,在存在交联的情况下,在T细胞激活试验中,在抗体分子的存在下,T细胞释放的IL-2最大浓度,是同一试验中在FS22-172-003-AA/FS28-256-271或FS22-172-003-AA/FS28-024-052的存在下,T细胞释放的IL-2最大浓度的3倍、2倍或1.5倍之内。

[0394] T细胞激活试验可以是如本文所述的T细胞试验,例如如本发明实施例,参见例如实施例8中所述的$CD8^+$T细胞试验。

[0395] 例如,T细胞激活试验可以是基于从人外周血单核细胞(PBMC)分离的$CD8^+$T细胞的IL-2释放试验。例如,T细胞活化实验可包括从白细胞耗竭锥分离人PBMC。分离PBMC的方法是本领域已知的,并在本实施例中描述。然后可以从PBMC中分离$CD8^+$T细胞。从PBMC中分离$CD8^+$T细胞的方法是本领域已知的,并在本实施例中描述。

[0396] 然后可以将$CD8^+$T细胞添加到包被有抗人CD3抗体的多孔板中。可以制备每种测试抗体分子的合适稀释液并将其添加到孔中。然后可以将T细胞与测试抗体在37℃,5%CO_2中孵育24小时。可以收集上清液并进行测定以确定上清液中IL-2的浓度。用于确定溶液中IL-2浓度的方法是本领域已知的,并且在本实施例中进行了描述。可以将人IL-2的浓度相对抗体分子的对数浓度作图。可以使用对数(激动剂)相对对响应方程拟合得到结果曲线。

[0397] 抗体分子可以与生物活性分子或可检测标记物缀合。在这种情况下,抗体分子可以称为缀合物。此类偶联物可用于治疗和/或诊断本文所述的疾病。

[0398] 例如,生物活性分子可以是免疫系统调节剂,例如细胞因子,优选人细胞因子。例如,细胞因子可以是刺激T细胞活化和/或增殖的细胞因子。与抗体分子偶联的细胞因子的实例包括IL-2、IL-10、IL-12、IL-15、IL-21、GM-CSF和IFN-γ。

[0399] 或者,生物活性分子可以是配体陷阱(ligand trap),例如细胞因子(例如TGF-β或IL-6)的配体陷阱。

[0400] 作为进一步的选择,生物活性分子可以是配体,例如CD137L、OX40L、TRAIL、CD40L、CD27L或GITLL。

[0401] 作为另一替代方案,生物活性分子可以是药物,例如微管蛋白聚合抑制剂(例如auristatin)、微管蛋白解聚剂(例如美登素)、DNA链断裂诱导剂(例如加利车霉素)、DNA烷化剂(例如倍癌霉素)或RNA聚合酶抑制剂(例如α-鹅膏蕈碱)。

[0402] 可以与抗体分子偶联的合适的可检测标记在本领域中是已知的,包括放射性同位素,例如碘-125、碘-131、钇-90、铟-111和锝-99;以及荧光染料,例如荧光素、若丹明、藻红蛋白、德克萨斯红和花青染料衍生物,例如Cy7和Alexa750;发色染料,例如二氨基联苯胺;乳胶微球;酶标记物,例如辣根过氧化物酶;具有光谱隔离吸收或发射特性的荧光粉或激光染料;和化学发光,例如生物素,可以通过与特定的同源可检测部分结合来检测,例如标记地抗生物素蛋白。

[0403] 抗体分子可通过任何合适的共价或非共价键,例如二硫键或肽键,与生物活性分子或可检测标记缀合。当生物活性分子是细胞因子时,细胞因子可以通过肽接头与抗体分子连接。合适的肽接头是本领域已知的,并且长度可以是5至25、5至20、5至15、10至25、10至20或10至15个氨基酸。

[0404] 在一些实施方式中,生物活性分子可以通过可裂解的接头与抗体分子缀合。接头可允许在治疗部位从抗体分子释放生物活性分子。接头可包括酰胺键(例如肽接头),二硫

键或腙。例如,肽接头可被位点特异性蛋白酶切割,二硫键可被胞浆的还原环境切割,而腙可被酸介导的水解切割。

[0405] 偶联物可以是包含抗体分子和生物活性分子的融合蛋白。在这种情况下,可以通过肽接头或肽键将生物活性分子与抗体分子偶联。当抗体分子是多链分子时,例如抗体分子是Fcab或包含Fcab,或者是mAb^2时,生物活性分子可以与抗体分子的一条或多条链偶联。例如,生物活性分子可以与mAb^2分子的一条或两条重链偶联。融合蛋白的优点是易于生产和纯化,有利于临床级材料的生产。

[0406] 本发明还提供了分离的核酸分子或编码本发明的抗体分子的分子。技术人员使用本领域众所周知的方法进行这种核酸分子的制备是没有困难的。

[0407] 在替代的优选实施方式中,核酸分子编码以下抗体的重链和/或轻链,优选重链和轻链:FS22-172-003-AA/FS28-256-271、FS22-172-003-AA/FS28-024-052、FS22-172-003-AA/FS28-256-021、FS22-172-003-AA/FS28-256-012、FS22-172-003-AA/FS28-256-023、FS22-172-003-AA/FS28-256-024、FS22-172-003-AA/FS28-256-026、FS22-172-003-AA/FS28-256-027、FS22-172-003-AA/FS28-256-001、FS22-172-003-AA/FS28-256-005、FS22-172-003-AA/FS28-256-014、FS22-172-003-AA/FS28-256-018、FS22-172-003-AA/FS28-256、FS22-172-003-AA/FS28-024-051、FS22-172-003-AA/FS28-024-053或FS22-172-003-AA/FS28-024,优选抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271或FS22-172-003-AA/FS28-024-052,更优选抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271。

[0408] 编码抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271、FS22-172-003-AA/FS28-024-052、FS22-172-003-AA/FS28-256-021、FS22-172-003-AA/FS28-256-012、FS22-172-003-AA/FS28-256-023、FS22-172-003-AA/FS28-256-024、FS22-172-003-AA/FS28-256-026、FS22-172-003-AA/FS28-256-027、FS22-172-003-AA/FS28-256-001、FS22-172-003-AA/FS28-256-005、FS22-172-003-AA/FS28-256-014、FS22-172-003-AA/FS28-256-018、FS22-172-003-AA/FS28-256、FS22-172-003-AA/FS28-024-051、FS22-172-003-AA/FS28-024-053和FS22-172-003-AA/FS28-024的重链的核酸分子分别如SEQ ID NO:4、103、126、126、134、126、134、126、121、121、130、134、115、99、107和95所示。

[0409] 编码抗体FS22-172-003-AA/FS28-256-271、FS22-172-003-AA/FS28-024-052、FS22-172-003-AA/FS28-256-021、FS22-172-003-AA/FS28-256-012、FS22-172-003-AA/FS28-256-023、FS22-172-003-AA/FS28-256-024、FS22-172-003-AA/FS28-256-026、FS22-172-003-AA/FS28-256-027、FS22-172-003-AA/FS28-256-001、FS22-172-003-AA/FS28-256-005、FS22-172-003-AA/FS28-256-014、FS22-172-003-AA/FS28-256-018、FS22-172-003-AA/FS28-256、FS22-172-003-AA/FS28-024-051、FS22-172-003-AA/FS28-024-053和FS22-172-003-AA/FS28-024的轻链的核酸分子分别如SEQ ID NO:91、86、122、117、122、90、90、91、122、90、117、117、117、86、86和86所示。

[0410] 当核酸编码本发明的抗体分子重链和轻链时,两个结构域或链可以被编码在两个独立的核酸分子上。

[0411] 分离的核酸分子可以用于表达本发明的抗体分子。核酸通常将以重组载体的形式提供用于表达。因此,本发明的另一方面提供了一种包含如上所述的核酸的载体。可以选择或构建合适的载体,其包含合适的调控序列,包括启动子序列、终止子片段、聚腺苷酸化序

列、增强子序列、标记基因和其他适当的序列。优选地,所述载体包含合适的调控序列以驱动核酸在宿主细胞中的表达。载体可以是质粒,病毒例如噬菌体或噬菌粒,视情况而定。

[0412] 如本文所述的核酸分子或载体可以被引入宿主细胞。将核酸或载体引入宿主细胞的技术在本领域中是已经建立的,并且可以采用任何合适的技术。适用于产生重组抗体分子的一系列宿主细胞是本领域已知的,包括细菌、酵母、昆虫或哺乳动物宿主细胞。优选的宿主细胞是哺乳动物细胞,例如CHO、NS0或HEK细胞,例如HEK293细胞。

[0413] 本发明的另一方面提供了一种生产本发明的抗体分子的方法,包括在宿主细胞中表达编码该抗体分子的核酸,并任选地分离和/或纯化由此产生的抗体分子。培养宿主细胞的方法是本领域众所周知的。所述方法可以进一步包括分离和/或纯化抗体分子。纯化重组抗体分子的技术是本领域公知的,包括例如HPLC、FPLC或亲和色谱,例如使用蛋白A或蛋白L。在一些实施方式中,可以使用抗体分子上的亲和标签进行纯化。所述方法还可包括将抗体分子配制成药物组合物,任选地与如下所述的药学上可接受的赋形剂或其他物质一起。

[0414] 如上所述,MSLN在肿瘤细胞表面表达,可溶性MSLN的高表达水平与几种癌症的不良预后相关。抗MSLN抗体已经作为抗癌治疗剂进行研究。这些抗MSLN抗体通过其ADCC活性诱导直接的细胞杀伤,或以ADC的形式使用。

[0415] 因此,预期本文所述的抗体分子可用于治疗癌症。因此,本发明的相关方面提供了:

[0416] (i)本文所述的抗体分子,其用于治疗个体的癌症的方法,

[0417] (ii)本文所述的抗体分子在制备用于治疗个体癌症的药物中的用途;和,

[0418] (iv)治疗个体癌症的方法,其中所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的本文所述的抗体分子。

[0419] 所述个体可以是患者,优选人类患者。

[0420] 与可溶性MSLN相比,已显示本发明的抗体分子优先结合存在于癌细胞表面的MSLN。因此,优选地,使用本发明的抗体分子治疗的癌症表达或已经确定表达MSLN。更优选地,待治疗的癌细胞在其细胞表面包含或已经确定包含MSLN,即包含细胞表面结合MSLN。

[0421] 所述癌症优选包含或已确定包含表达CD137的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。具体地,TIL优选在其细胞表面上包含或已经确定包含CD137。

[0422] 用于确定抗原在细胞表面上存在的方法是本领域已知的,并且包括例如流式细胞术。

[0423] 所述癌症可以是原发性或继发性癌症。因此,本文所述的抗体分子可用于治疗个体癌症的方法,其中所述癌症是原发性肿瘤和/或肿瘤转移。

[0424] 使用本发明的抗体分子治疗的癌症可以是实体癌。

[0425] 癌症可以选自:间皮瘤、胰腺癌、卵巢癌、肺癌(例如小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食道癌、乳腺癌、胃癌、胆管癌、结肠癌、胸腺癌、子宫内膜癌、头颈癌、肉瘤(例如双相滑膜肉瘤、卡波济氏肉瘤、成骨肉瘤、横纹肌肉瘤或软组织肉瘤)、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、白血病(例如急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、毛细胞白血病或骨髓性白血病)、肾上腺皮质癌、膀胱癌、脑癌、子宫颈癌、宫颈增生、睾丸绒毛膜癌、原发性血小板增多症、泌尿生殖道癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、淋巴瘤(如霍奇金病或非霍奇金淋巴瘤)、恶性类癌、恶性高钙血症、黑色素瘤(也称为恶性黑色

素瘤)、恶性胰腺胰岛瘤、甲状腺髓样癌、多发性骨髓瘤、蕈样肉芽肿、神经母细胞瘤、真性红细胞增多症、原发性脑癌、原发性巨球蛋白血症、前列腺癌、肾细胞癌、皮肤癌、鳞状细胞癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和威尔姆斯瘤。

[0426] 优选地,所述癌症选自下组:间皮瘤、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、食道癌、乳腺癌、胃癌、胆管癌、结肠癌、胸腺癌、子宫内膜癌、头颈癌、双相滑膜肉瘤和促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤。

[0427] 更优选地,该癌症选自下组:间皮瘤、胰腺癌、卵巢癌和肺癌。

[0428] 癌症的特征是恶性癌细胞的异常增殖。当提到特定类型的癌症,例如乳腺癌时,这是指相关组织例如乳房组织的恶性细胞的异常增殖。虽位于乳房中,却是另一组织例如卵巢组织的恶性细胞异常增殖引发的继发性癌症不是本文所指的乳腺癌,而是卵巢癌。

[0429] 在癌症的情况下,所述治疗可以包括抑制癌症的生长,包括完全的癌症缓解,和/或抑制癌症的转移,以及抑制癌症的复发。癌症生长通常是指许多指标中的任何一个,这些指标表明癌症内的状态已发展为更发展的形式。因此,用于测量对癌症生长的抑制的指标包括癌细胞存活率的降低、肿瘤体积或形态的降低(例如,如使用计算机断层摄影(CT)、超声检查或其他成像方法所确定的)、肿瘤生长延迟、肿瘤脉管系统的破坏、迟发型超敏性皮肤测试性能的改善、抗癌免疫细胞或其他抗癌免疫反应活性的增加,以及肿瘤特异性抗原水平的降低。在个体中激活或增强对癌性肿瘤的免疫应答可以改善个体抵抗癌症生长的能力,特别是已经在受试者中存在的癌症的生长和/或降低个体中癌症生长的倾向。

[0430] 尽管可以单独施用抗体分子,但是抗体分子通常将以药物组合物的形式施用,该药物组合物除了抗体分子之外还可以包含至少一种组分。因此,本发明的另一方面提供了包含如本文所述的抗体分子的药物组合物。还提供了一种包括将抗体分子配制成药物组合物的方法。

[0431] 除抗体分子外,药物组合物还可包含药学上可接受的赋形剂、载体、缓冲液、稳定剂或本领域技术人员众所周知的其他材料。如本文所用,术语“药学上可接受的”是指化合物、材料、组合物和/或剂型,其在合理的医学判断范围内,适用于与受试者(例如,人)的组织接触而无过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,并与合理的获益/风险比相称。在与制剂的其他成分相容的意义上,每种载体、赋形剂等也必须是“可接受的”。载体或其他材料的确切性质将取决于给药途径,这可以通过输注、注射或任何其他合适的途径进行,如下所述。

[0432] 对于肠胃外,例如皮下或静脉内给药,例如通过注射,包含抗体分子的药物组合物可以是肠胃外可接受的水溶液形式,其不含热原并且具有合适的pH、等渗性和稳定性。本领域相关技术人员能够使用例如等渗媒介物,例如氯化钠注射液、林格氏注射液、乳酸林格氏注射液来制备合适的溶液。可以根据需要使用防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和/或其他添加剂,包括诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸的缓冲剂;抗氧化剂,例如抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵;六甲基氯化铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量多肽;蛋白质,例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或

糊精;螯合剂,例如EDTA;糖,例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐的抗衡离子,例如钠;金属配合物(例如锌蛋白配合物);和/或非离子表面活性剂,例如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

[0433] 在一些实施方式中,可以以冻干形式提供抗体分子以在施用之前重建。例如,冻干的抗体分子可在施用给个体之前在无菌水中重构并与盐水混合。

[0434] 给药可以以“治疗有效量”给药,这足以显示出对个体的益处。实际给药的量以及给药的速率和时程将取决于所治疗疾病的性质和严重程度、所治疗的特定个体、个体的临床状况、疾病原因、组合物递送部位、抗体分子的类型、给药方法、给药时间表和医生已知的其他因素。治疗处方,例如剂量等的决定属于全科医生和其他医生的责任,并且可能取决于症状的严重程度和/或所治疗疾病的进展。抗体分子的适当剂量在本领域是众所周知的(Ledermann等人,1991;Bagshawe等人,1991)。可以使用本文所述的具体剂量,或在Physician's Desk Reference(2003)中指出的适用于所施用抗体分子的剂量。抗体分子的治疗有效量或合适剂量可以通过比较体外活性和在动物模型中的体内活性来确定。将小鼠和其他试验动物中的有效剂量外推至人的方法是已知的。精确剂量将取决于许多因素,包括待治疗区域的大小和位置以及抗体分子的精确性质。

[0435] 对于全身性给药,典型的抗体剂量范围为100μg至1g,对于局部给药,典型的抗体剂量范围为1μg至1mg。可以开始施用较高负荷剂量,然后施用一个或多个较低剂量。这是成年个体单次治疗的剂量,可以针对儿童和婴儿按比例调整剂量,也可以针对其他抗体形式按分子量调整剂量。

[0436] 根据医生的判断,可以每天、每周两次、每周或每月间隔重复治疗。个体的治疗方案可能取决于抗体组合物的药代动力学和药效学性质,给药途径和所治疗疾病的性质。

[0437] 治疗可以是周期性的,并且两次给药之间的时间可以是大约两周或更长时间,例如大约三周或更长时间、大约四周或更长时间、大约每月一次或更长时间、大约五周或更长时间,或者大约六周或更长时间。例如,治疗可以是每两到四周或每四到八周。合适的制剂和给药途径如上所述。

[0438] 在癌症治疗的背景下,本文所述的抗体分子可以与另一种抗癌疗法或治疗剂(例如已证明是合适的抗癌疗法或治疗剂,或预期将适合于治疗所讨论的癌症)联合施用给个体。例如,可以将抗体分子与化学治疗剂、放射疗法、免疫治疗剂、抗肿瘤疫苗、溶瘤病毒、过继性细胞转移(ACT)疗法(例如过继性NK细胞疗法)或嵌合抗原受体(CAR)T细胞、自体肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)或γ/δT细胞疗法,或激素治疗剂联合施用于个体。

[0439] 不希望受理论的束缚,可以认为本文所述的抗体分子,其中所述抗体分子包括针对免疫细胞抗原的第二抗原结合位点,如TNFRSF受体,可在抗癌治疗中起辅助作用。具体地,认为与例如单独使用化学疗法和/或放射疗法,或抗肿瘤疫苗相比,将抗体分子与化学疗法和/或放射疗法组合,或与抗肿瘤疫苗组合施用于个体,将引发针对癌症的更强烈的免疫应答。

[0440] 与本文所述的抗体分子组合施用的一种或多种化学治疗剂可以选自下组:紫杉烷类、细胞毒性抗生素、酪氨酸激酶抑制剂、PARP抑制剂、B-Raf酶抑制剂、MEK抑制剂、c-MET抑制剂、VEGFR抑制剂、PDGFR抑制剂、烷基化剂、铂类似物、核苷类似物、抗叶酸剂、沙利度胺衍生物、抗肿瘤化学治疗剂等。紫杉烷类包括多西紫杉醇、紫杉醇和纳布紫杉醇;细胞毒性抗

生素包括放线菌素、博来霉素和蒽环类药物,如阿霉素、米托蒽醌和缬卢比;酪氨酸激酶抑制剂包括厄洛替尼、吉非替尼、阿西替尼、PLX3397、伊马替尼、科比塞尼(cobemitinib)和曲美替尼;PARP抑制剂包括吡拉帕尼;B-Raf酶抑制剂包括维罗非尼和达布拉非尼;烷基化剂包括达卡巴嗪、环磷酰胺和替莫唑胺;铂类似物包括卡铂、顺铂和奥沙利铂;核苷类似物包括阿扎胞苷、卡培他滨、氟达拉滨、氟尿嘧啶和吉西他滨;抗叶酸药物包括甲氨蝶呤和培美曲塞。适用于本发明的其他化学治疗剂包括德法替尼(Defactinib)、恩替司他、艾瑞布林、伊立替康和长春碱。

[0441] 与本文所述的抗体分子一起给药的优选治疗剂是喷司他丁、环磷酰胺、顺铂、培美曲塞、紫杉醇、卡铂、吉西他滨、阿霉素、长春瑞滨、多西他赛或依托泊苷

[0442] 与本文所述的抗体分子联合施用的放射治疗可以是体外放射治疗(例如调强放射治疗(IMRT)、立体定向放射疗法(SBRT)、图像引导放射治疗(IGRT)、术中放射治疗(IORT))、电子疗法或电子束疗法(EBT)、表面放射治疗(SRT))或内放射疗法(例如近距放射疗法、放射性同位素或放射性核素治疗、SIRT)。优选地,所述放射治疗是常规的体外放射治疗、外放射线治疗(EBRT)、立体定向放射治疗或近距放射治疗。

[0443] 与本文所述的抗体分子联合施用的免疫治疗剂可以是治疗性抗体分子、核酸、细胞因子或基于细胞因子的疗法。例如,治疗性抗体分子可以结合免疫调节分子(例如抑制性检查点分子或免疫共刺激分子)、先天免疫系统的受体或肿瘤抗原(例如细胞表面肿瘤抗原或可溶性肿瘤抗原)。治疗性抗体分子可以结合的免疫调节分子的例子包括抑制性检查点分子(例如CTLA-4、LAG-3、TIGIT、TIM-3、VISTA、PD-L1、PD-1或KIR)、免疫共刺激分子(例如OX40、CD40、GITR、CD27或ICOS)、其他免疫调节分子(例如CD47、CD73、CSF-1R、HVEM、TGFB或CSF-1)。治疗性抗体分子可以结合的先天免疫系统的受体的实例包括TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR7、TLR9、RIG-1样受体(例如RIG-1和MDA-5)和STING。

[0444] 与本文所述的抗体分子组合施用的核酸可以是siRNA。

[0445] 细胞因子或基于细胞因子的疗法可以选自下组:IL-2、偶联IL-2的前药、GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-9、IL-15、IL-18、IL-21和I型干扰素。

[0446] 用于治疗癌症的抗肿瘤疫苗已在临床中实施,并在科学文献中进行了详细讨论(例如Rosenberg,S.2000)。这主要涉及通过使用这些细胞作为疫苗接种方法来提示免疫系统对自体或同种异体癌细胞表达的各种细胞标记物作出反应的策略,无论是否带有粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。GM-CSF在抗原呈递方面引起强烈反应,与上述策略一起使用时效果特别好。

[0447] 化疗剂、放射疗法、免疫治疗剂、抗肿瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT疗法或激素治疗剂优选为用于所讨论的癌症的化疗剂、放射疗法、免疫治疗剂、抗肿瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT疗法或激素疗法,即已被证明对所讨论的癌症的治疗有效的化疗剂、放射疗法、免疫治疗剂、抗肿瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT疗法或激素治疗剂。合适的已被证明对所讨论的癌症有效的化疗剂、放射疗法、免疫治疗剂、抗肿瘤疫苗、溶瘤病毒、ACT疗法或激素治疗剂的选择完全在熟练技术人员的能力范围内。

[0448] 鉴于本发明包括以下实验示例,本发明的其他方面和实施方式对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0449] 本说明书中提及的所有文件均通过引用整体并入本文。

[0450] 在本文中使用的“和/或”应被视为两个具体特征或部分中的每一个的具体公开，无论是否有另一个。例如，“A和/或B”将被视为(i)A，(ii)B和(iii)A和B中的每一个的具体公开，就像每一个在本文中分别列出一样。

[0451] 除非上下文另外指出，否则以上阐述的特征的描述和定义不限于本发明的任何特定方面或实施例，并且等同地适用于所描述的所有方面和实施例。

[0452] 除非上下文另外指出，否则本发明的其他方面和实施方式向上述方面和实施方式提供了术语“包含”到术语“由……组成”或“基本上由……组成”的替换。

[0453] 现在将通过实施例，并参考上述附图来说明本发明的具体方面和实施方式。

实施例

[0454] 实施例1:抗原选择和表征

[0455] 用于鉴定能够结合MSLN和CD137并导致CD137激活的mAb[2]的选择和筛选方法需要使用各种MSLN和CD137抗原。这些抗原的产生更详细地在下面描述。

[0456] 1.1 重组体CD137抗原

[0457] 肿瘤坏死因子受体超家族(TNFRSF)成员，例如CD137，因其形成多聚体的趋势而广为人知，这些多聚体在与其同源配体结合时会聚集在一起(Croft，M.2003)。这种功能上的聚集倾向，使得在溶液中产生不聚集的用于体外筛选(如噬菌体和酵母展示以及所选蛋白的表征)的可溶性重组蛋白具有挑战性。

[0458] 由于大多数市售抗原被认为不合适，因此，内部生产了以下重组二聚体和单体CD137抗原(见表1)以供选择：

[0459] 表1:CD137抗原

[0460]

类型	名称	物种	可溶性或细胞	生物素化	抗原形式
重组体	mCD137-mFc-Avi	小鼠	可溶的	是	二聚体
重组体	mCD137-Avi-His	小鼠	可溶的	是	单体
重组体	hCD137-mFc-Avi	人	可溶的	是	二聚体
重组体	hCD137-Avi-His	人	可溶的	是	单体
重组体	cCD137-mFc-Avi	食蟹猴	可溶的	是	二聚体

[0461] 将编码人(如SEQ ID NO:149所示)或小鼠CD137(如SEQ ID NO:150所示)的胞外结构域的DNA以及Avi标签序列和六个C端组氨酸残基克隆至EcoRI-HF和BamHI-HF限制酶修饰的pFUSE载体(InvivoGen，pfuse-mIgG2A-Fc2)，从而产生单体抗原。将载体转染到HEK293-6E细胞(加拿大国家研究委员会)中，并使用HisTrap ™excel镍柱(GE医疗生命科学部29048586)和尺寸排阻色谱法(SEC)对表达的CD137进行纯化，以确保抗原是单一种，不含聚集体。

[0462] 为了产生二聚体抗原，将编码与mIgG2a Fc结构域融合的人、小鼠或食蟹猴CD137

的胞外结构域以及Avi标签序列的DNA构建物克隆到修饰的pFUSE载体中,并转染到HEK293-6E细胞中。使用MabSelect SuRe™蛋白A柱(GE医疗生命科学部,11003494)和尺寸排阻色谱法(SEC)纯化重组CD137,以确保抗原是单一种类且不包含聚集体。

[0463] 使用BirA生物素-蛋白质连接酶反应试剂盒(Avidity LLC,BirA500)对每种二聚和单体抗原进行生物素化处理,以产生标记有单个生物素分子的单体CD137抗原和标记有两个生物素分子的二聚CD137抗原,两个单体各一个。将3mg抗原与7.8μl BirA酶混合物混合,使酶与底物的摩尔比为1:50。然后根据制造商的推荐规范添加添加剂(142μl Biomix A,142μl Biomix B,142μl生物素),并将反应混合物在室温下孵育2小时。为了维持生物素化蛋白的完整性,立即使用Amicon 30μm过滤器(Merck,UFC503096)将反应混合物的缓冲液交换为DPBS(赛默飞世尔科技14190-169)。

[0464] 通过SEC进一步纯化蛋白,以确保去除BirA酶并的产生最终的高质量单分散且无高分子量聚集体的蛋白制剂。通过尺寸排阻高效液相色谱(SE-HPLC)、SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)和多角度光散射的尺寸排阻色谱(SEC-MALS)进行材料的稳定性和纯度分析。通过链霉亲和素移位的SDS-PAGE凝胶确认了蛋白质的完全生物素化。通过表面等离子体共振(SPR),体外证实重组人和小鼠抗原分别与CD137阳性对照抗体(20H4.9(美国专利号7288638))和Lob12.3(南安普顿大学)结合,并通过流式细胞术证实了与表达人和小鼠CD137配体的DO11.10细胞结合。将细胞与CD137抗原孵育1小时,然后使用荧光标记的抗小鼠Fc片段抗体检测细胞结合。为确保选择规程中使用的材料具有尽可能高的纯度,对抗原进行了彻底的蛋白质表征,以确保蛋白质聚集体的存在不超过2%。

[0465] 1.2 表达CD137抗原的细胞

[0466] 为了以膜结合的构象提供抗原,制备了表达全长小鼠(SEQ ID NO:374)或人CD137(SEQ ID NO:373)的DO11.10细胞(国立犹太医学中心),分别命名为DO11.10.mCD137和DO11.10.hCD137,膜结合构象最类似于其天然形式,用于Fcab的进一步选择和表征,如表2所示。

[0467] 使用Lenti-X HTX包装系统(Clontech,目录号631249),利用慢病毒转导制备这些过表达人或小鼠CD137受体的DO11.10细胞。将包含人CD137 cDNA或小鼠CD137 cDNA的Lenti-X表达载体(pLVX)(Clontech,目录号631253)与Lenti-X HTX包装混合物共转染到Lenti-X 293T细胞系(Clontech,目录号632180)中,从而产生病毒。然后用这些慢病毒载体转导DO11.10细胞系。

[0468] 利用流式细胞术,通过与20H4.9和Lob12.3抗CD137阳性对照抗体的分别结合,证实了人CD137或小鼠CD137在这些细胞上的表达。将细胞与人或小鼠阳性对照抗体孵育1小时,然后使用荧光标记的抗人Fc检测抗体(Stratech Scientific Ltd,目录号109-546-098-JIR)检测细胞结合。

[0469] 表2:表达于细胞的CD137

[0470]

42Type	名称	物种	介绍
细胞	DO11.10.hCD137	人	细胞表达
细胞	DO11.10.mCD137	小鼠	细胞表达

[0471] 1.3 人,食蟹猴和小鼠间皮素抗原

[0472] 从Acrobiosystems(目录号MSN-H8223)获得了缺乏C端18个氨基酸的重组生物素

化人MSLN-His抗原,称为“hMSLN-His Acro”。生产了全长单体人MSLN抗原,并在内部对其进行了生物素化,以进行噬菌体选择。生产了食蟹猴和小鼠MSLN,以分别分离能够与人以及食蟹猴MSLN结合的结合剂,同时分离小鼠MSLN结合剂。

[0473] 简而言之,将编码全长人(SEQ ID NO:142)(hMSLN-His-Avi)、食蟹猴(SEQ ID NO:143)(cMSLN-His-Avi)或小鼠(SEQ ID NO:144)(mMSLN-His-Avi)MSLN的DNA以及六个C端组氨酸残基和Avi标签序列克隆至EcoRI-HF和BamHI-HF限制酶修饰的pFUSE载体(InvivoGen,pfuse-mIgG2A-Fc2),从而生产MSLN抗原。将载体转染到HEK293-6E细胞(加拿大国家研究委员会)中,并使用HisTrap™ excel镍柱(GE医疗生命科学部29048586)对表达的MSLN进行纯化。使用BirA生物素-蛋白质连接酶反应试剂盒(Avidity LLC,BirA500)将每种抗原进行生物素化处理,以产生用单个生物素分子标记的单体MSLN抗原。

[0474] 随后,使用Hi sTrap™ excel镍柱纯化重组人、食蟹猴或小鼠MSLN,以去除多余的游离生物素。

[0475] 这些抗原的SEC-HPLC显示少于10%的聚集,PAGE证实该抗原为单体。利用ELISA和表面等离子体共振(SPR)确认生物素化的MSLN抗原可以与MSLN特异性阳性对照抗体SS1(VH SEQ NO:140;VL SEQ ID NO:141)结合,该抗体SS1包含与SS1 scFv(US 7,081,518B1;Hassan等人,2002年)和MOR6626(专利公开号WO 2009/068204A1)相同的CDR。根据这些数据,认为所有抗原都适合初始选择。

[0476] 实施例2:抗人CD137 Fcab的筛选和表征

[0477] 2.1抗人CD139 Fcab的初始选择

[0478] 为了选择与人CD137结合的Fcab,采用了酵母和噬菌体展示选择竞争,以使鉴定出的Fcab的多样性最大化。细胞表面均展示人CD137和重组二聚人CD137,用于提供多种抗原呈递,以对二聚或多聚CD137蛋白施加亲和力驱动的选择压力。获得能与CD137复合物紧密结合而不与CD137单体以高亲和力结合的Fcab被认为是有益的,因为这种Fcab会优先靶向激活的和始发态的T细胞,其中T细胞激活后CD137会上调。不希望受到理论的束缚,据推测,CD137膜表达水平非常低或可忽略的T细胞中更有可能以单体状态存在CD137,这与CD137高度上调的活化T细胞不同,活化T细胞中的大部分CD137蛋白处于二聚体、三聚体或更高的多聚体状态。由于亲和力驱动的选择,Fcab会优先结合活化的T细胞,而不能与幼稚T细胞或其他CD137表达较低的细胞良好结合。通过选择高亲和力的(avid)CD137 Fcab,潜在脱靶的T细胞活化将被降低,同时毒性降低。

[0479] 利用展示人IgG1的CH1至CH3结构域的初始(Naïve)酵母文库进行酵母展示选择。所有文库均在CH3结构域中包含随机的AB环(包含根据IMGT编号的第14至18位残基)和随机的EF环(包含根据IMGT编号的第92至101位残基)。两个文库进一步在CH3结构域的AB环的第16位包含五个氨基酸残基的插入(残基位于根据IMGT编号的第16.5至16.1位)。

[0480] 使用流式细胞术抗原结合测定法进行抗原结合筛选,从而筛选获得从文库选择鉴定的酵母单克隆,该测定涉及将细胞与生物素化的重组二聚人抗原或小鼠Fc片段共孵育,以区分与重组hCD137抗原的Fc部分结合的酵母克隆。在不同的抗原浓度和条件下重复选择,例如增加诱导温度、降低选择严格性或减少轮数,以增加命中数。鉴定出具有独特序列的9个Fcab克隆。

[0481] 2.2 以“模拟”mAb^2形式制备抗人CD137 Fcab

[0482] 制备了由包含85个抗人CD137 Fcab克隆的IgG1分子组成的“模拟”mAb^2抗体,以表征mAb^2形式的Fcab。通过将包含AB、CD和EF环的Fcab CH3结构域的部分区域替换为抗鸡卵溶菌酶抗体HelD1.3的CH3结构域的相应区域来制备模拟mAb^2。Tello等人,1993中描述了HelD1.3抗体的产生。抗体HelD1.3的重链和轻链序列分别如SEQ ID138和139所示。模拟mAb^2分子是通过在HEK293-6E细胞中瞬时表达而产生的,并利用mAb SelectSure色谱柱通过蛋白A亲和色谱进行纯化。然后通过生物膜干涉技术(BLI)测试这些mAb^2与人重组抗原(生物素化的hCD137-mFc-Avi)的结合。

[0483] 2.3 所选抗CD137模拟mAb^2在人NF-κB报告基因分析中的活性

[0484] TNFR信号传导需要多聚化和聚集(Bitra等人,2017)。CD137与相关配体CD137L相互作用时会聚集并激活NF-κB信号通路。激动剂分子在驱动CD137聚集和激活中模拟配体,从而激活NF-κB信号通路。已知某些激动性抗体在结合后会固有地引起CD137聚集,例如乌瑞芦单抗(urelumab),而其他抗体则需要抗体本身进行额外的交联以诱导CD137聚集,例如乌托米卢单抗(utomilumab)(Fisher等人,2012)。众所周知,效应细胞上的Fcγ受体可在体内诱导这种交联,尽管这种交联效率低下并且可能在治疗的目标部位之外发生。由于剂量限制性毒性与乌瑞芦单抗(urelumab)有关,而与乌托米卢单抗(utomilumab)无关,因此决定选择不具有固有激动能力的抗CD137结合性Fcab,而仅选择那些需要额外交联以诱导CD137聚集的分子。因此,建立了一种测定法,其检测交联抗体聚集细胞表面表达的CD137时,细胞中NF-κB信号传导途径的激活,但当抗体未交联时其活性很小。然后,该测定法用于检测mAb^2形式的抗CD137 Fcab克隆的激动功能活性,而不考虑该Fcab是否通过BLI结合重组抗原。将蛋白L用作交联剂,以驱动模拟mAb^2通过测定中的Fab部分进行交联,并检测了NF-κB的活化。

[0485] 用EcoRI-HF和XhoI限制性内切酶将编码人CD137序列(SEQ ID 149)的cDNA序列亚克隆到pMSCV-neomycin载体(Takara Clontech,目录号634401)中,从而制备HEK.FRT.luc.hCD137细胞。利用RetroPack PT67细胞系(Clontech,目录号631510)按照制造商的方案生产逆转录病毒颗粒。该逆转录病毒随后被用于转导HEK.FRT.luc细胞,该细胞预先用Qiagen Cignal Lenti NFkB报告基因(luc)(Qiagen,目录号336851)慢病毒转导Flp-In T-REx 293HEK细胞系(生命科技公司,R780-07)制备,其中该慢病毒包含控制荧光素酶表达的NF-κB敏感启动子。这些HEK.FRT.luc.hCD137细胞用于筛选在选择中鉴定出的含有CD137结合物的模拟mAb^2。

[0486] 在DPBS(生命科技公司,14190169)中制备每种模拟mAb^2的2μM稀释液,并以1:3的比例进一步稀释于报告细胞培养基(DMEM(Gibco,目录号61965-026);10%FCS(Gibco,目录号10270-106);1x PennStrep(Gibco,目录号15140-122);杀稻瘟素15μg/ml(Melford Laboratories Ltd.目录号B1105);嘌呤霉素5μg/ml(生命科技公司,目录号A11113803);博莱霉素100μg/ml(InvivoGen,目录号11006-33-0);遗传霉素500μg/ml(生命科技公司,目录号10131-027)。蛋白L(生命科技公司,21189)用作人工交联剂,并以1:4的摩尔比与mAb^2分子混合。孵育24小时后,根据制造商的说明,用100μl Promega Bio-Glo™荧光素酶测定试剂(Promega目录号G7941)处理细胞,并在酶标仪上使用Gen5软件BioTek以0.5秒的积分时间检测发光。发光值是对荧光素酶的检测,其中该荧光素酶是响应交联的Fcab诱导CD137聚集进而激活NF-κB信号通路而产生的。将发光值相对于Fcab的对数浓度作图,所得曲线用对数

(激动剂)vs响应方程在GraphPad Prism中进行拟合。

[0487] 与未交联时相比,与蛋白L交联时的萤光素酶信号增加至少10倍的克隆被确定为命中,因为确定这些克隆能够诱导CD137聚集并随后激活下游信号通路。在所有测试的克隆中,有两个能够在交联时诱导萤光素酶增加10倍,包括FS22-172,尽管二者的EC50都不能确定。选择两者用于DO11.10 T细胞活化试验中的进一步表征。出乎意料的是,尽管通过BLI与CD137靶标结合,但在交联条件下未观察到剩余克隆的活性,这可能表明它们结合在CD137上无关的表位上,或者这些克隆的亲和力不足以牢固地结合CD137以启动NF-κB信号级联。

[0488] 总体而言,从初始筛选中鉴定出两个Fcab(包括FS22-172)在交联时在NF-κB报告基因分析中表现出所需的功能,而在未交联时几乎没有活性。

[0489] 实施例3:抗人CD137 Fcab的亲和力成熟及其后续表征

[0490] 3.1 FS22-172的亲和力成熟

[0491] 基于FS22-172 Fcab克隆构建了四个酵母展示文库。使用ELLA引物在每个克隆的CH3结构域的AB环中随机分配7个残基(根据IMGT的第15-16.1位),从而构建文库FS22-172 AB。使用ELLA引物在CH3结构域的EF环中随机分配5个残基(根据IMGT的第92-94和97-98位),得到文库FS22-172 EF。

[0492] 对于文库FS22-172 AB和FS22-172 EF,使用二聚体hCD137-mFc-Avi抗原或单体hCD137-Avi-His抗原在酵母文库上进行三轮或四轮选择,以选择亲和力成熟的克隆。单体抗原与二聚体抗原交替排列,以确保克隆保留对抗原的亲和力,并且不通过亲和力专门结合。根据前一轮中是否观察到单体或二聚体抗原的富集,决定单体或二聚体抗原的使用,并且根据经验确定流式细胞术每一轮中所使用的浓度。尽可能使用亲本上方的分选闸门(gate)来分离与亲本分子相比亲和力成熟的克隆。针对二聚抗原,选择压力增加到1nM。在每个选择轮次中,将单个克隆点在琼脂平板上以评估选择进度。每个克隆分别生长和诱导,然后如前所述,使用生物素化的二聚体抗原以及抗CH2结构标记物,通过流式细胞术确定其结合和结构参数。遵循该筛选级联,以允许基于来自选择输出的克隆样品的确定选择成功,并允许可以随后产生为可溶性蛋白质的单个克隆的早期筛选。

[0493] 如前所述,在抗原结合流式细胞仪中,针对生物素化的重组抗原的结合,筛选酵母单克隆。从FS22-172 AB文库中分离出30个独特的环序列。FS22-172 EF文库不包含任何与亲本克隆相比显示出任何结合改进的克隆。

[0494] 3.2 以“模拟”mAb^2形式构建抗人CD137 Fcab

[0495] 制备HelD1.3中包含抗人CD137 Fcab的“模拟”mAb^2抗体,以进一步表征mAb^2形式的亲和力成熟的Fcab。如实施例2.2所述的方法制备这些mAb^2。通过在HEK293-6E细胞中瞬时表达制备CD137/HelD1.3“模拟”mAb^2,并使用mAb Select SuRe蛋白A柱进行纯化。

[0496] 3.3 人NF-κB报告基因细胞测定中的模拟mAb^2形式的人Fcab活性

[0497] 在实施例2.3所述的相同的NF-κB荧光素酶测定法中,测试了模拟mAb^2(HelD1.3)形式的亲和力成熟的抗人CD137 Fcab的功能活性。使用Gen5软件BioTek,在酶标仪中以0.5秒的积分时间测量发光。正如预期的,没有Fcab表现出无蛋白L交联(-XL)的活性。与亲本CD137 Fcab相比,所有亲和力成熟的CD137 Fcab都表现出了巨大的改善,虽然在本试验中呈阳性,但无法计算其EC50值(参见实施例2.3)。与蛋白L(+XL)交联时,FS22-172-003在每个谱系中表现出最好的活性,EC_{50}最低(32.64nM)。

[0498] 3.4 通过表面等离子体共振(SPR)确定抗人CD137 Fcab的特异性

[0499] 测试了抗人CD137 Fcab对人CD137与其他相关TNFSFR家族成员相比的特异性。以模拟mAb^2(HelD1.3)形式测试了8个Fcab,并在Biacore T200(GE医疗)中利用SPR通过检测与其他人TNFRSF受体(CD40、OX40和GITR)的结合来进行测试。使用胺偶联剂(胺偶联试剂盒,GE医疗,BR-1000-50)在Biacore CM5芯片(GE医疗,目录号29149603)中将人CD40、OX40和GITR包被至约1000RU。在HBS-EP+缓冲液(BR100669)中,制备从1μM开始的模拟mAb^2形式的抗人CD137 Fcab(FS22-172-003/HelD1.3)稀释液,并以30μl/min的速度注入3分钟,然后允许在缓冲液中解离4分钟。通过以30μl/min的速度注入10mM甘氨酸(pH 2.5)12s来再生芯片。将针对不同TNFRSF成员的特异性抗体用作阳性对照,以验证Biacore芯片包被。使用BIAevaluation 3.2软件,数据减去双参考值并进行分析。Fcab不结合任何测试的TNFRSF受体,证明其对CD137的特异性。结果与预期不同,Fcab或包含这些Fcab的抗原结合位点的mAb^2不会引起与CD137以外的任何其他物质的结合。

[0500] 3.5 SPR检测的模拟mAb^2形式的抗人CD137 Fcab对人、食蟹猴和小鼠CD137的结合亲和力

[0501] 通过SPR检测模拟mAb^2形式的抗人CD137 Fcab对人、食蟹猴(cyno)和小鼠CD137的亲和力(参见实施例3.2),以确定Fcab是否可用于动物研究中。按照制造商的建议(GE医疗,人Fab捕获试剂盒,#28958325),将抗人Fab捕获抗体固定在CM5系列S芯片(GE医疗,#BR-1005-30)的所有四个流通池上,平均表面密度为6000RU。在25℃和10μl/min的流速下固定,获得的平均最终响应为6000RU。通过以30μl/min的速度注入3μg/ml的稀释于HBS-EP+缓冲液中的mAb^2溶液(GE医疗,#BR1006-69)60秒,捕获每种mAb^2至约150RU。然后,将HBS-EP+缓冲液中的不同浓度的人、食蟹猴或小鼠CD137抗原(未生物素化的人、食蟹猴或小鼠CD137-mFc-Avi或人CD137-Avi-His)以60μl/min的流速流过芯片3分钟,然后解离10分钟。在每种抗原浓度后,通过以30μl/min的流速注入10mM甘氨酸(pH 2.1)30秒来再生芯片。在最高浓度的抗原之前和最低浓度的抗原之后注射缓冲液HBS-EP+,以进行参考扣除,并随机重复其中一种浓度两次。用1:1Langmuir模型拟合结合动力学,以生成每个样品的平衡结合常数(K_D)。使用BiaEvaluation软件3.2版进行数据分析。结果如表3所示。

[0502] 结果分析表明,与各个亲本分子相比,所有亲和力成熟的克隆对人和食蟹猴CD137的结合都有改善。对单体人CD137抗原的结合亲和力比对二聚人和食蟹猴Fc融合抗原弱(至少100倍)。如实施例2.1中所述,选择优先结合二聚体而非单体形式的CD137的Fcab,并且该数据证实该选择策略是成功的。这种动力学行为使其不太可能与未激活的T细胞上以最低水平表达的单体CD137结合,从而降低了与某些抗CD137单克隆抗体疗法相关的肝脏或全身毒性的风险。

[0503] 数据表明,抗人CD137 Fcab以与人二聚CD137相当的亲和力与食蟹猴二聚CD137结合。

[0504] 表3:CD137 Fcab的动力学分析

[0505]

Fcab	人二聚CD137 K_D (nM)	食蟹猴二聚CD137 K_D (nM)	人单体CD137 K_D相对于人二聚K_D的倍	小鼠二聚CD137 K_D(nM)

[0506]

			数区别	
FS22-172	52	203	N/A	N/A
FS22-172-003	1.5	1.3	> 200倍	N/A

[0507] N/A-不适用,因为低信号无法确定K_D

[0508] 还测试了Fcab结合小鼠二聚CD137的能力。没有一个克隆显示与小鼠抗原的强结合(如表3所示,其中N/A表示无法计算K_D)。

[0509] 3.6 抗人CD137 Fcab亲和力成熟度和表征的总结

[0510] 总之,产生了亲和力成熟的抗CD137 Fcab,并以mAb^2形式进行了制备,然后对其进行了表征。CH3结构域中包含这些CD137抗原结合结构域的mAb^2在人NF-κB报告细胞分析中显示出高活性水平,并且该活性显示为交联依赖的。

[0511] 含有抗人CD137抗原结合结构域的mAb^2还显示对CD137的特异性,并且不与其他TNFRSF受体结合。已显示,与人单体CD137抗原相比,mAb^2优先结合人二聚CD137抗原。最后,显示这些mAb^2以与人二聚CD137相当的亲和力结合食蟹猴二聚CD137。

[0512] 已经证明,含有抗人CD137抗原结合结构域的mAb^2需要交联才能聚集并激活CD137,下一个目标是制备除CD137之外还结合人MSLN的mAb^2。假设mAb^2经由Fab臂与人MSLN结合会引起抗体分子的交联,进而导致CD137聚集和激活,并且这种激活将取决于人MSLN表达的存在。

[0513] 为了制备除CD137之外还结合人MSLN的mAb^2,首先必须产生能够结合MSLN的mAb。这些mAb的产生如下所述。

[0514] 实施例4:抗人MSLN抗体的分离:抗原、选择和筛选

[0515] 间皮素是糖基磷脂酰肌醇(GPI)连接的糖蛋白,合成为69kDa的前体,并经蛋白水解加工成30kDa的NH2末端分泌形式(称为巨核细胞增强因子或MPF)和40kDa的膜结合间皮素(MSLN)。在患者血清中发现了可溶形式的MSLN,其是从肿瘤细胞表面脱落并由膜结合MSLN的可变剪接或肿瘤坏死因子-α转化酶(TACE)生成。已知这种脱落肿瘤的抗原会形成一个下沉点(sink),该下沉点可以充当治疗性抗体的诱饵(Lee等人,2018),因此必须克服这一点才能使抗体与肿瘤上的MSLN结合。为了避免这种下沉效应,获得了相比可溶性MSLN优先结合固定化MSLN的新型抗间皮素抗体,目的是其将转化为相比下沉的可溶性MSLN优先结合膜结合MSLN。为此,在噬菌体选择和随后的淘选中采用了不同形式的MSLN抗原。鉴定出一组抗体,它们以各种各样的亲和力与膜结合的人和食蟹猴MSLN结合,并且能够靶向MSLN的不同区域。进行了包括ELISA、Biacore阻断测定和细胞结合在内的一系列筛选测定,并进行了MSLN结合区域的比较分析。

[0516] 4.1 噬菌体文库选择

[0517] 合成的幼稚噬菌体文库(MSM Technologies)展示了人IgG1种系的Fab结构域具有随机化(MSM技术)的CDR1、CDR2和CDR3,其与实施例1.3中所述的MSLN抗原一起被用于筛选。

[0518] 利用链霉亲和素免疫磁珠(赛默飞世尔科技,11205D)进行各3-4轮的多次淘选从而进行文库的初始选择,中性抗生物素蛋白结合蛋白偶联于磁珠(赛默飞世尔科技,31000),或抗-His磁珠(赛默飞世尔,10103D)从而分离与生物素化的人、食蟹猴或小鼠

MSLN-His-Avi或hMSLN-His Acro结合的噬菌体。还使用内部生产的全长MSLN抗原进行淘选,其中将人MSLN选择轮次与食蟹猴MSLN抗原交替,目的是分离具有人和食蟹猴交叉反应性的克隆。还进行了小鼠MSLN(R&D mMSLN-His 8604-MS)结合剂的选择。使用标准噬菌体选择和噬菌体回收程序。

[0519] 为了获得与MSLN抗原的不同区域结合的克隆,利用来自上述初始淘选的抗MSLN抗体,采用了表位屏蔽策略。简而言之,使用500nM的生物素化的人MSLN-His-Avi进行幼稚Fab库的第一轮选择。在第2轮和第3轮中,在初始淘选分离的幼稚抗间皮素mAb蛋白混合物的存在下,测试了500nM(第2轮)或100nM(第3轮)生物素化的食蟹猴MSLN-His-Avi的噬菌体结合。这些表位屏蔽了由于输出效价降低的选择,更少的结合剂被鉴定,表明该选择策略起作用,并且与早期淘选的克隆相比,鉴定得到针对MSLN其他区域的3个其他克隆。

[0520] 4.2 筛选以鉴定抗MSLN抗体

[0521] 通过噬菌体ELISA筛选来自所有选择的第3轮和第4轮输出的约2000个克隆,结合至25nM固定的生物素化的hMSLN-His Acro,全长生物素化的人或食蟹猴MSLN-His-Avi,与该轮选择使用的抗原一致。将链霉亲和素板或固定有无关生物素化His标记抗原的板作为阴性对照。选择具有比阴性对照信号高至少4倍的MSLN结合信号的克隆,并对它们的可变区进行测序,从而鉴定出156种独特的VH/Vl序列组合,随后对它们进行可溶性表达的选择。从包括表位屏蔽选择的所有淘选中选择克隆。对于每个克隆,将VH和VL分别克隆到pTT5表达载体(加拿大国家研究委员会)中,该载体分别包含CH1、CH2(在CH2结构域中具有LALA突变(Bruhns等人,2009;Hezareh等人,2001年))和CH3结构域,或CL结构域。将得到的具有LALA突变(AA)的pTT5-FS28 VH和pTT5-FS28 VL载体瞬时共转染到HEK293-6E细胞中,并以完整的IgG1分子的形式产生克隆。使用相同的方法,克隆SS1以及抗蛋清溶菌酶抗体HelD1.3的VH和VL区,并以IgG1 LALA形式表达,得到G1-AA/SS1(SEQ ID No 140(重链)和141(轻链))和G1-AA/HelD1.3(SEQ ID No 138(重链)和139(轻链)),分别作为阳性和阴性对照。

[0522] 4.3 与重组MSLN的结合的筛选

[0523] 4.3.1 结合ELISA

[0524] 通过ELISA筛选了含有可溶性抗MSLN结合克隆的HEK293上清液或纯化的克隆与人MSLN-His Acro、hMSLN-His-Avi的结合,对于某些淘选,筛选了与cMSLN-His-Avi的结合。简而言之,将hMSLN-His Acro、hMSLN-His-Avi、cMSLN-His-Avi或无关的His标记抗原以25nM在maxisorp板上4℃包被过夜。第二天,将板用300μl含0.05％吐温20和2％Marvel牛奶(Marvel奶粉)的PBS封闭。将含有抗MSLN mAb的上清液或纯化的蛋白在室温下孵育1小时,并用与辣根过氧化物酶(HRP)偶联的小鼠抗人Fc-IgG抗体检测其结合。弃去显示与无关抗原结合或与人和食蟹猴抗原都不交叉反应的克隆。另外,没有继续研究与截短的MSLN抗原hMSLN-His Acro结合而不与全长MSLN抗原MSLN-His-Avi结合的克隆,这是由于预期全长抗原会更能代表MSLN表达细胞的细胞表面抗原构象。

[0525] 为了确保抗体具有与MSLN结合的特异性,还测试了抗MSLN结合克隆与糖基化和去糖基化MSLN的差异结合。间皮素是糖基磷脂酰肌醇(GPI)连接的糖蛋白,合成为69kDa的前体,并经蛋白水解加工成30kDa的NH2末端分泌形式(称为巨核细胞增强因子或MPF)和40kDa的膜结合间皮素(MSLN)。使用小鼠抗人Fc-IgG-HRP(Sigma,A0170)检测独特的抗间皮素mAb与MSLN的ELISA结合。与糖基化的MSLN抗原相比,与去糖基化的MSLN抗原的结合信号降低超

过2倍的克隆被从幼稚抗MSLN结合mAb的板中弃去。

[0526] 4.3.2 BIAcore筛选

[0527] 使用胺偶联试剂盒(GE医疗,BR10050),将人MSLN-His-Avi固定在CM5系列SBIAcore传感器芯片(GE医疗,BR100530)的流通池2上,使其具有大约200个响应单元(RU)。流通池1留空以进行减法。用HBS-EP+(GE医疗)将HEK293上清液或纯化的蛋白质调节至每个样品约50nM抗MSLN mAb。将样品以30μl/min的速度在流通池1和2上注入2.5分钟,然后在HBS-EP缓冲液中解离2.5分钟。通过以30μl/min的速率注入10mM甘氨酸pH 1.5(GE医疗,BR100354)30秒来实现再生。使用BIAevaluation3.2软件(GE医疗)分析减去的数据(流通池2-流通池1)。在该实验中,结合ELISA检测的86个克隆中,有39个克隆在50nM时显示出大于10RU的结合反应,因此被选择用于再表达、纯化和进一步筛选。

[0528] 4.3.3 基于MSLN结合区域的抗体分箱

[0529] 随后,基于ELISA和Biacore筛选数据,在分箱测定中测试克隆,其中在另一个mAb的存在下,通过生物膜干涉技术(BLI)在八位元组(Octet)(ForteBio)上检测单克隆抗体与人MSLN的结合。

[0530] 简而言之,将生物素化的hMSLN-His-Avi(5μg/ml)与链霉亲和素标记(ForteBIO,18-5020)结合5分钟。将G1-AA/SS1在1x动力学缓冲液(FortéBIO,18-1092)中稀释至200nM,并与hMSLN-His-Avi结合5分钟。接下来,评估包含200nM测试mAb和200nM G1-AA/SS1的混合物的5分钟的结合。将其与不存在结合的G1-AA/SS1的情况下测试mAb与hMSLN-His-Avi的结合进行比较,以确定在没有SS1的情况下(即在没有竞争结合的情况下)最大可能结合的限度。如果两种抗体竞争结合MSLN的相同区域,则测试抗体将无法结合。

[0531] 这些使用G1-AA/SS1进行的分箱实验表明,测试的大多数(23个中的19个)FS28结合剂在G1-AA/SS1存在的情况下无法结合MSLN,这可以归因于其结合G1-AA/SS1的类似区域。Fab形式的SS1抗体的MSLN结合位点已有报道(Ma等人,2012),并且被定义为也参与MUC16结合的包括氨基酸7-64的N端区域。鉴定出了另外的克隆,FS28-185和FS28-256,显示出与SS1结合的部分竞争或没有竞争。这些克隆分箱的彼此竞争表明,这些克隆代表了另外两个独立的单元,即能够与MSLN的另外两个不同区域结合。FS28-185被分配到一个箱(“箱2”),而FS28-256被分配到一个不同的箱(“箱3”)。这些结果表明,1.2节中的表位遮蔽选择是成功的,因为鉴定了与MSLN的多个区域结合的抗体。

[0532] 4.3.4 亲和力

[0533] 对于实施例4.3.3中描述的每个箱,使用与实施例4.3.2中描述的相同的方法测定结合动力学,除了将人或食蟹猴MSLN-His-Avi以50或100RU固定。在3倍稀释度下,在81nM至0.33nM的浓度范围内测试克隆。对结合剂进行排名,并从每个箱中选择最佳结合剂:箱1的FS28-024;箱2的FS28-185和箱3的FS28-256。所有这些克隆都与食蟹猴抗原交叉反应(数据未显示),但是在这些测试条件下没有计算亲和力。如表4所示,在50RU固定的MSLN抗原获得的亲和力低于在100RU固定的MSLN抗原获得的亲和力,表明在较高水平的MSLN下结合增加。

[0534] 表4:亲本MSLN mAb的动力学分析

[0535]

mAb（G1-AA形式）	固定化人MSLN-His-Avi的K_D（nM）	
	50 RU	100 RU
FS28-024	0.77	0.23
FS28-185	37.00	29.57
FS28-256	26.20	23.16

[0536] 4.4 MUC16-MSLN封闭测定

[0537] 在阻断试验中测试了FS28-024、FS28-185和FS28-256阻断MUC16与间皮素结合的能力。从文献中知晓,SS1可以阻断MUC16与MSLN的结合(Ma等人,2012)。包含与SS1相同的CDR的G1-AA/SS1,也有望阻断MUC16的结合,分别包含G1-AA/SS1和对照IgG1抗体(G1AA/HelD1.3)作为阳性和阴性对照。

[0538] 简而言之,将0.65μg/ml的1x PBS中的重组人MUC16(R&D Systems,5809-MU-050)4℃包被maxisorp板过夜。将板用1xPBS洗涤3次,并用300μl含2%吐温20和2%Marvel牛奶的PBS封闭。将一定浓度的抗MSLN mAb(0.23nM至500nM,3倍稀释)与生物素化的hMSLN-His-Avi抗原(终浓度2μg/ml)以100μl的体积预混合,在室温下放置1小时。除去封闭液后,将mAb/MSLN混合物添加到平板中,并在室温下孵育1小时。将板用PBST(1x PBS和0.05%Tween20)洗涤3次,并在室温下与链霉亲和素-HRP(赛默科技,21126,1:1000稀释于1xPBS中)孵育1小时。最后,将板用PBST洗涤3次并用PBS洗涤3次。加入100μl TMB,使与MUC16结合的MSLN显色15分钟,然后加入100μl 1M硫酸溶液。在450-630nm(Gen5软件,BioTek)读取吸光度。

[0539] 箱1克隆FS28-024显示出对MUC16-MSLN相互作用的剂量依赖性阻断,类似于G1-AA/SS1。与阴性对照G1-AA/HelD1.3类似,FS28-256没有显示出任何阻断活性。而FS28-185促进MUC16与MSLN的结合。这些结果与实施例4.3.3中的分箱数据一致,结合至MSLN的三个不同区域的克隆在配体封闭试验中显示出三种不同的表现。

[0540] 总之,结果表明选择了一组克隆,这些克隆与MSLN的3个不同区域结合(箱);与MSLN的一个区域结合的抗体会阻断MUC16与MSLN的结合,而与其他两个区域结合的抗体则不会。

[0541] 4.5 特异性

[0542] 根据抗体组所结合的MSLN的不同区域,测试了其与MSLN结合的特异性。通过比较与MSLN的结合以及与其他参与细胞粘附的分子(例如CEACAM-5、E-钙黏着蛋白、血栓调节蛋白和EpCAM)的结合,利用ELISA测试了FS28-024、FS28-185和FS28-256的特异性。

[0543] 使用实施例4.3.1所述的类似的方案,其中maxisorp板用1μg/ml的重组人MSLN-His-Avi、人CEACAM-5-His-Fc(Sino Biological,1077-H03H)、人E-钙黏着蛋白(R&D systems,8505-EC)、人血栓调节蛋白(派普泰克,100-58)或人EpCAM-hFc(内部生产)包被。使用抗人Fab-HRP(Sigma,A0293)检测0.02至1000nM的浓度范围内(3倍稀释)测试的抗MSLN mAb的结合。FS28-024、FS28-185和FS28-256与人MSLN-His-Avi结合(EC_{50}约为0.5nM,最大结合信号为3),但未观察到对任何测试至1000nM的细胞粘附分子的结合。如所预期的,阳性对照抗体与它们各自的靶标结合。因此,抗MSLN抗体显示出高水平的特异性。

[0544] 4.6 细胞结合

[0545] 分析所选的抗间皮素mAb(FS28-024、FS28-185和FS28-256)组与人肺癌细胞系NCI-H226上的内源性细胞表面MSLN的结合。

[0546] 简而言之,使用Accutase(Gibco,A11105-01)从T175细胞培养瓶中收获NCI-H226细胞(ATCC CRL-5826)。将细胞以1200rpm离心3分钟,然后以$2x10^6$细胞/ml的浓度悬浮在由DPBS(生命科技公司,14190169)和1%BSA(Sigma-Aldrich,A7906)组成的冰冷FACS缓冲液中,96孔V型底平板(Costar,3894)的每个孔接种50μl。将所有测试的mAb在FACS缓冲液中以0.01-200nM的浓度范围(4倍稀释)稀释至120μl。然后将NCI-H226细胞离心,弃去上清液,并将细胞重悬于100μl的各mAb稀释液中,并在4℃孵育45分钟。用150μl FACS缓冲液离心将细胞洗涤两次,重悬于100μl含有1:1000稀释的山羊抗人IgG(γ链特异性)F(ab')2片段-R-藻红蛋白抗体(Sigma,P8047)的FACS缓冲液中,并在4℃下孵育45分钟。用150μl FACS缓冲液洗涤细胞一次,然后用150μl DPBS洗涤,重悬于含有1:10.000的DAPI(Biotium,40043)的150μl DPBS中,并在BDCantoII或iQue(Intellicyt)上读取。使用FlowJo v10分析数据,以确定各个孔中活细胞的PE信号几何平均值。

[0547] mAb^2 FS28-024与NCI-H226细胞的细胞表面MSLN结合,阳性对照G1-AA/SS1也是如此。相比之下,FS28-185和FS28-256显示出与细胞表面MSLN的结合较弱。

[0548] 幼稚筛选程序的总结

[0549] 从幼稚噬菌体文库的初步筛选中鉴定出的156种单克隆抗体中,基于一组首先确认与全长去糖基化重组MSLN结合以及与食蟹猴MSLN结合的能力的筛选分析方法,选择了三个抗人MSLN mAb克隆(FS28-024、FS28-185和FS28-256)。其次,基于克隆结合的MSLN区域的多样性(箱(bins))和MUC16阻断活性将克隆分组,并从这些组中选择最高亲和力的结合剂。所得的mAb克隆FS28-024、FS28-185和FS28-256的组结合MSLN的三个不同区域,其中之一(箱1,FS28-024)在体外阻断MUC16与MSLN的结合。五种抗MSLN抗体的组显示出与MSLN的特异性结合,对重组MSLN和细胞表面MSLN的不同亲和力,选择其用于进一步表征和/或优化,如以下实施例5中所述。

[0550] 实施例5:幼稚抗MSLN单抗的亲和力成熟和序列优化

[0551] 5.1 使用NNK步行策略的克隆FS28-024的亲和力成熟

[0552] FS28-024以亚纳摩尔亲和力与人MSLN结合,但其对食蟹猴MSLN的亲和力低约5倍。为了改善与食蟹猴MSLN的结合,使用了对VH CDR3区域中五个残基的NNK步行策略(NNK walk strategy)。

[0553] FS28-024 VH和VL的序列已优化。在VH CDR3中的RATLF残基(Kabat编号95-99)上通过一次变化一个氨基酸残基,产生了简约的诱变文库,从而形成了总共五个独立的文库。用低冗余NNK密码子制成文库,以表示目标位置上的所有可能的氨基酸。根据用于创建文库的Quickchange Lightning定点诱变试剂盒(Agilent,200518)的指南设计正向和反向引物。每个突变体均在HEK293细胞中少量表达,并通过BIAcore筛选上清液,以保留或改善与人和食蟹猴MSLN-His-Avi的结合。在筛选的84个克隆中,很少保留结合,其中大多数是T98残基的替代物。重新表达并纯化了四个克隆,即FS28-024-051、FS28-024-052、FS28-024-053和FS28-024-060,并确定它们对人和食蟹猴MSLN的亲和力。只有一个克隆FS28-024-053显示了食蟹猴交叉反应性的改善,这是通过单个T98V突变(Kabat编号)实现的。继续研究了

所有四个克隆,因为它们可能提供供选择的序列和特征。

[0554] 5.2 FS28-185和FS28-256的亲和力成熟

[0555] 与FS28-024相比,克隆FS28-185和FS28-256对重组MSLN和细胞表面MSLN均具有较弱的亲和力,因此对其进行亲和力成熟。

[0556] 利用NNK引物,将5到6个氨基酸的重叠盒随机化,从而使得VH和VL CDR3区域以scFv形式平行亲和力成熟。FS28-185的随机区域为VH G95-M100F和VL S91-A95,FS28-256的随机区域为VH Y95-L100B和VL S91-I96(Kabat编号)。在文库生成之前,对CDR1和CDR3区域中的潜在蛋氨酸氧化和脱酰胺位点进行了简约诱变(FS28-256VL CDR3文库除外)。如幼稚淘选中所述,进行了两轮选择,第一轮使用20nM生物素化的人MSLN-His-Avi,第二轮使用20或2nM食蟹猴MSLN-His-Avi。然后测试可溶性scFv(单点浓度)与卵巢癌细胞系OVCAR-3(ATCC® HTB-161™)的结合。使用StemPro Accustase(Gibco,A11105-01)收获OVCAR-3细胞,以1200 rpm离心3分钟,然后以$2x10^6$细胞/ml的浓度悬浮在FACS缓冲液(含2%BSA的DPS)中。将100μlOVCAR-3细胞添加至96孔V型底平板。将板以1200 rpm离心3分钟,并弃去缓冲液。将150μl的scFv加入到细胞中,并在4℃下孵育1小时。包括亲本克隆FS28-185和256的ScFv作为对照。洗涤后,将细胞重悬于100μl Penta His Alexa-Fluor 647(Qiagen,109-546-098)中,并在洗涤后重悬于100μl含Sytox绿色核酸染色剂的DPBS中(Invitrogen S7020,1:10000稀释) 。在iQue(Intellicyt Corporation,IQue Plus)上运行样品,并记录APC的几何平均值。

[0557] 对于FS28-185和FS28-256,已鉴定出与OVCAR-3细胞结合力增强的亲和力成熟克隆。根据细胞结合(MFI大于850)和序列多样性,从FS28-256 VH CDR3中选择了10个克隆,从VL CDR3中选择了9个克隆。在该测定中测试的38个FS28-185亲和力成熟的克隆中,从VH CDR3选择中选择了14个,从VL CDR3选择中选择了一个。所选克隆以mAb^2双特异性抗体形式进一步表征。

[0558] 5.3 基于FS28-185和FS28-256的mAb^2的生成

[0559] 为了进一步表征抗MSLN结合剂,以mAb^2形式生产了FS28-024、FS28-185或256以及亲本克隆的亲和力成熟的VH或VL区。所得的mAb^2是IgG1抗体,包含FS28-024、FS28-185或FS28-256克隆的CDR或其衍生的亲和力成熟的变体,CH2结构域中包括LALA突变,并且CH3结构域中包括人CD137受体结合位点。产生的mAb^2分子的重链和轻链序列显示在以下SEQ ID NO中:

[0560] FS22-172-003-AA/FS28-024mAb^2:SEQ ID NO:94和85

[0561] FS22-172-003-AA/FS28-024-051mAb^2:SEQ ID NO:98和85

[0562] FS22-172-003-AA/FS28-024-052mAb^2:SEQ ID NO:102和85

[0563] FS22-172-003-AA/FS28-024-053mAb^2:SEQ ID NO:106和85

[0564] FS22-172-003-AA/FS28-024-060mAb^2:SEQ ID NO:108和85

[0565] FS22-172-003-AA/FS28-026mAb^2:270 SEQ ID NO:109和87

[0566] FS22-172-003-AA/FS28-091mAb^2:SEQ ID NO:110和88

[0567] FS22-172-003-AA/FS28-185mAb^2:SEQ ID NO:111和89

[0568] FS22-172-003-AA/FS28-256mAb^2:SEQ ID NO:114和116

[0569] FS22-172-003-AA/FS28-256-001mAb^2:SEQ ID NO:120和82

[0570] FS22-172-003-AA/FS28-256-005mAb^2:SEQ ID NO:120和83

[0571] FS22-172-003-AA/FS28-256-012mAb^2:SEQ ID NO:125和116

[0572] FS22-172-003-AA/FS28-256-014mAb^2:SEQ ID NO:129和116

[0573] FS22-172-003-AA/FS28-256-018mAb^2:SEQ ID NO:133和116

[0574] FS22-172-003-AA/FS28-256-021mAb^2:SEQ ID NO:125和82

[0575] FS22-172-003-AA/FS28-256-023mAb^2:SEQ ID NO:133和82

[0576] FS22-172-003-AA/FS28-256-024mAb^2:SEQ ID NO:125和83

[0577] FS22-172-003-AA/FS28-256-026mAb^2:SEQ ID NO:133和83

[0578] FS22-172-003-AA/FS28-256-027mAb^2:SEQ ID NO:125和84

[0579] FS22-172-003-AA/FS28-256-271mAb^2:3和84

[0580] FS22-172-003-AA/FS28-256-272mAb^2:158和84

[0581] FS22-172-003-AA/FS28-256-273mAb^2:163和84

[0582] 通过在HEK293-6E细胞中瞬时表达,生产这些mAb^2,并在需要时使用mAb Select SuRe蛋白A柱进行纯化。

[0583] 5.4 FS28-256亲和力成熟克隆的序列优化

[0584] 所有FS28-256谱系的克隆在VH CDR2(IMGT编号N55-X-S57,其中X是任何残基)中均含有潜在的N-连接的糖基化位点。通过将VH CDR2中的N55替换为丙氨酸、组氨酸、丝氨酸和苏氨酸,获得了克隆FS28-256-027的四个变体。这些克隆分别命名为FS28-256-271、FS28-256-272、FS28-256-273和FS28-256-274。克隆的表征是通过SPR与固定的和溶液中的MSLN结合。表5显示了SPR结果。FS28-256-274对固定的MSLN的亲和力比其他克隆弱得多,因此没有继续研究。FS28-256-272和FS28-256-273与可溶性MSLN的结合更强或类似于与固定MSLN的结合强度。因此,可溶性MSLN的存在可能会影响这两个克隆与细胞表面表达的MSLN的结合。相反,FS28-256-271与固定的MSLN具有最强的结合,而与可溶性MSLN的结合较弱,因此与溶液中的MSLN相比,它优先靶向固定的MSLN。

[0585] 表11:与固定的和溶液中的人间皮素结合

[0586]

克隆(CD137 mAb^{2}形式)	重链CDR2中的突变	对固定的人MSLN-His-Avi的亲和力K_D(nM)	对溶液中的人MSLN-His-Avi的亲和力K_D(nM)	对溶液中/固定的人MSLN-His-Avi的K_D的比例
FS28-256-271	N55A	5.9	18.2	3
FS28-256-272	N55H	10.7	7.6	0.7
FS28-256-273	N55S	6.0	7.4	1.2
FS28-256-274	N55T	19.8	55.9	2.8

[0587]

[0588] Fcab和mAb选择与筛选的总结

[0589] 当通过外部交联剂例如蛋白L交联时,先前实施例中鉴定的抗CD137 Fcab在NF-κB报告基因测定中显示具有激动活性(实施例2)。鉴定出的抗人CD137 Fcab的组中,选择与靶向MSLN的Fab配对的FS22-172-003,因为该克隆具有最有利的功能和生物物理特性。

[0590] 为了将这种CD137驱动的激动活性定位于肿瘤微环境,决定将mAb^2形式的Fcab与特异性靶向肿瘤相关抗原间皮素(MSLN)的Fab配对。这可能是有益的,因为预计肿瘤细胞上MSLN的表达会导致mAb^2的交联,从而使Fcab与CD137结合时能够诱导激动活性。

[0591] 如前面的实施例中所鉴定的,选择了一组MSLN结合Fab,其与MSLN的不同区域结合,并且优先结合固定的MSLN而非可溶性间皮素。

[0592] 实施例6:靶向CD137和间皮素(MSLN)的mAb^2的生产

[0593] 制备了由包含抗CD137 Fcab FS22-172-003的IgG1分子和一组抗MSLN Fab(列在表6中)组成的CD137/MSLN mAb^2,使其以mAb^2形式配对并表征。通过用包含AB、CD和EF环的Fcab CH3结构域的部分区域取代MSLN结合抗体的CH3结构域的相应区域来制备这些mAb^2。这些CD137/MSLN mAb^2在CH2结构域(AA)中包含LALA突变。mAb^2的同种型是人IgG1,它能够针对与其结合的细胞诱导ADCC。由于CD137/MSLN mAb^2将结合表达CD137的免疫细胞,因此决定通过包含LALA突变来降低mAb^2诱导针对免疫细胞的ADCC的可能性。此外,已知效应细胞上的Fcγ受体可在体内诱导抗体交联,尽管这种交联效率低下并且可能在治疗的目标部位之外发生。由于临床中的CD137抗体与剂量限制性毒性有关,因此决定包括LALA突变,以便CD137/MSLN mAb^2仅通过与MSLN结合来交联并发挥激动作用。所有mAb^2和对照抗体均通过在HEK293-6E细胞中瞬时表达而产生,并使用mAb Select Sure蛋白A柱进行纯化。然后通过SEC-HPLC评估mAb^2的纯度,确保分子的单体百分比超过98%。

[0594] 表6:从结合特征和功能方面研究的mAb^2分子列表。

[0595]

mAb^2
FS22-172-003-AA/FS28-024

[0596]

FS22-172-003-AA/FS28-024-051
FS22-172-003-AA/FS28-024-052
FS22-172-003-AA/FS28-024-053
FS22-172-003-AA/FS28-024-060
FS22-172-003-AA/FS28-185
FS22-172-003-AA/FS28-185-002
FS22-172-003-AA/FS28-185-003
FS22-172-003-AA/FS28-256
FS22-172-003-AA/FS28-256-012
FS22-172-003-AA/FS28-256-021
FS22-172-003-AA/FS28-256-023
FS22-172-003-AA/FS28-256-024
FS22-172-003-AA/FS28-256-026
FS22-172-003-AA/FS28-256-027
FS22-172-003-AA/FS28-256-271
FS22-172-003-AA/FS28-256-272
FS22-172-003-AA/FS28-256-273

[0597] 实施例7:CD137/MSLN mAb^2的表征

[0598] 使用BIAcore仪器通过表面等离子体共振测试CD137/MSLN mAb^2与CD137和MSLN的结合强度,并通过流式细胞术在内源表达MSLN的相关细胞系上检测与细胞表面表达的MSLN的结合。由于在MSLN阳性癌症患者的血清中发现了可溶性形式的MSLN,其是由膜结合MSLN的可变剪接或肿瘤坏死因子转换酶(TACE)生成的,因此推测这可能是治疗性抗体的诱饵(Lee等人,2018年)。我们研究了mAb^2的结合特性和亲和力,特别是对可溶性和固定化MSLN的结合亲和力的差异。通过BIAcore结合实验中设置的两种方法进行检测:首先,为了再现与存在于细胞表面的抗原结合的mAb^2的动力学特性,将重组抗原以中等密度固定在SPR芯片上,然后注射不同浓度的mAb^2(参见实施例7.1)。其次,为了模拟由循环可溶性MSLN引起的对结合细胞表面结合MSLN的mAb^2的潜在下沉效应,将mAb^2捕获在芯片上,然后重组抗原以不同浓度流过(参见实施例7.2)。此外,以MSLN阳性患者血清中通常发现的典型水平(Onda等人,2006,10.1158/1078-0432.CCR-05-1477),加入可溶性重组MSLN,其效果也在细胞表面表达MSLN的结合研究和CD8+T细胞检测中也进行了彻底研究。

[0599] 7.1 在高亲和力条件下CD137/MSLN mAb^2与人MSLN的结合-抗原捕获方法

[0600] 测试了所有mAb^2与固定在BIAcore芯片上的MSLN的结合,以测定在高亲和力条件

下对人MSLN的结合亲和力,在这种情况下,高浓度的固定化抗原可以使抗体紧密结合。根据制造商的说明,用hCMLN-His-Avi以大约100RU包被CM5芯片(GE医疗BR-1005-30)。以从300nM开始的三倍稀释的一系列浓度范围,以70μl/min的流速注入表6中所述的CD137/MSLN mAb^2组以及对照抗体G1-AA/HelD1.3和G1-AA/SS1(Hassan等人,2002)。缔合时间为5分钟,解离时间为10分钟。运行缓冲液为HBS-EP(GE医疗BR100188)。以30μl/min的流速注入甘氨酸-HCl(pH1.5),持续30秒,再生流通池。通过对故意留作空白(无抗原包被)的流动池的双重参考来分析数据。通过1:1的Langmuir模型拟合结合动力学,以产生结合的缔合(k_a)和解离(k_d)速率。平衡结合常数(K_D)通过将解离速率除以每个样品的缔合速率来计算。使用BiaEvaluation软件3.2版进行数据分析。结果显示在表7中。

[0601] 包含FS28-185和FS28-256亲本MSLN Fab臂的FS22-172-003-AA/FS28-185和FS22-172-003-AA/FS28-256 mAb^2显示出36至50nM之间的结合亲和力。另外,所有mAb^2,包括FS28-256的亲和力成熟后代,其MSLN结合亲和力(K_D)均低于10nM。实际上,对于包含来自谱系FS28-024的MSLN Fab臂的mAb^2,确定了亚纳摩尔的K_D。

[0602] 对于mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256-271,利用稳态动力学分析通过SPR测定食蟹猴交叉反应性。按照制造商的说明,将hMSLN-His-Avi或cMSLN-His-Avi以大约50RU包被CM5芯片(GE医疗BR-1005-30)。以从243nM开始的三倍稀释的一系列浓度范围,以10μl/min的流速注入mAb^2。缔合时间为稳定状态下的1000秒,解离时间为30秒。运行缓冲液为HBS-EP(GE医疗BR100188)。以30μl/min的流速注入甘氨酸-HCl(pH1.5),持续30秒,再生流通池。通过对故意留作空白(无抗原包被)的流动池的双重参考来分析数据。使用BiaEvaluation软件3.2版,使用稳态亲和力模型分析动力学数据。与cMSLN-Avi-His的结合是与hMSLN-Avi-His结合的3倍之内。

[0603] 7.2 CD137/MSLN mAb^2与可溶性人MSLN的结合-抗体捕获方法

[0604] 还通过SPR测试了表7中所述的CD137/MSLNmAb^2以及对照抗体G1-AA/HelD1.3和G1-AA/SS1与人MSLN和食蟹猴MSLN的结合,其中抗体被捕获以评估其与溶液中的MSLN的结合(溶液中的K_D)。使用蛋白G(GE医疗29179315)以约100RU捕获mAb或mAb^2样品,然后以从1000nM开始的三倍稀释的一系列浓度范围注入,以70μl/min的流速注入hMSLN-His-Avi或cMSLN-His-Avi。缔合时间为5分钟,解离时间为5分钟。运行缓冲液为HBS-EP(GE医疗BR100188)。以30μl/min的流速注入甘氨酸-HCl(pH2.1),持续30秒,再生流通池。如实施例7.1中所述分析数据。结果如表7所示。从抗体捕获方法来看,大多数mAb^2的结合亲和力显著降低,从而支持了为生成与固定的MSLN和可溶性MSLN具有不同结合力的紧密抗MSLN抗体而实施的筛选策略。与可溶性MSLN结合的K_D值,在对于最佳mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-024-060的4.27nM,和对于具有最低亲和力的mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256的1.2μM之间。

[0605] 除mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-024-060的食蟹猴交叉反应性比人MSLN低54倍(没有进一步研究)之外,所有测试的mAb^2的食蟹猴交叉反应性均在与人MSLN亲和力的10倍之内。

[0606] 表7:通过SPR检测人CD137/MSLN mAb^2与溶液中的MSLN和固定的MSLN的结合

[0607]

mAb²	与固定的人MSLN的K_D（nM）	与溶液中人MSLN的K_D（nM）	与溶液中食蟹猴MSLN的K_D（nM）	溶液中/固定的人MSLN的K_D比值
FS22-172-003-AA/FS28-024	0.39	46.53	169.7	119
FS22-172-003-AA/FS28-024-051	0.40	42.35	153.4	105
FS22-172-003-AA/FS28-024-052	0.39	33.12	239.1	85
FS22-172-003-AA/FS28-024-053	0.42	46.42	165.6	111
FS22-172-003-AA/FS28-024-060	0.13	4.27	230.4	33
FS22-172-003-AA/FS28-185	50.52	247.90	294.3	5
FS22-172-003-AA/FS28-256	36.01	1212.00	848.3	34
FS22-172-003-AA/FS28-256-012	3.12	809.10	711.7	259
FS22-172-003-AA/FS28-256-021	2.30	19.55	14.17	9
FS22-172-003-AA/FS28-256-023	3.09	56.16	44.23	18
FS22-172-003-AA/FS28-256-024	4.74	86.56	57.24	18
FS22-172-003-AA/FS28-256-026	3.19	57.86	33.13	18
FS22-172-003-AA/FS28-256-027	0.78	5.84	1.057	7
FS22-172-003-AA/FS28-256-271	5.9	18.2	N/A	3
FS22-172-003-AA/FS28-256-272	10.7	7.6	N/A	0.7
FS22-172-003-AA/FS28-256-273	6.0	7.4	N/A	1.2

[0608] N/A-未测试

[0609] 所有mAb^2的MSLN结合Fab臂的亲和力(以K_D测量)已通过抗原捕获(固定化MSLN)和抗体捕获(溶液中的MSLN)方法确认。每种抗体的溶液中的与固定的K_D的比值是不同的。从这些K_D值计算出比率,该比率就其结合是否因可溶性MSLN的存在而改变,表征每个mAb^2的性能(表7)。不希望受理论的束缚,我们假设必须克服一个结合亲和力的阈值,mAb^2才能有效交联,但固定化与溶液中MSLN的结合亲和力的差异也在该功能如何受脱落MSLN驱动的下沉效应影响方面起着重要的作用。

[0610] 7.3 与CD137的Biacore结合:以mAb^2形式保留的结合亲和力

[0611] 除了对MSLN的结合强度外,还测试了CD137 Fcab对人CD137的K_D,以证明与新Fab配对时,Fcab的结合特性得以保留。根据制造商的条件,使用人Fab捕获试剂盒(GE医疗28958325),在Biacore CM5芯片上包被抗人Fab,表面密度约为9000RU。捕获FS22-172-003-AA/FS28-024-052和FS22-172-003-AA/FS28-256-271的样品至约100RU,然后将人CD137抗原(hCD137-mFc-Avi)以从81nM开始的三倍稀释的一系列浓度范围,以70μl/min的流速流动。缔合时间为5分钟,解离时间为5分钟。运行缓冲液为HBS-EP。以30μl/min的流速重复两次注入10mM甘氨酸-HCl(pH 2.1)持续30秒钟,来再生流通池。如先前实施例中所述进行数据分析(参见例如实施例7.1)。表8中的结果表明,在含有相同Fcab但不同Fab的mAb^2之间,对CD137具有一致的亲和力。选择抗CD137 Fcab,以使其通过亲合结合相互作用优先于单体CD137结合二聚或多聚CD137。相对以较低水平表达CD137的其他细胞,假设该亲和力作用模式有助于优先靶向具有上调的CD137表达的细胞,例如活化的T细胞。这可能有利于最小化可能导致不良作用(例如毒性)的非肿瘤T细胞活化。此外,Fcab被设计为仅在交联时才具有活性,因此它们不能仅通过与CD137结合而诱导激动作用。在这些CD137/MSLN mAb^2的背景下,认为分子的两种特异性的动力学作用方式可能导致mAb^2优先结合在肿瘤细胞上高水平表达的上调MSLN,然后与CD137表达上调的活化的T细胞结合。由于分子的Fcab结构域的结

合动力学,如果mAb^2分子首先结合T细胞上的CD137,则缺少MSLN介导的交联可确保不会触发T细胞激动。

[0612] 表8:通过SPR检测mAb^2与二聚CD137抗原的结合

[0613]

mAb^2	与hCD137-mFc-Avi的亲和力K_D(nM)
FS22-172-003-AA/FS28-024-052	1.51
FS22-172-003-AA/FS28-256-271	1.26

[0614] 7.4 与细胞表面表达的MSLN结合并受到可溶性MSLN的干扰

[0615] 为了确认与细胞表面MSLN的结合,分析了表9中列出的mAb^2与人肺癌细胞系NCI-H226上的内源性细胞表面MSLN的结合。此外,由于MSLN可以以脱落的可溶性形式存在于血液中,因此存在这种循环MSLN可能影响我们的mAb^2的暴露并最终影响其效力的风险。为了证实可溶性MSLN的存在影响最小,在20nM可溶性MSLN的存在下对NCI-H226细胞进行了额外的结合实验,其中20nM是对界定恶性间皮瘤和MSLN阳性肺癌患者有诊断价值的可溶性MSLN水平的10-20倍(Cui等人,2014)。简而言之,使用Accutase(Gibco,A11105-01)从T175细胞培养瓶中收获NCI-H226细胞(ATCC CRL-5826)。补充可溶性MSLN时,抗体制备方案略有改变:将抗体在FACS缓冲液中稀释,使96孔V型底平板中的最终浓度达到2倍,然后将来自每个孔的60μl加入单独的FACS缓冲液或含有60μl 40nM重组hMSLN-His的FACS缓冲液(R&D系统,3265-MS-050)(hMSLN终浓度为20nM),并在室温下预孵育1小时,然后将100μl加入细胞。

[0616] 在两种情况下,将细胞以1200rpm离心3分钟,然后以$2x10^6$细胞/ml的浓度悬浮在由DPBS(生命科技公司,14190169)和1%BSA(Sigma-Aldrich,A7906)组成的冰冷FACS缓冲液中,96孔V型底平板(Costar,3894)的每个孔接种50μl。将所有测试的抗体在FACS缓冲液中以0.01-200nM的浓度范围(4倍稀释)稀释至120μl。然后将NCI-H226细胞离心,弃去上清液,并将细胞重悬于100μl的各mAb稀释液中,并在4℃孵育45分钟。用150μl FACS缓冲液离心将细胞洗涤两次,重悬于100μl含有1:1000稀释的山羊抗人IgG(γ链特异性)F(ab')2片段-R-藻红蛋白抗体(Sigma,P8047)的FACS缓冲液中,并在4℃下孵育45分钟。用150μl FACS缓冲液洗涤细胞一次,然后用150μl DPBS洗涤,重悬于含有1:10.000的DAPI(Biotium,40043)的150μl DPBS中,并在BDCantoII或iQue(Intellicyt)上读取。使用FlowJo v10分析数据,以确定各个孔中活细胞的PE信号几何平均值。

[0617] 根据表9中的细胞结合结果,对于EC_{50}值在0.3至47nM范围的所有mAb^2,确认其与细胞表面内源表达的MSLN细胞系NCI-H226结合。对于大多数克隆而言,可溶性重组MSLN的存在对细胞结合亲和力的影响通常较低,EC50的增加极小(不到3倍)。

[0618] 在存在和不存在可溶性MSLN的情况下,FS22-172-003-AA/FS28-256的EC_{50}高于大多数其他测试克隆,表明亲本FS28-256抗体的结合力较弱。然而,该亲本抗体的亲和力成熟的变体表现出更强的结合。尤其是,包含FS28-256衍生克隆(例如FS28-256-001、FS28-256-005、FS28-256-012、FS28-256-014、FS28-256-018、FS28-FS256-023、FS28-256-024和FS28-256-026)的mAb^2的细胞结合亲和力比亲本更好,并且不受可溶性MSLN的影响。这表明即使存在过量的可溶性MSLN,大多数mAb^2仍优先与MSLN的膜结合形式结合。当在可溶性MSLN存在下与细胞结合时,含有FS28-024-060和FS28-256-027的mAb^2受影响最大,表明对溶液中MSLN的亲和力更高的结合剂更可能受到脱落的MSLN的影响。包含亲本FS28-185克隆的mAb^2(即FS22-172-003-AA/FS28-185)也具有较高的EC_{50}值,因此在存在和不存在可溶性重组

MSLN的情况下,结合强度都较弱。还测试了亲本克隆的亲和力成熟变体。对于mAb²中的这些亲和力成熟的克隆,在不存在可溶性MSLN的情况下,观察到结合的改善。

[0619] 表9:CD137/MSLN mAb²与NCI-H226细胞结合

[0620]

mAb²	NCI-H226		NCI-H226 +20 nM 可溶性MSLN	
	EC_{50} (nM)	$E_{最大}$ (MFI)	EC_{50} (nM)	$E_{最大}$ (MFI)
FS22-172-003-AA/FS28-024	0.3886	772808	3.049	791715
FS22-172-003-AA/FS28-024-051	0.4774	767620	3.061	797595
FS22-172-003-AA/FS28-024-052	0.8844	752345	3.639	799055
FS22-172-003-AA/FS28-024-053	0.5789	783415	2.77	787914
FS22-172-003-AA/FS28-024-060	0.6945	840057	4.691	930443
FS22-172-003-AA/FS28-185	22.95	4926	28.43	4926
FS22-172-003-AA/FS28-256	47.07	174359	52.87	200240
FS22-172-003-AA/FS28-256-001	N/A	N/A	N/A	N/A
FS22-172-003-AA/FS28-256-005	0.7293	440704	0.8561	423827
FS22-172-003-AA/FS28-256-012	5.696	515615	6.364	485690
FS22-172-003-AA/FS28-256-014	0.727	476372	1.095	514410
FS22-172-003-AA/FS28-256-018	3.601	347878	4.09	357365
FS22-172-003-AA/FS28-256-021	4.02	689367	9.489	773900
FS22-172-003-AA/FS28-256-023	1.286	618097	2.134	624592
FS22-172-003-AA/FS28-256-024	3.405	647114	5.236	674662
FS22-172-003-AA/FS28-256-026	1.47	634311	2.683	687574
FS22-172-003-AA/FS28-256-027	0.613	800727	2.305	685895

[0621] ND-已测试,无活性,因此未确定EC50 Emax N/A-未测试

[0622] 7.5mAb²结合具有一系列内源性间皮素表达水平的细胞系

[0623] 为了证明抗MSLN Fab克隆FS28-256-271与表达一系列MSLN细胞密度的细胞结合的能力,在类似于实施例7.3中所述的细胞结合流式细胞术中测试了mAb²,其中利用了以下人类癌细胞:NCI-H226[H226](ATCC®CRL-5826),OVCAR-3[OVCAR3](ATCC®HTB-161),和AsPC-1[AsPC-1](ATCC®CRL-1682™)。在实施例2中描述的MSLN阴性细胞系HEK.FRT也用作阴性对照。按照制造商推荐的方案(Quantum™ SimplyCellular®#816Bangs Labs),使用抗体结合能力(ABC),确定每种细胞系中MSLN的相对表达。按MSLN表达水平的顺序对细胞系进行排序,其中H226具有测试细胞系中最高MSLN(ABC 315,478),OVCAR3具有中等水平(ABC 103,444),AsPC-1具有低水平(ABC 20,999)。

[0624] 细胞结合测定的结果示于表10。就表达水平而言,FS28-256-271与H226的结合强度更高,而H226在测试的细胞系中具有最高的MSLN表达。mAb²与OVCAR-3和AsPC-1细胞具有相当的结合力。如预期的那样,FS28-256-271选择性结合表达MSLN的细胞,但不结合阴性

HEK.FRT细胞系。因此,CD137/MSLN mAb^{2}具有在一系列膜MSLN表达水平的细胞上发挥作用的潜力。

[0625] 表10:CD137/MSLN mAb^{2}在一系列MSLN表达密度的细胞上的细胞结合强度

[0626]

细胞系	结合EC50(nM)
NCI-H226	0.3041
OVCAR-3	0.3058
AsPC-1	0.2934
HEK.FRT	ND

[0627] ND-已测试,未检测到结合,因此未确定EC_{50}

[0628] 实施例8:CD137/MSLN mAb^{2}的功能活性

[0629] 为了证明具有内源性MSLN水平的细胞系可以使CD137/MSLNmAb^{2}交联,从而导致CD137激动和随后的T细胞活化,开发了一种细胞毒性CD8+T细胞测定法,其中将IL-2或TNFγ细胞因子的释放用作测定终点。实施例7中所述的NCI-H226、OVCAR-3、AsPC-1和HEK.FRT用于在该T细胞测定中测试CD137/MSLN mAb^2。

[0630] 为了分离T细胞,从血小板捐赠的副产物白细胞耗竭锥中分离出外周血单核细胞(PBMC)。简而言之,用PBS冲洗白细胞锥内容物并覆盖在Ficoll(Sigma-Aldrich,1440-02)梯度上。通过离心分离PBMC,并回收未穿过Ficoll梯度的细胞。用PBS进一步洗涤PBMC,并根据制造商的说明通过添加10ml 1X红细胞裂解缓冲液(eBioscience,00-4300-54)裂解剩余的红细胞。根据制造商的说明,使用CD8+T细胞分离试剂盒II(Miltenyi Biotec Ltd,130-096-495)从洗脱液中存在的PBMC中分离CD8+T细胞。

[0631] 与抗CD3抗体一起孵育用作驱动T细胞初始激活的第一信号。将96孔平底组织培养板在PBS中于4℃涂8μg/ml抗CD3抗体(克隆UCHT1,R&D Systems,MAB100-SP)过夜。然后将板用200μlPBS洗涤3次。

[0632] 8.1 使用NCI-H226进行MSLN交联的CD8+T细胞测定

[0633] 然后如上所述从PBMC中分离出细胞毒性CD8+T细胞。将NCI-H226细胞以每孔2×10^4个细胞的量铺板在100μlT细胞培养基(RPMI培养基(Life Technologies,61870-044)中的抗CD3抗体包被的(8μg/ml)96孔平底板上。T细胞培养基含有10%FBS(Life Technologies),1X青霉素链霉素(Life Technologies,15140122),1mM丙酮酸钠(Gibco,11360-070),10mM Hepes(Sigma-Aldrich,H0887),2mM L-谷氨酰胺(Sigma-Aldrich,G7513)和50μM 2-巯基乙醇(Gibco,M6250)。孵育4小时后,一旦细胞粘附,将所有T细胞培养基移出,并用含有浓度为4.0×10^5细胞/ml的T细胞的50μl T细胞培养基替换,得到2.0x 10^4细胞/孔。将mAb^{2}在T细胞培养基中以2x终浓度从60nM开始稀释,并进行1:3或1:7连续稀释。将50μl的mAb^{2}滴定液添加到细胞中,测定总体积为200μl,抗体浓度为1X。表11中提供了在该测定中测试的分子的详细信息,在每个测定中将G1-AA/20H4.9用作阳性对照(数据未显示)。

[0634] 该测定在37℃,5%CO_2下温育72小时。收集上清液,并按照制造商的说明使用Meso Scale Discovery(K151QQD-4)的V-PLEX IL-2试剂盒进行测定。将人IL-2(hIL-2)的浓度与抗体的对数浓度作图,并使用GraphPad Prism中的对数(激动剂)对响应方程拟合所得曲线。

[0635] 表11显示了在T细胞活化试验中重复进行不同的试验所观察到的EC50值和最大的IL-2释放应答。由于进行的测定数量众多,因此使用了多个供体的T细胞。在每种情况下,每种测定均使用阳性和阴性对照,以确保各个测定和供体之间的数据集一致。阳性对照抗人CD137抗体20H4.9显示hIL-2释放增加,EC50为0.5nM。在类似于上文所述的CD8+T细胞测定中,证实了缺乏脱靶的CD137介导的T细胞激动作用,但是使用HEK-FRT,其未转导表达MSLN细胞而不是表达MSLN阳性NCI-H226。由于在临床上某些其他CD137分子中观察到了剂量限制性毒性的情况,因此特别需要避免CD137抗体的脱靶激活,因此该因素可用于确定选择哪种mAb^2组合。以下mAb^2显示出IL-2释放的增加,每个都具有次纳摩尔的EC50:FS22-172-003-AA/FS28-024-051、FS22-172-003-AA/FS28-024-052、FS22-172-003-AA/FS28-024-053、FS22-172-003-AA/FS28-024-060、FS22-172-003-AA/FS28-256-021、FS22-172-003-AA/FS28-256-023、FS22-172-003-AA/FS28-256-026、FS22-172-003-AA/FS28-256-027。图1显示了用于T细胞活化测定的IL-2释放的代表性图。这些结果表明,包含来自FS28-185谱系的Fabs的mAb^2(图1B)在该特定测定中未显示功能活性。出人意料的是,与FS28-185谱系中的Fab配对的所有mAb^2都显示出非常有限和降低的水平,或完全没有IL-2的释放。这表明,虽然该谱系中的Fabs能够结合MSLN,但结合到MSLN的这一特定区域似乎不能使CD137/MSLNmAb^2交联,从而导致该测定中MSLN交联的效力增加。来自谱系FS28-024(图1A)和FS28-256-021、FS28-256-023、FS28-256-023、FS28-256-026和FS28-256-027(来自谱系FS28-256)(图1C)显示了hIL-2的释放随次纳摩尔浓度EC50的增加。

[0636] 表11:与NCI-H226肺腺癌细胞共培养的CD8+T细胞测定中CD137/MSLN mAb^2的功能筛选。

[0637]

	NCI-H226 供体A		NCI-H226 供体B	
mAb² FS22-172-003-AA/	EC_{50} (nM)	$E_{最大}$ (IL-2 pg/ml)	EC_{50} (nM)	$E_{最大}$ (IL-2 pg/ml)
FS28-024	0.02	1122	0.03	1381
FS28-024-051	0.08	1129	0.04	1800
FS28-024-052	0.04	1067	0.05	1689
FS28-024-053	0.07	1007	0.04	1441
FS28-024-060	0.04	1401	0.06	1942
FS28-185	ND	ND	ND	ND
FS28-185-002	ND	ND	ND	ND
FS28-185-003	ND	ND	ND	ND
FS28-256	34.01	1260	22.21	8586
FS28-256-005	1.63	1099	N/A	N/A
FS28-256-012	1.56	1550	1.67	1100
FS28-256-014	3.58	1358	N/A	N/A
FS28-256-018	3.22	1256	3.71	903
FS28-256-021	0.06	1784	0.04	1005
FS28-256-023	0.64	1964	0.23	975
FS28-256-024	1.29	2121	0.61	1086
FS28-256-026	0.67	2055	0.23	932.5
FS28-256-027	0.05	2112	N/A	N/A

[0638] ND-已测试,无活性,因此未确定EC50 Emax

[0639] N/A-未测试

[0640] 在可溶性MSLN存在下使用NCI-H226进行CD8+T细胞测定

[0641] 在存在20mM浓度的hMSLN-His的情况下重复上述CD8+T细胞功能测定,这是可溶性MSLN水平的10-20倍,被发现将恶性间皮瘤和肺癌患者定义为MSLN阳性具有诊断价值(Cui等人,2014)。

[0642] 图2显示了在存在或不存在可溶性MSLN的情况下,mAb^2亚群的活性。不出所料,可溶性MSLN不会改变与优先结合固定化而不是可溶性MSLN的Fab配对的mAb^2的效价。具体来说,包含MSLN Fab FS28-024-051、FS28-024-052、FS28-024-053、FS28-256-021和FS28-256-023的mAb^2不受高达20nM可溶性MSLN存在的影响,这与实施例7.1和7.2中描述的亲和力和细胞结合数据一致。

[0643] 有趣的是,mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256-027在与20nM可溶性MSLN孵育时表现出最大的效能损失,导致EC_{50}发生明显变化。这与实施例7.1和7.2中的亲和力结果一致,其中FS28-256-027对固定化的MSLN和可溶性MSLN均表现出高亲和力,从而支持了对可溶性

MSLN的高亲和力不理想的理论。结果与先前描述的假设一致,在该假设中,优先与膜MSLN结合的克隆受可溶性MSLN的干扰较小。在这种情况下,克隆FS28-256-027对固定化和溶液中的MSLN均显示出高亲和力结合,而mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256-027的功能数据表明,用20nM sMSLN处理后,EC50发生了显著变化。在高达20nM的存在下,包含MSLN Fab FS28-024-051、FS28-024-052、FS28-024-053、FS28-256-021和FS28-256-023的剩余的mAb^2不受影响。这与上述亲和力和细胞结合数据一致。

[0644] 8.2 使用OVCAR-3进行交联的CD8+T细胞测定

[0645] 间皮素阳性癌症的表达水平范围很广,因此,需要评估一些mAb^2的功能,其是实施例8.1中使用其细胞表面具有较低MSLN密度的细胞被鉴定为具有次纳摩尔效价。为了实现这一点,如以上实施例8.1中所述进行T细胞活化测定,但是这次使用OVCAR-3细胞系(ATCC® HTB-161)。这些是MSLN阳性卵巢癌细胞,其内源性表达的MSLN水平低于NCI-H226细胞。遵循与实施例8.1中描述的相同方案,但有以下更改:由于细胞大小和形态的差异,将OVCAR-3细胞以每孔1×10^4个细胞的量平板接种在100μl T细胞培养基中涂有抗CD3抗体(8μg/ml)的96孔平底板上。孵育4小时后,一旦细胞粘附,将所有T细胞培养基移出,并用50μl含有8.0×105细胞/ml浓度T细胞的T细胞培养基替换,得到4.0×104细胞/孔。结果证实了与OVCAR-3细胞交联时,所有测试过的mAb^2具有驱动IL-2释放的能力(见图3)。这些数据表明,这些mAb^2有潜力在不同肿瘤细胞系中的各种MSLN密度范围内发挥作用。在该试验中还测试了HelD1.3模拟mAb^2形式的Fcab FS22-172-003(FS22-172-003/HelD1.3),因为它不结合MSLN,并且缺乏IL-2释放表明抗-人CD137 Fcab仅在通过Fab臂交联时才起作用(在这种情况下为MSLN)。

[0646] 8.3 序列优化的FS28-256亲和力成熟克隆的功能筛选

[0647] 实施例8.2中所述的来自FS28-256谱系的所有含抗MSLN Fab的mAb^2均在VH CDR2中包含潜在的N-连接的糖基化位点,其如实施例5.4中所述被去除。产生了具有以下取代基的三个mAb^2变体:FS22-172-003-AA/FS28-256-271,FS22-172-003-AA/FS28-256-272和FS22-172-003-AA/FS28-256-273,分别根据IMGT命名法包含N55A,N55H或H55S的氨基酸取代。为了证明这些序列优化的mAb^2的效力,如实施例8.1中所述,与MSLN+NCI-H226细胞共培养进行CD8+T细胞活化测定。在可溶性MSLN的存在下也对mAb^2进行了测试。

[0648] 表12:在存在和不存在可溶性MSLN的情况下,使用NCI-H226细胞对优化的FS28-256克隆进行功能筛选。

[0649]

mAb^2	EC50 (nM)		
	无 sMSLN	+ 2 nM sMSLN	+ 20 nM sMSLN
FS22-172-003-AA/FS28-256-271	0.1166	0.1390	0.3530
FS22-172-003-AA/FS28-256-272	0.1216	0.1299	0.6840
FS22-172-003-AA/FS28-256-273	0.0791	0.0616	0.3663

[0650] 图4和表12显示了这些mAb^2的效力以及可溶性MSLN对分子总体效力的影响。mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256-271在三种测试的mAb^2中显示出最小的效价下降。与实施例

8.1和7.2中描述的数据一致,与溶液中的MSLN相比,以更高的亲和力与固定化MSLN结合的MSLN Fab受到可溶性MSLN存在的影响较小:mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256-271与不存在可溶性MSLN相比,存在可溶性MSLN时EC50的变化最小,观察到EC50降低了3倍。与实施例7.1中报道的亲和力测量结果一致,与溶液中的MSLN相比,该mAb^2对固定化的MSLN表现出更强的亲和力。同样与实施例7.1一致的是,mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256-272和FS22-172-003-AA/FS28-256-273与溶液中的MSLN结合,具有更强的亲和力,与不存在可溶性MSLN的情况相比,在该试验中存在可溶性MSLN的情况下,这对这些克隆的EC50产生了重大影响,如图4所示。因此,选择mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256-271进行进一步表征。

[0651] 8.4 跨表达多种MSLN水平的内源性细胞系和多个PBMC供体的表达依赖性CD137/MSLNmAb^2效力

[0652] 如实施例8.1和8.2中所述,癌症患者表达异质水平的MSLN。因此,需要确定FS22-172-003-AA/FS28-256-271mAb^2在表达不同水平的MSLN的细胞范围内的效力。如实施例8.1和8.2中所述进行CD8+T细胞测定。除了在72小时后进行IL-2测量外,还在96小时后按照制造商的说明使用V-PLEX人IFNγMSD试剂盒(Meso Scale Discovery,K151QOD-4)测量了IFNγ的产生。

[0653] 表13:不同肿瘤细胞系中MSLN依赖的mAb^2活性。

[0654]

	IL-2 产生 (nM)			
	NCI-H226	OVCAR-3	AsPC-1	HEK.FRT
供体C	0.1111	N/A	0.7784	ND
供体D	0.1122	N/A	0.8409	N/A
供体E	0.0722	0.1453	N/A	ND
供体F	0.0723	0.0693	N/A	ND
	IFNγ 产生 (nM)			
	NCI-H226	OVCAR-3	AsPC-1	HEK.FRT
供体G	0.0332	N/A	0.1475	ND
供体H	0.0732	0.0840	0.1636	N/A
供体J	N/A	N/A	0.3443	N/A

[0655] ND-已测试,未检测到活性,因此未确定EC50

[0656] N/A-未测试

[0657] 在表13中报告的所有测定中,当被表达不同水平的MSLN的细胞交联时,mAb^2 FS22-172-003-AA/FS28-256-271能够诱导有效的T细胞活化,这可通过次纳摩尔产生IL-2(72h)和IFNγ(96h)的能力来证明(参见表13)。有趣的是,IL-2和IFNγ的产生随交联细胞上MSLN的存在而降低,例如,当与表达低水平MSLN(AsPC-1)的细胞交联时。与生产IL-2相比,在测量IFNγ时,这种下降并不明显,但是在所有情况下,mAb^2均显示出次纳摩尔浓度。另外,当将mAb^2与MSLN阴性HEK.FRT细胞共培养进行测试时,mAb^2不会引起任何激动剂活性,这由缺乏细胞因子产生所证明。总体而言,这些结果表明,即使在MSLN水平较低的情况下,

mAb^2仍可以诱导T细胞活化,并且由mAb^2诱导的T细胞活化水平取决于交联mAb^2的MSLN水平,因此证明了mAb^2的效力与细胞上MSLN表达密度有关。

[0658] 实施例9:生产抗小鼠CD137 Fcab

[0659] 由于小鼠和人CD137序列之间的序列同源性低,因此生成了与小鼠CD137特异性结合的Fcab,并对其特征进行了表征,可以在体内小鼠中测试恒定域中包含CD137抗原结合区的mAb^2的活性。

[0660] 9.1 初始的抗小鼠CD137抗体的选择

[0661] 为了选择与人CD137结合的Fcab,采用了酵母展示选择运动,类似于先前描述的与人CD137结合的Fcab的选择(参见实施例2.1)。重组小鼠二聚体用作抗原(参见实施例1)。

[0662] 将以前用于选择与人CD137结合的Fcab的四个显示人IgG1 CH1至CH3结构域的初始酵母文库用于选择与小鼠CD137结合的Fcabs。总共进行了53轮独立选择,以鉴定抗小鼠CD137结合剂。内部生产的重组二聚体生物素化小鼠CD137(mCD137-mFc-Avi)抗原用于从初始的酵母库中选择结合物。

[0663] 9.2 来自初始选择的抗小鼠CD137 Fcab的表征

[0664] 抗小鼠CD137 Fcab对小鼠CD137的特异性以HelD1.3“模拟”mAb^2形式进行测试,并在Octet QKe系统中通过BLI通过检测Fcab与其他小鼠TNFRSF受体(CD40、OX40、GITR)的结合进行测量。链霉亲和素生物传感器(PALL ForteBio 18-5021)可包被10ng/μl小鼠CD40,GITR,OX40受体(均从R&D Systems获得并使用Thermoscientific#21328的EZ-Link Sulfo-NHS-SS-Biotin试剂盒进行生物素化)。将模拟mAb^2形式的抗小鼠CD137 Fcab在动力学缓冲液(PALL 18-1092)中以1:1稀释至终浓度至少1μM。将涂有抗原的传感器浸入mAb2溶液中180秒,然后在1×动力学缓冲液中浸180秒。将每种TNFRSF受体的抗体用作阳性对照。Fcab克隆FS22m-055、FS22m-063、FS22m-066、FS22m-075、FS22m-135、FS22m-055、FS22m-063、FS22m-066不与任何测试的TNFRSF受体结合,因此证明了它们对小鼠CD137的特异性。

[0665] 按照与实施例2.3先前所述相同的方法,生产表达小鼠CD137序列(SEQ ID NO:150)的HEK.FRT.luc细胞。根据实施例2.3中所述的方法,使用该细胞系HEK.FRT.luc.mCD137筛选含有先前选择的抗小鼠CD137 Fcab的mAb^2。测试了56个mAb^2,其中29个的NF-κB活性呈阳性,Lob12.3包含具有LALA突变的人IgG1 Fc(G1AA/Lob12.3),用作阳性对照抗小鼠CD137 mAb,并显示出增加的发光强度,证实了该方法的有效性;HelD1.3也包含带有LALA突变的人IgG1 Fc,被用作阴性对照人IgG同种型,以排除此方法中人IgG模拟Fab的干扰,在可能的情况下计算EC50,而未达到活性平台的mAb^2则被忽略,取而代之的是显示经典S型活性动力学的mAb^2。mAb^2按EC50和蛋白质L交联后活性倍数变化的顺序排列。选择FS22m-063是基于它在交联时具有最佳的EC50(1.44nM)和在交联时具有最高的活性变化倍数(27倍)。

[0666] 实施例10:抗小鼠MSLN抗体的选择和表征

[0667] 10.1 初始选择抗小鼠MSLN单克隆抗体

[0668] 小鼠和人MSLN之间的氨基酸同一性很低(60%)。为了在小鼠中进行体内概念验证(PoC)研究,发明人着手分离具有与实施例4和5中所述的抗人MSLN mAb相似的特性的抗小鼠MSLN mAb。

[0669] 使用合成的天然噬菌体文库进行噬菌体选择,该文库显示人IgG1种系的Fab结构

域,并随机分配CDR1,CDR2和CDR3(MSM Technologies),被用于选择生物素化小鼠MSLN-His-Avi(SEQ ID NO143,请参见第1.1节),如第1.2节所述。在降低浓度的生物素化的mMSLN-His-Avi浓度下进行四轮选择,与抗人MSLN选择相似,在随后的实验中进行表位掩蔽策略。此外,在第一轮使用重组抗原后,产生了HEK293-mMSLN细胞,并在第2、3和4轮中使用。

[0670] 简而言之,编码小鼠MSLN的cDNA(SEQ ID NO:145序列被亚克隆到pcDNA5/FRT/TO载体中(Life Technologies,V652020),然后与Flp重组酶表达质粒pOG44(Life Technologies,V600520)共转染到Flp-In TREx 293细胞系(生命技术公司,R78007)中,使细胞在含有10%FBS,100μg/ml潮霉素B(Melford Laboratories Ltd,Z2475)和15μg/ml杀稻瘟菌素(Melford Laboratories Ltd,B1105)的DMEM中生长3-4周后,直到形成稳定转化的细胞集落为止,在1μg/ml强力霉素(Sigma Aldrich,D9891)存在下扩增这些集落,并使用抗小鼠MSLN(LS Bio,LS-C179484)测试MSLN的表达。

[0671] 如先前实施例1.3中所述,总共筛选了来自富集群体的47个单个mAb的抗原结合,并且亚克隆了45种独特的阳性结合物并以IgG1LALA形式表达为可溶性mAb。通过ELISA表征mAb与固定的mMSLN-His-Avi的特异性结合,并在使用Biacore分析的动力学实验中基于对约50或200RU的固定的mMSLN-Hi s-Avi的亲和力进行排序。鉴定出一组亲和力,包括FS28m-228,亲和力范围为1至25nM。另外,如2.1.3节所述测试与MSLN不同区域的结合。通过克隆MOR6626克隆的VH和VL(专利公开号WO 2009/068204A1)产生的小鼠交叉反应性mAb G1-AA/MOR6626被用作阳性对照。大多数克隆(其中是FS28m-228)无法与已经与MOR6626结合的MSLN结合,而其他类似FS28-194或FS28-261的克隆分别显示出部分或完全结合。因此,分离了结合至不同区域(表位组)的克隆。

[0672] 总结:抗小鼠Fcab和mAb的选择和筛选

[0673] 当通过外部交联剂例如蛋白L交联时,在先前实施例中鉴定的抗小鼠CD137Fcabs在NF-κB报告子测定中显示具有激动活性(实施例9)。在确定的抗人CD137Fcab组中,选择FS22m-066与靶向小鼠MSLN的Fab配对,因为该克隆具有最有利的功能和生物物理特性。

[0674] 噬菌体的选择和抗体筛选策略导致鉴定出一组具有一定亲和力并结合到mMSLN不同区域的抗小鼠间皮素结合克隆。像抗人MSLN结合剂一样,这些克隆显示出比可溶mMSLN更有利于与固定化mMSLN结合的结合特性,从而使其成为适合在小鼠体内PoC研究中研究的分子。

[0675] 实施例11:抗小鼠CD137/MSLN mAb^2的生产

[0676] 如实施例10所述,发现了一组初始的抗小鼠MSLN抗体,并筛选了其有益的结合和靶向特性。如实施例9中所述选择抗小鼠CD137 Fcab。抗小鼠CD137 Fcab(FS22m-063)和抗小鼠MSLN Fabs(FS28m-228和FS28m-228-010)用于产生小鼠mAb^2,用于在同系小鼠肿瘤模型中以MSLN为靶标的CD137激动剂进行完整的体外表征和体内概念验证。选择Fab以研究结合亲和力,活动性和功能活性之间的关系。mAb^2在重链的CH2区具有LALA突变,目的是将Fc-γ受体驱动的交联以及效应子功能的贡献降至最低,如实施例6所述构建,并分别赋予标识符FS22m-063-AA/FS28m-228(SEQ ID NO 136(轻链)、137(重链))和FS22m-063-AA/FS28m-228-010(SEQ ID NO 136(轻链)和166(重链)。通过在HEK293-6E细胞中瞬时表达产生mAb^2,并使用mAb Select Sure蛋白A柱进行纯化。

[0677] 11.1 结合动力学

[0678] 像抗人MSLN结合剂一样,使用Biacore仪器通过SPR测试了mAb^2与固定化和可溶性MSLN结合的亲和力。

[0679] 与固定的结合的过程类似于实施例7.1和7.2中所述的方法,其中mMSLN-His-Avi固定在50RU。为了确定对可溶性MSLN的亲和力,通过抗人Fc捕获mAb^2。简而言之,将25μg/ml抗人IgG(Fc)抗体(GE Healthcare,人类抗体捕获试剂盒,BR100839)固定在Biacore传感器芯片CM5(GE Healthcare,BR100530)上,最终响应约为750RU。在HBS-EP缓冲液(GE Healthcare,BR100188)中以50nM稀释的mAb^2分子以30μl/min的速度分别注入,以获得大约100RU的响应。在HBS-EP缓冲液中稀释的重组mMSLN-His-Avi抗原以243nM至0.11nM的浓度范围以3倍稀释液以70μl/min的速度注射5分钟,然后在缓冲液中解离5分钟。通过以30μl/min的速率注入3M氯化镁(GE Healthcare,人类抗体捕获试剂盒,BR100839)30秒实现再生。

[0680] 动力学数据示于表14中。FS22m-063-AA/FS28m-228-010显示出与膜结合的MSLN的结合强于可溶性脱落的MSLN,这可能是由于增强了狂热的结合相互作用。亲和力成熟的mAb^2 FS22m-063-AA/FS28m-228-010在与固定的MSLN和溶液中的MSLN的结合方面均表现出改善。选择FS28m-228-010是因为它优先与固定的MSLN结合,这被认为有利于通过在血液中循环MSLN来避免下沉效应。该克隆与人Fab FS28-256-271一样,以个位数纳摩尔浓度结合固定的MSLN,与溶液中的MSLN相比,优先靶向固定化的MSLN。

[0681] 表14:通过SPR测量,小鼠CD137/MSLNmAb^2与固定的MSLN和溶液中的MSLN的结合

[0682]

mAb^2 (FS22m-063-AA/)	**与固定化mMSLN-His-Avi K_D(nM)的亲和力**	**与溶液中mMSLN-His-Avi K_D(nM)的亲和力**	**人MSLN-His-Avi溶液/固定化中K_D的比例**
FS28m-228	7.90	252	31.9
FS28m-228-010	2.6	60.24	23.2

[0683] 11.2 使用小鼠MSLN阳性细胞的小鼠CD137/MSLN mAb^2的功能活性

[0684] 活化的细胞毒性$CD8^+$T细胞负责直接杀死癌细胞并在其细胞表面表达CD137(Ye等人,2014)。已知CD137的聚集对于诱导下游信号传导和进一步的CD8+T细胞活化至关重要。因此,$CD8^+$T细胞活化测定法用于评估mAb^2驱动CD137聚集和随后下游信号传导的能力。通过抗原刺激从对卵清蛋白肽257-264具有特异性的T细胞受体的C57 BL/6-Tg(TcraTcrb)1100Mjb/Crl OT-1小鼠(Jackson Laboratory,Cat.003831)中分离的基因修饰的OT-1T细胞来实现$CD8^+$T细胞活化,并通过IFNγ的释放来确定。

[0685] 为了分离T细胞,从新鲜的OT-1小鼠脾脏分离脾细胞。简而言之,收集来自C57Bl/6 OT-1小鼠的每个脾脏并将其存储在PBS中,然后转移至6孔组织培养板的孔中,并用2根针机械破坏。使破裂的脾脏通过70μm细胞过滤器,并用PBS冲洗过滤器。然后通过离心沉淀细胞悬浮液,除去上清液,并根据制造商的说明通过添加10ml 1X红细胞裂解缓冲液(eBioscience,00-4300-54)裂解红细胞。在含有10nM SIINFEKL肽的培养基(IMDM,5%FCS,50μM2-巯基乙醇,1X Penstrep)中,将脾细胞以每孔$2x10^6$个细胞的速率接种在6孔板中,每孔10x106个细胞。将板在37'C和5%CO_2中孵育48小时。48小时后,按照制造商的说明使用

CD8+T细胞分离试剂盒(Milentyi Biotec,130-104-075)分离CD8 T细胞。将分离和活化的CD8 T细胞铺板于补充有30U/ml IL-2(Peprotech,AF-200-02)的培养基(IMDM,5%FCS,50μM2-巯基乙醇,1X Penstrep)中,每天至少分3天保持低于$1x10^6$/ml的水平。扩增三天后,将细胞用于以下测定中。

[0686] 本实施例中使用的$CD8^+$T细胞起源于两只不同的动物,脾细胞的扩增间隔18个月,因此预期样品A和B之间的T细胞活化会发生变化。

[0687] 产生表达全长小鼠间皮素(SEQ ID NO:145)的CT26结肠癌细胞(ATCC,CRL-2638)以膜结合构象呈递抗原。使用pcDNA3.1载体(+)(Thermo Fisher Scientific,目录号V79020),使用脂质转染(Lipofectamine 3000,Thermo Fisher Scientific,目录号L3000008)产生这些细胞。按照制造商的规程,用含有小鼠MSLN cDNA的pcDNA3.1载体转染CT26细胞。然后使用遗传霉素作为选择抗生素(600μg/ml)在完全培养基(RPMI,10%FBS)中进行稳定的转染。

[0688] 使用阳性对照抗体MOR6626,通过流式细胞术确认了小鼠MSLN在CT26细胞上的表达。将细胞与阳性对照抗体一起孵育1小时,然后使用荧光标记的抗人IgG检测抗体(Stratech Scientific Ltd,目录号109-546-098-JIR)检测细胞结合。扩增克隆种群,然后使用相同的流式细胞仪程序进行分析,以确定相对表达水平,此后,两个表达不同水平小鼠MSLN的克隆作为研究抗小鼠MSLN Fabs:CT26.B2(高MSLN表达)和CT26.G10(中/低MSLN表达)的工具而发展。为了提供具有一系列MSLN表达的细胞,还使用了内源表达MSLN的Panc02细胞NIC/NIH(美国马里兰州)。这些细胞在体外表达较低水平的MSLN,离体显示通过IHC测定的胞浆表达(数据未显示)。随后还通过IHC离体证实了间皮素的表达(数据未显示)

[0689] 将CT26.B2,CT26.G10和Panc02细胞与SIINFEKL肽(500nM)孵育,将每孔2×10^4OT-1细胞添加到50μl培养基中的MSLN+细胞中。从60nM(最终浓度的4倍)开始以1:4滴定的方式制备测试抗体,并向每个孔中加入50μl抗体混合物,从而最终测定体积为200μl。该测定在5%CO2下于37℃孵育3天。3天后,收集上清液,并根据制造商的说明进行mIFNγ的ELISA(eBioscience,目录号88-7314-88)。

[0690] 在不存在和存在可溶性小鼠MSLN的情况下,在该T细胞测定中筛选小鼠CD137/MSLN mAb^2。可商购小鼠mMSLN-His Biolegend(#594008)。分析来自携带CT26.G10肿瘤的小鼠的血清,确定血液中MSLN的中值浓度为100pM(数据未显示)。因此,为了研究对可溶性MSLN的干扰,在功能测定中使用了最高2nM的浓度。

[0691] 如表15和图5所示,当通过CT26.G10细胞系交联时,mAb^2 FS22m-063-AA/FS28m-228-010具有比亲本FS22m-063-AA/FS28m-228更大的效力。还用一种测定法测试了以下阴性对照,如预期的那样,该阴性对照不会导致任何细胞因子读数:模拟mAb^2格式的FS22m-063Fcab(HelD1.3)和靶向MSLN的阳性对照(G1/MOR6626)。如图5所示,2nM可溶性MSLN的存在对IFNγ释放的影响最小,所有的EC50值都在低皮摩尔范围内,但Panc02细胞的膜MSLN表达少于工程MSLN+CT26细胞。与人mAb^2相似,由mAb^2诱导的T细胞活化水平取决于交联细胞上存在的MSLN水平。

[0692] 表15:在OT-1 T细胞测定中具有MSLN阳性细胞的小鼠CD137/MSLNmAb^2效能

[0693]

mAb[2]	CT26.G10		CT26.B2		Panc02	
	- sMSLN	+sMSLN	- sMSLN	+sMSLN	- sMSLN	+sMSLN
FS22m-063-AA/FS28m-228	0.0357	0.0836	NM		NM	
FS22m-063-AA/FS28m-228-010	0.0010	0.0013	0.0014	0.0033	0.1034	0.1251

[0694] NM＝未测量

[0695] 实施例12:概念的体内证明

[0696] 已经显示mAb[2]在T细胞测定中具有功能,因此预期在同系的免疫活性肿瘤模型中在体内测试mAb[2] FS22m-063-AA/FS28m-228的功能。

[0697] 12.1 FS22m-063-AA/FS28m-228在CT26.B2同系肿瘤模型中的体内功效

[0698] 为了确定FS22m-063-AA/FS28m-228在高表达MSLN的肿瘤模型中的抗肿瘤功效,在研究前将9-10周龄的Balb/C雌性小鼠(Charles River)适应了一周开始。将所有动物切碎,并赋予唯一的标识符。每个组有15或20只小鼠。扩增CT26.B2细胞并生成细胞库,然后使用IMPACT I方案通过IDEXX Bioresearch对病原体进行预筛选,并证明不含病原体。每只动物在左侧腹中皮下注射1x 10^5个细胞,并注入100μl无血清培养基。接种肿瘤细胞17天后,将没有肿瘤的小鼠从研究中移出。

[0699] 向FS22m-063-AA/FS28-228 mAb[2](SEQ ID NO:360和361)或人IgG1同种型对照(G1-AA/4420)注射200μl抗体,固定浓度为每剂量200μg(在20g小鼠中约为10mg/kg的DPBS+1mM精氨酸+0.05％Tween 80。在接种后第17天,第19天和第21天通过腹腔注射mAb[2]分子对小鼠给药,而在接种后第7、9和11天给小鼠接种了对照人IgG1抗体。每周用卡尺进行三次肿瘤体积测量,以确定肿瘤最长轴和最长轴的最短轴和最短轴。以下公式用于计算肿瘤体积:

[0700] L X(S^2)/2

[0701] 其中L＝最长轴;S＝最短轴

[0702] 研究终点由基于肿瘤体积和状况的人道终点确定。

[0703] 如图6所示,与同型对照(G1/4420)处理的小鼠相比,用FS22m-063-AA/FS28m-228mAb[2]进行的处理显示出肿瘤生长的视觉延迟。

[0704] 使用GraphPad Prism 8.0软件进行了终点时间(生存期)分析。使用对数秩(Mantel-Cox)测试分析了图7和表15中显示的数据。数据显示,通过对数秩分析,与同种型对照(G1/4420)相比,FS22m-063-AA/FS28m-228mAb[2]诱导了显著的生存获益。IgG1对照组的中位生存期为33.5天,而未达到FS22m-063-AA/FS28m-228的中位生存期。

[0705] 表15:在CT26.B2同系肿瘤模型中进行终点配对统计分析的时间(对数秩)

[0706]

组	P值 对数秩	
G1/4420	0.0052	**
FS22m-063-AA/FS28m-228		

[0707] NS p≥0.05;*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001;****p<0.0001

[0708] 12.2 FS22m-063-AA/FS28m-228在CT26.G10同系肿瘤模型中的体内功效

[0709] FS22m-063-AA/FS28m-228mAb^{2}的功效也在CT26.G10同系肿瘤模型中进行了测试。与CT26.B2细胞相比,CT26.G10细胞表达的MSLN水平较低。遵循与实施例12.1中所述相同的程序,不同之处在于使用CT26.G10细胞系接种小鼠。在接种后第12天,第14天和第16天给小鼠腹膜内注射FS22m-063-AA/FS28m-228mAb^2 200μl,或在接种后第7、9和11天给予G1/4420对照抗体。以固定剂量200微克/只小鼠(相当于20克小鼠约10毫克/千克)给予小鼠。

[0710] 如图8所示,与同型对照处理的小鼠相比,FS22m-063-AA/FS28m-228mAb^{2}处理的小鼠显示出降低的肿瘤生长,与G1/4420处理组相比,在FS22m-063-AA/FS28m-228处理的小鼠中观察到明显的肿瘤体积增加延迟。此外,在使用G1/4420处理后,1/20(5%)的小鼠无肿瘤,而在研究结束时用FS22m-063-AA/FS28m-228处理后,有4/20(20%)的小鼠无肿瘤。此外,如图9和表16所示,这转化为无肿瘤生存期的显著改善,如使用成对对数秩分析所评估的。具体而言,使用FS22m-063-AA/FS28m-228,中位生存期从25天(G1/4420)增加到29天。

[0711] 表16:到研究结束时无肿瘤小鼠(肿瘤≤62.5mm^3)的数量和百分比,CT26.G10同系肿瘤模型中的中位生存期(天)和成对统计分析(对数秩)存活率

组	研究结束时，无肿瘤小鼠	中位生存期（天）	P-值 对数秩	
G1/4420	1/20 (5%)	25	0.0062	**
FS22m-063-AA/FS28m-228	4/20 (20%)	29		

[0712] NS p≥0.05;*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001;****p<0.0001

[0713] mAb^{2}和同种型对照包含LALA突变,因此观察到的肿瘤生长抑制不可能是ADCC活性的结果,因为LALA突变显著降低了抗体与Fcγ受体结合的能力。因此,假定在仅用含LALA突变的抗MSLN mAb处理的小鼠中未观察到抗肿瘤活性。但是,即使存在LALA突变,含有LALA突变的mAb^{2}仍能显著抑制肿瘤生长,这被认为是由于Fab臂与细胞表面上的MSLN结合,使mAb^{2}发生交联,从而驱动免疫细胞上的CD137聚集和激活,从而导致mAb^{2}的抗肿瘤活性。

[0714] 实施例13:亲和力成熟的抗小鼠CD137/MSLN(FS22m-063-AA/FS28m-228-010)mAb^{2}的体内表征

[0715] 13.1 在CT26.G10同系小鼠肿瘤模型中亲和力成熟的CD137/MSLN mAb^{2}的剂量反应活性

[0716] 当用FS22m-063-AA/FS28m-228mAb^{2}处理时,在表达高水平小鼠MSLN(CT26.B2)的同系肿瘤模型和表达较低水平小鼠MSLN(CT26.G10)的肿瘤中观察到了显著的抗肿瘤功效和存活率的改善(实施例12)。因此,需要研究在一定剂量范围(6、20、60和200μg/小鼠,相当于20克小鼠的0.3、1、3和10毫克/千克)的体内亲和力成熟的FS22m-063-AA/FS28m-228-010的抗肿瘤功效。

[0717] 在研究开始之前,将9-11周龄,体重分别为17.0-25.2g的Balb/c雌性小鼠(Charles River)适应环境一周。将所有动物切碎,给定一个唯一的标识。每个组有20只小鼠。扩增实施例11.2中所述的CT26.G10结肠癌细胞系,并产生细胞库。每只动物在左侧腹中

皮下注射1x 105个细胞,并注入100μl无血清培养基。接种肿瘤细胞后12天,将没有肿瘤的小鼠从研究中移出。

[0718] 制备FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^2,并根据上述剂量范围以固定的最终浓度腹膜内(IP)注入小鼠。在人IgG1主链中且含有LALA的人IgG1同种型对照(G1-AA/4420)和抗CD137阳性对照抗体Lob12.3(G1/Lob12.3)的剂量均为20μg(~在20g小鼠中为1mg/kg)。所有抗体均在DPBS+1mM精氨酸+0.05%Tween 80中制备。每只小鼠在肿瘤接种后第12、14和16天通过200μl IP注射接受mAb^{2}分子或对照抗体。如实施例12.1中所述,使用卡尺每周进行三次肿瘤体积测量,并密切监测小鼠。研究终点由基于肿瘤体积和状况的人道终点确定。

[0719] 使用STATA/IC 15.1软件实施混合模型以分析肿瘤的生长速率。使用混合模型分析比较所有组,成对显示了在整个研究时间内增长率的统计显著性。将一个单独的模型拟合到每对目标治疗中。该模型是:

[0720] log10(体积)=A+B×(天数-起始天数)+εA和B分别是截距和斜率;它们对于每只小鼠都是不同的,包括对组的固定效应和对动物的随机效应:

[0721] A=A0+A1T+εA

[0722] B=B0+B1T+εB

[0723] T是一个虚拟变量,代表一组的值为0,另一组的值为1的处理组。随机效应以正态分布分布:

[0724] εA~(0,σA),εB~N(0,σB)

[0725] 其中σA和σB分别是截距和斜率中动物间变异性的标准偏差。动物内的变异性也以标准偏差σ正态分布:ε~(0,σ)

[0726] 对于每对处理,将上述模型拟合到数据中。对于A1和B1,计算出与零差的(双面)p值;p值低于0.05是处理组之间差异的统计学显著证据。

[0727] 如图10所示,与同型对照处理的小鼠相比,FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}在所有剂量水平下均降低了肿瘤的生长。在研究结束时,所有带有等于或小于62.5mm3肿瘤的动物均被视为完全反应动物(见表17)。与抗CD137抗体,G1/Lob12.3(15%)和G1-AA/4420同型对照处理的动物(0%)相比,在分别以10、3、1和0.3mg/kg的FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}处理的动物中,分别有30%、20%、20%和10%的动物被视为无肿瘤的。

[0728] 另外,表17显示了使用混合模型分析在整个研究过程中生长速率的成对比较,将所有组与人IgG1同种型对照处理组进行了比较。没有小鼠显示出明显的毒性或不良反应的迹象,并且小鼠对所有的处理均耐受良好。

[0729] 生存分析(图11和表18)显示,与同型对照(G1-AA/4420)处理的小鼠相比,FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}在所有剂量水平下均诱导了显著的抗肿瘤反应,而且这种反应似乎是剂量依赖性的。此外,表18汇总了每组的平均存活天数,其中用10mg/kg、3mg/kg、1mg/kg和0.3mg/kg的小鼠CD137/MSLN mAb^{2}的处理可将中位生存期从29.5天(G1-AA/4420)分别提高到36.5、37.5、35和31天。

[0730] 表17:研究结束时无肿瘤小鼠(肿瘤≤62.5mm3)的数量和百分比,以及将所有处理组与CT26.G10同系肿瘤模型中的G1-AA/4420对照进行比较的成对统计分析(混合模型)。

[0731]

组	研究结束时无瘤小鼠	将处理组与G1-AA/4420对照进行比较的P值混合模型分析	
G1-AA/4420 1mg/kg	1/19 (0%)		
G1/Lob12.3 1mg/kg	3/20 (15%)	<0.0001	****
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 10mg/kg	6/20 (30%)	<0.0001	****
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 3mg/kg	4/20 (20%)	<0.0001	****
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 1mg/kg	4/20 (20%)	<0.0001	****
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 0.3mg/kg	2/20 (10%)	<0.0001	****

[0732] NS p≥0.05;*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001;****p<0.0001

[0733] NS p≥0.05;*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001;****p<0.0001

[0734] 表18:用每种化合物处理的动物的中位存活时间,以及将所有处理组与CT26.G10同系肿瘤模型中的G1-AA/4420对照进行比较的成对统计分析(对数秩)。

[0735]

组	生存中值(天)	P值 对数秩分析，将处理组与G1-AA/4420对照进行比较	
G1-AA/4420 1mg/kg	29.5		
G1/Lob12.3 1mg/kg	31.5	0.0137	*
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 10mg/kg	36.5	0.0007	***
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 3mg/kg	37.5	0.0016	**

[0736]

FS22m-063-AA/FS28m-228-010 1mg/kg	35	0.0019	**
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 0.3mg/kg	31	0.0308	*

[0737] NS p≥0.05;*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001;****p<0.0001

[0738] 与CD137/MSLN mAb^2形式的FS28m-228MSLN Fab相似,与同型对照相比,CD137/MSLN mAb^2形式的FS28m-228-010Fab也导致肿瘤生长显著减少。此外,mAb^2的存活率呈剂量依赖性显著提高,表明Fab臂将mAb^2交联至MSLN靶标可驱动CD137激动,因此可在体内观察到抗肿瘤功效。

[0739] 13.2 FS22m-063-AA/FS28m-228-010与CT26.G10同系肿瘤模型的组成部分相比具有抗肿瘤功效

[0740] 已显示FS22m-063-AA/FS28m-228-010在荷瘤小鼠中具有显著的抗肿瘤功效并改善了其存活率,因此需要确定mAb^2在体内是否显示出比其单个组成部分更好的抗肿瘤活

性。用小鼠MSLN抗体(G1-AA/FS28m-228-010),“模拟”mAb^{2}形式的CD137Fcab(FS22m-063-AA/HelD1.3和FS22m-063-AA/4420)进行处理,将小鼠MSLN抗体和模拟mAb^{2}形式的CD137 Fcab(即G1-AA/FS28m-228-010加FS22m-063-AA/HelD1.3)和FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}组合与人同种型对照抗体(G1-AA/HelD1.3)进行处理比较。

[0741] 根据实施例13.1制备小鼠,并用CT26.G10结肠癌细胞系接种。除FS22m-063-AA/4420具有10只小鼠外,所有组均具有20只小鼠。

[0742] FS22m-063-AA/FS28-228-010mAb^2,G1-AA/FS28m-228-010,FS22m-063-AA/HelD1.3,FS22m-063-AA/4420和G1-AA/HelD1.3抗体均以每剂量200μg(在20g小鼠中约为10mg/kg)制备,并以固定剂量腹膜内(IP)注射到小鼠中。此外,对于组合组,CD137模拟mAb^{2}和MSLN抗体均以每剂量200μg(在20g小鼠中约为10mg/kg)制备。所有抗体均在DPBS+1mM精氨酸+0.05%Tween 80中制备。类似于实施例13.1的给药方案,每只小鼠在接种肿瘤后第12、14和16天(q2dx3)腹膜内注射200μl抗体。如实施例12.1所述,使用卡尺每周进行三次肿瘤体积测量,并密切监测小鼠。研究终点由基于肿瘤体积和状况的人道终点确定。

[0743] 如图12所示,与用G1-AA/HelD1.3同型对照处理的小鼠相比,用FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}处理导致肿瘤生长明显减少。在研究结束时,所有带有等于或小于62.5mm3肿瘤的动物均被视为完全反应动物(见表19)。在研究结束时,FS22m-063-AA/FS28-228-010mAb^{2}处理的动物中有7/20(35%)被认为是处理的完全反应者,与G1-AA/FS28m-228-010处理小鼠的1/20(5%)和G1-AA/HelD1.3同种型对照、FS22m-063-AA/HelD1.3、FS22m-063-AA/4420和FS22m-063-AA/HelD1.3加G1-AA/FS28m-228-010处理的小鼠的组合的的0/20(0%)相比。

[0744] 此外,表19显示了使用混合模型分析在整个研究过程中的生长速率的成对比较,将所有组与G1-AA/HelD1.3同型对照进行了比较。

[0745] 生存分析(图13和表20)显示,与G1-AA/HelD1.3抗体相比,FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}诱导了显著的生存获益,而这些成分并未导致生存优势。此外,与G1-AA/HelD1.3(29天)、FS22m-063-AA/HelD1.3(30天)、FS22m-063-AA/4420(29天)、G1-AA/FS28m-228-010(30天)以及FS22m-063-AA/HelD1.3与G1-AA/FS28m-228-010的组合(29天)相比,使用FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}处理导致中位生存期延长了42.5天。

[0746] 表19:到研究结束时无肿瘤小鼠(肿瘤≤62.mm3)的数量和百分比,以及将所有处理组与CT26.G10同系肿瘤模型中的G1-AA/HelD1.3对照进行比较的成对统计分析(混合模型)。

[0747]

组	研究结束时无瘤小鼠	P值 将所有处理组与G1-AA/HelD1.3对照进行比较的混合模型分析	
G1-AA/HelD1.3 10mg/kg	0/20 (0%)		
G1-AA/FS28m-228-010 10mg/kg	1/20 (5%)	0.4367	NS
FS22m-063-AA/HelD1.3 10mg/kg	0/20 (0%)	0.0017	***
FS22m-063-AA/4420 10mg/kg	0/10 (0%)	0.7067	NS
G1-AA/FS28m-228-010 10mg/kg + FS22m-063-AA/HelD1.3 10mg/kg	0/20 (0%)	0.2093	NS
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 10mg/kg	7/20 (35%)	0.0000	****

[0748] NS p≥0.05;*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001;****p<0.0001

[0749] 表20:用每种化合物处理的动物的中位存活时间,以及将所有处理组与CT26.G10同系肿瘤模型中的G1-AA/HelD1.3对照进行比较的成对统计分析(对数秩)。

[0750]

组	生存中值(天)	P值 对数秩分析，比较所有处理组与G1-AA/HelD1.3对照	
G1-AA/HelD1.3 10mg/kg	29		
G1-AA/FS28m-228-010 10mg/kg	30	0.993	NS
FS22m-063-AA/HelD1.3 10mg/kg	30	0.3952	NS
FS22m-063-AA/4420 10mg/kg	29	0.9645	NS
G1-AA/FS28m-228-010 10mg/kg + FS22m-063-AA/HelD1.3 10mg/kg	29	0.4706	NS
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 10mg/kg	42.5	<0.0001	****

[0751] NS p≥0.05;*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001;****p<0.0001

[0752] 这些数据表明,靶向CD137和MSLN的双特异性分子对于体内活性是必需的,因为mAb^2导致的肿瘤生长抑制水平是单独或组合使用mAb^2的各个组分时未观察到的水平。

[0753] 13.3 抗小鼠CD137/MSLN mAb^2在CT26.G10同系小鼠荷瘤模型中的肝药理学

[0754] 在研究性临床试验中,抗CD137 mAb对患有乌瑞芦单抗(urelumab)的实体瘤患者的治疗已导致与治疗相关的严重免疫事件,这已证明与所施用的乌瑞芦单抗(urelumab)剂量有关。这些免疫事件的影响在肝脏表现为严重的肝毒性(Segal,N.H.,等人,2017)。

[0755] 在小鼠中进行的临床前机械工作显示出相似的肝毒性,其中使用CD137激动工具抗体对动物给药。这些研究表明,在产生的肝毒性中需要T细胞和CD137(Niu,L.等人2007和Dubrot J等人2010)。尽管知之甚少,但髓细胞与T细胞区室之间的相互作用也已证明对引发导致肝损伤和肝毒性的炎症级联反应很重要(Bartkowiak,T等人,2018)。因此,这些动物模型对于临床在预测人类患者施用其他CD137激动剂(例如CD137/MSLN mAb^2)后发生肝毒性的风险方面具有转化医学意义。

[0756] 实施例13.1和13.2中描述的来自CT26.G10同系肿瘤研究的小鼠在重复给药FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^2后未显示明显的毒性迹象。为了确定在这些动物中是否按照与实施例13.1和13.2中所示相似的给药方案给予与肝毒性相关的免疫活化小鼠,在给药后四个时间点将小鼠剔除,并在尸检中采集肝样品用于组织学评估。

[0757] 如实施例13.1中所述制备小鼠,并用CT26.G10结肠癌细胞系接种小鼠。每个组由24只小鼠组成。FS22m-063-AA/FS28-228-010mAb^2(CD137/MSLN)和G1-AA/4420(人IgG1同种型对照)抗体是在DPBS+1mM精氨酸+0.05%Tween 80中制备的,每剂量200μg(约10mg/公斤,20克老鼠),然后以固定剂量腹膜内(IP)注入老鼠。在肿瘤接种后第12、14和16天,通过200μl腹膜内注射,每只小鼠接受抗体。如实施例12.1所述,使用卡尺每周进行三次肿瘤体积测量,并密切监测小鼠。在最后一次给药后第2、5、8和11天对每组六只小鼠进行尸检,并固定形成肝样品并包埋石蜡。然后切开肝脏切片,并由苏木精和曙红染色进行组织病理学评估,并由独立的,经过认证的兽医病理学家对肝脏炎症和损害进行评分。

[0758] 使用评分系统评估苏木精和曙红染色切片的肝脏病理。对肝进行病理学评分,其对应于多灶性混合炎性细胞、多灶性变性肝细胞、肝细胞有丝分裂增加和门静脉混合性炎性细胞浸润。表21显示了每组中表现出最小,轻度和中度作用的小鼠的频率。

[0759] FS22m-063-AA/FS28-228-010mAb^2处理的动物表现出最小的肝脏病理,具体是:

[0760] • 整个薄壁组织中最少的多灶性混合炎性细胞(主要是粒细胞)

[0761] • 散布在整个薄壁组织中的最少变性肝细胞

[0762] • 最少的变性肝细胞

[0763] • 最少的门脉中混合的炎症细胞

[0764] 表21:肝药理学结果

[0765]

肝组织病理	G1-AA/4420 10mg/kg				FS22m-063-AA/FS28m-228-010 10mg/kg			
	D2	D5	D8	D11	D2	D5	D8	D11
多灶性混合炎性细胞（主要是粒细胞、实质/中央静脉）								
最小	0	0	0	0	0	1	2	4
轻度	0	0	0	0	0	0	0	0
多灶变性肝细胞（实质）								
最小	0	0	0	0	0	2	2	4
轻度	0	0	0	0	0	0	0	0

[0766]

肝细胞有丝分裂增加（实质）								
最小	1	1	4	1	0	4	4	3
轻度	0	1	1	0	1	0	1	2
中度	0	0	0	0	0	1	0	1
门静脉混合炎性细胞浸润								
最小	0	1	0	2	1	2	1	2

[0767] 如其他抗CD137激动剂抗体实施例所观察到的,这些发现并不代表肝毒性。此外,鉴于mAb^2通过MSLN结合介导的交联作用激动CD137,并且MSLN主要在肿瘤细胞的细胞表面而不是在肝脏中过度表达(Ordóñez2003,14576474),因此预期CD137激动作用将限于肿瘤微环境。

[0768] 13.4 抗小鼠CD137/MSLN mAb^2在CT26.G10同系小鼠肿瘤模型中的作用机理

[0769] 重复给药CD137/MSLN mAb^2后,肝脏药理作用有限(实施例13.3),为了进一步了解FS22m-063-AA/FS28m-228-010观察到的抗肿瘤反应的药理作用,研究了CD137/MSLN mAb^2在MSLN阳性同系肿瘤模型中的作用机理。

[0770] 如实施例13.1所述制备小鼠,并用CT26.G10结肠癌细胞系接种。每个组由20只小鼠组成。还包括FS22m-063-AA/FS28-228-010(CD137/MSLN)mAb^2,人IgG1同种型对照(G1-AA/4420)和抗CD137激动剂抗体(克隆3H3;G1/3H3)进行比较。所有这三种抗体均以DPBS+1mM精氨酸+0.05％Tween 80的每剂134μg(在20g小鼠中约为6.7mg/kg)制备,并腹膜内(IP)注射到小鼠中。接种肿瘤后第20天,每只小鼠以200μl的腹膜内注射剂量以134μg的固定剂量接受抗体。如实施例12.1所述,使用卡尺每周进行三次肿瘤体积测量,并密切监测小鼠。

[0771] 在接种肿瘤后第20天,在给药后24、72、144和192小时对每组六只小鼠进行尸检。从经FS22m-063-AA/FS28-228-010,G1-AA/4420或G1/3H3处理的CT26.G10荷瘤小鼠中取出脾脏,血液和肿瘤组织进行分析。通过流式细胞术研究了所有样品的T细胞丰度和增殖,因为已知T细胞活化和增殖标记是CD137激动作用的下游效应(Fisher等人,2012)。另外,还从血液中收集血清用于检测和定量可溶性MSLN表达。通过标准的机械和酶法将脾脏和肿瘤组织分解为单细胞悬液,然后在红细胞裂解缓冲液(Mi ltenyi Biotec Ltd.,130-094-183)中将红细胞裂解一次。通过末梢心脏出血收集血液,一半收集到含EDTA的试管中以通过流

式细胞术进行单细胞分析,另一半收集到凝血激活剂/血清管中以分析可溶性MSLN。根据制造商的说明,将含有EDTA的试管中收集的全血在红细胞裂解缓冲液(Miltenyi Biotec Ltd.,130-094-183)中裂解3次。通过离心分离收集在血清试管中的血液,并去除血清以分析可溶性MSLN。

[0772] 然后对来自脾脏,肿瘤和血液的单细胞进行相同的处理,并将细胞用PBS洗涤一次,并用可固定的活力染料(eBioscience,65-0865-14)染色样品。随后在Fc阻断剂(eBioscience,16-0161-85,1:25)存在下,在4℃下用表22中所示的抗体染色板(除细胞内标记物,Ki67和FoxP3以外)对细胞进行细胞表面标记物染色45分钟。然后按照制造商的说明,使用eBioscience FoxP3染色试剂盒(eBioscience,00-5523-00)将细胞固定并透化。将细胞重悬于含有细胞内标记物Ki67和FoxP3抗体的100μl通透缓冲液中,并在黑暗中于4℃孵育过夜。在BD Fortessa流式细胞仪上进行采集之前,将细胞用通透缓冲液洗涤一次,然后重悬于120μl含0.5%BSA的PBS中。使用BD FACS Diva软件获取数据,并使用FlowJo(V10)和Microsoft Excel进行分析。数据显示给药后144小时CD8+T细胞的丰度和增殖,以亲代群体的百分比表示。

[0773] 表22:流式细胞仪面板

[0774]

靶点	克隆	荧光团	制造商	货号
CD45	30-F11	Alexa700	eBioscience	56-0451
CD3e	145-2C11	PE-Cy7	eBioscience	25-0031-82
CD8	53-6.7	BUV737	BD Bioscience	564297
CD4	RM4-5	BUV395	BD Bioscience	740208
FoxP3	FJK-16s	PerCP-Cy5.5	eBioscience	45-5773
CD49b	DX5	BV421	Biolegend	563063
CD103	M290	BV786	BD Bioscience	564322
CD137	17B5	APC	eBioscience	106110
CD69	H1.2F3	BV510	Biolegend	104505
PD1	29F.1A12	FITC	Biolegend	135220
Ki67	SolA15	PE	eBioscience	12-5698-82
Viability	N/A	eFluor780	eBioscience	65-0865-14

[0775] 如表23所示,与对照组(G1-AA/4420)相比,在用G1/3H3和FS22m-063-AA/FS28-228-010mAb^{2}给药后144小时,观察到肿瘤中CD8+T细胞的百分比增加。给药后144小时,肿瘤中CD8$^+$T细胞的平均百分比从32.1%(G1-AA/4420)增加到56.1%(G1/3H3)和58.4%(FS22m-063-AA/FS28m-228-010)。

[0776] 此外,在血液和脾脏中也观察到CD8+T细胞丰度的增加,但与IgG1对照相比,只有G1/3H3才增加。在给药后144小时的血液中,CD8$^+$T细胞的平均百分比从22.6%(G1-AA/4420)增加到57.0%(G1/3H3),但是对于FS22m-063-AA/FS28m-228-010却没有观察到这种增加(25.8%)。同样,在脾脏中,CD8$^+$T细胞的平均百分比从28.8%(G1-AA/4420)增加到使用G1/3H3的38.0%,但是对于FS22m-063-AA/FS28m-228-010却没有观察到这种增加(29%)。

[0777] 这表明FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}特异性地在表达MSLN的肿瘤中增加CD8$^+$T细胞,而靶向CD137的抗体G1/3H3也证明CD8$^+$T细胞的外周血(脾和脾)增加。

[0778] 为了确定给药后CD8$^+$T细胞的增殖是否存在任何差异,在肿瘤,血液和脾脏中的CD8$^+$T细胞上分析了增殖标记Ki67。如表24所示,对照组中高比例的CD8+T细胞表达Ki67$^+$(平均表达为75.1%),表明CT26.G10模型的肿瘤中CD8$^+$T细胞的增殖水平很高。这可能导致肿瘤剂量组之间CD8$^+$T细胞上Ki67表达的不清楚差异。

[0779] 相比之下,与IgG1对照相比,在用G1/3H3给药后144小时,血液和脾脏中CD8$^+$T细胞上的Ki67$^+$表达明显增加。在血液中,同种型对照处理的小鼠在CD8$^+$T细胞上显示的平均Ki67$^+$表达为10.4%,但在给药后144小时,在用G1/3H3给药后,CD8$^+$T细胞上的Ki67的平均表达为86.3%。相比之下,使用FS22m-063-AA/FS28m-228-010并未观察到这种增加,在血液中施用mAb^{2}后,观察到CD8$^+$T细胞上的Ki67$^+$平均表达为13.1%。同样,在脾脏中,在用G1/3H3给药后,在CD8+T细胞中平均观察到Ki67+表达的比例为36.1%,而在用同型对照给药后观察到为8.1%,使用FS22m-063-AA/FS28m-228-010观察到为11.4%。

[0780] 表23:在用G1-AA/4420、G1/3H3或FS22m-063-AA/FS28m-228-010给药后144小时,肿瘤、血液和脾脏中CD8$^+$T细胞在全部CD3$^+$细胞中的平均百分比。数据显示总CD3$^+$T细胞中CD8$^+$T细胞的平均百分比±平均值的标准误差。

[0781]

	G1-AA/4420	G1/3H3	FS22m-063-AA/FS28m-228-010
	% ± SEM	% ± SEM	% ± SEM
肿瘤	32.1 ± 5.8	56.1 ± 2.8	58.4 ± 5.0
血液	22.6 ± 0.6	57.0 ± 1.6	25.8 ± 0.6
脾脏	28.8 ± 0.4	38.0 ± 0.8	29.0 ± 0.9

[0782] 表24:在用G1-AA/4420、G1/3H3或FS22m-063-AA/FS28m-228-010给药后144小时,在肿瘤、血液和脾脏的CD8$^+$T细胞上表达的Ki67的平均百分比。数据显示总CD8$^+$T细胞中Ki67$^+$的平均百分比±平均值的标准误差。

[0783]

	G1-AA/4420	G1/3H3	FS22m-063-AA/FS28m-228-010
	% ± SEM	% ± SEM	% ± SEM
肿瘤	75.1% ± 2.9	85.1% ± 2.8	77.6% ± 5.0
血液	10.4% ± 1.0	86.3% ± 0.7	13.1 ± 3.4

[0784]

脾脏	8.1% ± 0.3	36.1 ± 1.7	11.4% ± 1.4

[0785] 根据血清制造商的说明,使用Mesothelin小鼠SimpleStep ELISA试剂盒(Abcam,ab204528)分析每组六只小鼠的血清,分别测定其FS22m-063-AA/FS28-228-010,G1-AA/4420或G1/3H3的可溶性MSLN水平。将数据绘制成棱镜图,并显示随时间变化的血清MSLN水平浓度。如表25所示,与同种型对照G1-AA/4420相比,在给药后144小时,与G1/3H3和FS22m-063-AA/FS28m-228-010相比,MSLN的血清水平增加。由于在G1/3H3和FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}中都观察到了类似的增加,并且MSLN主要在CT26.G10同系小鼠模型的肿瘤细胞上表达,这表明肿瘤中的CD137激动可能是在血清中检测到的可溶性MSLN增加。

[0786] 表25:在用G1-AA/4420、G1/3H3或FS22m-063-AA/FS28m-228-010给药后144小时,

相对于G1-AA/4420水平的血清平均可溶性MSLN。数据显示相对于G1-AA/4420水平的平均值±平均值的标准误差。

[0787]

	G1-AA/4420	G1/3H3	FS22m-063-AA/FS28m-228-010
sMSLN	1.0	9.5 ± 1.6	7.6 ± 1.2

[0788] 综上所述,这些数据表明,FS22m-063-AA/FS28m-228-010介导肿瘤中细胞毒性$CD8^+$T细胞的肿瘤特异性增加。尽管在G1/3H3中也观察到了这一点,但与FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^2不同,G1/3H3还促进了血液和脾脏中$CD8^+$T细胞的外周增加。此外,在用G1/3H3给药后,这些$CD8^+$T细胞也显示出增加的增殖。$CD8^+$T细胞(也称为细胞毒性淋巴细胞)的主要作用是通过三种主要机制杀死感染的或恶性的细胞:1)释放细胞因子,例如TNFα和IFNγ,2)细胞毒性颗粒的产生和释放以及3)FasL的表达。因此,如在该实施例中观察到的,治疗后肿瘤中$CD8^+$T细胞的增加可通过这些针对肿瘤的机制导致细胞毒性,其结果可导致由于肿瘤细胞杀伤而导致间皮素的释放增加。由于肿瘤不表达CD137,因此假设间皮素的释放是由T细胞介导的细胞毒性引起的间接PD反应。

[0789] 实施例14:抗小鼠CD137/MSLN mAb^2和抗人CD137/MSLN mAb^2在小鼠中的药代动力学

[0790] 14.1抗小鼠CD137/MSLN mAb^2(FS22m-063-AA/FS28-228-010)在非荷瘤小鼠中的药代动力学

[0791] 为了确定抗小鼠CD137/MSLN mAb^2在小鼠中的药代动力学,对非荷瘤的C57BL/6雌性小鼠静脉内给药10mg/kg的抗小鼠CD137/MSLN mAb^2(FS22m-063-AA/FS28m-228-010)或人IgG1对照抗体(G1/4420)一次,并进行长达144小时的监控。

[0792] 在0.5、1、6、24、48、96和144小时进行约20μl全血的微量采样,并进行处理以分离出约5μl血清进行分析。使用Gyros Protein Technologies的Gyrolab xPlore系统(系统名称XPS1055)确定每个时间点存在的抗体量。使用Gyrolab Bioaffy 200CD(Gyros Protein Technologies,P0004180)和生物素化的山羊抗人IgG-(重链和轻链)猴子吸附抗体(Cambridge Biosciences,A80-319B)作为捕获抗体和山羊抗人IgG-AlexaFluor®647(Cambridge Biosciences,2040-31)作为检测抗体进行夹心法分析。在Rexxip AN缓冲液(Gyros Protein Technologies,P0004994)中的0.1%小鼠血清(Sigma-Aldrich M5905)中制备每种化合物在4000ng/mL至0.0677ng/mL范围内生成的标准曲线,以确定样品浓度,样品在Rexxip AN中进行了1:1000稀释(Gyros蛋白质技术,P0004994)。绘制每个时间点的单个小鼠(每个时间点三只小鼠)的平均样品浓度。

[0793] 图14A显示了抗小鼠CD137/MSLN mAb^2的药代动力学,并证明了与非MSLN结合的人IgG1抗体相比,该mAb^2在给药期间具有略低的全身暴露。这可以通过靶标介导的清除机制来解释。

[0794] 14.2 抗人CD137/MSLN mAb^2在非荷瘤小鼠体内的药代动力学

[0795] 为了进行比较,确定了抗人CD137/MSLN mAb^2在无肿瘤的C57BL/6雌性小鼠中的药代动力学特征。给小鼠静脉内注射6.7mg/kg抗人CD137/MSLN(FS22-172-003-AA/FS28-256-271)mAb^2或人IgG1对照抗体(G1-AA/4420),并监测多达144小时。在0.5、1、6、24、48、96和144小时进行约20μl全血的微量采样,然后进行处理以分离出约5μl血清进行分析。如实施

例14.1中所述进行分析。

[0796] 图14B显示了抗人CD137/MSLN mAb^{2}的药代动力学,并证明了mAb^{2}在血液中与不结合MSLN的标准人IgG1抗体相比具有相当的暴露度(Bergman等人,1998)。

[0797] 序列表

[0798] 重链注释

[0799] i.在mAb^{2}重链的氨基酸序列中,可变结构域以斜体显示,根据IMGT的CDR以粗体斜体显示,根据Kabat的CDR以斜体显示并加下划线显示(因此任何重叠的IMGT和Kabat CDR序列均以粗体、斜体和下划线显示),CH1结构域以下划线显示,铰链区以双下划线显示,CH2结构域以粗体显示(并且,在适当的情况下,LALA突变的位置以粗体和下划线显示),CH3结构域以普通字体显示,和CH3结构环的修饰区以下划线显示(如果环不变,则不带下划线)。

[0800] ii.在可变结构域的氨基酸序列中,根据IMGT的CDR以粗体和斜体显示,根据Kabat的CDR以斜体和下划线显示(因此任何重叠的IMGT和Kabat CDR序列均以粗体、斜体和下划线显示)。

[0801] iii.提供了根据IMGT和Kabat的CDR氨基酸序列。

[0802] 轻链注释

[0803] i.在mAb^{2}轻链的氨基酸序列中,可变结构域以斜体显示,根据IMGT的CDR以粗体和斜体显示,而根据Kabat的CDR以斜体和下划线显示(因此任何重叠的IMGT和Kabat CDR序列均以粗体,斜体和下划线显示)。

[0804] ii.在可变结构域的氨基酸序列中,根据IMGT的CDR以粗体和斜体显示,根据Kabat的CDR以斜体和下划线显示(因此,任何重叠的IMGT和Kabat CDR序列均以粗体、斜体和下划线显示)。

[0805] iii.提供了根据IMGT和Kabat的CDR氨基酸序列。

[0806] 所有包含FS22-172-003Fcab的mAb^{2}克隆和FS22-172-003Fcab的CH3结构域的氨基酸和cDNA序列以及CH3 AB和EF结构环的修饰区域的氨基酸序列

[0807] CH3 SEQ ID NO:8AA

[0808] GQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0809] CH3 SEQ ID NO:9DNA

[0810] GGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[0811] SEQ ID NO:10Loop AB(AA)PYIIPPY

[0812] SEQ ID NO:11Loop EF(AA)GADRWLE

[0813] FS22-172-003-AA/FS28-024 mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[0814] SEQ ID NO:92重链AA(无LALA)

[0815] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0816] SEQ ID NO:93重链DNA(无LALA)

[0817] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGCG
CTGACGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCC
GCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGC
CCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGC
CTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCA
TAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCC
CAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGG
ACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGG
AGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCA
CTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATT
GAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCT
GCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA
GGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[0818] SEQ ID NO:94重链AA(有LALA)

[0819] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0820] SEQ ID NO:95重链DNA(有LALA)

[0821] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGCG
CTGACGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCC
GCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGC
CCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGC
CTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCA

TAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCC
CAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGG
ACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGG
AGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCA
CTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATT
GAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCT
GCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA
GGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[0822] SEQ ID NO:12VH结构域AA

[0823] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALTFDYWGQGTLVTVSS

[0824] SEQ ID NO:13VH结构域DNA

[0825] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGCG
CTGACGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGT

[0826] SEQ ID NO:14 HCDR1(AA)(IMGT)GFTLSYSS

[0827] SEQ ID NO:15 HCDR1(AA)(Kabat)YSSMS

[0828] SEQ ID NO:16 HCDR2(AA)(IMGT)ITPSTGYT

[0829] SEQ ID NO:17 HCDR2(AA)(Kabat)FITPSTGYTHYADSVKG

[0830] SEQ ID NO:18 HCDR3(AA)(IMGT)ARRALTFDY

[0831] SEQ ID NO:19 HCDR3(AA)(Kabat)RALTFDY

[0832] FS22-172-003-AA/FS28-024 mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[0833] SEQ ID NO:85轻链AA

[0834] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0835] SEQ ID NO:86轻链DNA

[0836] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTCTTCTTATCCTCTCACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCT
CAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTCG
ACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCC
TCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCTTTC

GTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[0837] SEQ ID NO:54VL结构域AA

[0838] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSYPLTFGQGTKVEIK

[0839] SEQ ID NO:55VL结构域DNA

[0840] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTCTTCTTATCCTCTCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[0841] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[0842] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[0843] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[0844] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[0845] SEQ ID NO:24 LCDR3(AA)(IMGT)QQASSYPLT

[0846] SEQ ID NO:24 LCDR3(AA)(Kabat)QQASSYPLT

[0847] FS22-172-003-AA/FS28-024-051mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[0848] SEQ ID NO:96重链AA(无LALA)

[0849] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALIFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0850] SEQ ID NO:97重链DNA(无LALA)

[0851] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGCGCTGATTTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCT

GCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA
GGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[0852] SEQ ID NO:98重链AA(有LALA)

[0853] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALIFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0854] SEQ ID NO:99重链DNA(有LALA)

[0855] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGCG
CTGATTTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCC
GCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGC
CCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGC
CTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCA
TAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCC
CAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGG
ACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGG
AGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCA
CTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATT
GAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCT
GCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA
GGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[0856] SEQ ID NO:56VH结构域AA

[0857] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALIFDYWGQGTLVTVSS

[0858] SEQ ID NO:57VH结构域DNA

[0859] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGCG
CTGATTTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[0860] SEQ ID NO:14 HCDR1(AA)(IMGT)GFTLSYSS

[0861] SEQ ID NO:15 HCDR1(AA)(Kabat)YSSMS

[0862] SEQ ID NO:16 HCDR2(AA)(IMGT)ITPSTGYT

[0863] SEQ ID NO:17 HCDR2(AA)(Kabat)FITPSTGYTHYADSVKG

[0864] SEQ ID NO:25 HCDR3(AA)(IMGT)ARRALIFDY

[0865] SEQ ID NO:26 HCDR3(AA)(Kabat)RALIFDY

[0866] FS22-172-003-AA/FS28-024-051mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[0867] SEQ ID NO:85轻链AA

[0868] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0869] SEQ ID NO:86轻链DNA

[0870] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTCTTCTTATCCTCTCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTCGACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCCTCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCTTTCGTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[0871] SEQ ID NO:54VL结构域AA

[0872] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSYPLTFGQGTKVEIK

[0873] SEQ ID NO:55VL结构域DNA

[0874] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTCTTCTTATCCTCTCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[0875] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[0876] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[0877] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[0878] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[0879] SEQ ID NO:24 LCDR3(AA)(IMGT)QQASSYPLT

[0880] SEQ ID NO:24 LCDR3(AA)(Kabat)QQASSYPLT

[0881] FS22-172-003-AA/FS28-024-052mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[0882] SEQ ID NO:100重链AA(无LALA)

[0883] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFT

I

[0884] SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALLFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0885] SEQ ID NO:101重链DNA(无LALA)

[0886] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGCGCTGCTTTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCGGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[0887] SEQ ID NO:102重链AA(有LALA)

[0888] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALLFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0889] SEQ ID NO:103重链DNA(有LALA)

[0890] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGCGCTGCTTTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCGGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCC

GCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGC
CCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGC
CTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCA
TAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCC
CAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGG
ACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGG
AGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCA
CTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATT
GAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCT
GCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA
GGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[0891] SEQ ID NO:58VH结构域AA

[0892] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALLFDYWGQGTLVTVSS

[0893] SEQ ID NO:59VH结构域DNA

[0894] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGCG
CTGCTTTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCG

[0895] SEQ ID NO:14 HCDR1(AA)(IMGT)GFTLSYSS

[0896] SEQ ID NO:15 HCDR1(AA)(Kabat)YSSMS

[0897] SEQ ID NO:16 HCDR2(AA)(IMGT)ITPSTGYT

[0898] SEQ ID NO:17 HCDR2(AA)(Kabat)FITPSTGYTHYADSVKG

[0899] SEQ ID NO:27 HCDR3(AA)(IMGT)ARRALLFDY

[0900] SEQ ID NO:28 HCDR3(AA)(Kabat)RALLFDY

[0901] FS22-172-003-AA/FS28-024-052mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[0902] SEQ ID NO:85轻链AA

[0903] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0904] SEQ ID NO:86轻链DNA

[0905] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTCTTCTTATCCTCTCACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCT

CAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTCG
ACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCC
TCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCTTTC
GTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[0906] SEQ ID NO:54VL结构域AA

[0907] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSYPLTFGQGTKVEIK

[0908] SEQ ID NO:55VL DNA

[0909] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTCTTCTTATCCTCTCACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[0910] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[0911] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[0912] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[0913] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[0914] SEQ ID NO:24 LCDR3(AA)(IMGT)QQASSYPLT

[0915] SEQ ID NO:24 LCDR3(AA)(Kabat)QQASSYPLT

[0916] FS22-172-003-AA/FS28-024-053mAb[2]重链的氨基酸和cDNA序列

[0917] SEQ ID NO:104重链AA(无LALA)

[0918] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0919] SEQ ID NO:105重链DNA

[0920] (无LALA)GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTG
AGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGA
ATGGGTTAGCTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTC
GCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCG
AGACGGGCGCTGGTGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCGGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA

CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[0921] SEQ ID NO:106重链AA(有LALA)

[0922] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0923] SEQ ID NO:107重链DNA(有LALA)

[0924] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGC
GGCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTT
AGCTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACA
ACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACG
GGCGCTGGTGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCGGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTG
TTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTC
CCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTC
CTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAAT
GTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGAT
GATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGG
TACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGG
TGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCT
GCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA
TCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA
CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGTf

[0925] SEQ ID NO:60VH结构域AA

[0926] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALVFDYWGQGTLVTVSS

[0927] SEQ ID NO:61VH结构域DNA

[0928] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCCTCAGTTATTCTTCTATGTCATGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG

CTTTATTACTCCGTCTACTGGCTATACCCACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGCG
CTGGTGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGTCG

[0929] SEQ ID NO:14 HCDR1(AA)(IMGT)GFTLSYSS

[0930] SEQ ID NO:15 HCDR1(AA)(Kabat)YSSMS

[0931] SEQ ID NO:16 HCDR2(AA)(IMGT)ITPSTGYT

[0932] SEQ ID NO:17 HCDR2(AA)(Kabat)FITPSTGYTHYADSVKG

[0933] SEQ ID NO:29 HCDR3(AA)(IMGT)ARRALVFDY

[0934] SEQ ID NO:30 HCDR3(AA)(Kabat)RALVFDY

[0935] FS22-172-003-AA/FS28-024-053mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[0936] SEQ ID NO:85轻链AA

[0937] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0938] SEQ ID NO:86轻链DNA

[0939] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTCTTCTTATCCTCTCACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCT
CAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTCG
ACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCC
TCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCTTTC
GTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[0940] SEQ ID NO:54VL结构域AA

[0941] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSYPLTFGQGTKVEIK

[0942] SEQ ID NO:55VL结构域DNA

[0943] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTCTTCTTATCCTCTCACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[0944] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[0945] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[0946] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[0947] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[0948] SEQ ID NO:24 LCDR3(AA)(IMGT)QQASSYPLT

[0949] SEQ ID NO:24 LCDR3(AA)(Kabat)QQASSYPLT

[0950] FS22-172-003-AA/FS28-024-060mAb^{2}重链和轻链的氨基酸序列

[0951] SEQ ID NO:108重链AA(有LALA)

[0952] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYSSMSWVRQAPGKGLEWVSFITPSTGYTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRALWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0953] SEQ ID NO:85轻链AA

[0954] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0955] FS22-172-003-AA/FS28-026 mAb^{2}重链和轻链的氨基酸序列

[0956] SEQ ID NO:109重链AA(有LALA)

[0957] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQAPGKGLEWVSSITPYYSKTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWYRFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0958] SEQ ID NO:87轻链AA

[0959] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSYPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0960] FS22-172-003-AA/FS28-091mAb^{2}重链和轻链的氨基酸序列

[0961] SEQ ID NO:110重链AA(有LALA)

[0962] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIKPYDGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNRWVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0963] SEQ ID NO:88轻链AA

[0964] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0965] FS22-172-003-AA/FS28-185mAb^{2}重链和轻链的氨基酸序列

[0966] SEQ ID NO:111重链AA(有LALA)

[0967] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTTSAMSWVRQAPGKGLEWVSRINPYEGETNYADSVKGRFT

ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGWSIATYYKSAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

[0968] SEQ ID NO:89轻链AA

[0969] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSYSAPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0970] FS22-172-003-AA/FS28-256mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[0971] SEQ ID NO:112重链AA(无LALA)

[0972] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNSYQGGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0973] SEQ ID NO:113重链DNA(无LALA)

[0974] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTAACACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
TCTTACCAGGGTGGCTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[0975] SEQ ID NO:114重链AA(有LALA)

[0976] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT

ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNSYQGGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0977] SEQ ID NO:115重链DNA(有LALA)

[0978] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTAACACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
TCTTACCAGGGTGGCTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[0979] SEQ ID NO:62 VH结构域AA

[0980] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNSYQGGLDYWGQGTLVTVSS

[0981] SEQ ID NO:63 VH结构域DNA

[0982] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTAACACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
TCTTACCAGGGTGGCTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGT

[0983] SEQ ID NO:31 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTNTY

[0984] SEQ ID NO:32 HCDR1(AA)(Kabat)NTYMS

[0985] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[0986] SEQ ID NO:34 HCDR2(AA)(Kabat)NISPTYSTTNYADSVKG

[0987] SEQ ID NO:35 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNSYQGGLDY

[0988] SEQ ID NO:36 HCDR3(AA)(Kabat)YNSYQGGLDY

[0989] FS22-172-003-AA/FS28-256 mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[0990] SEQ ID NO:116轻链AA

[0991] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYYYPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0992] SEQ ID NO:117轻链DNA

[0993] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTATTATCCTATCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTCGACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCCTCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCTTTCGTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[0994] SEQ ID NO:64 VL结构域AA

[0995] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYYYPITFGQGTKVEIK

[0996] SEQ ID NO:65 VL结构域DNA

[0997] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTATTATCCTATCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[0998] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[0999] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1000] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1001] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1002] SEQ ID NO:37 LCDR3(AA)(IMGT)QQSYYYPIT

[1003] SEQ ID NO:37 LCDR3(AA)(Kabat)QQSYYYPIT

[1004] FS22-172-003-AA/FS28-256-001mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[1005] SEQ ID NO:118重链AA(无LALA)

[1006] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTETYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNSYQGGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1007] SEQ ID NO:119重链DNA(无LALA)

[1008] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTGAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
TCTTACCAGGGTGGCTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1009] SEQ ID NO:120重链AA(有LALA)

[1010] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTETYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNSYQGGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1011] SEQ ID NO:121重链DNA(有LALA)

[1012] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTGAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
TCTTACCAGGGTGGCTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT

GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1013] SEQ ID NO:66VH结构域AA

[1014] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTETYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNSYQGGLDYWGQGTLVTVSS

[1015] SEQ ID NO:67VH结构域DNA

[1016] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTGAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
TCTTACCAGGGTGGCTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGT

[1017] SEQ ID NO:38HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTETY

[1018] SEQ ID NO:39HCDR1(AA)(Kabat)ETYMS

[1019] SEQ ID NO:33HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1020] SEQ ID NO:34HCDR2(AA)(Kabat)NISPTYSTTNYADSVKG

[1021] SEQ ID NO:35HCDR3(AA)(IMGT)ARYNSYQGGLDY

[1022] SEQ ID NO:36HCDR3(AA)(Kabat)YNSYQGGLDY

[1023] FS22-172-003-AA/FS28-256-001mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[1024] SEQ ID NO:82轻链AA

[1025] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHNQYPNTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1026] SEQ ID NO:122轻链DNA

[1027] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAACATAATCAGTATCCGAATACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTAGCAGCTCCTTCCGTGTTCATCTTTCCGCCCAGTGATGAGCAGCT
GAAGTCAGGTACTGCTTCCGTGGTTTGCCTGCTCAACAACTTTTACCCCAGAGAAGCCAAAGTCCAGTGGAAAGTGG
ACAATGCGTTGCAAAGCGGGAACTCTCAGGAATCCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGGACTCCACCTATAGCCTCTCT
AGTACGCTGACACTGAGCAAAGCCGATTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCCTGTGAGGTTACCCATCAAGGCCTTAG
CTCACCAGTGACCAAGAGCTTCAATAGGGGAGAATGC

[1028] SEQ ID NO:68VL结构域AA

[1029] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHNQYPNTFGQGTKVEIK

[1030] SEQ ID NO:69VL结构域DNA

[1031] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAACATAATCAGTATCCGAATACGTTCGGC CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1032] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[1033] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1034] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1035] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1036] SEQ ID NO:40 LCDR3(AA)(IMGT)QQHNQYPNT

[1037] SEQ ID NO:40 LCDR3(AA)(Kabat)QQHNQYPNT

[1038] FS22-172-003-AA/FS28-256-005mAb[2]重链的氨基酸和cDNA序列

[1039] SEQ ID NO:118重链AA(无LALA)

[1040] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTETYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNSYQGGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1041] SEQ ID NO:119重链DNA(无LALA)

[1042] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG GCCAGTGGCTTTACCTTCACTGAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC TCTTACCAGGGTGGCTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1043] SEQ ID NO:120重链AA(有LALA)

[1044] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTETYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNSYQGGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1045] SEQ ID NO:121重链DNA(有LALA)

[1046] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTGAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACTCTTACCAGGGTGGCTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1047] SEQ ID NO:66 VH结构域AA

[1048] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTETYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNSYQGGLDYWGQGTLVTVSS

[1049] SEQ ID NO:67 VH结构域DNA

[1050] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTGAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACTCTTACCAGGGTGGCTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCGAGT

[1051] SEQ ID NO:38 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTETY

[1052] SEQ ID NO:39 HCDR1(AA)(Kabat)ETYMS

[1053] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1054] SEQ ID NO:34 HCDR2(AA)(Kabat)NISPTYSTTNYADSVKG

[1055] SEQ ID NO:35 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNSYQGGLDY

[1056] SEQ ID NO:36 HCDR3(AA)(Kabat)YNSYQGGLDY

[1057] FS22-172-003-AA/FS28-256-005mAb[2]轻链的氨基酸和cDNA序列

[1058] SEQ ID NO:83轻链AA

[1059] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQALGYPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1060] SEQ ID NO:90轻链DNA

[1061] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTTGGGTTATCCTCATACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTAGCAGCTCCTTCCGTGTTCATCTTTCCGCCCAGTGATGAGCAGCTGAAGTCAGGTACTGCTTCCGTGGTTTGCCTGCTCAACAACTTTTACCCCAGAGAAGCCAAAGTCCAGTGGAAAGTGGACAATGCGTTGCAAAGCGGGAACTCTCAGGAATCCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGGACTCCACCTATAGCCTCTCTAGTACGCTGACACTGAGCAAAGCCGATTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCCTGTGAGGTTACCCATCAAGGCCTTAGCTCACCAGTGACCAAGAGCTTCAATAGGGGAGAATGC

[1062] SEQ ID NO:78 VL结构域AA

[1063] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQALGYPHTFGQGTKVEIK

[1064] SEQ ID NO:79 VL结构域DNA

[1065] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTTGGGTTATCCTCATACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1066] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[1067] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1068] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1069] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1070] SEQ ID NO:41 LCDR3(AA)(IMGT)QQALGYPHT

[1071] SEQ ID NO:41 LCDR3(AA)(Kabat)QQALGYPHT

[1072] FS22-172-003-AA/FS28-256-012mAb[2]重链的氨基酸和cDNA序列

[1073] SEQ ID NO:123重链AA(无LALA)

[1074] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1075] SEQ ID NO:124重链DNA(无LALA)

[1076] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1077] SEQ ID NO:125重链AA(有LALA)

[1078] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1079] SEQ ID NO:126重链DNA(有LALA)

[1080] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT

CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1081] SEQ ID NO:70VH结构域AA

[1082] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSS

[1083] SEQ ID NO:71VH结构域DNA

[1084] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[1085] SEQ ID NO:42 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTHTY

[1086] SEQ ID NO:43 HCDR1(AA)(Kabat)HTYMS

[1087] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1088] SEQ ID NO:34 HCDR2(AA)(Kabat)NISPTYSTTNYADSVKG

[1089] SEQ ID NO:44 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNAYHAALDY

[1090] SEQ ID NO:45 HCDR3(AA)(Kabat)YNAYHAALDY

[1091] FS22-172-003-AA/FS28-256-012mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[1092] SEQ ID NO:116轻链AA

[1093] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYYYPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1094] SEQ ID NO:117轻链DNA

[1095] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTATTATCCTATCACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCT
CAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTCG
ACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCC
TCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCTTTC
GTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[1096] SEQ ID NO:64 VL结构域AA

[1097] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYYYPITFGQGTKVEIK

[1098] SEQ ID NO:65 VL结构域DNA

[1099] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTATTATCCTATCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1100] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[1101] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1102] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1103] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1104] SEQ ID NO:37 LCDR3(AA)(IMGT)QQSYYYPIT

[1105] SEQ ID NO:37 LCDR3(AA)(Kabat)QQSYYYPIT

[1106] FS22-172-003-AA/FS28-256-014mAb[2]重链的氨基酸和cDNA序列

[1107] SEQ ID NO:127重链AA(无LALA)

[1108] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYAAGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1109] SEQ ID NO:128重链DNA(无LALA)

[1110] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTGATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACGCGTATGCGGCGGGTCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1111] SEQ ID NO:129重链AA(有LALA)

[1112] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYAAGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1113] SEQ ID NO:130重链DNA(有LALA)

[1114] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTGATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACGCGTATGCGGCGGGTCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1115] SEQ ID NO:72 VH结构域AA

[1116] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYAAGLDYWGQGTLVTVSS

[1117] SEQ ID NO:73 VH结构域DNA

[1118] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTGATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACGCGTATGCGGCGGGTCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[1119] SEQ ID NO:46 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTDTY

[1120] SEQ ID NO:47 HCDR1(AA)(Kabat)DTYMS

[1121] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1122] SEQ ID NO:34 HCDR2(AA)(Kabat)NISPTYSTTNYADSVKG

[1123] SEQ ID NO:48 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNAYAAGLDY

[1124] SEQ ID NO:49 HCDR3(AA)(Kabat)YNAYAAGLDY

[1125] FS22-172-003-AA/FS28-256-014mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[1126] SEQ ID NO:116轻链AA

[1127] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYYYPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1128] SEQ ID NO:117轻链DNA

[1129] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTATTATCCTATCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTCGACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCCTCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCTTTCGTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[1130] SEQ ID NO:64 VL结构域AA

[1131] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYYYPITFGQGTKVEIK

[1132] SEQ ID NO:65 VL结构域DNA

[1133] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTATTATCCTATCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1134] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[1135] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1136] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1137] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1138] SEQ ID NO:37 LCDR3(AA)(IMGT)QQSYYYPIT

[1139] SEQ ID NO:37 LCDR3(AA)(Kabat)QQSYYYPIT

[1140] FS22-172-003-AA/FS28-256-018mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[1141] SEQ ID NO:131重链AA(无LALA)

[1142] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYQIGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK

GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1143] SEQ ID NO:132重链DNA(无LALA)

[1144] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCTTATCAGATTGGGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1145] SEQ ID NO:133重链AA(有LALA)

[1146] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYQIGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1147] SEQ ID NO:134重链DNA(有LALA)

[1148] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCTTATCAGATTGGGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA

CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1149] SEQ ID NO:74 VH结构域AA

[1150] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYQIGLDYWGQGTLVTVSS

[1151] SEQ ID NO:75 VH结构域DNA

[1152] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCTTATCAGATTGGGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[1153] SEQ ID NO:50 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTQTY

[1154] SEQ ID NO:51 HCDR1(AA)(Kabat)QTYMS

[1155] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1156] SEQ ID NO:34 HCDR2(AA)(Kabat)NISPTYSTTNYADSVKG

[1157] SEQ ID NO:52 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNAYQIGLDY

[1158] SEQ ID NO:53 HCDR3(AA)(Kabat)YNAYQIGLDY

[1159] FS22-172-003-AA/FS28-256-018mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[1160] SEQ ID NO:116轻链AA

[1161] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYYYPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1162] SEQ ID NO:117轻链DNA

[1163] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTATTATCCTATCACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCT
CAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTCG
ACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCC
TCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCTTTC
GTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[1164] SEQ ID NO:64 VL结构域AA

[1165] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG

TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYYYPITFGQGTKVEIK

[1166] SEQ ID NO:65 VL结构域DNA

[1167] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTATTATTATCCTATCACGTTCGGC CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1168] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[1169] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1170] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1171] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1172] SEQ ID NO:37 LCDR3(AA)(IMGT)QQSYYYPIT

[1173] SEQ ID NO:37 LCDR3(AA)(Kabat)QQSYYYPIT

[1174] FS22-172-003-AA/FS28-256-021mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[1175] SEQ ID NO:123重链AA(无LALA)

[1176] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1177] SEQ ID NO:124重链DNA(无LALA)

[1178] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT

GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1179] SEQ ID NO:125重链AA(有LALA)

[1180] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1181] SEQ ID NO:126重链DNA(有LALA)

[1182] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACGCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1183] SEQ ID NO:70 VH结构域AA

[1184] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSS

[1185] SEQ ID NO:71 VH结构域DNA

[1186] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACGCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[1187] SEQ ID NO:42 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTHTY

[1188] SEQ ID NO:43 HCDR1(AA)(Kabat)HTYMS

[1189] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1190] SEQ ID NO:34 HCDR2(AA)(Kabat)NISPTYSTTNYADSVKG

[1191] SEQ ID NO:44 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNAYHAALDY

[1192] SEQ ID NO:45 HCDR3(AA)(Kabat)YNAYHAALDY

[1193] FS22-172-003-AA/FS28-256-021mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[1194] SEQ ID NO:82轻链AA

[1195] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHNQYPNTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1196] SEQ ID NO:122轻链DNA

[1197] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAACATAATCAGTATCCGAATACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTAGCAGCTCCTTCCGTGTTCATCTTTCCGCCCAGTGATGAGCAGCTGAAGTCAGGTACTGCTTCCGTGGTTTGCCTGCTCAACAACTTTTACCCCAGAGAAGCCAAAGTCCAGTGGAAAGTGGACAATGCGTTGCAAAGCGGGAACTCTCAGGAATCCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGGACTCCACCTATAGCCTCTCTAGTACGCTGACACTGAGCAAAGCCGATTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCCTGTGAGGTTACCCATCAAGGCCTTAGCTCACCAGTGACCAAGAGCTTCAATAGGGGAGAATGC

[1198] SEQ ID NO:68 VL结构域AA

[1199] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHNQYPNTFGQGTKVEIK

[1200] SEQ ID NO:69 VL结构域DNA

[1201] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAACATAATCAGTATCCGAATACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1202] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[1203] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1204] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1205] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1206] SEQ ID NO:40 LCDR3(AA)(IMGT)QQHNQYPNT

[1207] SEQ ID NO:40 LCDR3(AA)(Kabat)QQHNQYPNT

[1208] FS22-172-003-AA/FS28-256-023mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[1209] SEQ ID NO:131重链AA(无LALA)

[1210] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYQIGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1211] SEQ ID NO:132重链DNA(无LALA)

[1212] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCTTATCAGATTGGGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1213] SEQ ID NO:133重链AA(有LALA)

[1214] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYQIGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1215] SEQ ID NO:134重链DNA(有LALA)

[1216] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCTTATCAGATTGGGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG

ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1217] SEQ ID NO:74 VH结构域AA

[1218] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYQIGLDYWGQGTLVTVSS

[1219] SEQ ID NO:75 VH结构域DNA

[1220] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCTTATCAGATTGGGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[1221] SEQ ID NO:50 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTQTY

[1222] SEQ ID NO:51 HCDR1(AA)(Kabat)QTYMS

[1223] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1224] SEQ ID NO:34 HCDR2(AA)Kabat)NISPTYSTTNYADSVKG

[1225] SEQ ID NO:52 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNAYQIGLDY

[1226] SEQ ID NO:53 HCDR3(AA)(Kabat)YNAYQIGLDY

[1227] FS22-172-003-AA/FS28-256-023mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[1228] SEQ ID NO:82轻链AA

[1229] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHNQYPNTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1230] SEQ ID NO:122轻链DNA

[1231] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAACATAATCAGTATCCGAATACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTAGCAGCTCCTTCCGTGTTCATCTTTCCGCCCAGTGATGAGCAGCT
GAAGTCAGGTACTGCTTCCGTGGTTTGCCTGCTCAACAACTTTTACCCCAGAGAAGCCAAAGTCCAGTGGAAAGTGG
ACAATGCGTTGCAAAGCGGGAACTCTCAGGAATCCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGGACTCCACCTATAGCCTCTCT
AGTACGCTGACACTGAGCAAAGCCGATTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCCTGTGAGGTTACCCATCAAGGCCTTAG
CTCACCAGTGACCAAGAGCTTCAATAGGGGAGAATGC

[1232] SEQ ID NO:68 VL结构域AA

[1233] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHNQYPNTFGQGTKVEIK

[1234] SEQ ID NO:69 VL结构域DNA

[1235] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAACATAATCAGTATCCGAATACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1236] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[1237] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1238] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1239] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1240] SEQ ID NO:40 LCDR3(AA)(IMGT)QQHNQYPNT

[1241] SEQ ID NO:40 LCDR3(AA)(Kabat)QQHNQYPNT

[1242] FS22-172-003-AA/FS28-256-024mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[1243] SEQ ID NO:123重链AA(无LALA)

[1244] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1245] SEQ ID NO:124重链DNA(无LALA)

[1246] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACGCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC

GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1247] SEQ ID NO:125重链AA(有LALA)

[1248] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1249] SEQ ID NO:126重链DNA(有LALA)

[1250] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1251] SEQ ID NO:70 VH结构域AA

[1252] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSS

[1253] SEQ ID NO:71 VH结构域DNA

[1254] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[1255] SEQ ID NO:42 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTHTY

[1256] SEQ ID NO:43 HCDR1(AA)(Kabat)HTYMS

[1257] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1258] SEQ ID NO:34 HCDR2(AA)(Kabat)NISPTYSTTNYADSVKG

[1259] SEQ ID NO:44 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNAYHAALDY

[1260] SEQ ID NO:45 HCDR3(AA)(Kabat)YNAYHAALDY

[1261] FS22-172-003-AA/FS28-256-024mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[1262] SEQ ID NO:83轻链AA

[1263] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQALGYPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1264] SEQ ID NO:90轻链DNA

[1265] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTTGGGTTATCCTCATACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTAGCAGCTCCTTCCGTGTTCATCTTTCCGCCCAGTGATGAGCAGCTGAAGTCAGGTACTGCTTCCGTGGTTTGCCTGCTCAACAACTTTTACCCCAGAGAAGCCAAAGTCCAGTGGAAAGTGGACAATGCGTTGCAAAGCGGGAACTCTCAGGAATCCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGGACTCCACCTATAGCCTCTCTAGTACGCTGACACTGAGCAAAGCCGATTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCCTGTGAGGTTACCCATCAAGGCCTTAGCTCACCAGTGACCAAGAGCTTCAATAGGGGAGAATGC

[1266] SEQ ID NO:78 VL结构域AA

[1267] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQALGYPHTFGQGTKVEIK

[1268] SEQ ID NO:79 VL结构域DNA

[1269] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTTGGGTTATCCTCATACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1270] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[1271] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1272] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1273] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1274] SEQ ID NO:41 LCDR3(AA)(IMGT)QQALGYPHT

[1275] SEQ ID NO:41 LCDR3(AA)(Kabat)QQALGYPHT

[1276] FS22-172-003-AA/FS28-256-026mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[1277] SEQ ID NO:131重链AA(无LALA)

[1278] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYQIGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD

KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1279] SEQ ID NO:132重链DNA(无LALA)

[1280] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCTTATCAGATTGGGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1281] SEQ ID NO:133重链AA(有LALA)

[1282] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYQIGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1283] SEQ ID NO:134重链DNA(有LALA)

[1284] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCTTATCAGATTGGGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC

CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1285] SEQ ID NO:74 VH结构域AA

[1286] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYQIGLDYWGQGTLVTVSS

[1287] SEQ ID NO:75 VH结构域DNA

[1288] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCAGACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCTTATCAGATTGGGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[1289] SEQ ID NO:50 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTQTY

[1290] SEQ ID NO:51 HCDR1(AA)(Kabat)QTYMS

[1291] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1292] SEQ ID NO:34 HCDR2(AA)(Kabat)NISPTYSTTNYADSVKG

[1293] SEQ ID NO:52 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNAYQIGLDY

[1294] SEQ ID NO:53 HCDR3(AA)(Kabat)YNAYQIGLDY

[1295] FS22-172-003-AA/FS28-256-026mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[1296] SEQ ID NO:83轻链AA

[1297] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQALGYPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1298] SEQ ID NO:90轻链DNA

[1299] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTTGGGTTATCCTCATACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTAGCAGCTCCTTCCGTGTTCATCTTTCCGCCCAGTGATGAGCAGCT
GAAGTCAGGTACTGCTTCCGTGGTTTGCCTGCTCAACAACTTTTACCCCAGAGAAGCCAAAGTCCAGTGGAAAGTGG
ACAATGCGTTGCAAAGCGGGAACTCTCAGGAATCCGTCACAGAGCAGGACTCTAAGGACTCCACCTATAGCCTCTCT
AGTACGCTGACACTGAGCAAAGCCGATTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCCTGTGAGGTTACCCATCAAGGCCTTAG
CTCACCAGTGACCAAGAGCTTCAATAGGGGAGAATGC

[1300] SEQ ID NO:78 VL结构域AA

[1301] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQALGYPHTFGQGTKVEIK

[1302] SEQ ID NO:79 VL结构域DNA

[1303] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAGCTTTGGGTTATCCTCATACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1304] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[1305] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1306] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1307] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1308] SEQ ID NO:41 LCDR3(AA)(IMGT)QQALGYPHT

[1309] SEQ ID NO:41 LCDR3(AA)(Kabat)QQALGYPHT

[1310] FS22-172-003-AA/FS28-256-027mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[1311] SEQ ID NO:123重链AA(无LALA)

[1312] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1313] SEQ ID NO:124重链DNA(无LALA)

[1314] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACGCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG

ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1315] SEQ ID NO:125重链AA(有LALA)

[1316] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1317] SEQ ID NO:126重链DNA(有LALA)

[1318] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1319] SEQ ID NO:70 VH结构域AA

[1320] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSS

[1321] SEQ ID NO:71 VH结构域DNA

[1322] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[1323] SEQ ID NO:42 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTHTY

[1324] SEQ ID NO:43 HCDR1(AA)(Kabat)HTYMS

[1325] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1326] SEQ ID NO:34 HCDR2(AA)(Kabat)NISPTYSTTNYADSVKG

[1327] SEQ ID NO:44 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNAYHAALDY

[1328] SEQ ID NO:45 HCDR3(AA)(Kabat)YNAYHAALDY

[1329] FS22-172-003-AA/FS28-256-027mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[1330] SEQ ID NO:84轻链AA

[1331] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTVPYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1332] SEQ ID NO:91轻链DNA

[1333] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAACTGTGCCGTATCCGTATACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCTCAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTCGACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCCTCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCTTTCGTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[1334] SEQ ID NO:76 VL结构域AA

[1335] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTVPYPYTFGQGTKVEIK

[1336] SEQ ID NO:77 VL结构域DNA

[1337] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGATTTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGACAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAACTGTGCCGTATCCGTATACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1338] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[1339] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1340] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1341] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1342] SEQ ID NO:80 LCDR3(AA)(IMGT)QQTVPYPYT

[1343] SEQ ID NO:80 LCDR3(AA)(Kabat)QQTVPYPYT

[1344] 小鼠mAb和mAb^2

[1345] FS28m-228mAb重链氨基酸序列

[1346] SEQ ID NO:135重链AA(有LALA)

[1347] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYFMVWVRQAPGKGLEWVSMISPKSSNTYYADSVKGRFT

ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWFTPARFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1348] FS28m-228mAb轻链氨基酸序列

[1349] SEQ ID NO:136轻链AA

[1350] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQPFPFSFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1351] FS22m-063-AA/FS28m-228mAb^{2}重链氨基酸序列

[1352] SEQ ID NO:137重链AA(有LALA)

[1353] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYFMVWVRQAPGKGLEWVSMISPKSSNTYYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWFTPARFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEPYWSYVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVMNYRWELGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1354] FS22m-063-AA/FS28m-228mAb^{2}轻链氨基酸序列

[1355] SEQ ID NO:136轻链AA

[1356] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQPFPFSFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1357] G1AA/HelD1.3 mAb重链氨基酸序列

[1358] SEQ ID NO:138重链AA(有LALA)

[1359] QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGSTFSGYGVNWVRQPPGRGLEWIGMIWGDGNTDYNSALKSRVTM
LVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARERDYRLDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1360] G1AA/HelD1.3 mAb轻链氨基酸序列

[1361] SEQ ID NO:139轻链AA

[1362] DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGT
QYSLKINSLQPEDFGSYYCQHFWSTPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1363] G1AA/SS1 mAb

[1364] SEQ ID NO:140重链(有LALA)

[1365] QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKAT

LTVDKSSSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGSGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1366] SEQ ID NO:141轻链

[1367] DIELTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPGRFSGSGSGNS
YSLTISSVEAEDDATYYCQQWSKHPLTFGSGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1368] MSLN-His-Avi

[1369] 间皮素(无MPF和C末端)(显示);Hi s和Avi标签(未显示)

[1370] SEQ ID NO:142人

[1371] EVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGY
PESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLETLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTAFYPGYL
CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSM
DLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQE
ALS

[1372] SEQ ID NO:143食蟹猴(Cyno)

[1373] DVERTTCPPEKEVHEIDESLIFYKKRELEACVDAALLAAQMDRVDAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGY
PESVIRHLGHLFLKMSPEDIRKWNVTSLETLKALLKVSKGHEMSAQVATLIDRVVVGRGQLDKDTADTLTAFCPGCL
CSLSPERLSSVPPSIIGAVRPQDLDTCGPRQLDVLYPKARLAFQNMSGSEYFVKIRPFLGGAPTEDLKALSQQNVSM
DLATFMKLRREAVLPLSVAEVQKLLGPHVEGLKVEEQHSPVRDWILKQRQDDLDTLGLGLQGGIPNGYLILDLSVRE
ALS

[1374] SEQ ID NO:144小鼠

[1375] DAEQKACPPGKEPYKVDEDLIFYQNWELEACVDGTMLARQMDLVNEIPFTYEQLSIFKHKLDKTYPQGY
PESLIQQLGHFFRYVSPEDIHQWNVTSPDTVKTLLKVSKGQKMNAQAIALVACYLRGGGQLDEDMVKALGDIPLSYL
CDFSPQDLHSVPSSVMWLVGPQDLDKCSQRHLGLLYQKACSAFQNVSGLEYFEKIKTFLGGASVKDLRALSQHNVSM
DIATFKRLQVDSLVGLSVAEVQKLLGPNIVDLKTEEDKSPVRDWLFRQHQKDLDRLGLGLQGGIPNGYLVLDFNVRE
AFS

[1376] CD137-mFc-Avi和CD137-Avi-His

[1377] CD137胞外结构域(显示);mFc、Avi标签、His标签(未显示)

[1378] SEQ ID NO:146人

[1379] SLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPG
FHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPG
ASSVTPPAPAREPGHSPQ

[1380] SEQ ID NO:147食蟹猴(Cyno)

[1381] SLQDLCSNCPAGTFCDNNRSQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFKTRKECSSTSNAECDCISG
YHCLGAECSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPG
ASSATPPAPAREPGHSPQ

[1382] SEQ ID NO:148小鼠

[1383] AVQNSCDNCQPGTFCRKYNPVCKSCPPSTFSSIGGQPNCNICRVCAGYFRFKKFCSSTHNAECECIEGFHCLGPQCTRCEKDCRPGQELTKQGCKTCSLGTFNDQNGTGVCRPWTNCSLDGRSVLKTGTTEKDVVCGPPVVSFSPSTTISVTPEGGPGGHSLQVL

[1384] 细胞表达的抗原(CD137)

[1385] (胞外结构域(斜体);跨膜和胞内结构域(粗体))

[1386] SEQ ID NO:149人

[1387] lqdpcsncpagtfcdnnrnqicspcppnsfssaggqrtcdicrqckgvfrtrkecsstsnaecdctpgfhclgagcsmceqdckqgqeltkkgckdccfgtfndqkrgicrpwtncsldgksvlvngtkerdvvcgpspadlspgassvtppaparepghspqIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

[1388] SEQ ID NO:150小鼠

[1389] vqnscdncqpgtfcrkynpvckscppstfssiggqpncnicrvcagyfrfkkfcssthnaececiegfhclgpqctrcekdcrpgqeltkqgcktcslgtfndqngtgvcrpwtncsldgrsvlktgttekdvvcgppvvsfspsttisvtpeggpgghslqvlTLFLALTSALLLALIFITLLFSVLKWIRKKFPHIFKQPFKKTTGAAQEEDACSCRCPQEEEGGGGGYEL

[1390] SEQ ID NO:153食蟹猴

[1391] LQDLCSNCPAGTFCDNNRSQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFKTRKECSSTSNAECDCISGYHCLGAECSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSATPPAPAREPGHSPQIIFFLALTSTVVLFLLFFLVLRFSVVKRSRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

[1392] 过表达细胞系-膜结合的间皮素的成熟形式(用粗斜体显示)

[1393] [注意:MPF和前肽以正常字体显示在间皮素序列前后。两者都不存在于膜结合的间皮素的成熟形式中。]

[1394] 人MPF+MSLN

[1395] SEQ ID NO:151

[1396] MALPTARPLLGSCGTPALGSLLFLLFSLGWVQPSRTLAGETGQEAAPLDGVLANPPNISSLSPRQLLGFPCAEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLLPAALACWGVRGSLLSEADVRALGGLACDLPGRFVAESAEVLLPRLVSCPGPLDQDQQEAARAALQGGGPPYGPPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQRSSRDPSWRQPERTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLETLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALSGTPCLLGPGPVLTVLALLLASTLA

[1397] 小鼠MPF+MSLN

[1398] SEQ ID NO:145

[1399] MALPTARPLLGSCGSPICSRSFLLLLLSLGWIPRLQTQTTKTSQEATLLHAVNGAADFASLPTGLFLGLTCEEVSDLSMEQAKGLAMAVRQKNITLRGHQLRCLARRLPRHLTDEELNALPLDLLLFLNPAMFPGQQACAHFFSLI

SKANVDVLPRRSLERQRLLMEALKCQGVYGFQVSEADVRALGGLACDLPGKFVARSSEVLLPWLAGCQGPLDQSQEK
AVREVLRSGRTQYGPPSKWSVSTLDALQSLVAVLDESIVQSIPKDVKAEWLQHISRDPSRLGSKLTVIHPRFRRDAE
QKACPPGKEPYKVDEDLIFYQNWELEACVDGTMLARQMDLVNEIPFTYEQLSIFKHKLDKTYPQGYPESLIQQLGHF
FRYVSPEDIHQWNVTSPDTVKTLLKVSKGQKMNAQAIALVACYLRGGGQLDEDMVKALGDIPLSYLCDFSPQDLHSV
PSSVMWLVGPQDLDKCSQRHLGLLYQKACSAFQNVSGLEYFEKIKTFLGGASVKDLRALSQHNVSMDIATFKRLQVD
SLVGLSVAEVQKLLGPNIVDLKTEEDKSPVRDWLFRQHQKDLDRLGLGLQGGIPNGYLVLDFNVREAFSSRASLLGP
GFVLIWIPALLPALRLS

[1400] 食蟹猴MPF+MSLN

[1401] SEQ ID NO:152

[1402] MALPMARPLSGSCGTPALGSLLFLLFSLGWVQPSRVLAGETRQEAAPLDGILTNAPDIASLSPRQLLGF
TCVEVSGLSTELVQELAVALGQKNVKLSAEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTHFFSRVAK
ANVDLLPRGAPERQRLLPAALTCWGVRGSLLSEADVRALGGLACDLPGRFVAESAEVVLPRLVRCLGPLDQDQQEAA
RAALQRGGPPYGPPSTWSISTLDDLQSLLPVLGQPVIHSIPQGILAAWRQRSSRDPSWQQPEQTVLRPRFRRDVERT
TCPPEKEVHEIDESLIFYKKRELEACVDAALLAAQMDRVDAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIRHLGHLFL
KMSPEDIRKWNVTSLETLKALLKVSKGHEMSAQVATLIDRVVVGRGQLDKDTADTLTAFCPGCLCSLSPERLSSVPP
SIIGAVRPQDLDTCGPRQLDVLYPKARLAFQNMSGSEYFVKIRPFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRREAV
LPLSVAEVQKLLGPHVEGLKVEEQHSPVRDWILKQRQDDLDTLGLGLQGGIPNGYLILDLSVREALSGTPCLLGPGP
VLTVLALLLASTLA

[1403] 野生型CH2结构域的氨基酸序列

[1404] SEQ ID NO:154CH2(WT)

[1405] APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK

[1406] 包含LALA突变的CH2结构域的氨基酸序列(LALA突变用粗体和下划线显示)

[1407] SEQ ID NO:155CH2(LALA)

[1408] APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK

[1409] 包含LALA-PA突变的CH2结构域的氨基酸序列(LALA-PA突变用粗体和下划线显示)

[1410] SEQ ID NO:156CH2(LALA-PA)

[1411] APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK

[1412] FS22-172-003-AA/FS28-256-271、FS22-172-003-AA/FS28-256-272和FS22-172-003-AA/FS28-256-273mAb^{2}轻链的氨基酸和cDNA序列

[1413] SEQ ID NO:84轻链AA

[1414] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTVPYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1415] SEQ ID NO:91轻链DNA

[1416] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT

TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAACTGTGCCGTATCCGTATACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCAGCT
CAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGGTCG
ACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTGTCC
TCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCTTTC
GTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[1417] SEQ ID NO:76 VL结构域AA

[1418] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTVPYPYTFGQGTKVEIK

[1419] SEQ ID NO:77VL结构域DNA

[1420] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAAACTGTGCCGTATCCGTATACGTTCGGC
CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1421] SEQ ID NO:20 LCDR1(AA)(IMGT)QSVSSSY

[1422] SEQ ID NO:21 LCDR1(AA)(Kabat)RASQSVSSSYLA

[1423] SEQ ID NO:22 LCDR2(AA)(IMGT)GAS

[1424] SEQ ID NO:23 LCDR2(AA)(Kabat)GASSRAT

[1425] SEQ ID NO:80 LCDR3(AA)(IMGT)QQTVPYPYT

[1426] SEQ ID NO:80 LCDR3(AA)(Kabat)QQTVPYPYT

[1427] FS22-172-003-AA/FS28-256-271mAb^{2}重链的氨基酸和cDNA序列

[1428] SEQ ID NO:1重链AA(无LALA)

[1429] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSAISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1430] SEQ ID NO:2重链DNA(无LALA)

[1431] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CGCGATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA

TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1432] SEQ ID NO:3重链AA(有LALA)

[1433] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSAISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1434] SEQ ID NO:4重链DNA(有LALA)

[1435] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CGCGATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1436] SEQ ID NO:70 VH结构域AA

[1437] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSS

[1438] SEQ ID NO:71 VH结构域DNA

[1439] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[1440] SEQ ID NO:42 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTHTY

[1441] SEQ ID NO:43 HCDR1(AA)(Kabat)HTYMS

[1442] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1443] SEQ ID NO:5 HCDR2(AA)(Kabat)AISPTYSTTNYADSVKG

[1444] SEQ ID NO:44 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNAYHAALDY

[1445] SEQ ID NO:45 HCDR3(AA)(Kabat)YNAYHAALDY

[1446] FS22-172-003-AA/FS28-256-272mAb[2]重链的氨基酸和cDNA序列

[1447] SEQ ID NO:6重链AA(无LALA)

[1448] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSHISPTYSTTNYADSVKGRFT ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1449] SEQ ID NO:7重链DNA(无LALA)

[1450] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG CCATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC CGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1451] SEQ ID NO:158重链AA(有LALA)

[1452] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSHISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1453] SEQ ID NO:159重链DNA(有LALA)

[1454] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCCATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACGCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1455] SEQ ID NO:70 VH结构域AA

[1456] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSS

[1457] SEQ ID NO:71VH结构域DNA

[1458] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACGCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[1459] SEQ ID NO:42 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTHTY

[1460] SEQ ID NO:43 HCDR1(AA)(Kabat)HTYMS

[1461] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1462] SEQ ID NO:160 HCDR2(AA)(Kabat)HISPTYSTTNYADSVKG

[1463] SEQ ID NO:44 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNAYHAALDY

[1464] SEQ ID NO:45 HCDR3(AA)(Kabat)YNAYHAALDY

[1465] FS22-172-003-AA/FS28-256-273mAb[2]重链的氨基酸和cDNA序列

[1466] SEQ ID NO:161重链AA(无LALA)

[1467] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSSISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1468] SEQ ID NO:162重链DNA(无LALA)

[1469] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCTCGATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAACGCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAACTGCTGGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1470] SEQ ID NO:163重链AA(有LALA)

[1471] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSSISPTYSTTNYADSVKGRFTISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1472] SEQ ID NO:164重链DNA(有LALA)

[1473] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG

CTCGATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTC
GGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACT
TTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAG
TCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAA
TGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCC
CGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATG
ATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTA
CGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCTACCGCGTGGTGT
CCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCGCTGCCT
GCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1474] SEQ ID NO:70VH结构域AA

[1475] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHTYMSWVRQAPGKGLEWVSNISPTYSTTNYADSVKGRFT
ISRDNNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYNAYHAALDYWGQGTLVTVSS

[1476] SEQ ID NO:71 VH结构域DNA

[1477] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTCATACTTATATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAATATTTCTCCGACTTATAGCACTACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
ACAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATACAAC
GCGTATCATGCTGCTCTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT

[1478] SEQ ID NO:42 HCDR1(AA)(IMGT)GFTFTHTY

[1479] SEQ ID NO:43 HCDR1(AA)(Kabat)HTYMS

[1480] SEQ ID NO:33 HCDR2(AA)(IMGT)ISPTYSTT

[1481] SEQ ID NO:165 HCDR2(AA)(Kabat)SISPTYSTTNYADSVKG

[1482] SEQ ID NO:44 HCDR3(AA)(IMGT)ARYNAYHAALDY

[1483] SEQ ID NO:45 HCDR3(AA)(Kabat)YNAYHAALDY

[1484] FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}重链氨基酸序列

[1485] SEQ ID NO:166重链AA(有LALA)

[1486] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYFMVWVRQAPGKGLEWVSMISPKSSNTYYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYHISPRFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEPYWSYVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVMNYRWELGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1487] FS22m-063-AA/FS28m-228-010mAb^{2}轻链氨基酸序列

[1488] SEQ ID NO:136轻链AA

[1489] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQPFPFSFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1490] FS22m-063-AA/HelD1.3 mAb^{2}重链和轻链氨基酸序列

[1491] SEQ ID NO:167重链AA(有LALA)

[1492] QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGSTFSGYGVNWVRQPPGRGLEWIGMIWGDGNTDYNSALKSRVTMLVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARERDYRLDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEPYWSYVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVMNYRWELGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1493] SEQ ID NO:168轻链AA

[1494] DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYCQHFWSTPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1495] FS22-172-003-AA/FS28-185-002mAb^{2}重链和轻链的氨基酸和cDNA序列

[1496] SEQ ID NO:169重链AA(有LALA)

[1497] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTTSAMSWVRQAPGKGLEWVSRINPYEGETNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGWSSDTWFKSATDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1498] SEQ ID NO:170重链DNA(有LALA)

[1499] GAAGTGCAACTGCTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCGGCCAGTGGCTTTACCTTCACTACATCTGCTATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAGCAGGATTAATCCGTATGAGGGCGAGACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACAGCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGTTGGTCTAGTGATACGTGGTTTAAATCTGCCACGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCACTAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTGTGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCGGCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCT

ACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAAC
AAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCT
GCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1500] SEQ ID NO:171轻链AA

[1501] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSYSAPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1502] SEQ ID NO:172轻链DNA

[1503] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTCTTATTCTGCTCCTGTCACGTTC
GGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCA
GCTCAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGG
TCGACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTG
TCCTCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCT
TTCGTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[1504] FS22-172-003-AA/FS28-185-003mAb[2]重链的氨基酸和cDNA序列

[1505] SEQ ID NO:173重链AA(有LALA)

[1506] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTTSAMSWVRQAPGKGLEWVSRINPYEGETNYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGWSATSYFKSATDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELPYIIPPYNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVGADRWLEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

[1507] SEQ ID NO:174重链DNA(有LALA)

[1508] GAAGTGCAACTGTTGGAGTCCGGTGGTGGTCTGGTACAGCCGGGTGGTTCTCTGCGTCTGAGTTGCGCG
GCCAGTGGCTTTACCTTCACTACATCTGCTATGAGCTGGGTGCGTCAGGCTCCGGGCAAAGGTCTGGAATGGGTTAG
CAGGATTAATCCGTATGAGGGCGAGACCAACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCTCGCGACAACA
GCAAGAACACGCTGTACCTGCAGATGAACTCACTGCGTGCCGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGTTGG
TCTGCGACGAGTTATTTTAAATCTGCCACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGTGCTAGCAC
TAAGGGCCCGTCGGTGTTCCCGCTGGCCCCATCGTCCAAGAGCACATCAGGGGGTACCGCCGCCCTGGGCTGCCTTG
TGAAGGATTACTTTCCCGAGCCCGTCACAGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACTTTCCCG
GCTGTGCTTCAGTCCTCTGGCCTGTACTCATTGTCCTCCGTGGTCACCGTCCCTTCGTCCTCCCTGGGCACCCAGAC
CTATATCTGTAATGTCAACCATAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTCGAGCCGAAGTCGTGCGACAAGA

CTCACACTTGCCCGCCTTGCCCAGCCCCGGAAGCTGCCGGTGGTCCTTCGGTGTTCCTCTTCCCGCCCAAGCCGAAG
GATACCCTGATGATCTCACGGACCCCCGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCGGAAGTGAA
ATTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGGGAAGAACAGTACAACTCTACCT
ACCGCGTGGTGTCCGTGCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAAC
AAGGCGCTGCCTGCCCCAATTGAGAAAACTATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCT
GCCCCCATCCCGGGATGAGCTGCCATACATCATCCCACCATACAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGGCGCAGATAGGTGGCTGGAAGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCGCTGCACAACCACTACACTCAGAAGAGCTTGTCCCTGTCGCCCGGT

[1509] SEQ ID NO:175轻链AA

[1510] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSYSAPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1511] SEQ ID NO:176轻链DNA

[1512] GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCGGGCACGTTATCTCTGAGCCCTGGTGAGCGCGCCACTCTGTCATGC
CGGGCTTCTCAAAGTGTTAGCAGTAGCTACCTGGCGTGGTATCAGCAAAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTGCTGAT
TTACGGTGCATCCAGCCGTGCCACCGGCATTCCAGATCGTTTTTCCGGTAGTGGTTCTGGGACGGACTTCACTCTGA
CAATCTCACGCCTGGAACCGGAGGATTTTGCGGTGTATTACTGCCAGCAATCTTCTTATTCTGCTCCTGTCACGTTC
GGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATTTTTCCGCCATCCGACGAGCA
GCTCAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTCTGCCTGCTCAACAACTTCTACCCTCGCGAAGCTAAGGTCCAGTGGAAGG
TCGACAATGCCCTGCAGTCCGGAAACTCGCAGGAAAGCGTGACTGAACAGGACTCCAAGGACTCCACCTATTCACTG
TCCTCGACTCTGACCCTGAGCAAGGCGGATTACGAAAAGCACAAAGTGTACGCATGCGAAGTGACCCACCAGGGTCT
TTCGTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGT

[1513] WT Fcab CH3结构域的氨基酸序列(SEQ ID NO:81)

[1514] AB、CD和EF环以下划线显示

[1515] GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1516] WT CD环状序列

[1517] SEQ ID NO:157

[1518] WT Fcab CD环-SNGQPENNY

[1519] 参考文献

[1520] 本说明书中提及的所有文件均通过引用整体并入本文。

[1521] Altschul SF,Gish W,Miller W,Myers EW,Lipman DJ.基本的部分比对搜索工具.J.Mol.Biol.215(3),403-10(1990).

[1522] Altschul SF,Madden TL,Schäffer AA,Zhang J,Zhang Z,Miller W,Lipman DJ.缺口BLAST和PSI-BLAST:新一代蛋白质数据库搜索程序.核酸研究.25(17),3389-402(1997).

[1523] Bagshawe KD,Sharma SK,Springer CJ,Antoniop P,Rogers GT,Burke PJ和Melton R.抗体-酶结合物可以在肿瘤部位从无活性的前体产生细胞毒性药物.抗体,免疫

偶联物和放射性药物4,915-922(1991).

[1524] Bartkowiak T和Curran MA.4-1BB激动剂:肿瘤免疫的多潜能增强剂.Front Oncol.Jun 8;5,117(2015).

[1525] Bergman I,Burckart GJ,Pohl CR,Venkataramanan R,Barmada MA,Griffin JA和Cheung NV.鞘内给药后在大鼠和猴子中IgG和IgM抗神经节苷脂抗体的药代动力学.药理学与实验治疗学杂志284(1),111-115(1998)

[1526] Bitra A,Doukov T,Wang J,Picarda G,Benedict CA,Croft M,Zajonc DM.小鼠4-1BB的晶体结构及其与4-1BBL的相互作用支持半乳凝素-9在4-1BB信号传导中的作用.J Biol Chem.293(4):1317-1329(2017).

[1527] Bruhns P,Iannascoli B,England P,Mancardi DA,Fernandez N,Jorieux S和Daëron M.人Fcγ受体及其人IgG亚类多态性变异体的特异性和亲和力.血液113(16),3716-25(2009).

[1528] Campagne O,Delmas A,Fouliard S,Chenel M,Chichili GR,Li H,Alderson R,Scherrmann JM,Mager DE.非人灵长类动物中双特异性CD3xCD123 DART分子的综合药代动力学/药效学模型:活动性和免疫原性影响的评估.Clin Cancer Res.2018Jun 1;24(11):2631-2641.doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2265.EPUB2018年2月20日

[1529] Chester C,Sanmamed MF,Wang J,Melero I.靶向4-1BB的免疫治疗:机制原理、临床结果和未来策略.血液.131(1):49-57(2018).

[1530] Chester C,Ambulkar S,Kohrt HE.4-1BB激动剂:在癌症免疫治疗中添加促进剂.Cancer Immunol Immunother.65(10):1243-8(2016).

[1531] Creaney J,Dick IM和Robinson BW(2015).恶性间皮瘤的新生物标志物的发现.Curr Pulmonol Rep.4:15-21.

[1532] Croft,M.,2003.TNFR家族的共同刺激成员:有效T细胞免疫的关键?Nat.Rev.Immunol.3:609-620.

[1533] Cui A,Jin XOG,Zhai K,Tong Z-H和Shi H-Z(2014).可溶性间皮素相关肽对恶性胸膜间皮瘤的诊断价值:最新荟萃分析.BMJ Open 4:e004145.

[1534] Dubrot J,Milheiro F,Alfaro C,Palazón A,Martinez-Forero I,Perez-Gracia JL,Morales-Kastresana A,Romero-Trevejo JL,Ochoa MC,Hervás-Stubbs S,Prieto J,Jure-Kunkel M,Chen L,Melero I.用抗CD137 mAb进行治疗会导致肝脏T细胞大量积聚,而在该器官中没有选择性的抗肿瘤免疫治疗作用.Cancer Immunol Immunother.59(8):1223-1233(2010).

[1535] Fisher TS,Kamperschroer C,Ol iphant T,Love VA,Lira PD,Doyonnas R,Bergqvist S,Baxi SM,Rohner A,Shen AC,Huang C,Sokolowski SA,Sharp LL.用单克隆抗体PF-05082566靶向4-1BB可增强T细胞功能并促进抗肿瘤活性.Cancer Immunol Immunother.61(10):1721-33(2012).

[1536] Grisshammer,R.和Nagai,K.(1995)从大肠杆菌细胞中纯化过量生产的蛋白质:DNA克隆2:表达系统(Rickwood,D.和Hames,B.D.,Eds.),《实践方法丛书》,第59-92页.IRL出版社,牛津大学出版社.

[1537] Hassan R,Kreitman RJ,Pastan I和Willingham MC(2005).间皮素在上皮性卵巢

癌中的定位.Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM Off Publ Soc Appl Immunohistochem 13:243-47;

[1538] Hassan R,Thomas,A,Alewine,C,Le,DT,Jaffee,EM和Pastan I(2016).间皮素对癌症的免疫治疗:为黄金时间做好准备了吗?J.Clin.Onc.34:4171-4180.

[1539] Hassan R,Lerner MR,Benbrook D,Lightfoot SA,Brackett DJ,Wang QC和Pastan I(2002).Clin.Cancer Res.:8:3520-3526.

[1540] Hezareh M,Hessell AJ,Jensen RC,van de Winkel JG和Parren PW.一组针对I型人免疫缺陷病毒的广泛中和性抗体的效应功能活性.J.Virol.75(24),12161-8(2001).

[1541] Hinner MJ,Aiba,RSB.,Wiedenmann A,Schlosser C,Allersdorfer A,Matschiner G,Rothe C,Moebius U,Kohrt HE,Olwill SA.新型双特异性抗CD137/抗-HER2蛋白参与的共刺激T细胞.J.Immunotherapy Cancer 3(Suppl 2):P187.(2015)

[1542] Holl iger P,Hudson PJ.工程化抗体片段和单个结构域的兴起.Nat Biotechnol.23(9):1126-36(2005).

[1543] Hollevoet K,Reitsma JB,Creaney J,Grigoriu,BD,Robinson BW,Scherpereel A,Cristaudo A,Pass HI,Nackaerts K,Rodriques Portal JA,Schneider J,Muley,T,Di Serio F,Baas P,Tomasetti M,Rai AJ和van Meerbeeck JP(2012).用于诊断恶性胸膜间皮瘤的血清间皮素:个体患者数据的荟萃分析.J Clin.Oncol.30:1541-1549.

[1544] Hurtado JC,Kim YJ,Kwon BS.通过4-1BB的信号与先前激活的脾T细胞共刺激,并抑制激活诱导的细胞死亡.J Immunol.15;158(6):2600-9(1997).

[1545] Hu S,Shively L,Raubitschek A,Sherman M,Williams LE,Wong JY,Shively JE,Wu AM.迷你抗体:可快速高水平地靶向异种移植物的新型工程化抗癌胚抗原抗体片段(单链Fv-CH3).Cancer Res.56(13):3055-61(1996).

[1546] Kaneko O,Gong,L,Zhang,J,Hansen,JK,Hassan,R,Lee B和Ho M(2009).间皮素上CA125/MUC16的结合域.J.Biol.Chem.284:3739-3749.

[1547] Kohrt,H.E.等人,2011.CD137刺激增强了抗CD20抗体的抗淋巴瘤活性.血液,117(8),第2423-2432页.

[1548] Kohrt,H.E.等人,2014.靶向CD137可增强西妥昔单抗的功效.临床研究杂志,124(6),第2668-2682页.

[1549] Kohrt,H.E.,Houot,R.,Weiskopf,K.,等人,2012.用CD137特异性抗体刺激自然杀伤细胞可增强曲妥珠单抗在乳腺癌异种移植模型中的功效.临床研究杂志,122(3),第1066-1075页.

[1550] Lee J-H,Kim H,Yao Z,Szajek L,Grasso L,Kim I和Paik C.H(2018).肿瘤脱落抗原影响抗体的肿瘤靶向:两种针对脱落或未脱落抗原的^{89}Zr标签抗体的比较.造影剂和分子成像.ID:2461257.

[1551] Lefranc MP,Giudicelli V,Duroux P,Jabado-Michaloud J,Folch G,Aouinti S,Cari llon E,Duvergey H,Houles A,Paysan-Lafosse T,Hadi-Saljoqi S,Sasorith S,Lefranc G,KossidaS.IMGT® ,国际免疫遗传学信息系统®25年.核酸研究.43(数据库期号):D413-22(2015).

[1552] Lefranc MP,PommiéC,Kaas Q,Duprat E,Bosc N,Guiraudou D,Jean C,Ruiz M,

Da Piédade I,Rouard M,Foulquier E,Thouvenin V,Lefranc G.免疫球蛋白和T细胞受体常数结构域和Ig超家族c样结构域的IMGT独特编号.Dev.Comp.Immunol.29(3),185-203(2005).

[1553] Ledermann JA,Begent RH,Massof C,Kelly AM,Adam T,Bagshawe KD.通过间歇或连续施用环孢菌素A抑制免疫反应,使用放射性标记的抗癌胚抗原抗体重复治疗的I期研究.Int.J.Cancer 47(5),659-64(1991).

[1554] Link A,Hepp J,Reichen C,Schildknecht P,Tosevski I,Taylor J,Juglair L,Titz A,Matzner M,Bessey R,Zitt C,Lemaillet G,Herbst J,Dawson K,Ji H,Levitsky V,Snell D,Stumpp MT,Harsrick A,von Baur E.MP0310的临床前药理学:4-1BB/FAP双特异性DARPin候选药物促进肿瘤限制性T细胞共刺激[摘要].在:美国癌症研究协会年会论文集;2018年4月14日至18日;芝加哥(IL)摘要编号3752(2018).

[1555] Liu等人2017.双特异性DART®蛋白质对CD137共刺激途径的肿瘤抗原表达依赖性激活.美国癌症研究协会年会,2017年4月1日至5日,华盛顿特区.摘要编号3642.

[1556] Ma J,Tang WK,Esser L,Pastan I,Xia D.(2012).治疗性抗体MORAb-009对间皮素的识别:结构和机理的见解.J Biol.Chem.287:33123-31.

[1557] Makkouk A,Chester C,Kohrt HE.抗CD137癌症免疫疗法的原理.Eur J Cancer.54,112-119(2016).

[1558] Pearson WR,Lipman DJ.改进的生物序列比对工具.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.85(8),2444-8(1988).

[1559] Reichen C,Bessey R,DePasquale C,Imobersteg S,BéhéM,Blanc A,Schibli R,Link A,Juglair L,Taylor J,Schildknecht P,Hepp J,vom Baur E,Ji H,Zitt C,Levitsky V,Dawson K,Stumpp MT,Snell D,通过SPECT/CT和定量生物分布分析FAP介导的T细胞激动性FAP/4-1BB DARPin候选药物的肿瘤积累[摘要].在:美国癌症研究协会年会论文集;2018年4月14日至18日;芝加哥(IL)摘要编号3029(2018).

[1560] Rosenberg S.癌症疫苗的开发.ASCO Educational Book Spring:60-62(2000).

[1561] Sapede,C,Gauvrit A,Barbieux I,Padieu M,Cellerin L,Sagan C,Scherpereel A,Dabouis G,Gregoire M.异常剪接和蛋白酶参与上皮样间皮瘤细胞的间皮素释放.Canc.Sci 99(3):590-594(2008)

[1562] Schropp J,Knot A,Shah D,Koch G.双特异性抗体的靶介导的药物处置模型:性质、近似值和最佳剂量策略.CPT定量药理学系统药理学2019 8:177-187.

[1563] Segal NH,Logan TF,Hodi FS,McDermott D,Melero I,Hamid O,Schmidt H,Robert C,Chiarion-Si leni V,Ascierto PA,Maio M,Urba WJ,Gangadhar TC,Suryawanshi S,Neely J,Jure-Kunkel M,Krishnan S,Kohrt H,Sznol M,Levy R.对激动剂抗CD137单克隆抗体乌瑞芦单抗的综合安全性分析结果.Cl in Cancer Res.23(8),1929-1936(2017).

[1564] Simeoni M,Magni P,Cammia C,De Nicolao G,Croci V,Pesenti E,Germani M,Poggesi I,Rocchetti M.抗癌药物施用后的异种移植模型中的肿瘤生长动力学的预测药代动力学-药物动力学模型.Cancer Res.2004年2月1日;64(3):1094-101.

[1565] Smith TF,Waterman MS.常见分子亚序列的鉴定.J.Mol.Biol.147(1),195-7

(1981).

[1566] Shuford WW,Klussman K,Tritchler DD,Loo DT,Chalupny J,Siadak AW,Brown TJ,Emswiler J,Raecho H,Larsen CP,Pearson TC,Ledbetter JA,Aruffo A,Mittler RS.4-1BB共刺激信号优先诱导CD8+T细胞增殖并导致细胞毒性T细胞反应的体内放大.J Exp Med.186(1),47-55(1997).

[1567] Tello,D,Goldbaum,FA,Mariuzza,RA,Ysern,X,Schwarz,FP,Poljak,RJ.抗溶菌酶抗体的抗原结合的三维结构和热力学,Biochem Soc.Trans.,21(4),943-6(1993)

[1568] Wen T,Bukczynski J,Watts TH.人T细胞中4-1BB配体介导的共刺激诱导CD4和CD8 T细胞扩增、细胞因子产生以及溶细胞效应功能的发展.J Immunol.168(10),4897-906(2002).

[1569] Wesche-Soldato DE,Chung CS,Gregory SH,Salazar-Mather TP,Ayala CA,Ayala A.CD8+T细胞在败血症后促进肝脏炎症和细胞凋亡:Fas-FasL的作用.Am J Pathol.2007年7月;171(1):87-96.

[1570] Won EY,Cha K,Byun JS,Kim DU,Shin S,Ahn B,Kim YH,Rice AJ,Walz T,Kwon BS,Cho HS.人4-1BB配体的三聚体的结构在肿瘤坏死因子超家族成员中是独特的.J Biol Chem.285(12),9202-10(2010).

[1571] Wozniak-Knopp G,Bartl S,Bauer A,Mostageer M,Woisetschläger M,Antes B,Ettl K,Kainer M,Weberhofer G,Wiederkum S,Himmler G,Mudde GC,Rüker F.在免疫球蛋白恒定结构域的结构环中引入抗原结合位点:具有工程化HER2/neu结合位点和抗体特性的Fc片段.Protein Eng Des Sel.23(4),289-97(2010).

[1572] Wang X,Mathieu M,Brezski RJ.IgG Fc工程改造以调节抗体效应子功能.蛋白细胞9(1),63-73(2018).

[1573] Zhang Y,Chertov O,Zhang J,Zhang J,Hassan R,Pastan I(2011).免疫毒素SS1P的细胞毒性受TACE依赖性间皮素脱落的调节.癌症研究71:5915-5922.

序列表

<110> F 星贝塔有限公司

<120> 间皮素和 CD137 结合分子

<130> 007508286

<150> GB 1811450.4

<151> 2018-07-12

<160> 176

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 1

[0001]

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 His Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asn 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 Tyr Asn Ala Tyr His Ala Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

[0002] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 2

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 2

[0003]

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact catacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgcg atttctccga cttatagcac taccaactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acaacaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300
gcgtatcatg ctgctctgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagtgct 360
agcactaagg gcccgtcggt gttcccgctg gccccatcgt ccaagagcac atcagggggt 420
accgccgccc tgggctgcct tgtgaaggat tactttcccg agcccgtcac agtgtcctgg 480
aacagcggag ccctgacctc cggagtgcat actttcccgg ctgtgcttca gtcctctggc 540
ctgtactcat tgtcctccgt ggtcaccgtc ccttcgtcct ccctgggcac ccagacctat 600
atctgtaatg tcaaccataa gccctcgaac accaaggtcg acaagaaggt cgagccgaag 660
tcgtgcgaca agactcacac ttgcccgcct tgcccagccc cggaactgct gggtggtcct 720
tcggtgttcc tcttcccgcc caagccgaag gataccctga tgatctcacg gacccccgaa 780
gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccgg aagtgaaatt caattggtac 840
gtggatggag tggaagtgca caacgccaag accaagccac gggaagaaca gtacaactct 900
acctaccgcg tggtgtccgt gctcactgtg ctgcaccaag actggctgaa cgggaaggag 960
tacaagtgca aagtgtccaa caaggcgctg cctgccccaa ttgagaaaac tatctcgaaa 1020
gccaagggac agcctcgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080
ccatacatca tcccaccata caaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtgggc 1260
gcagataggt ggctggaagg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggcgctgcac 1320

aaccactaca ctcagaagag cttgtccctg tcgcccggt 1359

<210> 3

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 3

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 His Thr
20 25 30

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

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

[0004] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asn 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 Tyr Asn Ala Tyr His Ala Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
[0005] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly
450
<210> 4
<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 4

[0006]

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact catacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcgcg atttctccga cttatagcac taccaactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acaacaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300
gcgtatcatg ctgctctgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagtgct 360
agcactaagg gcccgtcggt gttcccgctg gccccatcgt ccaagagcac atcagggggt 420
accgccgccc tgggctgcct tgtgaaggat tactttcccg agcccgtcac agtgtcctgg 480
aacagcggag ccctgacctc cggagtgcat actttcccgg ctgtgcttca gtcctctggc 540
ctgtactcat tgtcctccgt ggtcaccgtc ccttcgtcct ccctgggcac ccagacctat 600
atctgtaatg tcaaccataa gccctcgaac accaaggtcg acaagaaggt cgagccgaag 660
tcgtgcgaca agactcacac ttgcccgcct tgcccagccc cggaagctgc cggtggtcct 720
tcggtgttcc tcttcccgcc caagccgaag gataccctga tgatctcacg gacccccgaa 780
gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccgg aagtgaaatt caattggtac 840
gtggatggag tggaagtgca caacgccaag accaagccac gggaagaaca gtacaactct 900
acctaccgcg tggtgtccgt gctcactgtg ctgcaccaag actggctgaa cgggaaggag 960
tacaagtgca aagtgtccaa caaggcgctg cctgccccaa ttgagaaaac tatctcgaaa 1020
gccaagggac agcctcgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080
ccatacatca tcccaccata caaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtgggc 1260
gcagataggt ggctggaagg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggcgctgcac 1320
aaccactaca ctcagaagag cttgtccctg tcgcccggt 1359

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 5

Ala Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 6

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 His Thr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

[0007]

Ser His Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asn 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 Tyr Asn Ala Tyr His Ala Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

[0008] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 7

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 7

[0009]

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact catacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagccat atttctccga cttatagcac taccaactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acaacaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300
gcgtatcatg ctgctctgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagtgct 360
agcactaagg gcccgtcggt gttcccgctg gccccatcgt ccaagagcac atcagggggt 420
accgccgccc tgggctgcct tgtgaaggat tactttcccg agcccgtcac agtgtcctgg 480
aacagcggag ccctgacctc cggagtgcat actttcccgg ctgtgcttca gtcctctggc 540
ctgtactcat tgtcctccgt ggtcaccgtc ccttcgtcct ccctgggcac ccagacctat 600
atctgtaatg tcaaccataa gccctcgaac accaaggtcg acaagaaggt cgagccgaag 660
tcgtgcgaca agactcacac ttgcccgcct tgcccagccc cggaactgct gggtggtcct 720
tcggtgttcc tcttcccgcc caagccgaag gataccctga tgatctcacg gacccccgaa 780
gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccgg aagtgaaatt caattggtac 840
gtggatggag tggaagtgca caacgccaag accaagccac gggaagaaca gtacaactct 900
acctaccgcg tggtgtccgt gctcactgtg ctgcaccaag actggctgaa cgggaaggag 960
tacaagtgca aagtgtccaa caaggcgctg cctgccccaa ttgagaaaac tatctcgaaa 1020
gccaagggac agcctcgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080
ccatacatca tcccaccata caaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtgggc 1260
gcagataggt ggctggaagg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggcgctgcac 1320
aaccactaca ctcagaagag cttgtccctg tcgcccggt 1359

<210> 8

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 8

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

20 25 30

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

35 40 45

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

50 55 60

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Gly Ala Asp

65 70 75 80

Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

85 90 95

[0010] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105 110

<210> 9

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 9

ggacagcctc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgccatac 60

atcatcccac catacaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 120

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 180

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt gggcgcagat 240

aggtggctgg aagggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggcgct gcacaaccac 300

tacactcaga agagcttgtc cctgtcgccc ggt 333

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 10

Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr

1 5

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 11

Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu

1 5

<210> 12

[0011] <211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 12

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 Leu Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His 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 Arg Ala Leu Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 13

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 13

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

[0012] ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300

ctgacgttcg actactgggg ccagggaacc ttggtcaccg tctcgagt 348

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 14

Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Ser Ser

1 5

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 15

Tyr Ser Ser Met Ser

1 5

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 16

Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr

1 5

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0013] <220>

<223> 合成的多肽

<400> 17

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

1 5 10 15

Gly

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 18

Ala Arg Arg Ala Leu Thr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 19

Arg Ala Leu Thr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 20

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

[0014] <210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 21

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 22

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 22

Gly Ala Ser

1

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 23

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

[0015] <400> 24

Gln Gln Ala Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 25

Ala Arg Arg Ala Leu Ile Phe Asp Tyr

1 5

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 26

Arg Ala Leu Ile Phe Asp Tyr

1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 27

Ala Arg Arg Ala Leu Leu Phe Asp Tyr

1 5

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

[0016] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 28

Arg Ala Leu Leu Phe Asp Tyr

1 5

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 29

Ala Arg Arg Ala Leu Val Phe Asp Tyr

1 5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 30

Arg Ala Leu Val Phe Asp Tyr

1 5

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 31

Gly Phe Thr Phe Thr Asn Thr Tyr

1 5

[0017] <210> 32

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 32

Asn Thr Tyr Met Ser

1 5

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 33

Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr Thr

1 5

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 34

Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

[0018] <223> 合成的多肽

<400> 35

Ala Arg Tyr Asn Ser Tyr Gln Gly Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 36

Tyr Asn Ser Tyr Gln Gly Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 37

Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ile Thr

1 5

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 38

Gly Phe Thr Phe Thr Glu Thr Tyr

1 5

<210> 39

<211> 5

[0019] <212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 39

Glu Thr Tyr Met Ser

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 40

Gln Gln His Asn Gln Tyr Pro Asn Thr

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 41

Gln Gln Ala Leu Gly Tyr Pro His Thr

1 5

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 42

Gly Phe Thr Phe Thr His Thr Tyr

[0020] 1 5

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 43

His Thr Tyr Met Ser

1 5

<210> 44

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 44

Ala Arg Tyr Asn Ala Tyr His Ala Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 45

Tyr Asn Ala Tyr His Ala Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

[0021] <223> 合成的多肽

<400> 46

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Thr Tyr

1 5

<210> 47

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 47

Asp Thr Tyr Met Ser

1 5

<210> 48

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 48

Ala Arg Tyr Asn Ala Tyr Ala Ala Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 49

Tyr Asn Ala Tyr Ala Ala Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 50

<211> 8

[0022] <212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 50

Gly Phe Thr Phe Thr Gln Thr Tyr

1 5

<210> 51

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 51

Gln Thr Tyr Met Ser

1 5

<210> 52

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 52

Ala Arg Tyr Asn Ala Tyr Gln Ile Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 53

Tyr Asn Ala Tyr Gln Ile Gly Leu Asp Tyr

[0023] 1 5 10

<210> 54

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 54

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 Ala Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 55

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 55

[0024] gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60
ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120
ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180
gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240
ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caagcttctt cttatcctct cacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 56

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 56

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 Leu Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His 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 Arg Ala Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 57

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 57

[0025] gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300
ctgattttcg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 58

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 58

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 Leu Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His 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 Arg Ala Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 59

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 59

[0026] gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300
ctgcttttcg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgtcg 348

<210> 60

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 60

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 Leu Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His 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 Arg Ala Leu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 61

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

[0027] <400> 61

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300

ctggtgttcg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgtcg 348

<210> 62

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 62

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 Asn Thr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr 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 Tyr Asn Ser Tyr Gln Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 63

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0028] <220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 63

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact aacacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300

tcttaccagg gtggcttgga ctactggggc cagggaacct tggtcaccgt ctcgagt 357

<210> 64

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 64

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 Ser Tyr Tyr Tyr Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 65

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0029] <220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 65

gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caatcttatt attatcctat cacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 66

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 66

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 Glu Thr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr 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 Tyr Asn Ser Tyr Gln Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 67

<211> 357

[0030] <212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 67

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact gagacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300

tcttaccagg gtggcttgga ctactggggc cagggaacct tggtcaccgt ctcgagt 357

<210> 68

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 68

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 His Asn Gln Tyr Pro

85 90 95

Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 69

<211> 324

[0031] <212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 69

gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caacataatc agtatccgaa tacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 70

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 70

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 His Thr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asn 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 Tyr Asn Ala Tyr His Ala Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

[0032] <210> 71

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 71

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact catacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acaacaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300

gcgtatcatg ctgctctgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagt 357

<210> 72

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 72

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 Thr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr 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 Tyr Asn Ala Tyr Ala Ala Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

[0033] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 73

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 73

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact gatacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300

gcgtatgcgg cgggtcttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagt 357

<210> 74

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 74

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 Gln Thr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr 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

[0034] Ala Arg Tyr Asn Ala Tyr Gln Ile Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 75

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 75

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact cagacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300

gcttatcaga ttgggttgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagt 357

<210> 76

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 76

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

[0035] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Pro Tyr Pro

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 77

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 77

gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caaactgtgc cgtatccgta tacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 78

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 78

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

[0036] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Gly Tyr Pro

85 90 95

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 79

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 79

gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caagctttgg gttatcctca tacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 80

Gln Gln Thr Val Pro Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 81

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 81

[0037] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 82

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 82

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 His Asn Gln Tyr Pro
85 90 95

Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

[0038]

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 83

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 83

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 Ala Leu Gly Tyr Pro
85 90 95

[0039] His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 84

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 84

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 Thr Val Pro Tyr Pro

85 90 95

[0040]

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 85

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 85

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

[0041] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 86

<211> 645

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 86

[0042] gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60
ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120
ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180
gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240
ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caagcttctt cttatcctct cacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaacgtact gtggccgctc ctagcgtgtt catttttccg 360
ccatccgacg agcagctcaa gtccggcacc gcctccgtgg tctgcctgct caacaacttc 420
taccctcgcg aagctaaggt ccagtggaag gtcgacaatg ccctgcagtc cggaaactcg 480
caggaaagcg tgactgaaca ggactccaag gactccacct attcactgtc ctcgactctg 540
accctgagca aggcggatta cgaaaagcac aaagtgtacg catgcgaagt gacccaccag 600
ggtctttcgt cccccgtgac caagagcttc aacagaggag agtgt 645

<210> 87

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<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 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 Ser Tyr Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

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

195 200 205

[0043] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 88

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<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 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 Ser Ser Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
[0044] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 89
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 89
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 Ser Ser Tyr Ser Ala

85 90 95

Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

180 185 190

[0045] Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 90

<211> 645

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 90

gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caagctttgg gttatcctca tacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaacgtact gtagcagctc cttccgtgtt catctttccg 360

cccagtgatg agcagctgaa gtcaggtact gcttccgtgg tttgcctgct caacaacttt 420

taccccagag aagccaaagt ccagtggaaa gtggacaatg cgttgcaaag cgggaactct 480

caggaatccg tcacagagca ggactctaag gactccacct atagcctctc tagtacgctg 540

acactgagca aagccgatta cgagaagcac aaggtgtatg cctgtgaggt tacccatcaa 600

ggccttagct caccagtgac caagagcttc aatagggggag aatgc 645

<210> 91

<211> 645

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 91

gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60

ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120

ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180

gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240

[0046] ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caaactgtgc cgtatccgta tacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaacgtact gtggccgctc ctagcgtgtt catttttccg 360

ccatccgacg agcagctcaa gtccggcacc gcctccgtgg tctgcctgct caacaacttc 420

taccctcgcg aagctaaggt ccagtggaag gtcgacaatg ccctgcagtc cggaaactcg 480

caggaaagcg tgactgaaca ggactccaag gactccacct attcactgtc ctcgactctg 540

accctgagca aggcggatta cgaaaagcac aaagtgtacg catgcgaagt gacccaccag 600

ggtctttcgt cccccgtgac caagagcttc aacagaggag agtgt 645

<210> 92

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 92

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 Leu Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His 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 Arg Ala Leu Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160
[0047] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[0048] 435 440 445
Pro Gly
450
<210> 93
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<400> 93
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300
ctgacgttcg actactgggg ccagggaacc ttggtcaccg tctcgagtgc tagcactaag 360
ggcccgtcgg tgttcccgct ggccccatcg tccaagagca catcaggggg taccgccgcc 420

ctgggctgcc ttgtgaagga ttactttccc gagcccgtca cagtgtcctg gaacagcgga 480
gccctgacct ccggagtgca tactttcccg gctgtgcttc agtcctctgg cctgtactca 540
ttgtcctccg tggtcaccgt cccttcgtcc tccctgggca cccagaccta tatctgtaat 600
gtcaaccata agccctcgaa caccaaggtc gacaagaagg tcgagccgaa gtcgtgcgac 660
aagactcaca cttgcccgcc ttgcccagcc ccggaactgc tgggtggtcc ttcggtgttc 720
ctcttcccgc ccaagccgaa ggataccctg atgatctcac ggacccccga agtgacctgt 780
gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccg gaagtgaaat tcaattggta cgtggatgga 840
gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcca cgggaagaac agtacaactc tacctaccgc 900
gtggtgtccg tgctcactgt gctgcaccaa gactggctga acgggaagga gtacaagtgc 960
aaagtgtcca acaaggcgct gcctgcccca attgagaaaa ctatctcgaa agccaaggga 1020
cagcctcgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gccatacatc 1080
atcccaccat acaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtggg cgcagatagg 1260
tggctggaag ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcgctgca caaccactac 1320
actcagaaga gcttgtccct gtcgcccggt 1350

[0049]

<210> 94
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 94
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 Leu Ser Tyr Ser
20 25 30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His 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 Arg Ala Leu Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

[0050] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly

450

<210> 95

<211> 1350

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0051] <220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 95

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300

ctgacgttcg actactgggg ccagggaacc ttggtcaccg tctcgagtgc tagcactaag 360

ggcccgtcgg tgttcccgct ggccccatcg tccaagagca catcaggggg taccgccgcc 420

ctgggctgcc ttgtgaagga ttactttccc gagcccgtca cagtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacct ccggagtgca tactttcccg gctgtgcttc agtcctctgg cctgtactca 540

ttgtcctccg tggtcaccgt cccttcgtcc tccctgggca cccagaccta tatctgtaat 600

gtcaaccata agccctcgaa caccaaggtc gacaagaagg tcgagccgaa gtcgtgcgac 660

aagactcaca cttgcccgcc ttgcccagcc ccggaagctg ccggtggtcc ttcggtgttc 720

ctcttcccgc ccaagccgaa ggataccctg atgatctcac ggacccccga agtgacctgt 780

gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccg gaagtgaaat tcaattggta cgtggatgga 840

gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcca cgggaagaac agtacaactc tacctaccgc 900
gtggtgtccg tgctcactgt gctgcaccaa gactggctga acgggaagga gtacaagtgc 960
aaagtgtcca acaaggcgct gcctgcccca attgagaaaa ctatctcgaa agccaaggga 1020
cagcctcgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gccatacatc 1080
atcccaccat acaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtggg cgcagatagg 1260
tggctggaag ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcgctgca caaccactac 1320
actcagaaga gcttgtccct gtcgcccggt 1350

<210> 96

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 96

[0052] 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 Leu Ser Tyr Ser
20 25 30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His 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 Arg Ala Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
[0053] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly

450

<210> 97

<211> 1350

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 97

[0054]

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300

ctgattttcg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagtgc tagcactaag 360

ggcccgtcgg tgttcccgct ggccccatcg tccaagagca catcaggggg taccgccgcc 420

ctgggctgcc ttgtgaagga ttactttccc gagcccgtca cagtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacct ccggagtgca tactttcccg gctgtgcttc agtcctctgg cctgtactca 540

ttgtcctccg tggtcaccgt cccttcgtcc tccctgggca cccagaccta tatctgtaat 600

gtcaaccata agccctcgaa caccaaggtc gacaagaagg tcgagccgaa gtcgtgcgac 660

aagactcaca cttgcccgcc ttgcccagcc ccggaactgc tgggtggtcc ttcggtgttc 720

ctcttcccgc ccaagccgaa ggataccctg atgatctcac ggacccccga agtgacctgt 780

gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccg gaagtgaaat tcaattggta cgtggatgga 840

gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcca cgggaagaac agtacaactc tacctaccgc 900

gtggtgtccg tgctcactgt gctgcaccaa gactggctga acgggaagga gtacaagtgc 960

aaagtgtcca acaaggcgct gcctgcccca attgagaaaa ctatctcgaa agccaaggga 1020

cagcctcgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gccatacatc 1080

atcccaccat acaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtggg cgcagatagg 1260

tggctggaag ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcgctgca caaccactac 1320

actcagaaga gcttgtccct gtcgcccggt 1350

<210> 98

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 98

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 Leu Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

[0055]

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

[0056] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly

450

<210> 99

<211> 1350

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 99

[0057]

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300
ctgattttcg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagtgc tagcactaag 360
ggcccgtcgg tgttcccgct ggccccatcg tccaagagca catcaggggg taccgccgcc 420
ctgggctgcc ttgtgaagga ttactttccc gagcccgtca cagtgtcctg gaacagcgga 480
gccctgacct ccggagtgca tactttcccg gctgtgcttc agtcctctgg cctgtactca 540
ttgtcctccg tggtcaccgt cccttcgtcc tccctgggca cccagaccta tatctgtaat 600
gtcaaccata agccctcgaa caccaaggtc gacaagaagg tcgagccgaa gtcgtgcgac 660
aagactcaca cttgcccgcc ttgcccagcc ccggaagctg ccggtggtcc ttcggtgttc 720
ctcttcccgc ccaagccgaa ggataccctg atgatctcac ggacccccga agtgacctgt 780
gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccg gaagtgaaat tcaattggta cgtggatgga 840
gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcca cgggaagaac agtacaactc tacctaccgc 900
gtggtgtccg tgctcactgt gctgcaccaa gactggctga acgggaagga gtacaagtgc 960
aaagtgtcca acaaggcgct gcctgcccca attgagaaaa ctatctcgaa agccaaggga 1020
cagcctcgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gccatacatc 1080
atcccaccat acaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtggg cgcagatagg 1260
tggctggaag ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcgctgca caaccactac 1320
actcagaaga gcttgtccct gtcgcccggt 1350

<210> 100

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 100

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 Leu Ser Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His 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 Arg Ala Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

[0058] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
[0059] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly
450
<210> 101
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<400> 101
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300
ctgcttttcg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgtcggc tagcactaag 360
ggcccgtcgg tgttcccgct ggccccatcg tccaagagca catcaggggg taccgccgcc 420
ctgggctgcc ttgtgaagga ttactttccc gagcccgtca cagtgtcctg gaacagcgga 480
gccctgacct ccggagtgca tactttcccg gctgtgcttc agtcctctgg cctgtactca 540
ttgtcctccg tggtcaccgt cccttcgtcc tccctgggca cccagaccta tatctgtaat 600
gtcaaccata agccctcgaa caccaaggtc gacaagaagg tcgagccgaa gtcgtgcgac 660
aagactcaca cttgcccgcc ttgcccagcc ccggaactgc tgggtggtcc ttcggtgttc 720
ctcttcccgc ccaagccgaa ggataccctg atgatctcac ggacccccga agtgacctgt 780
gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccg gaagtgaaat tcaattggta cgtggatgga 840
gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcca cgggaagaac agtacaactc tacctaccgc 900
gtggtgtccg tgctcactgt gctgcaccaa gactggctga acgggaagga gtacaagtgc 960
aaagtgtcca acaaggcgct gcctgcccca attgagaaaa ctatctcgaa agccaaggga 1020
cagcctcgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gccatacatc 1080
[0060] atcccaccat acaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtggg cgcagatagg 1260
tggctggaag ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcgctgca caaccactac 1320
actcagaaga gcttgtccct gtcgcccggt 1350

<210> 102
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 102
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 Leu Ser Tyr Ser
20 25 30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His 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 Arg Ala Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

[0061] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

[0062] Pro Gly

450

<210> 103

<211> 1350

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 103

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300

ctgcttttcg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgtcggc tagcactaag 360

ggcccgtcgg tgttcccgct ggccccatcg tccaagagca catcaggggg taccgccgcc 420

ctgggctgcc ttgtgaagga ttactttccc gagcccgtca cagtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacct ccggagtgca tactttcccg gctgtgcttc agtcctctgg cctgtactca 540
ttgtcctccg tggtcaccgt cccttcgtcc tccctgggca cccagaccta tatctgtaat 600
gtcaaccata agccctcgaa caccaaggtc gacaagaagg tcgagccgaa gtcgtgcgac 660
aagactcaca cttgcccgcc ttgcccagcc ccggaagctg ccggtggtcc ttcggtgttc 720
ctcttcccgc ccaagccgaa ggataccctg atgatctcac ggacccccga agtgacctgt 780
gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccg gaagtgaaat tcaattggta cgtggatgga 840
gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcca cgggaagaac agtacaactc tacctaccgc 900
gtggtgtccg tgctcactgt gctgcaccaa gactggctga acgggaagga gtacaagtgc 960
aaagtgtcca acaaggcgct gcctgcccca attgagaaaa ctatctcgaa agccaaggga 1020
cagcctcgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gccatacatc 1080
atcccaccat acaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtggg cgcagatagg 1260
tggctggaag ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcgctgca caaccactac 1320
actcagaaga gcttgtccct gtcgcccggt 1350

<210> 104

<211> 450

[0063] <212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 104

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 Leu Ser Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His 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 Arg Ala Leu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
[0064] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly
450
<210> 105
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
[0065] <223> 合成的多核苷酸
<400> 105
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300
ctggtgttcg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgtcggc tagcactaag 360
ggcccgtcgg tgttcccgct ggccccatcg tccaagagca catcaggggg taccgccgcc 420
ctgggctgcc ttgtgaagga ttactttccc gagcccgtca cagtgtcctg gaacagcgga 480
gccctgacct ccggagtgca tactttcccg gctgtgcttc agtcctctgg cctgtactca 540
ttgtcctccg tggtcaccgt cccttcgtcc tccctgggca cccagaccta tatctgtaat 600
gtcaaccata agccctcgaa caccaaggtc gacaagaagg tcgagccgaa gtcgtgcgac 660
aagactcaca cttgcccgcc ttgcccagcc ccggaactgc tgggtggtcc ttcggtgttc 720
ctcttcccgc ccaagccgaa ggataccctg atgatctcac ggacccccga agtgacctgt 780
gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccg gaagtgaaat tcaattggta cgtggatgga 840
gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcca cgggaagaac agtacaactc tacctaccgc 900

gtggtgtccg tgctcactgt gctgcaccaa gactggctga acgggaagga gtacaagtgc 960
aaagtgtcca acaaggcgct gcctgcccca attgagaaaa ctatctcgaa agccaaggga 1020
cagcctcgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gccatacatc 1080
atcccaccat acaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtggg cgcagatagg 1260
tggctggaag ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcgctgca caaccactac 1320
actcagaaga gcttgtccct gtcgcccggt 1350

<210> 106

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 106

[0066]

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 Leu Ser Tyr Ser
20 25 30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His 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 Arg Ala Leu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

[0067] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly

450

<210> 107

<211> 1350

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 107

[0068]

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccctcagt tattcttcta tgtcatgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcttt attactccgt ctactggcta tacccactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagacgggcg 300
ctggtgttcg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgtcggc tagcactaag 360
ggcccgtcgg tgttcccgct ggccccatcg tccaagagca catcaggggg taccgccgcc 420
ctgggctgcc ttgtgaagga ttactttccc gagcccgtca cagtgtcctg gaacagcgga 480
gccctgacct ccggagtgca tactttcccg gctgtgcttc agtcctctgg cctgtactca 540
ttgtcctccg tggtcaccgt cccttcgtcc tccctgggca cccagaccta tatctgtaat 600
gtcaaccata agccctcgaa caccaaggtc gacaagaagg tcgagccgaa gtcgtgcgac 660
aagactcaca cttgcccgcc ttgcccagcc ccggaagctg ccggtggtcc ttcggtgttc 720
ctcttcccgc ccaagccgaa ggataccctg atgatctcac ggacccccga agtgacctgt 780
gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccg gaagtgaaat tcaattggta cgtggatgga 840
gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcca cgggaagaac agtacaactc tacctaccgc 900
gtggtgtccg tgctcactgt gctgcaccaa gactggctga acgggaagga gtacaagtgc 960
aaagtgtcca acaaggcgct gcctgcccca attgagaaaa ctatctcgaa agccaaggga 1020
cagcctcgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gccatacatc 1080
atcccaccat acaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtggg cgcagatagg 1260
tggctggaag ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcgctgca caaccactac 1320

actcagaaga gcttgtccct gtcgcccggt 1350

<210> 108

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 108

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 Leu Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Thr Pro Ser Thr Gly Tyr Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

[0069] 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 Arg Ala Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
[0070] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly
450
<210> 109
<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 109

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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Thr Pro Tyr Tyr Ser Lys 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

[0071]

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

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser

355 360 365

[0072] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly

450

<210> 110

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 110

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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Lys Pro Tyr Asp Gly Asn 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 Asn Arg Trp Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

[0073] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
[0074] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly
450
<210> 111
<211> 457
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 111
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 Thr Ser

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 Asn Pro Tyr Glu Gly Glu 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 Gly Trp Ser Ile Ala Thr Tyr Tyr Lys Ser Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

[0075] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile

355 360 365

Pro Pro Tyr Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

405 410 415

[0076] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn

420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

450 455

<210> 112

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 112

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 Asn Thr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr 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 Tyr Asn Ser Tyr Gln Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
[0077] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[0078] 435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly
450
<210> 113
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<400> 113
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact aacacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300
tcttaccagg gtggcttgga ctactggggc cagggaacct tggtcaccgt ctcgagtgct 360
agcactaagg gcccgtcggt gttcccgctg gccccatcgt ccaagagcac atcagggggt 420

accgccgccc tgggctgcct tgtgaaggat tactttcccg agcccgtcac agtgtcctgg 480
aacagcggag ccctgacctc cggagtgcat actttcccgg ctgtgcttca gtcctctggc 540
ctgtactcat tgtcctccgt ggtcaccgtc ccttcgtcct ccctgggcac ccagacctat 600
atctgtaatg tcaaccataa gccctcgaac accaaggtcg acaagaaggt cgagccgaag 660
tcgtgcgaca agactcacac ttgcccgcct tgcccagccc cggaactgct gggtggtcct 720
tcggtgttcc tcttcccgcc caagccgaag gataccctga tgatctcacg gacccccgaa 780
gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccgg aagtgaaatt caattggtac 840
gtggatggag tggaagtgca caacgccaag accaagccac gggaagaaca gtacaactct 900
acctaccgcg tggtgtccgt gctcactgtg ctgcaccaag actggctgaa cgggaaggag 960
tacaagtgca aagtgtccaa caaggcgctg cctgccccaa ttgagaaaac tatctcgaaa 1020
gccaagggac agcctcgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080
ccatacatca tcccaccata caaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtgggc 1260
gcagataggt ggctggaagg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggcgctgcac 1320
aaccactaca ctcagaagag cttgtccctg tcgcccggt 1359

[0079]

<210> 114
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 114
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 Asn Thr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr 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 Tyr Asn Ser Tyr Gln Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

[0080] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 115

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0081] <220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 115

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact aacacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300

tcttaccagg gtggcttgga ctactggggc cagggaacct tggtcaccgt ctcgagtgct 360

agcactaagg gcccgtcggt gttcccgctg gccccatcgt ccaagagcac atcagggggt 420

accgccgccc tgggctgcct tgtgaaggat tactttcccg agcccgtcac agtgtcctgg 480

aacagcggag ccctgacctc cggagtgcat actttcccgg ctgtgcttca gtcctctggc 540

ctgtactcat tgtcctccgt ggtcaccgtc ccttcgtcct ccctgggcac ccagacctat 600

atctgtaatg tcaaccataa gccctcgaac accaaggtcg acaagaaggt cgagccgaag 660

tcgtgcgaca agactcacac ttgcccgcct tgcccagccc cggaagctgc cggtggtcct 720

tcggtgttcc tcttcccgcc caagccgaag gataccctga tgatctcacg gacccccgaa 780

gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccgg aagtgaaatt caattggtac 840

gtggatggag tggaagtgca caacgccaag accaagccac gggaagaaca gtacaactct 900
acctaccgcg tggtgtccgt gctcactgtg ctgcaccaag actggctgaa cgggaaggag 960
tacaagtgca aagtgtccaa caaggcgctg cctgccccaa ttgagaaaac tatctcgaaa 1020
gccaagggac agcctcgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080
ccatacatca tcccaccata caaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtgggc 1260
gcagataggt ggctggaagg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggcgctgcac 1320
aaccactaca ctcagaagag cttgtccctg tcgcccggt 1359

<210> 116

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 116

[0082] 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 Ser Tyr Tyr Tyr Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 117
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<400> 117
[0083]
gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60
ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120
ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180
gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240
ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caatcttatt attatcctat cacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaacgtact gtggccgctc ctagcgtgtt catttttccg 360
ccatccgacg agcagctcaa gtccggcacc gcctccgtgg tctgcctgct caacaacttc 420
taccctcgcg aagctaaggt ccagtggaag gtcgacaatg ccctgcagtc cggaaactcg 480
caggaaagcg tgactgaaca ggactccaag gactccacct attcactgtc ctcgactctg 540
accctgagca aggcggatta cgaaaagcac aaagtgtacg catgcgaagt gacccaccag 600
ggtctttcgt cccccgtgac caagagcttc aacagaggag agtgt 645
<210> 118
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多肽

<400> 118

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 Glu Thr
20 25 30

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

Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr 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 Tyr Asn Ser Tyr Gln Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

[0084]

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

[0085] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 119

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 119

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact gagacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300
tcttaccagg gtggcttgga ctactggggc cagggaacct tggtcaccgt ctcgagtgct 360
agcactaagg gcccgtcggt gttcccgctg gccccatcgt ccaagagcac atcagggggt 420
accgccgccc tgggctgcct tgtgaaggat tactttcccg agcccgtcac agtgtcctgg 480
aacagcggag ccctgacctc cggagtgcat actttcccgg ctgtgcttca gtcctctggc 540
ctgtactcat tgtcctccgt ggtcaccgtc ccttcgtcct ccctgggcac ccagacctat 600
atctgtaatg tcaaccataa gccctcgaac accaaggtcg acaagaaggt cgagccgaag 660
tcgtgcgaca agactcacac ttgcccgcct tgcccagccc cggaactgct gggtggtcct 720
tcggtgttcc tcttcccgcc caagccgaag gataccctga tgatctcacg gacccccgaa 780
gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccgg aagtgaaatt caattggtac 840
gtggatggag tggaagtgca caacgccaag accaagccac gggaagaaca gtacaactct 900
acctaccgcg tggtgtccgt gctcactgtg ctgcaccaag actggctgaa cgggaaggag 960
tacaagtgca aagtgtccaa caaggcgctg cctgccccaa ttgagaaaac tatctcgaaa 1020
gccaagggac agcctcgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080
ccatacatca tcccaccata caaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
[0086] cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtgggc 1260
gcagataggt ggctggaagg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggcgctgcac 1320
aaccactaca ctcagaagag cttgtccctg tcgcccggt 1359

<210> 120
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 120
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 Glu Thr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr 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 Tyr Asn Ser Tyr Gln Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
[0087] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly
[0088] 450
<210> 121
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<400> 121
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact gagacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300
tcttaccagg gtggcttgga ctactggggc cagggaacct tggtcaccgt ctcgagtgct 360
agcactaagg gcccgtcggt gttcccgctg gccccatcgt ccaagagcac atcagggggt 420
accgccgccc tgggctgcct tgtgaaggat tactttcccg agcccgtcac agtgtcctgg 480
aacagcggag ccctgacctc cggagtgcat actttcccgg ctgtgcttca gtcctctggc 540

ctgtactcat tgtcctccgt ggtcaccgtc ccttcgtcct ccctgggcac ccagacctat 600
atctgtaatg tcaaccataa gccctcgaac accaaggtcg acaagaaggt cgagccgaag 660
tcgtgcgaca agactcacac ttgcccgcct tgcccagccc cggaagctgc cggtggtcct 720
tcggtgttcc tcttcccgcc caagccgaag gataccctga tgatctcacg gacccccgaa 780
gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccgg aagtgaaatt caattggtac 840
gtggatggag tggaagtgca caacgccaag accaagccac gggaagaaca gtacaactct 900
acctaccgcg tggtgtccgt gctcactgtg ctgcaccaag actggctgaa cgggaaggag 960
tacaagtgca aagtgtccaa caaggcgctg cctgccccaa ttgagaaaac tatctcgaaa 1020
gccaagggac agcctcgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080
ccatacatca tcccaccata caaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtgggc 1260
gcagataggt ggctggaagg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggcgctgcac 1320
aaccactaca ctcagaagag cttgtccctg tcgcccggt 1359

<210> 122

<211> 645

<212> DNA

[0089] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 122

gaaattgtgc tgacccagtc tccgggcacg ttatctctga gccctggtga gcgcgccact 60
ctgtcatgcc gggcttctca aagtgttagc agtagctacc tggcgtggta tcagcaaaaa 120
ccgggccagg ccccgcgtct gctgatttac ggtgcatcca gccgtgccac cggcattcca 180
gatcgttttt ccggtagtgg ttctgggacg gacttcactc tgacaatctc acgcctggaa 240
ccggaggatt ttgcggtgta ttactgccag caacataatc agtatccgaa tacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaacgtact gtagcagctc cttccgtgtt catctttccg 360
cccagtgatg agcagctgaa gtcaggtact gcttccgtgg tttgcctgct caacaacttt 420
taccccagag aagccaaagt ccagtggaaa gtggacaatg cgttgcaaag cgggaactct 480
caggaatccg tcacagagca ggactctaag gactccacct atagcctctc tagtacgctg 540
acactgagca aagccgatta cgagaagcac aaggtgtatg cctgtgaggt tacccatcaa 600
ggccttagct caccagtgac caagagcttc aatagggggag aatgc 645

<210> 123

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 123

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 His Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asn 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

[0090]

Ala Arg Tyr Asn Ala Tyr His Ala Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn

355 360 365

[0091] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 124

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 124

[0092]

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact catacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acaacaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300
gcgtatcatg ctgctctgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagtgct 360
agcactaagg gcccgtcggt gttcccgctg gccccatcgt ccaagagcac atcagggggt 420
accgccgccc tgggctgcct tgtgaaggat tactttcccg agcccgtcac agtgtcctgg 480
aacagcggag ccctgacctc cggagtgcat actttcccgg ctgtgcttca gtcctctggc 540
ctgtactcat tgtcctccgt ggtcaccgtc ccttcgtcct ccctgggcac ccagacctat 600
atctgtaatg tcaaccataa gccctcgaac accaaggtcg acaagaaggt cgagccgaag 660
tcgtgcgaca agactcacac ttgcccgcct tgcccagccc cggaactgct gggtggtcct 720
tcggtgttcc tcttcccgcc caagccgaag gataccctga tgatctcacg gacccccgaa 780
gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccgg aagtgaaatt caattggtac 840
gtggatggag tggaagtgca caacgccaag accaagccac gggaagaaca gtacaactct 900
acctaccgcg tggtgtccgt gctcactgtg ctgcaccaag actggctgaa cgggaaggag 960
tacaagtgca aagtgtccaa caaggcgctg cctgccccaa ttgagaaaac tatctcgaaa 1020
gccaagggac agcctcgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080
ccatacatca tcccaccata caaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtgggc 1260
gcagataggt ggctggaagg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggcgctgcac 1320
aaccactaca ctcagaagag cttgtccctg tcgcccggt 1359

<210> 125

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 125

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 His Thr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asn 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 Tyr Asn Ala Tyr His Ala Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
[0093] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
[0094] 420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly
450
<210> 126
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<400> 126
gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60
agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact catacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120
ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acaacaagaa cacgctgtac 240
ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300

gcgtatcatg ctgctctgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagtgct 360
agcactaagg gcccgtcggt gttcccgctg gccccatcgt ccaagagcac atcagggggt 420
accgccgccc tgggctgcct tgtgaaggat tactttcccg agcccgtcac agtgtcctgg 480
aacagcggag ccctgacctc cggagtgcat actttcccgg ctgtgcttca gtcctctggc 540
ctgtactcat tgtcctccgt ggtcaccgtc ccttcgtcct ccctgggcac ccagacctat 600
atctgtaatg tcaaccataa gccctcgaac accaaggtcg acaagaaggt cgagccgaag 660
tcgtgcgaca agactcacac ttgcccgcct tgcccagccc cggaagctgc cggtggtcct 720
tcggtgttcc tcttcccgcc caagccgaag gataccctga tgatctcacg gacccccgaa 780
gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccgg aagtgaaatt caattggtac 840
gtggatggag tggaagtgca caacgccaag accaagccac gggaagaaca gtacaactct 900
acctaccgcg tggtgtccgt gctcactgtg ctgcaccaag actggctgaa cgggaaggag 960
tacaagtgca aagtgtccaa caaggcgctg cctgccccaa ttgagaaaac tatctcgaaa 1020
gccaagggac agcctcgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080
ccatacatca tcccaccata caaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtgggc 1260
gcagataggt ggctggaagg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggcgctgcac 1320
[0095] aaccactaca ctcagaagag cttgtccctg tcgcccggt 1359

<210> 127

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

<400> 127

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 Thr
20 25 30

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

Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr 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 Tyr Asn Ala Tyr Ala Ala Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

[0096] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Gly Ala Asp Arg Trp Leu Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 128

<211> 1359

[0097] <212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<400> 128

gaagtgcaac tgctggagtc cggtggtggt ctggtacagc cgggtggttc tctgcgtctg 60

agttgcgcgg ccagtggctt taccttcact gatacttata tgagctgggt gcgtcaggct 120

ccgggcaaag gtctggaatg ggttagcaat atttctccga cttatagcac taccaactat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tctcgcgaca acagcaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga actcactgcg tgccgaagat acggccgtgt attactgtgc gagatacaac 300

gcgtatgcgg cgggtcttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagtgct 360

agcactaagg gcccgtcggt gttcccgctg gccccatcgt ccaagagcac atcagggggt 420

accgccgccc tgggctgcct tgtgaaggat tactttcccg agcccgtcac agtgtcctgg 480

aacagcggag ccctgacctc cggagtgcat actttcccgg ctgtgcttca gtcctctggc 540

ctgtactcat tgtcctccgt ggtcaccgtc ccttcgtcct ccctgggcac ccagacctat 600

atctgtaatg tcaaccataa gccctcgaac accaaggtcg acaagaaggt cgagccgaag 660

tcgtgcgaca agactcacac ttgcccgcct tgcccagccc cggaactgct gggtggtcct 720

tcggtgttcc tcttcccgcc caagccgaag gataccctga tgatctcacg gacccccgaa 780
gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccac gaggacccgg aagtgaaatt caattggtac 840
gtggatggag tggaagtgca caacgccaag accaagccac gggaagaaca gtacaactct 900
acctaccgcg tggtgtccgt gctcactgtg ctgcaccaag actggctgaa cgggaaggag 960
tacaagtgca aagtgtccaa caaggcgctg cctgccccaa ttgagaaaac tatctcgaaa 1020
gccaagggac agcctcgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080
ccatacatca tcccaccata caaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtgggc 1260
gcagataggt ggctggaagg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggcgctgcac 1320
aaccactaca ctcagaagag cttgtccctg tcgcccggt 1359

<210> 129

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成的多肽

[0098]

<400> 129

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 Thr
20 25 30

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

Ser Asn Ile Ser Pro Thr Tyr Ser Thr 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 Tyr Asn Ala Tyr Ala Ala Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
[0099] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Pro Tyr Ile Ile Pro Pro Tyr Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

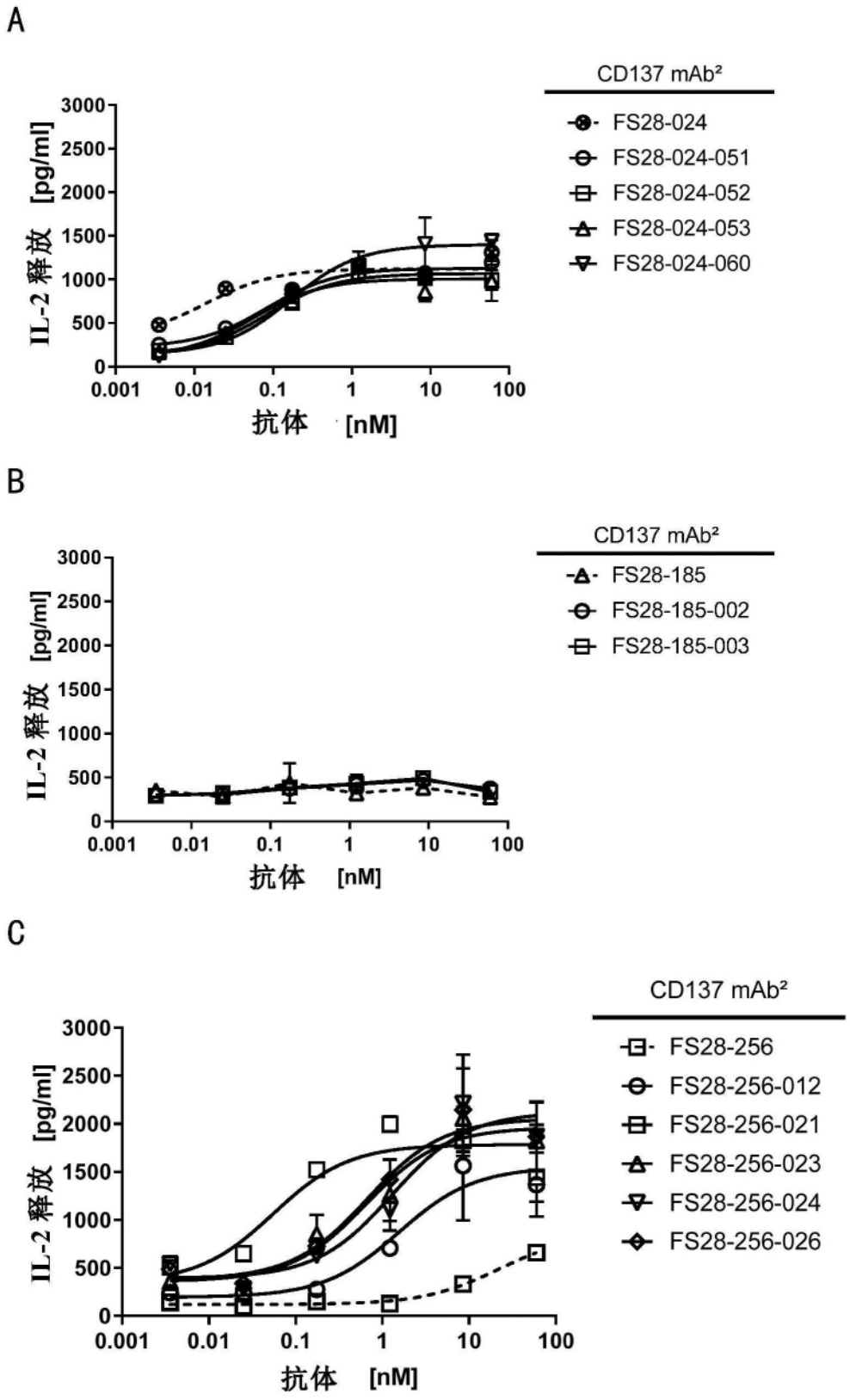
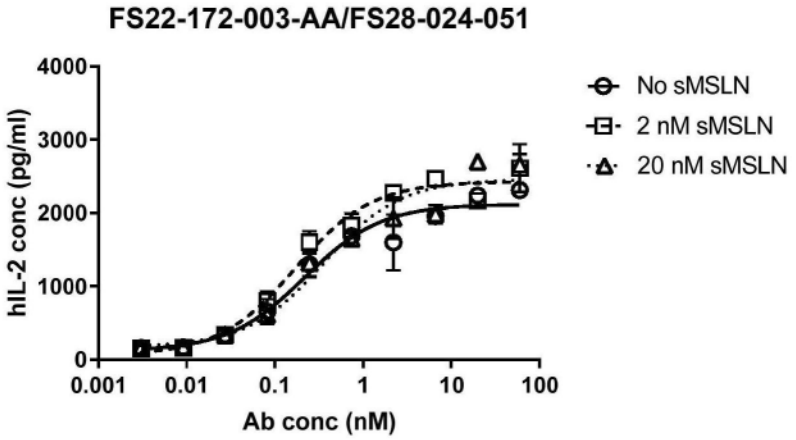
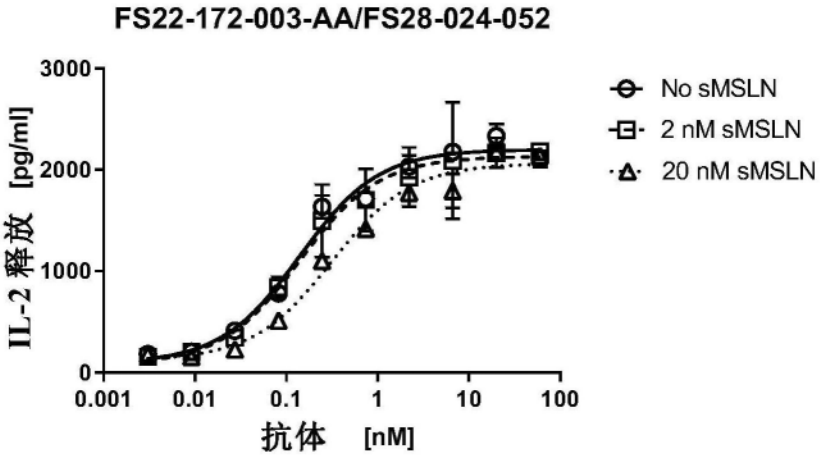

A
CD137 mAb²
FS28-024
FS28-024-051
FS28-024-052
FS28-024-053
FS28-024-060
IL-2 释放 [pg/ml]
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体 [nM]
B
CD137 mAb²
FS28-185
FS28-185-002
FS28-185-003
IL-2 释放 [pg/ml]
抗体 [nM]
C
CD137 mAb²
FS28-256
FS28-256-012
FS28-256-021
FS28-256-023
FS28-256-024
FS28-256-026
IL-2 释放 [pg/ml]
抗体 [nM]

图1

A


FS22-172-003-AA/FS28-024-051
hIL-2 conc (pg/ml)
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Ab conc (nM)
No sMSLN
2 nM sMSLN
20 nM sMSLN

B


FS22-172-003-AA/FS28-024-052
IL-2 释放 [pg/ml]
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体 [nM]
No sMSLN
2 nM sMSLN
20 nM sMSLN

C

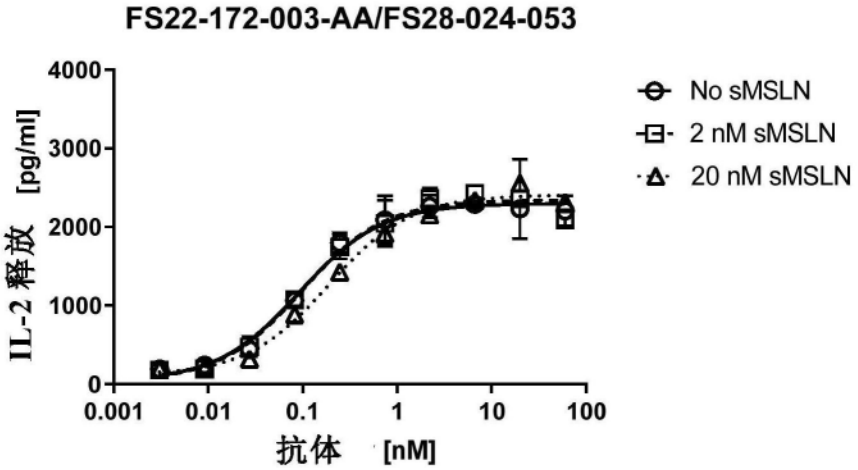
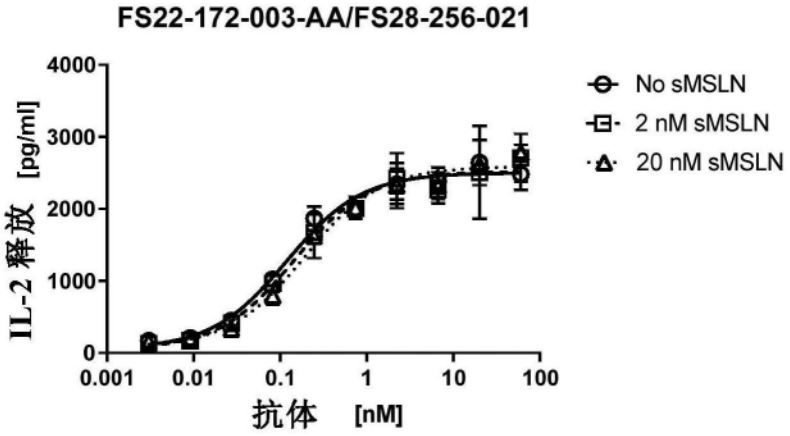
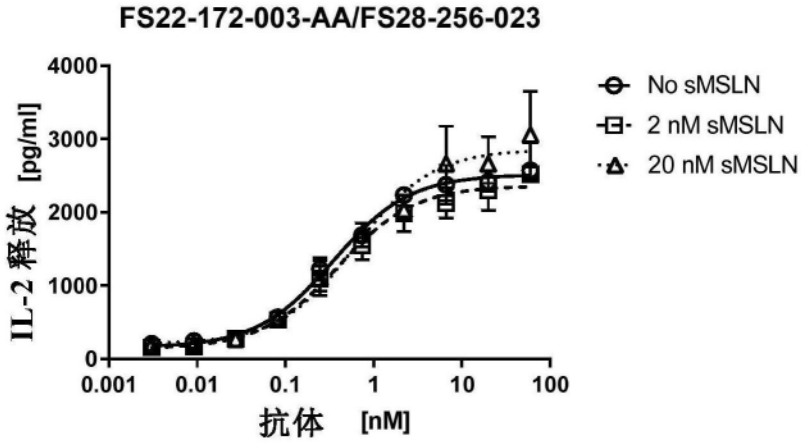

FS22-172-003-AA/FS28-024-053
IL-2 释放 [pg/ml]
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体 [nM]
No sMSLN
2 nM sMSLN
20 nM sMSLN

图2

D


FS22-172-003-AA/FS28-256-021
IL-2 释放 [pg/ml]
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体 [nM]
No sMSLN
2 nM sMSLN
20 nM sMSLN

E


FS22-172-003-AA/FS28-256-023
IL-2 释放 [pg/ml]
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体 [nM]
No sMSLN
2 nM sMSLN
20 nM sMSLN

F

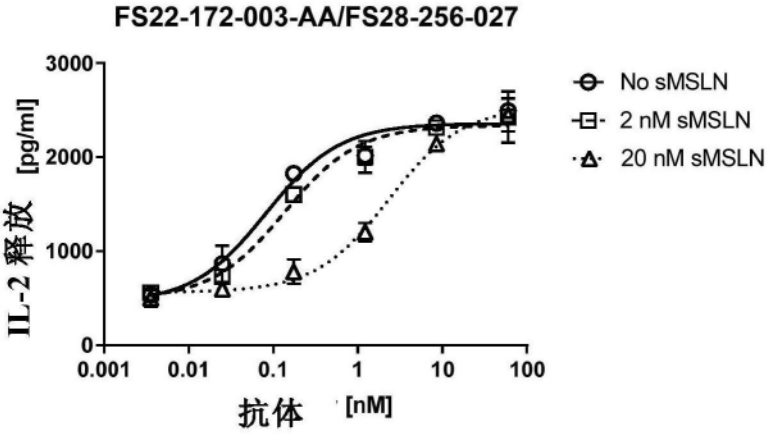

FS22-172-003-AA/FS28-256-027
IL-2 释放 [pg/ml]
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体 [nM]
No sMSLN
2 nM sMSLN
20 nM sMSLN

图2(续)

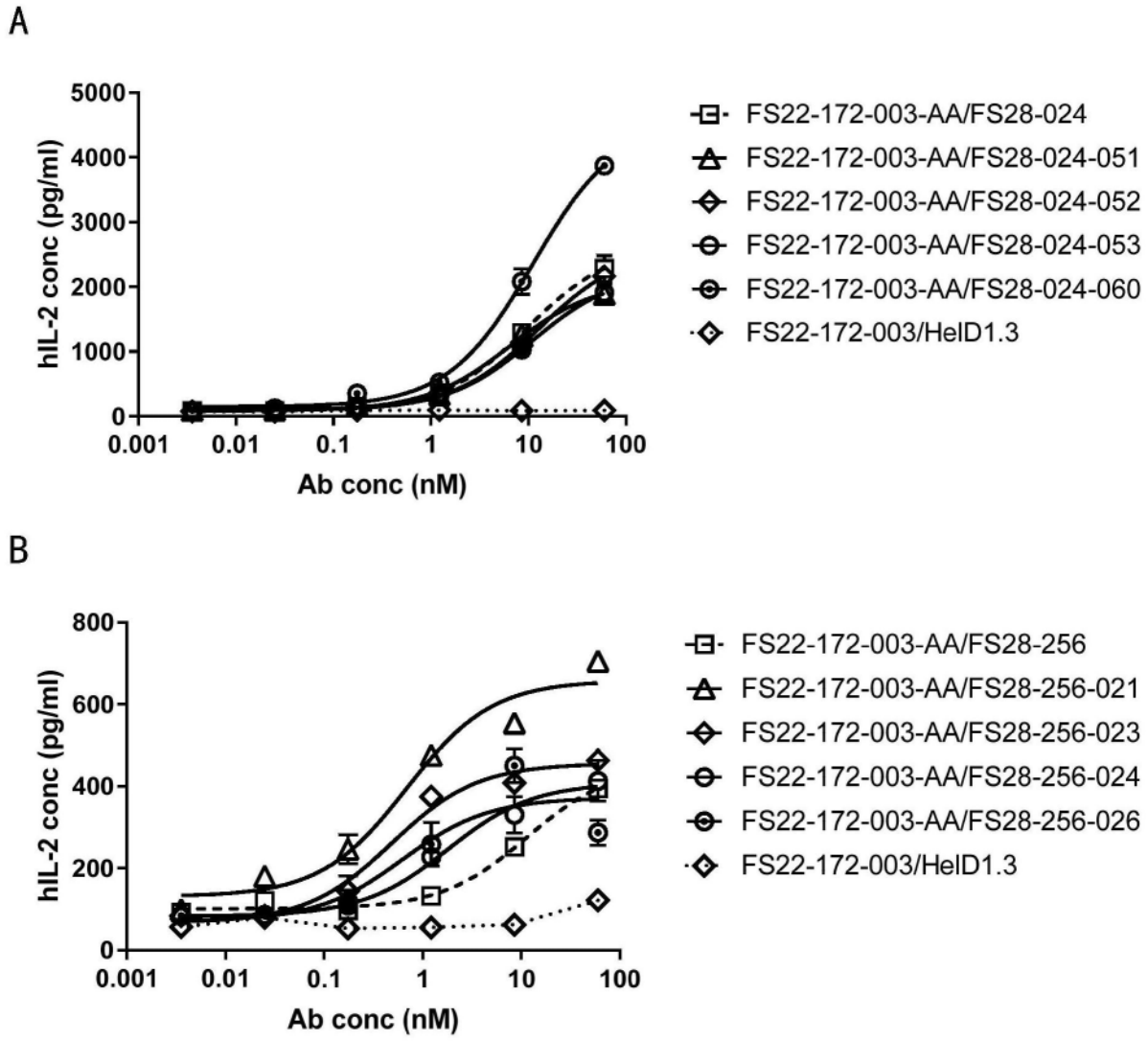

A
5000
4000
3000
2000
1000
0
hIL-2 conc (pg/ml)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Ab conc (nM)
FS22-172-003-AA/FS28-024
FS22-172-003-AA/FS28-024-051
FS22-172-003-AA/FS28-024-052
FS22-172-003-AA/FS28-024-053
FS22-172-003-AA/FS28-024-060
FS22-172-003/HeID1.3
B
800
600
400
200
0
hIL-2 conc (pg/ml)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Ab conc (nM)
FS22-172-003-AA/FS28-256
FS22-172-003-AA/FS28-256-021
FS22-172-003-AA/FS28-256-023
FS22-172-003-AA/FS28-256-024
FS22-172-003-AA/FS28-256-026
FS22-172-003/HeID1.3

图3

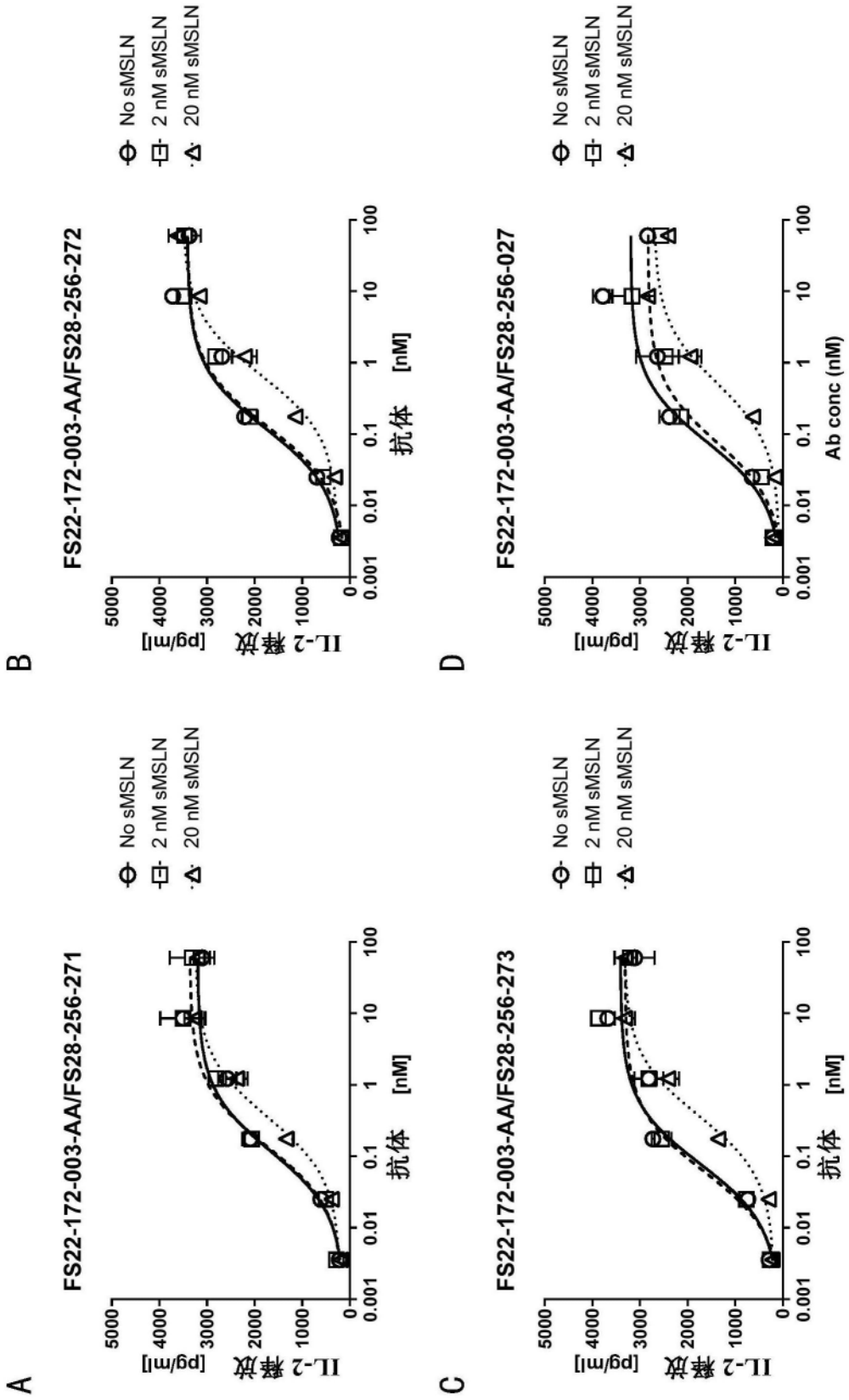

A
FS22-172-003-AA/FS28-256-271
IL-2 释放 [pg/ml]
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗体 [nM]
No sMSLN
2 nM sMSLN
20 nM sMSLN
B
FS22-172-003-AA/FS28-256-272
IL-2 释放 [pg/ml]
抗体 [nM]
No sMSLN
2 nM sMSLN
20 nM sMSLN
C
FS22-172-003-AA/FS28-256-273
IL-2 释放 [pg/ml]
抗体 [nM]
No sMSLN
2 nM sMSLN
20 nM sMSLN
D
FS22-172-003-AA/FS28-256-027
IL-2 释放 [pg/ml]
Ab conc (nM)
No sMSLN
2 nM sMSLN
20 nM sMSLN

图4

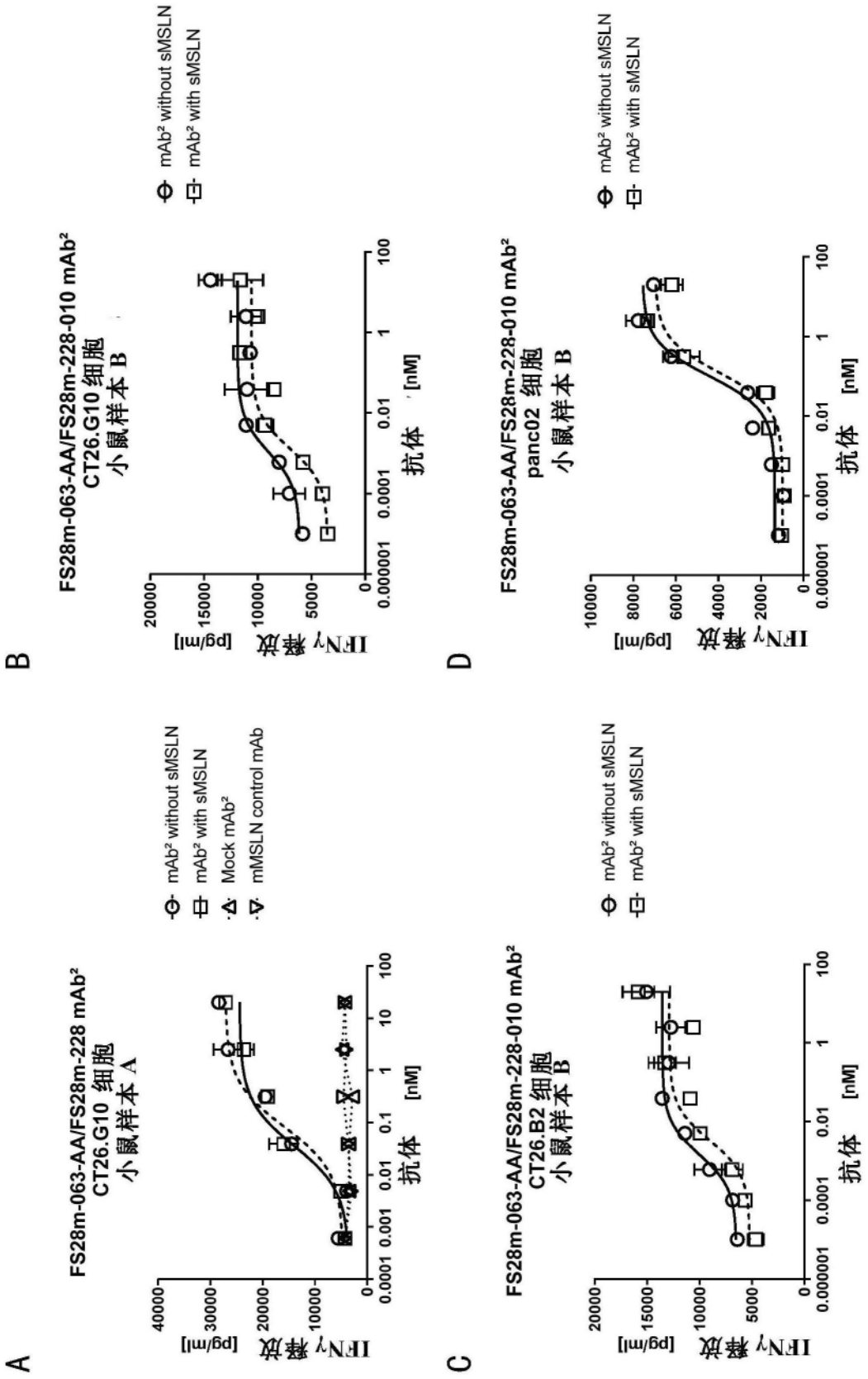

A
FS28m-063-AA/FS28m-228 mAb²
CT26.G10 细胞
小鼠样本 A
mAb² without sMSLN
mAb² with sMSLN
Mock mAb²
mMSLN control mAb
IFNγ 释放 [pg/ml]
抗体 [nM]
B
FS28m-063-AA/FS28m-228-010 mAb²
CT26.G10 细胞
小鼠样本 B
mAb² without sMSLN
mAb² with sMSLN
IFNγ 释放 [pg/ml]
抗体 [nM]
C
FS28m-063-AA/FS28m-228-010 mAb²
CT26.B2 细胞
小鼠样本 B
mAb² without sMSLN
mAb² with sMSLN
IFNγ 释放 [pg/ml]
抗体 [nM]
D
FS28m-063-AA/FS28m-228-010 mAb²
panc02 细胞
小鼠样本 B
mAb² without sMSLN
mAb² with sMSLN
IFNγ 释放 [pg/ml]
抗体 [nM]

图5

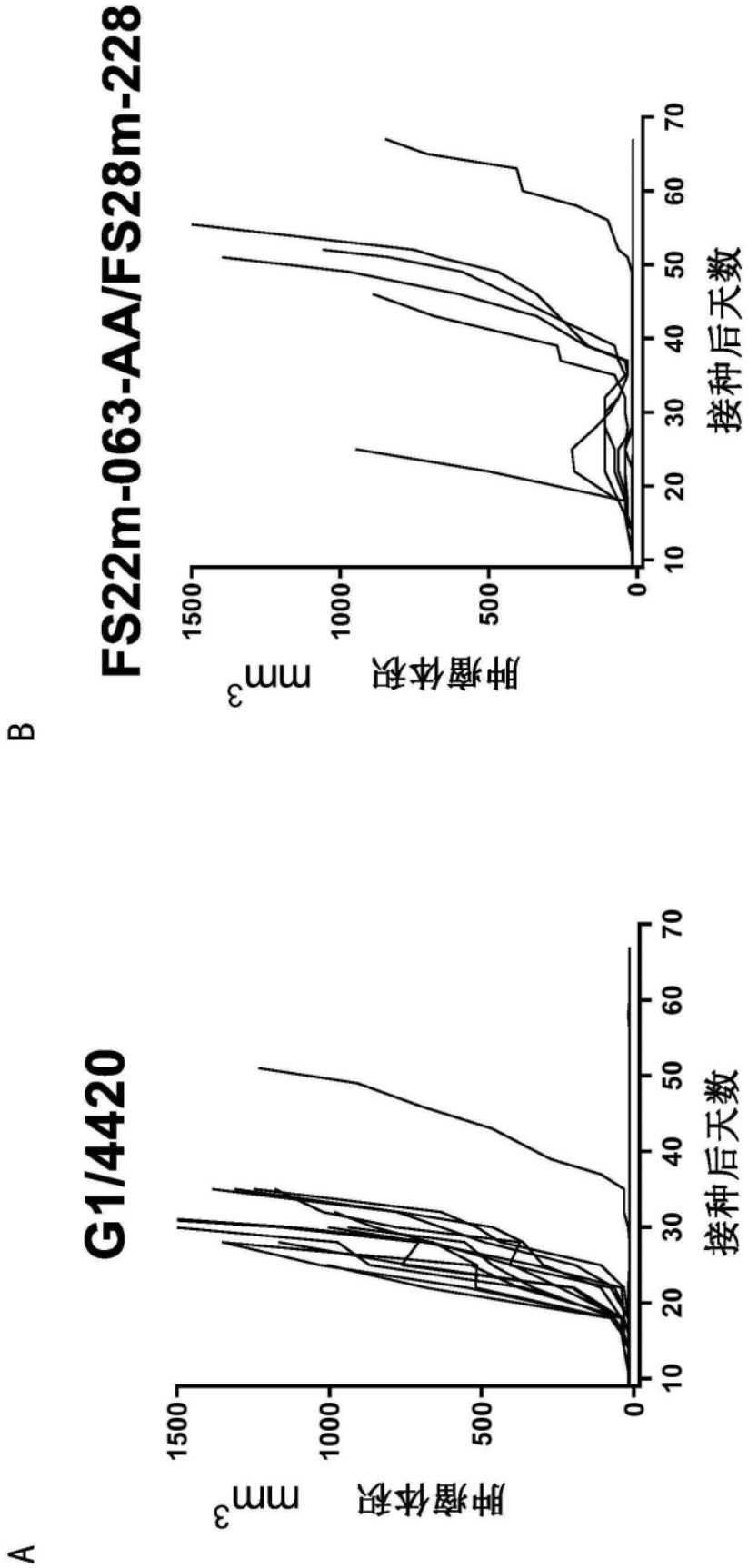

A
G1/4420
肿瘤体积 mm3
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
60
70
接种后天数
B
FS22m-063-AA/FS28m-228
肿瘤体积 mm3
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
60
70
接种后天数

图6

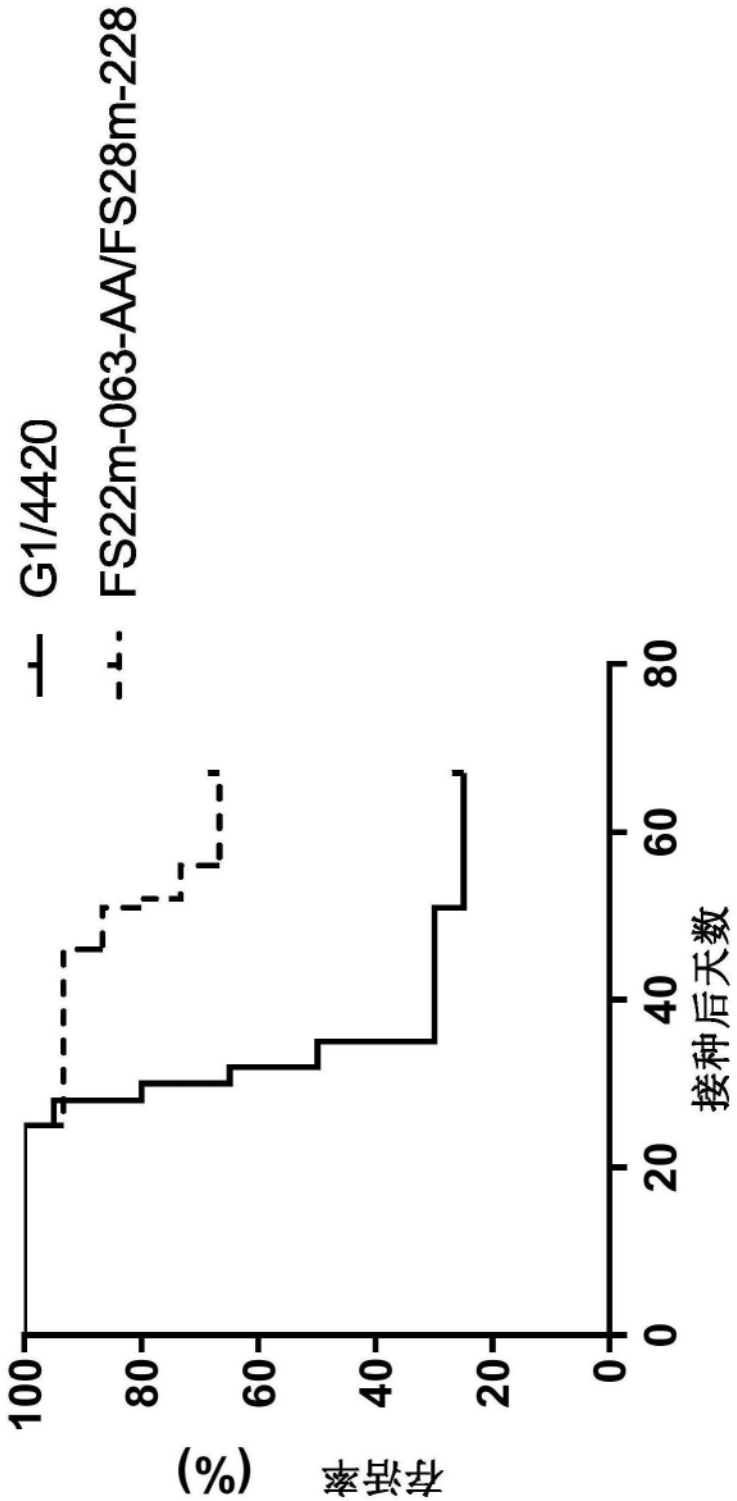

G1/4420
FS22m-063-AA/FS28m-228
存活率 (%)
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
接种后天数

图7

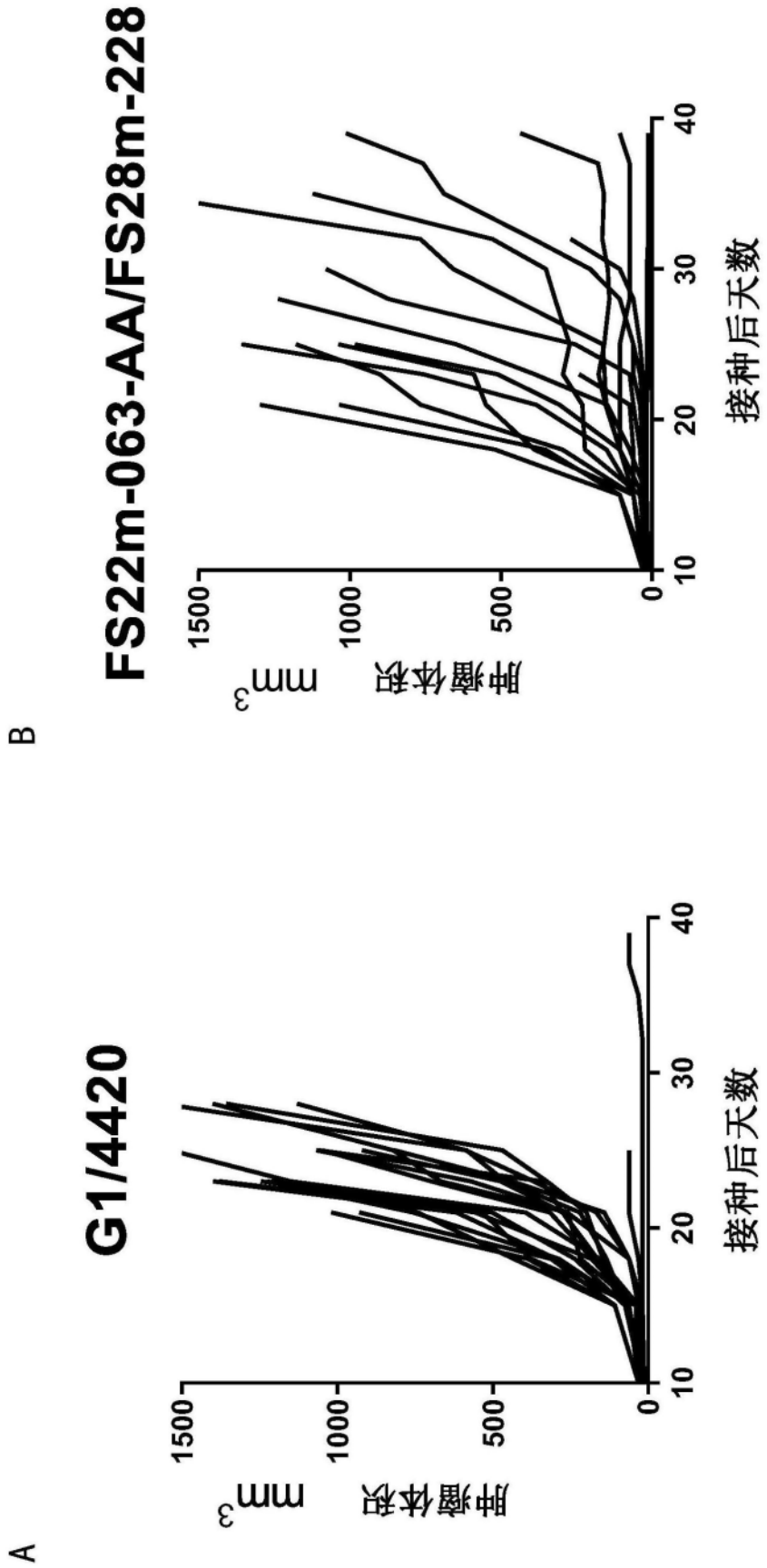

A
G1/4420
肿瘤体积 mm3
1500
1000
500
0
10
20
30
40
接种后天数
B
FS22m-063-AA/FS28m-228
肿瘤体积 mm3
1500
1000
500
0
10
20
30
40
接种后天数

图8

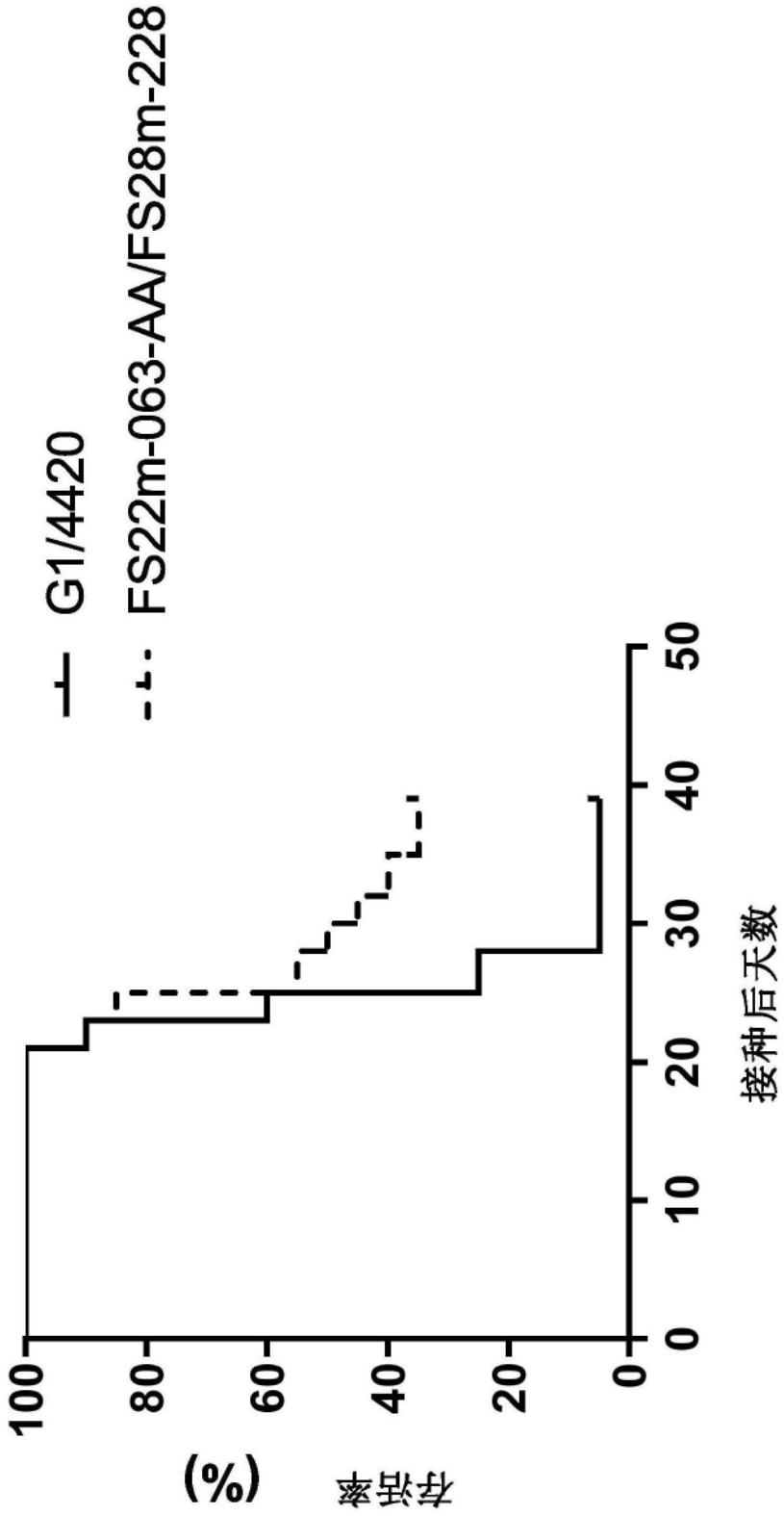

G1/4420
FS22m-063-AA/FS28m-228
存活率
(%)
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
接种后天数

图9

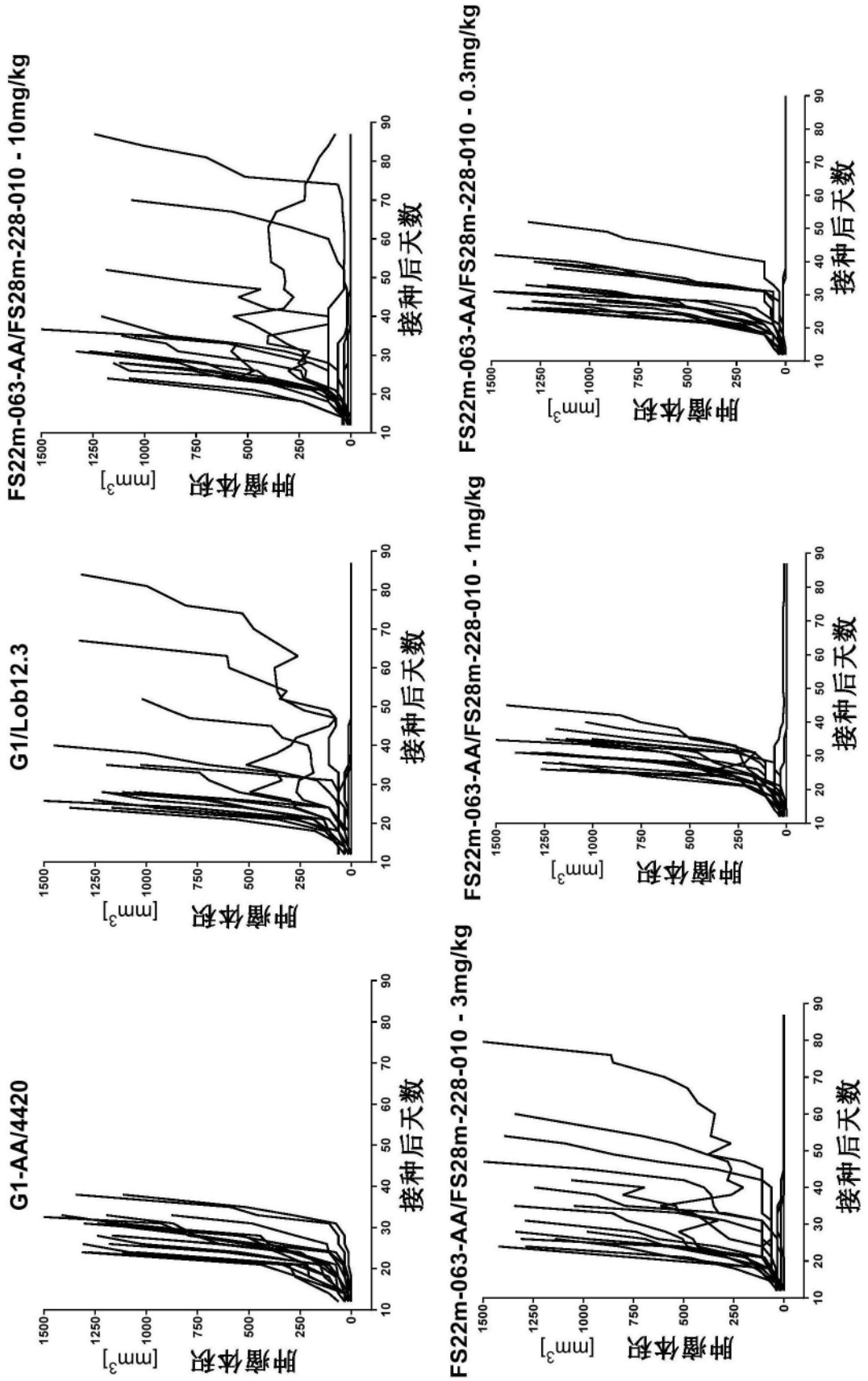

G1-AA/4420
G1/Lob12.3
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 - 10mg/kg
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 - 3mg/kg
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 - 1mg/kg
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 - 0.3mg/kg
肿瘤体积 [mm3]
接种后天数
0
250
500
750
1000
1250
1500
10
20
30
40
50
60
70
80
90

图10

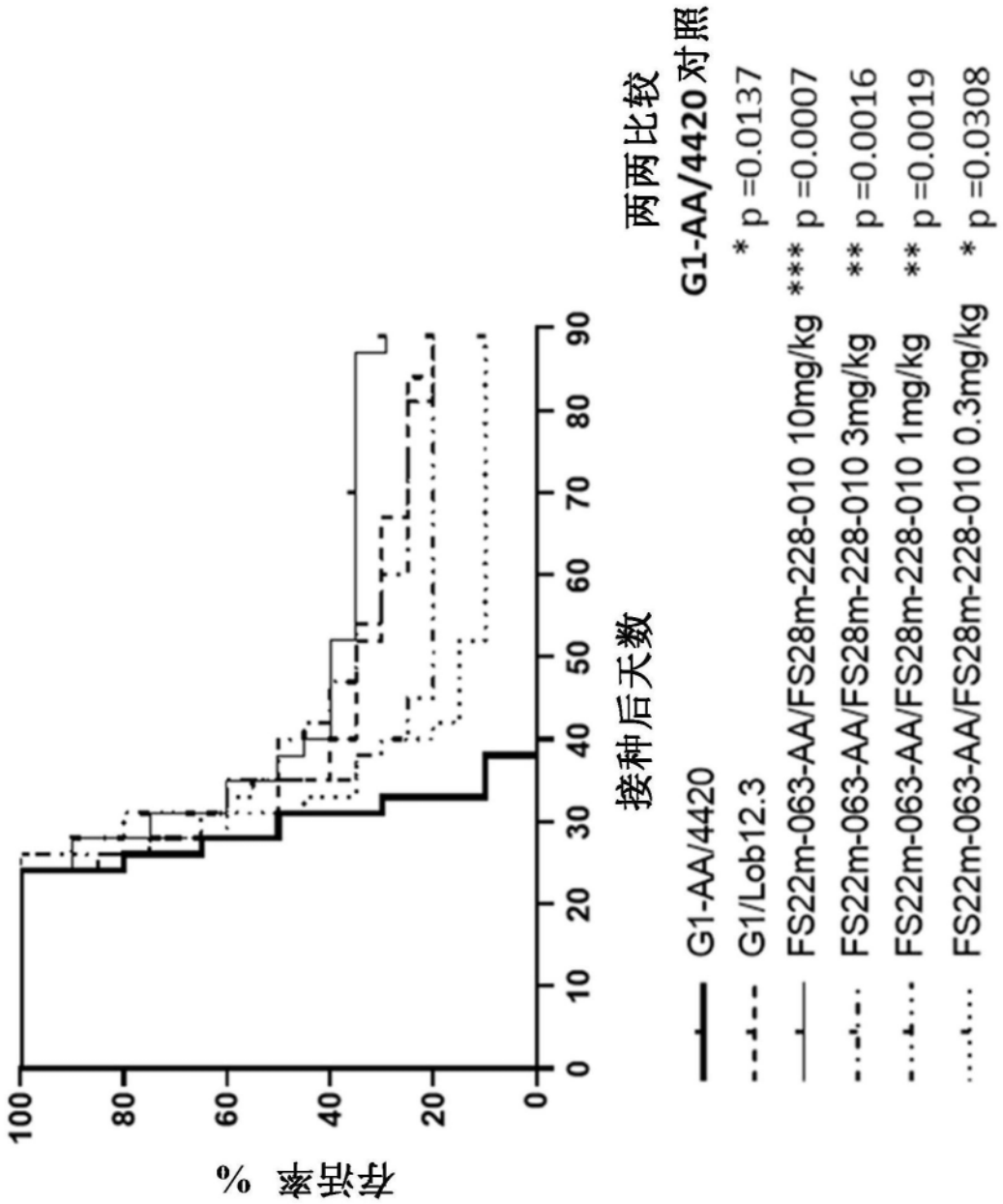

存活率 %
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
接种后天数
G1-AA/4420
G1/Lob12.3
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 10mg/kg
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 3mg/kg
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 1mg/kg
FS22m-063-AA/FS28m-228-010 0.3mg/kg
两两比较
G1-AA/4420对照
* p =0.0137
*** p =0.0007
** p =0.0016
** p =0.0019
* p =0.0308

图11

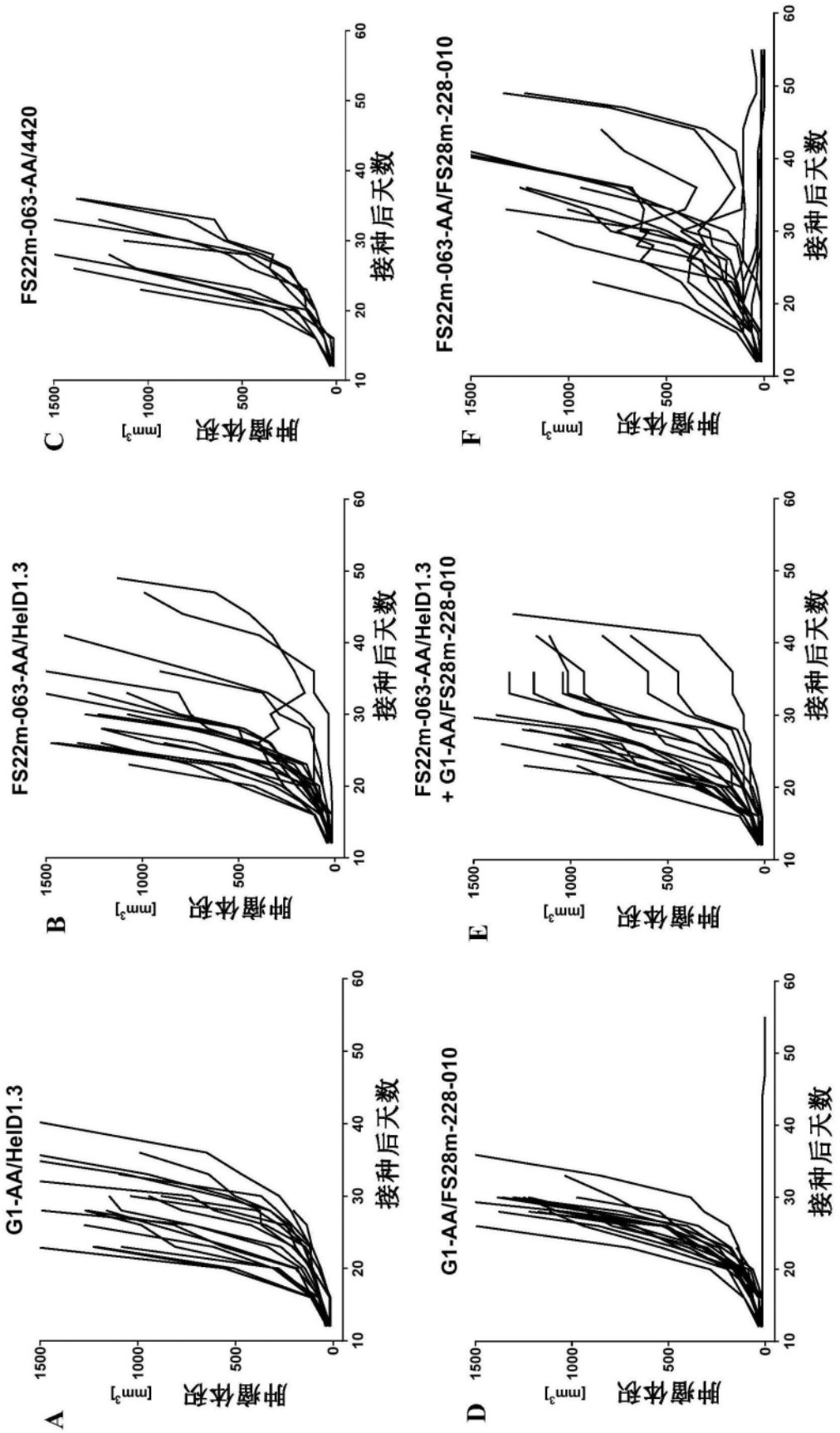

A
G1-AA/HeID1.3
B
FS22m-063-AA/HeID1.3
C
FS22m-063-AA/4420
D
G1-AA/FS28m-228-010
E
FS22m-063-AA/HeID1.3
+ G1-AA/FS28m-228-010
F
FS22m-063-AA/FS28m-228-010
肿瘤体积
[mm³]
接种后天数

图12

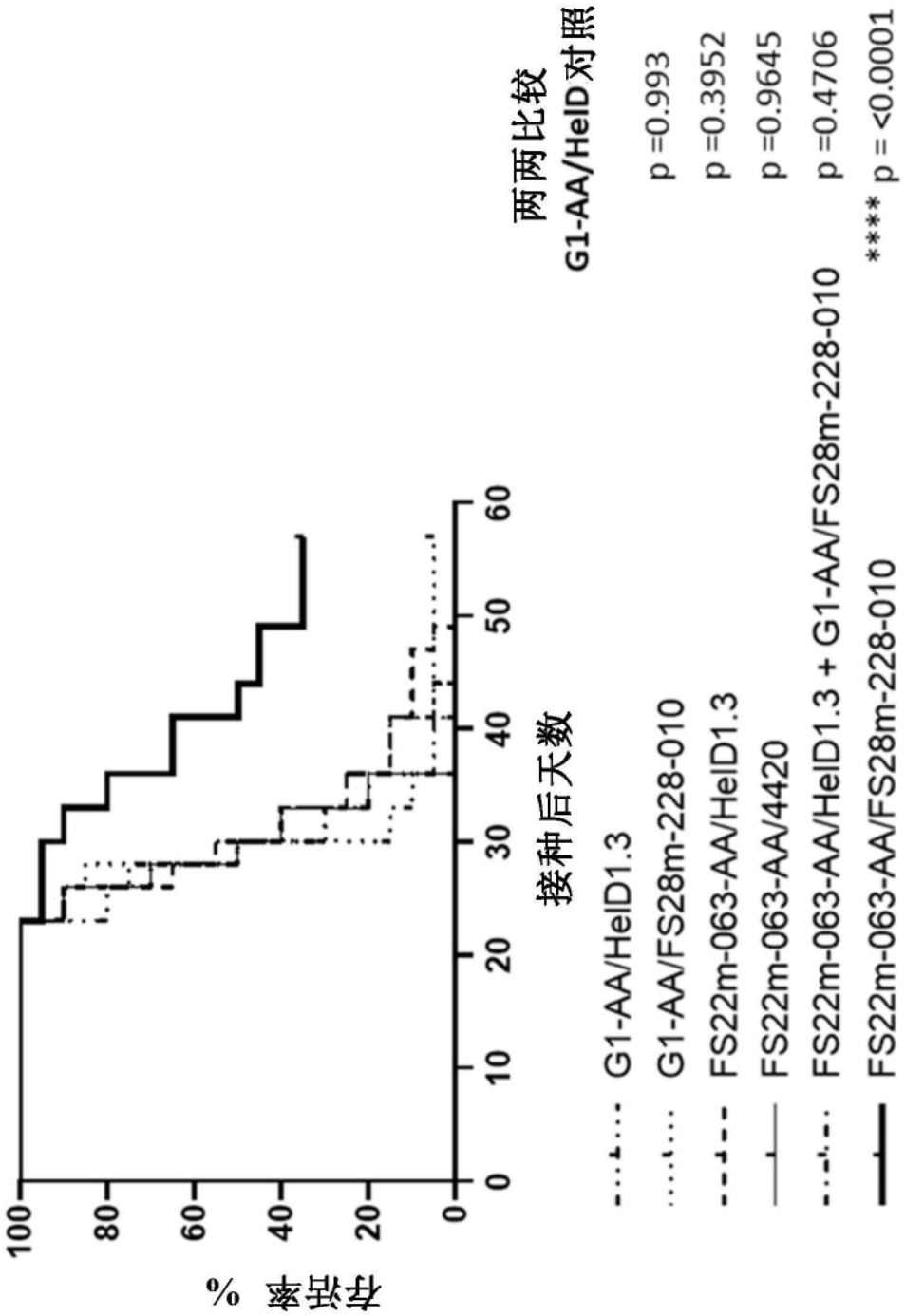

存活率 %
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
接种后天数
G1-AA/HelD1.3
G1-AA/FS28m-228-010
FS22m-063-AA/HelD1.3
FS22m-063-AA/4420
FS22m-063-AA/HelD1.3 + G1-AA/FS28m-228-010
FS22m-063-AA/FS28m-228-010
两两比较
G1-AA/HelD对照
p =0.993
p =0.3952
p =0.9645
p =0.4706
**** p = <0.0001

图13

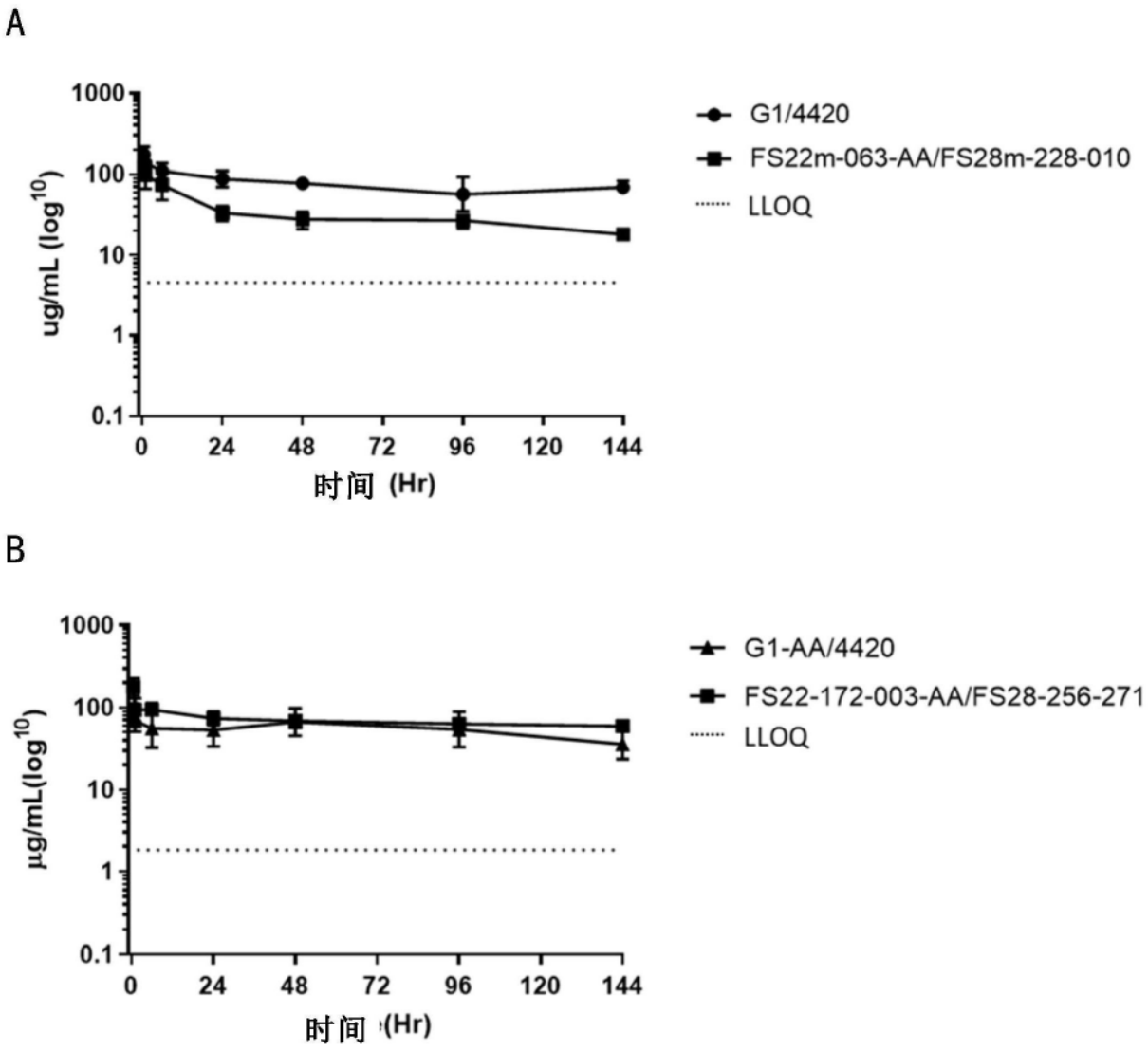

A
1000
100
10
1
0.1
ug/mL (log10)
0
24
48
72
96
120
144
时间 (Hr)
G1/4420
FS22m-063-AA/FS28m-228-010
LLOQ
B
1000
100
10
1
0.1
μg/mL(log10)
0
24
48
72
96
120
144
时间 (Hr)
G1-AA/4420
FS22-172-003-AA/FS28-256-271
LLOQ

图14