



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113072644 A

(43) 申请公布日 2021.07.06

(21) 申请号 202110391964.3

(22) 申请日 2014.12.17

(30) 优先权数据

13197882.7 2013.12.17 EP

(62) 分案原申请数据

201480075685.4 2014.12.17

(71) 申请人 埃姆医疗有限公司

地址 荷兰阿姆斯特丹

(72) 发明人 H·斯皮茨 T·博蒙特

马赖南·阿莱塔·吉利森

阿德里亚努斯·桂里努斯·巴克尔

梅泰·德博拉·哈森伯格

马泰恩·可德

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

代理人 王子晔 浦彩华

(51) Int.Cl.

*C07K 16/40* (2006.01)

*C07K 16/30* (2006.01)

*C07K 16/06* (2006.01)

*G12N 15/13* (2006.01)

*A61K 39/395* (2006.01)

*A61K 47/68* (2017.01)

*A61P 35/00* (2006.01)

*A61P 35/02* (2006.01)

*G01N 33/574* (2006.01)

*G01N 33/569* (2006.01)

权利要求书5页 说明书78页

序列表63页 附图47页

(54) 发明名称

抵抗骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的手段和方法

(57) 摘要

本发明涉及抵抗骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的手段和方法。本发明提供了能够结合AML细胞的细胞表面组分的人类AML特异性结合化合物。还提了结合化合物针对AML的治疗应用。

1. 一种分离的、合成的或者重组的人类抗体或其功能部分或功能等价物,所述抗体或其功能部分或功能等价物能够结合急性骨髓性白血病 (AML) 细胞的细胞表面组分,并且能够基本独立于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC)、补体依赖性细胞毒性 (CDC)、凋亡、或巨噬细胞或树突细胞的吞噬作用,减小AML细胞的增殖。

2. 根据权利要求1所述的抗体或功能部分或功能等价物,所述抗体或功能部分或功能等价物能够结合对AML细胞特异的细胞表面组分。

3. 根据权利要求1或2所述的抗体或功能部分或功能等价物,所述抗体或功能部分或功能等价物能够基本独立于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC)、补体依赖性细胞毒性 (CDC)、凋亡、或巨噬细胞或树突细胞的吞噬作用,诱导原代AML母细胞的死亡。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,所述抗体或功能部分或功能等价物能够在3天内,体外减小AML细胞的增殖。

5. 根据权利要求1~4中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,其中,所述AML细胞属于选自由M5、M0、M1、M2、M3和M4组成的组中的法美英 (FAB) 类别。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,其中,所述AML细胞属于FAB类别M5或M1或M0或M4,优选M5。

7. 根据权利要求1~6中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,所述抗体或功能部分或功能等价物能够结合至少两种、优选至少三种、更优选至少四种FAB类别的不同AML细胞的细胞表面组分。

8. 根据权利要求1~7中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,所述抗体或功能部分或功能等价物能结合snRNP200。

9. 根据权利要求1~8中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,其中,所述抗体属于IgG同种型,优选是IgG1或IgG3。

10. 一种分离的、合成的或者重组的人类抗体或其功能部分或功能等价物,所述抗体或其功能部分或功能等价物至少包括:与选自由SEQ ID NOs:27~39组成的组中的序列有至少80%序列同一性的重链CDR3序列;和与选自由SEQ ID NOs:66~78组成的组中的序列有至少80%序列同一性的轻链CDR3序列。

11. 一种分离的、合成的或者重组的人类抗体或其功能部分或功能等价物,所述抗体或其功能部分或功能等价物包括:

重链CDR1序列,包括与选自由SEQ ID NOs:1~13组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列;和

重链CDR2序列,包括与选自由SEQ ID NOs:14~26组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列;和

重链CDR3序列,包括与选自由SEQ ID NOs:27~39组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列;和

轻链CDR1序列,包括与选自由SEQ ID NOs:40~52组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列;和

轻链CDR2序列,包括与选自由SEQ ID NOs:53~65组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列;和

轻链CDR3序列,包括与选自由SEQ ID NOs:66~78组成的组中的序列有至少80%序列

同一性的序列。

12. 根据权利要求10或11所述的抗体或功能部分或功能等价物,包括可变的重链序列,所述可变的重链序列与选自SEQ ID NOs:79~91组成的组中的序列有至少80%序列同一性。

13. 根据权利要求10~12中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,包括可变的轻链序列,所述可变的轻链序列与选自SEQ ID NOs:92~104组成的组中的序列有至少80%序列同一性。

14. 根据权利要求1~13中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,所述抗体或功能部分或功能等价物与另一化合物连接。

15. 根据权利要求14所述的抗体或功能部分或功能等价物,其中,所述其它化合物是可检测的标记、化疗药物、毒性部分、免疫调节分子、放射性化合物或另一AML特异性结合化合物。

16. 一种长度为至少15个核苷酸的分离的、合成的或者重组的核酸分子或其功能等价物,编码根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物的至少一种CDR序列。

17. 根据权利要求16所述的核酸分子或功能等价物,所述核酸分子或功能等价物至少编码根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物的可变的重链序列和/或可变的轻链序列。

18. 根据权利要求16或17所述的核酸分子或功能等价物,包括与选自SEQ ID NOs:105~182组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列。

19. 根据权利要求16~18中任一项所述的核酸分子或功能等价物,包括与选自SEQ ID NOs:183~195组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列,和/或包括与选自SEQ ID NOs:196~208组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列。

20. 一种核酸分子或其功能等价物,编码根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物。

21. 根据权利要求16~20中任一项所述的核酸分子,所述核酸分子包括cDNA、肽核酸(PNA)、锁核酸(LNA)或DNA/RNA螺旋。

22. 一种载体,包括根据权利要求16~21中任一项所述的核酸分子或功能等价物。

23. 一种分离的或重组的细胞,或非人类的动物,包括根据权利要求16~21中任一项所述的核酸分子或功能等价物或根据权利要求22所述的载体。

24. 一种组合物,包括根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,或根据权利要求16~21中任一项所述的核酸分子或功能等价物,或根据权利要求22所述的载体,或根据权利要求23所述的细胞。

25. 根据权利要求24所述的组合物,其中,所述组合物是包括药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

26. 根据权利要求25所述的组合物,所述组合物包括至少两种根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物。

27. 根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,或根据权利要求16~21中任一项所述的核酸分子或功能等价物,或根据权利要求22所述的载体,或根据

权利要求23所述的细胞,用作药物或预防剂。

28. 根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,或根据权利要求16~21中任一项所述的核酸分子或功能等价物,或根据权利要求22所述的载体,或根据权利要求23所述的细胞,用于至少部分地治疗或预防骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的方法中。

29. 根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,或根据权利要求16~21中任一项所述的核酸分子或功能等价物,或根据权利要求22所述的载体,或根据权利要求23所述的细胞,用于诊断骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍。

30. 根据权利要求28或29所述的用于所述应用的抗体或功能部分或功能等价物,或核酸分子或功能等价物,或载体,或细胞,其中,所述骨髓增生障碍是急性骨髓性白血病(AML)。

31. 根据权利要求28或29所述的用于所述应用的抗体或功能部分或功能等价物,或核酸分子或功能等价物,或载体,或细胞,其中,所述淋巴组织增生障碍是淋巴瘤、B-非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

32. 根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,或根据权利要求16~21中任一项所述的核酸分子或功能等价物,或根据权利要求22所述的载体,或根据权利要求23所述的细胞,在确定样品是否包括骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞中的应用。

33. 一种生产根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物的方法,所述方法包括提供具有根据权利要求16~22中任一项所述的核酸分子或功能等价物或载体的细胞,并且允许所述细胞翻译所述核酸分子或功能等价物或载体,从而产生根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,所述方法优选进一步包括收获、纯化和/或分离根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物。

34. 一种使用根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物来检测骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的方法。

35. 一种确定骨髓细胞或淋巴样细胞是否是骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的方法,所述方法包括确定snRNP200是否存在于所述细胞的表面上,其中,snRNP200在所述细胞的表面上的存在表明所述细胞是骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞。

36. 一种鉴定骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的方法,包括检测snRNP200在所述细胞的表面上的存在。

37. 一种确定骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞是否存在于样品中的方法,包括:

使所述样品与根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物接触,以及

如果存在骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞,则允许所述抗体或功能部分或功能等价物与所述骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞结合,以及

确定骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞是否结合至所述抗体或功能部分或功能等价物,从而确定骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞是否存在于所述样品中。

38. 根据权利要求32所述的应用或根据权利要求33~37中任一项所述的方法,其中,所述骨髓增生细胞是AML细胞。

39. 根据权利要求32所述的应用或根据权利要求33~37中任一项所述的方法,其中,所述淋巴组织增生细胞是淋巴瘤细胞、B-非霍奇金淋巴瘤细胞或多发性骨髓瘤细胞。

40. 一种至少部分治疗和/或预防骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的方法,包括给予有需要的个体治疗有效量的根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,或根据权利要求16~21中任一项所述的核酸分子或功能等价物,或根据权利要求22所述的载体,或根据权利要求23所述的细胞,或根据权利要求24~26中任一项所述的组合物。

41. 一种确定个体是否患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的方法,包括:

使来自所述个体的样品与根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物接触,以及

如果存在骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞,则允许所述抗体或功能部分或功能等价物与所述骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞结合,以及

确定骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞是否结合至所述抗体或功能部分或功能等价物,从而确定所述个体是否患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍。

42. 一种确定个体是否患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的方法,包括:确定来自所述个体的样品是否包括对snRNP200特异性的抗体。

43. 根据权利要求42所述的方法,所述方法包括:

使来自所述个体的样品与snRNP200或其表位接触;

允许所述snRNP200或表位与来自所述样品的snRNP200特异性抗体接触,如果存在所述snRNP200特异性抗体的话,以及

确定所述snRNP200或表位是否结合至snRNP200特异性抗体,其中,所述snRNP200或表位与snRNP200特异性抗体的结合表明所述个体患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍。

44. 一种对个体的含骨髓细胞的样品或含淋巴样细胞的样品进行分型的方法,所述方法包括:确定snRNP200是否存在于所述样品中的细胞的表面上。

45. 一种确定与患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的平均患者人群相比,患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的患者使用根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物治疗是否增加得到积极结果的机会的方法,所述方法包括:确定snRNP200是否存在于所述患者的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的表面上。

46. 根据权利要求45所述的方法,所述方法包括:

使来自所述个体的含骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的样品,与对snRNP200特异性的抗体或功能部分或功能等价物接触;

允许所述抗体或功能部分或功能等价物与所述样品的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞结合;以及

确定对snRNP200特异性的所述抗体或功能部分或功能等价物是否结合至所述样品的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞,其中,对snRNP200特异性的所述抗体或功能部分或功能等价物与所述样品的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞结合表明,与患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的平均患者人群相比,所述患者使用根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物治疗增加了得到积极结果的机会。

47. 根据权利要求40~46中任一项所述的方法,其中,所述骨髓增生障碍是AML,并且其

中,所述骨髓增生细胞是AML细胞。

48.根据权利要求40~46中任一项所述的方法,其中,所述淋巴组织增生障碍是淋巴瘤、B-非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤,并且其中,所述淋巴组织增生细胞是淋巴瘤细胞、B-非霍奇金淋巴瘤细胞或多发性骨髓瘤细胞。

49.根据权利要求1~15中任一项所述的抗体,或根据权利要求27~31中任一项所述的用于所述应用的抗体,或根据权利要求32所述的应用,或根据权利要求33~48中任一项所述的方法,其中,所述抗体选自由AT12-023、AT13-031、AT13-037、AT13-024、AT12-025和AT12-019,和它的功能部分和它的功能等价物组成的组。

50.一种确定患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的患者是否是使用抗体AT12-023、AT13-031和/或AT13-037,或其功能部分或功能等价物治疗的候选人的方法,所述方法包括:确定snRNP200是否存在于所述患者的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的表面上。

51.根据权利要求1~15中任一项所述的抗体或功能部分或功能等价物,在确定AML患者是否具有移植物抗白血病效应中的应用。

## 抵抗骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的手段和方法

[0001] 本申请是申请日为2014年12月17日,申请号为201480075685.4,发明名称为“抵抗骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的手段和方法”的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及生物学、免疫学、医药和癌症治疗领域,尤其涉及针对骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的疗法。更具体地,本发明涉及针对急性骨髓性白血病细胞的抗体。

### 背景技术

[0003] 急性骨髓性白血病(AML)是高风险恶性肿瘤,在小于60岁的患者中五年生存率为40%~50%。对于65岁以上的患者的预后甚至更差,仅小于20%的患者获得持续缓解。同种异体干细胞移植常常应用于急性白血病的治疗。它最初设计用于解救患者于否则会致命的清髓性化疗,但是随后发现由于同种反应性免疫应答相关的并发症(移植物抗宿主疾病;GvHD)而是复杂的。再输注之前进行移植物的T细胞去除避免了GvHD,但是观察到与同卵双生供体移植的受体类似,去除了T细胞的移植物受体经历了高很多的复发率,使得越来越清楚同种异体SCT的成功依赖于抗白血病免疫应答的诱导(移植物抗白血病(GvL))。这导致了对策略进行开发,以应用不进行清髓性预处理的同种异体干细胞移植(减低强度干细胞移植,RIST),以降低细胞毒性并且允许在更多患者群体,包括高龄患者和经强化预处理(heavily pretreated)的患者中,进行同种异体SCT。RIST中的预处理方案的目的在于,杀死受体的大部分适应性免疫系统以防止移植物排斥,同时不会完全清除受体的骨髓,从而减低了早期SCT毒性。在移植之后,供体干细胞逐渐替代受体干细胞,并且通常在SCT之后的三个月内实现完全的供体嵌合。尽管同种异体SCT在相当数量的患者中是有疗效的,并且已经在SCT受体的支持性护理中取得了很大进展,但是仍然有15%~30%的患者死于移植相关的并发症,诸如GvHD和感染性并发症(这是由于SCT后缓慢的免疫恢复或者由于GvHD的免疫抑制疗法的并发症所引起的)。

[0004] 因此,尽管SCT在诱导强有力的移植物抗白血病(GvL)效应时可能是有疗效的,但是它的治疗成功受到导致GvHD的抗宿主免疫应答的限制,而GvHD会引起较高的发病率和死亡率。

[0005] 约70%的SCT患者在SCT后的某一时刻,会在包括皮肤、肝脏、肠和肺的靶器官中出现GvHD。使用包括皮质类固醇的局部或系统性免疫抑制疗法治疗GvHD。类固醇治疗对相当数量的GvHD患者没有效果,并且,对于这些患者中的约一半患者,替代(且部分仍然是实验性的)措施,诸如间充质干细胞(MSC)移植或T细胞调节治疗,诸如抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ (抗TNF $\alpha$ ;英夫利昔(infliximab))的效果也很差。广泛且长期的免疫抑制疗法是不受欢迎的,因为它可能阻碍治疗性抗白血病应答的发展。实际上,当出现AML复发,同时患者仍然在接受免疫抑制疗法时,第一步是快速逐渐减少免疫抑制剂。这可能常常以GvHD为代价,来诱导治愈性GvL应答。在接受免疫抑制疗法的对免疫抑制剂的逐渐减少没有应答的复发患者中,或者在出现复发之前已经停用免疫抑制剂、但还没有显现出GvHD的复发患者中,通过

化疗,然后通过增加供体淋巴细胞输注(DLI)的剂量来降低肿瘤负荷,可能使疾病得到持久的缓解。尽管没有用于证明存在强有力的GvL的诊断测试使得难以精确地评估同种异体SCT如何经常在原发性或复发性AML中诱导GvL应答,但是一些研究提供了令人信服的证据证明了在相当数量的患者中这样的应答的诱导。例如,Schmid和同事证明了通过DLI,在处于化疗后第二缓解期的疾病复发的小组AML患者中,50%的患者诱导了强有力的GvL应答(Schmid et al.,2007)。Schlenk和同事有力地示出,与没有适当的同胞供体的患者相比,在原代AML中的同种异体SCT的附加价值,在接受了来自同胞的同种异体SCT的具有高风险的AML的患者中,具有翻倍的5年无病生存率(Schlenk et al.,2008)。因此,常常以GvHD为代价而出现GvL应答,并且观察到从移植物去除T细胞降低了GvHD发生率,但是增加了疾病复发率,这表明两者都是主要由针对受体抗原的T细胞依赖性免疫应答介导的。

[0006] 鉴于同种异体干细胞移植之后的高GvHD发生率,导致15~30%的患者死亡,以及对于给定的患者并不总是能获得适当供体的事实,需要替代的治疗途径。本发明的目标是提供抵抗和/或预防AML的手段和方法。

### 发明内容

[0007] 本发明提供了能够与完整的AML细胞结合的患者来源的AML特异性的人类抗体。重要的是,上述抗体来源于接受了同种异体SCT且处于完全缓解的人类AML患者,表明上述抗体对于AML是有效的。实际上,在实施例中,已经证明了根据本发明的抗体能结合完整的AML细胞。因此,根据本发明的AML特异性人类抗体尤其适用于抗AML治疗。例如,根据本发明的抗体具有毒性部分。在给药之后,将结合和/或内化AML细胞,并且上述毒性部分将对AML细胞发挥其毒性作用。或者,在一些实施方式中,使用根据本发明的抗体诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)或补体依赖性细胞毒性(CDC),其中根据本发明的抗体可选地结合至免疫调节化合物。提供人类抗体或人类抗体的功能部分或功能等价物的事实,减小在人类中发生副作用的可能性,这是重要的优点。因此,由于本发明提供的抗体,提供了新的AML治疗选择,该新的AML治疗选择可用于现有的AML治疗之外的进一步治疗,或作为替代治疗。

[0008] 本发明的重要的实施方式提供了能减小AML细胞增殖的人类AML特异性抗体。将这样的抗体对AML患者给药,将抵抗AML细胞,且不需要为抗体添加额外的(毒性)部分。尤其优选的实施方式提供了独立于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)、凋亡或由肿瘤相关的骨髓细胞(诸如巨噬细胞或树突细胞)的吞噬作用的,减小AML细胞增殖的人类AML特异性抗体。优选地,这样的抗体能(基本)独立于其它任何免疫细胞或补体或凋亡,而减小AML细胞的增殖。如实施例中所示,在没有免疫细胞,如NK细胞或巨噬细胞的情况下,并且在没有补体的情况下,这样的抗体能够直接减小或抑制AML细胞的生长,或甚至能够杀死AML细胞。该实施方式与例如在Majeti et al.,2009和Willingham et al.,2012中所述的现有技术的方法形成对比,其中在现有技术的方法中,使用了CD47特异性抗体以使巨噬细胞能够吞噬肿瘤细胞。W02009/051974记载了C型凝集素样分子-1(CLL-1)特异性抗体的使用,该C型凝集素样分子-1(CLL-1)特异性抗体能在兔补体的存在下,体外诱导针对AML细胞的CDC。但是,Bakker et al.,2004没有预见经由CLL-1的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性或补体依赖性细胞毒性会是有效的靶向机制,并

且提出毒素缀合的CLL-1抗体用于抗AML。WO 2012/098407公开了使用对IL1RAP特异性的抗体,通过招募诱导AML细胞死亡的NK细胞,来诱导针对AML细胞的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性。因此,上述现有技术重点在于使用抗体以活化其它免疫细胞,这在缺乏免疫力的个体,诸如已经经历了化疗的有或没有同种异体SCT的AML患者中,有可能无法提供期望的结果。

[0009] WO 2013/071068记载了在表达人类抗体基因的转基因转染色体小鼠中增加的抗CXCR4的抗体。获得的抗体与大量的造血细胞结合,并且能在体外抑制AML细胞系的生长。这些抗CXCR4的抗体诱导多种AML细胞系的凋亡。

[0010] 还记载了针对AML的抗CD33的单克隆抗体疗法(Walther et al.,2012)。例如,记载了与药物缀合物连接的CD33特异性抗体。

[0011] WO 2010/102244记载了能诱导AML细胞凋亡的人源化抗EphA3抗体。进一步地,Biernacki et al.,2010和Wu et al.,2000记载了从AML患者获得的对细胞内抗原,诸如RAB38、TBCE、DUSP12和RAFTK特异性的抗体。

[0012] 综上所述,几篇出版物记载了与细胞内抗原结合的AML抗体。由于当AML细胞完整时,这些抗体不能触及这样的细胞内靶点,因此它们不是对抗体内活的、完整的AML细胞的首选。其它出版物记载了例如通过CD33、CXCR4、CD47或CLL-1而与广泛的造血细胞结合的抗体。与广泛的(造血)细胞结合的抗体涉及有严重的副作用的风险。

[0013] 在现有技术中记载的几种抗体通过诱导吞噬作用、ADCC或CDC起作用,这意味着需要其它免疫细胞或补体组分来抵抗AML细胞。因此,这样的抗体的使用在缺乏免疫力的个体中是有限的。此外,所记载的一些抗体不是人类的,这就有副作用的高风险。其它出版物(诸如WO 2013/071068和WO 2010/102244)记载了诱导AML细胞凋亡的抗体。

[0014] 与上述出版物相比,本发明人采取了不同的途径。代替人工产生的抗存在于AML细胞上的、除其他之外的组分的抗体,本发明人从人类AML患者中分离出了抗体,其中人类AML患者在接受了同种异体SCT后,在他们维持在完全缓解中时,发动了强有力的移植物抗白血病效应。这些抗体能与完整的AML细胞特异性结合。因此,取代使用人工开发的抗体,本发明人巧妙地利用了人类AML患者在接受了同种异体SCT之后引发的天然免疫防御。天然存在的体液应答得到在体内产生有效抗体的B细胞的充足选择和生成物。因此,根据本发明的抗体或其功能部分或功能衍生物特别适用于结合AML患者中的AML细胞。抗体对完整AML细胞具有特异性,而不是对细胞内的抗原具有特异性,这一事实使得该抗体特别适用于AML治疗。

[0015] 如上所述,根据本发明的抗体或其功能部分或功能等价物可连接毒性部分。上述毒性部分则通过所述抗体与AML细胞的结合,在体内作用于AML细胞。本发明的一个实施方式提供了能结合完整的AML细胞并且能减小AML细胞增殖的人类抗体或其功能部分或功能等价物。上述抗体避免了使抗体与额外的毒性组分连接的需要(尽管毒性部分的使用仍然可用于提供额外的抗AML效果)。在一个特别优选的实施方式中,提供了根据本发明的人类抗体或其功能部分或功能等价物,其能够独立于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)或诸如巨噬细胞或树突细胞的肿瘤相关的骨髓细胞的吞噬作用,结合完整的AML细胞并且减小AML细胞的增殖。优选地,上述抗体能够独立于或基本独立于其它免疫细胞或补体组分,减小AML细胞的增殖。使用上述具有强抗AML活性的抗体是

优选的,特别在缺乏免疫力的个体中是优选的。因此,本发明的一个优选方面提供了分离的、合成的或重组的人类抗体或其功能部分或功能等价物,所述抗体或其功能部分或功能等价物独立于或基本独立于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)或诸如巨噬细胞或树突细胞的肿瘤相关的骨髓细胞的吞噬作用,能够结合急性骨髓性白血病(AML)细胞的细胞表面组分并且减小AML细胞的增殖。优选地,这样的抗体(基本)独立于任何其它免疫细胞或补体,能够减小AML细胞的增殖。如实施例所示,至少抗体AT12-023、AT12-025和AT13-024具有这些特征。因此,这些抗体是根据本发明的优选抗体。

[0016] 在进一步优选的实施方式中,提供了根据本发明的人类抗体或其功能部分或功能等价物,其独立于凋亡,能够结合完整的AML细胞并且能减小AML细胞的增殖。如实施例所示,AT12-023、AT13-031和AT13-037具有这些特征。这从以下事实来看是清楚的:这些抗体可在凋亡抑制剂诸如泛胱天蛋白酶(pan caspase)抑制剂Q-VD-OPh或Z-VAD-fmk的存在下诱导AML细胞的死亡;以及,这些抗体中的大部分(除了抗体AT13-031之外)在4°C都维持它们的毒性。根据本发明,诸如AT12-023、AT13-031和AT13-037的抗体经由坏死(诸如胀亡或坏死性凋亡)杀死它们的AML靶细胞。这样提供了胜过目前已知的诱导凋亡的抗体的优势,根据本发明的诱导坏死的抗体与诱导凋亡的抗体相比更能增强患者的免疫应答。这是因为坏死导致细胞内容物更多地暴露于个体的免疫系统这一事实。因此,进一步提供了分离的、合成的或重组的人类抗体或其功能部分或功能等价物,所述抗体或其功能部分或功能等价物独立于或基本独立于凋亡,能够结合急性骨髓性白血病(AML)细胞的细胞表面组分并且能够减小AML细胞增殖。

[0017] 在进一步优选的实施方式中,提供了根据本发明的人类抗体或其功能部分或功能等价物,其独立于凋亡和上述免疫细胞和补体,能够减小AML细胞的增殖。因此,进一步提供了分离的、合成的或重组的人类抗体或其功能部分或功能等价物,所述抗体或其功能部分或功能等价物基本独立于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)、凋亡、或巨噬细胞或树突细胞的吞噬作用,能够结合急性骨髓性白血病(AML)细胞的细胞表面组分并且能够减小AML细胞增殖。

[0018] 根据本发明的抗体或其功能部分或功能等价物优选能够结合完整的AML细胞。优选地,上述抗体或其功能部分或功能等价物能够结合AML细胞特异的细胞表面组分。这通常意味着与根据本发明的抗体或其功能部分或功能等价物对AML细胞的结合亲和力相比,非造血细胞或非恶性造血细胞,例如肝细胞、结肠细胞、成纤维细胞、内皮细胞、健康的外周血单个核细胞(PBMC)和健康的骨髓细胞不能被识别或以显著更小的程度被识别。这意味着,根据本发明的抗体或其功能部分或功能等价物与非造血细胞或非恶性造血细胞的结合,相比于无关的对照抗体与这些细胞(其中对照抗体对所述细胞不是特异性的)的结合,通常处于相同的范围。但是,术语“AML特异性的”涵盖了对于其它类型恶性造血细胞的一些反应性。例如,在表4和图6中示出了,抗体AT13-031和AT12-023能够结合患者来源的B-非霍奇金淋巴瘤细胞。因此,还提供了抗体AT13-031或抗体AT12-023,或这些抗体的任一的功能部分或功能衍生物在制备针对B-非霍奇金淋巴瘤的药剂或预防剂中的应用,以及抗体AT13-031或抗体AT12-023,或这些抗体的任一的功能部分或功能衍生物用于至少部分治疗或预防B-非霍奇金淋巴瘤的方法中。类似地,抗体AT13-024、AT13-031和AT12-019能够结合淋巴瘤细胞系和/或多发性骨髓瘤细胞系(表4)。因此,还提供了抗体AT13-024或

抗体AT13-031或抗体AT12-019,或这些抗体中任一种的功能部分或功能衍生物在制备针对淋巴瘤和/或骨髓瘤的药剂或预防剂中的应用,以及抗体AT13-024或抗体AT13-031或抗体AT12-019,或这些抗体中任一种的功能部分或功能衍生物用于至少部分地治疗或预防淋巴瘤和/或骨髓瘤的方法中。

[0019] 如本文所使用的,术语“AML细胞”涵盖:天然的AML细胞,诸如存在于AML患者中的原代AML母细胞(primary AML blast);以及AML细胞系,例如THP-1、Mono-Mac 6和Molm13。

[0020] 如本文所使用的术语“抗体”指对靶表位特异性的免疫球蛋白,至少包括与轻链可变区(VL)配对的重链可变区(VH)。

[0021] “抗体的功能部分”在本文中被定义为在种类上,不一定在量上,与所述抗体共享至少一种性质的部分。所述功能部分能够结合的抗原与所述抗体所能结合的抗原相同,但不一定是相同的程度。在一个实施方式中,抗体的功能部分至少包括重链可变结构域(VH)。抗体的功能部分的非限制性实例是单结构域抗体、单链抗体、纳米抗体、单抗体(unibody)、单链可变片段(scFv)、Fab片段和F(ab')<sub>2</sub>片段。

[0022] “抗体的功能等价物”在本文中被定义为人工结合化合物,包括抗体的至少一个CDR序列,重链CDR3序列。所述功能等价物优选包括抗体的重链CDR3序列,以及所述抗体的轻链CDR3序列。更优选地,所述功能等价物包括抗体的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及所述抗体的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。例如通过改变抗体来产生抗体的功能等价物,以便得到的化合物的至少抗原结合性质基本在种类上,不一定在量上,是相同的。此过程以很多方式进行,例如通过保守氨基酸置换,将氨基酸残基置换成具有大致类似的性质(大小、疏水性等)的另一残基,以便基本不影响抗体的整体功能。

[0023] 如技术人员所熟知的,抗体的重链是构成免疫球蛋白分子的两类型的链中较大的链。重链包括恒定结构域和可变结构域,其中的可变结构域参与抗原结合。抗体的轻链是构成免疫球蛋白分子的两类型的链中较小的链。轻链包括恒定结构域和可变结构域。该可变结构域常常,但不总是,与重链的可变结构域一起参与抗原结合。

[0024] 互补决定区(CDR)是存在于重链可变结构域和轻链可变结构域中的高变区。在完整抗体的情况中,重链的CDR1~CDR3和连接的轻链的CDR1~CDR3一起形成抗原结合位点。

[0025] 如本文所使用的,术语“根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物”也被称为“根据本发明的结合化合物”。

[0026] 术语“AML细胞的细胞表面组分”指至少部分地存在于AML细胞的细胞表面中或细胞表面上的任意组分,或者附着在AML细胞表面上的组分。AML细胞的细胞表面组分的非限制性实例是(跨)膜蛋白、糖蛋白或附着其上的任何化合物。

[0027] 术语“特异性的”和“能够特异性结合”在本文中可互换使用,并且指抗体或其功能部分或功能等价物与它的表位之间的相互作用。这指与其它抗原或氨基酸序列相比,所述抗体或其功能部分或功能等价物优选结合所述表位。因此,尽管抗体、功能部分或等价物可非特异性地结合其它抗原或氨基酸序列,但是所述抗体或功能部分或功能等价物对它的表位的结合亲和力显著高于所述抗体或功能部分或功能等价物对其它抗原或氨基酸序列的非特异性结合亲和力。

[0028] 如果AML细胞的表位也存在于其它细胞(例如其它白血病细胞、骨髓瘤细胞或淋巴瘤细胞)上,则能够结合该AML细胞的特定表位的根据本发明的抗体或功能部分或功能等

价物也可以对其它非AML细胞有特异性。在这种情况下,在本文中被称为对AML细胞特异性的抗体也对包括相同表位的其它细胞有特异性。优选地,如在此提供的人类AML抗体及其功能部分和功能等价物不显著结合非造血细胞和非恶性造血细胞。

[0029] “结合亲和力”指抗体或功能部分或功能等价物的单一结合位点与其结合伴侣(例如抗原)之间的非共价相互作用总和的强度。除非另有说明,否则如本文所使用的,“结合亲和力”指反映在结合对(例如抗体和抗原)的成员之间上1:1相互作用的内在的结合亲和力。亲和力通常可表示为平衡解离常数( $K_D$ ),计算为 $k_a$ 与 $k_d$ 的比值,参见例如Chen, Y., et al., (1999) J. Mol Biol 293:865-881。亲和力可通过本领域的通用方法测量,例如表面等离子体共振(SPR)测定,诸如IBIS Technologies BV(亨格罗(Hengelo),荷兰)的BiaCore或IBIS-iSPR仪,或者溶液相测定,诸如Kinexa。优选地,根据本发明的抗体对位于AML细胞的细胞表面处或细胞表面上的表位所具有的结合亲和力的特征在于,解离常数( $K_D$ )最大为100nM,优选最大50nM,更优选最大25nM,更优选最大10nM,更优选最大5nM,更优选最大2nM,更优选最大1nM,更优选最大0.5nM,更优选最大0.3nM,更优选最大0.1nM。

[0030] 氨基酸或核酸序列的同一性百分比,或术语“%序列同一性”在本文中被定义为,在比对了两条序列并且引入空位(如果需要)以实现最大的百分同一性之后,候选氨基酸或核酸序列中,与参照序列中的残基相同的残基的百分比。用于比对的方法和计算机程序是本领域熟知的,例如“Align 2”。

[0031] 在尤其优选的实施方式中,提供了根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物,其能够诱导原代AML母细胞的死亡。因为原代AML母细胞直接来源于AML患者,因此与市场上可购买的细胞系不同,抗体针对这样的AML母细胞的活性甚至更能指示体内状态。如实施例中所示,至少抗体AT13-024和AT12-025具有该特征。因此,这些抗体是优选的。在尤其优选的实施方式中,提供了根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物,其能够独立于或基本独立于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)、凋亡和/或巨噬细胞或树突细胞的吞噬作用,诱导原代AML母细胞的死亡。优选地,这样的结合化合物能够基本独立于其它免疫细胞或补体或凋亡,诱导原代AML母细胞的死亡。抗体AT13-024和AT12-025也具有该有效的特征。

[0032] 如本文所使用的,术语“基本独立于ADCC、CDC或诸如巨噬细胞或树突细胞的肿瘤相关的骨髓细胞的吞噬作用”指,即使在体内状态中,也可能发生ADCC、CDC或诸如巨噬细胞或树突细胞的肿瘤相关的骨髓细胞的吞噬作用,但根据本发明的结合化合物诱导的抗AML效果不需要ADCC、CDC或诸如巨噬细胞或树突细胞的肿瘤相关的骨髓细胞的吞噬作用。因此,在该实施方式中,不排除ADCC、CDC或诸如巨噬细胞或树突细胞的肿瘤相关的骨髓细胞的吞噬作用,但也不是必要的。同样地,“基本独立于其他免疫细胞或补体”指,即使在体内状态中,其它免疫细胞或补体也可能具有抗AML活性,但根据本发明的结合化合物在不存在其它免疫细胞或补体的情况下,原则上能够发挥抗AML效果。术语“基本独立于凋亡”指根据本发明的结合化合物经由除了凋亡之外的其它机制来发挥抗AML效果。优选地,经由坏死去发挥所述抗AML效果。

[0033] 在进一步优选的实施方式中,提供了根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物,其能够在7天内,优选在5天内,更优选在3天内,甚至更优选在1天内,体外减小AML细胞的增殖。这表明是快速的治疗效果。

[0034] 本发明提供了分离的、合成的和重组的人类抗体,及其功能部分或功能等价物,其能够结合完整的AML细胞。所述AML细胞优选属于选自M5、M0、M1、M2、M3和M4组成的组中的法美英(FAB)类别。更优选地,所述AML细胞属于FAB类别M5或M1或M0或M4,优选M5。这些是在AML患者中普遍发现的FAB类别。

[0035] 在进一步优选的实施方式中,提供了分离的、合成的且重组的人类抗体,或其功能部分或功能等价物,其能够结合至少两种、优选至少三种、更优选至少四种不同的FAB类别的不同的AML细胞。这样的抗体可用于具有不同FAB类别的不同的AML患者,以便这些抗体是可广泛使用的。如表3中所示,抗体AT12-025能够结合至少两种FAB类别(M5+M1)的AML细胞。因此,这是根据本发明的优选抗体。抗体AT13-024、AT12-019、AT13-023和AT13-022能够结合至少三种FAB类别(M5+M0+M1)的AML细胞。抗体AT13-031也能够结合至少三种FAB类别(M5+M1+M4)的AML细胞。因此,这些抗体甚至是更优选的。进一步地,抗体AT12-023能够结合至少四种FAB类别(M5+M0+M1+M4)的AML细胞。因此,该抗体甚至可更广泛的使用,因此是尤其优选的。

[0036] 在一个尤其优选的实施方式中,提供了根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物,其中,所述抗体属于IgG同种型,优选IgG1或IgG3。这有利于人类中的医学应用。

[0037] 表1A和表1B以及图1提供了抗体AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016的可变重链序列和可变轻链序列,以及各CDR序列的概述。这些是从三位人类AML患者中获得的根据本发明的优选抗体。本文所使用的术语“AT12-023”、“AT12-025”、“AT13-024”、“AT12-019”、“AT13-022”、“AT13-023”、“AT13-031”、“AT12-020”、“AT13-033”、“AT13-034”、“AT13-035”、“AT13-036”、“AT13-037”、“AT14-013”、“AT14-014”、“AT14-015”和“AT14-016”涵盖至少具有如在表1A和表1B以及图1所述的这些抗体的重链和轻链的CDR1~CDR3区,优选可变重链序列和可变轻链序列的所有抗体和功能部分和功能等价物,例如分离的和/或纯化的抗体或重组产生的抗体。

[0038] 如本文所使用的,任何对“表1”的引用都包括引用表1A和/或表1B。

[0039] 基于表1和图1中所述的抗体,可以产生包括表1或图1中所述的抗体的至少一种CDR序列的抗体或其功能部分或功能等价物,其对AML细胞是特异性的。因此,提供了包括如表1中所述的抗体的至少一种CDR序列的分离的、重组的和/或合成的抗体或其功能部分或功能等价物。所述CDR序列优选是根据本发明的抗体的CDR3序列。优选地,提供了结合化合物,其包括表1或图1中所述的同一抗体的重链和轻链的至少两种CDR,更优选至少三种CDR。因此,优选抗体AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015或AT14-016的重链和轻链的至少两种或至少三种CDR共同存在于一种根据本发明的结合化合物中。优选地,根据本发明的结合化合物包括在表1或图1中示出的同一抗体的所有三个重链CDR和所有三个轻链CDR。可选地,优选为了改善结合效力、选择性或稳定性,对所述CDR序列中的至少一种进行优化,从而生成变体结合化合物。该过程例如通过诱变程序进行,其中优选在测试了得到的化合物的稳定性和/或结合效力之后,选择改善的AML特异性结合化合物。技术人员能够很好地生成包括根据本发明的至少一种改变的CDR序列的变体。例如,应用保守氨基酸置换。保守氨基酸置换的实例包括诸如异亮氨

酸、缬氨酸、亮氨酸或甲硫氨酸的疏水性残基被另一疏水性残基置换,以及一极性残基被另一极性残基置换,诸如精氨酸被赖氨酸置换、谷氨酸被天冬氨酸置换或谷氨酰胺被天冬酰胺置换。优选地,提供了包括CDR序列的抗体或功能部分或功能等价物,该CDR序列与表1或图1中示出的CDR序列至少80%是相同的,以便维持或甚至改善表1或图1中示出的AML特异性抗体的有利的结合AML和/或杀死AML的特征。因此,包括与表1或图1中示出的CDR序列至少80%是相同的氨基酸序列的变体结合分子也在本发明的范围内。优选地,所述结合化合物包括与表1或图1中示出的同一抗体的重链和轻链CDR1~CDR3序列至少80%是相同的重链和轻链CDR1~CDR3序列。优选地,CDR序列与根据本发明的抗体的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选不超过一个氨基酸的不同。

[0040] 除了为改善结合效力或稳定性而优化CDR序列之外,还可优化至少一种构架区中的至少一种序列。优选进行该过程以改善结合效力或稳定性。例如通过突变编码构架序列的核酸分子来优化构架序列,优选在测试了得到的抗体(或功能部分或功能等价物)的特征之后再进行该过程。这样,可以获得改善的结合化合物。在优选的实施方式中,人类种系序列(human germline sequence)用于根据本发明的抗体的构架区。使用人类种系序列使得所述抗体的免疫原性的风险最小化,因为这些序列不太可能含有对于构架区来源于其中的个体是唯一的体细胞改变,并且当应用于另一人类个体时,可能导致免疫原性应答。因此,进一步提供了根据本发明的合成的或重组的抗体或功能部分或功能等价物,在构架区中包括至少一个非天然突变。或者,提供了根据本发明的合成的或重组的抗体或功能部分或功能等价物,其在恒定区中包括至少一个非天然突变。“非天然突变”指得到的氨基酸序列天然不存在。而是人工产生的。在一个实施方式中,抗体AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT13-022、AT12-020、AT14-014、AT14-015或AT14-016的IgG3 Fc区至少部分地被IgG1 Fc区替代。这通常增加得到的免疫球蛋白的稳定性和半衰期。

[0041] 根据本发明的结合化合物优选包括人类可变区。更优选地,所述结合化合物包括人类恒定区和人类可变区。最优选地,所述结合化合物是人类抗体。与使用非人类抗体相比,使用人类AML特异性抗体是有利的。体内使用非人类抗体来诊断和/或治疗人类疾病受到很多因素的阻碍。具体地,人体可将非人类抗体识别为异物,这将导致针对非人类抗体的免疫原性应答,从而导致不利的副作用和/或从循环中快速清除抗体。在给药至人类个体时,人类抗体减小产生副作用的机会,并且因为与非人类抗体相比,清除降低,因此常产生在循环中的较长的半衰期。在另一实施方式中,根据本发明的结合化合物是人源化抗体。在另一实施方式中,根据本发明的结合化合物是嵌合抗体。在嵌合抗体中,在根据本发明的结合化合物中包括了感兴趣的序列,例如感兴趣的额外的结合位点。

[0042] 进一步地,根据本发明的结合化合物优选是单克隆抗体。单克隆抗体是由单一分子种类组成的抗体。单克隆抗体可通过产生单克隆抗体的细胞或重组DNA技术来大量产生。

[0043] 因此,还可使用本领域已知的技术,例如诱变,来生成基于表1和图1中示出的优选抗体的变体结合化合物。通常,在80%至99%之间的序列改变是被接受的,同时维持了特定的抗原特异性。因此,本文还提供了根据本发明的化合物,其包括与表1或图1的任一种抗体的至少CDR序列具有至少80%序列同一性的序列。因为抗体的抗原特异性通过由CDR3序列控制,因此根据本发明的变体抗体优选至少包括与表1或图1中示出的重链CDR3序列

具有至少80%序列同一性的重链CDR3序列。所述变体抗体优选包括与同一抗体的重链CDR3序列和轻链CDR3序列具有至少80%序列同一性的重链CDR3序列和轻链CDR3序列,其中同一抗体选自由AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016组成的组。

[0044] 因此,进一步提供了分离的、合成的或重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其至少包括与选自由SEQ ID NOs:27~39和SEQ ID NOs:217~220组成的组中的序列有至少80%序列同一性的重链CDR3序列,和与选自由SEQ ID NOs:66~78和SEQ ID NOs:229~232组成的组中的序列有至少80%序列同一性的轻链CDR3序列。这些是在表1和图1中示出的抗体 AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016的CDR3序列。优选地,所述序列同一性是至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,根据本发明的结合化合物优选包括与选自表1或图1的同一抗体的重链CDR3序列和轻链CDR3序列有至少80%序列同一性的重链CDR3序列和轻链CDR3序列。

[0045] 通常,可改变给定CDR序列的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,根据本发明的结合化合物优选包含重链CDR3序列和轻链CDR3序列,其中至多3个、优选至多2个、更优选至多1个氨基酸偏离同一抗体的重链CDR3序列和轻链CDR3序列,该同一抗体选自由AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016组成的组。

[0046] 本发明进一步提供了分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括

[0047] -重链CDR1序列,包括与选自由SEQ ID NOs:1~13和SEQ ID NOs:209~212组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列;和/或

[0048] -重链CDR2序列,包括与选自由SEQ ID NOs:14~26和SEQ ID NOs:213~216组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列;和/或

[0049] -重链CDR3序列,包括与选自由SEQ ID NOs:27~39和SEQ ID NOs:217~220组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列;和/或

[0050] -轻链CDR1序列,包括与选自由SEQ ID NOs:40~52和SEQ ID NOs:221~224组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列;和/或

[0051] -轻链CDR2序列,包括与选自由SEQ ID NOs:53~65和SEQ ID NOs:225~228组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列;和/或

[0052] -轻链CDR3序列,包括与选自由SEQ ID NOs:66~78和SEQ ID NOs:229-232组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列。

[0053] 这些是表1A和表1B以及图1中示出的抗体AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、

AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016的重链CDR序列和轻链CDR序列。

[0054] 上述重链CDR1~3序列和轻链CDR1~3序列优选来自选自表1或图1的同一抗体。优选地,所述抗体或功能部分或功能等价物包括与上述CDR序列(SEQ ID NOs:1~78和SEQ ID NOs:209~232)至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%同一性的重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0055] 在优选实施方式中,同一抗体的重链CDR1和CDR2和CDR3序列,以及轻链CDR1和CDR2和CDR3序列存在于给定的根据本发明的结合化合物中,其中所述同一抗体选自由抗体AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016组成的组。

[0056] 根据本发明的优选抗体是抗体AT12-023。因为如在实施例和图7和图8中所示,该抗体能够有效结合且杀死AML细胞系THP-1的细胞,因此该抗体是优选的。因此,该抗体尤其适用于AML治疗和/或诊断。有趣的是,AT12-023具有IgG3同种型的性质,并且属于VH4-34家族,其中VH4-34家族是因潜在的杀伤性质而闻名的VH序列家族(Bhat et al,1997)。抗体AT12-023也能够有效结合至少四种不同FAB类别的原代AML母细胞(表3)。如表1中所示,抗体AT12-023的重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别是SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:66。因此,本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0057] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:1有至少85%序列同一性的序列;和

[0058] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:14有至少85%序列同一性的序列;和

[0059] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:27有至少85%序列同一性的序列;和

[0060] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:40有至少85%序列同一性的序列;和

[0061] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:53有至少85%序列同一性的序列;和

[0062] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:66有至少85%序列同一性的序列。优选地,所述序列同一性是至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上文所述,可改变上述CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有抗体AT12-023来源的、与所述AT12-023的CDR序列相比,有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0063] 根据本发明的另一优选抗体是抗体AT12-025。因为如在实施例和图8和图10中所示,该抗体能够有效结合且杀死AML细胞系THP-1的细胞,以及患者来源的原代AML母细胞,因此该抗体是优选的。因此,该抗体尤其适用于AML治疗和/或诊断。有趣的是,AT12-025具有IgG3同种型的性质,并且属于VH4-34家族,而VH4-34家族是因潜在的杀死性质而闻名的

VH序列家族(Bhat et al,1997)。如表1中所示,抗体AT12-025的重链CDR1、CDR2 和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别是SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:54和SEQ ID NO:67。因此,本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0064] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:2有至少80%序列同一性的序列;和  
[0065] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:15有至少80%序列同一性的序列;和  
[0066] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:28有至少80%序列同一性的序列;和  
[0067] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:41有至少80%序列同一性的序列;和  
[0068] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:54有至少80%序列同一性的序列;和  
[0069] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:67有至少80%序列同一性的序列。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT12-025的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT12-025的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0070] 根据本发明的另一优选抗体是抗体AT13-024。因为如在实施例和图10中所示,该抗体能够结合且杀死患者来源的原代AML母细胞,因此该抗体是优选的。因此,该抗体尤其适用于AML治疗和/或诊断。有趣地是,AT13-024具有IgG3同种型的性质,并且属于VH3-30家族。如表1中所示,抗体AT13-024的重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2 和CDR3序列分别是SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:68。因此,本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0071] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:3有至少80%序列同一性的序列;和  
[0072] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:16有至少80%序列同一性的序列;和  
[0073] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:29有至少80%序列同一性的序列;和  
[0074] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:42有至少80%序列同一性的序列;和  
[0075] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:55有至少80%序列同一性的序列;和  
[0076] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:68有至少80%序列同一性的序列。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT13-024的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT13-024的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0077] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0078] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:4有至少80%序列同一性的序列;和  
[0079] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:17有至少80%序列同一性的序列;和  
[0080] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:30有至少80%序列同一性的序列;和  
[0081] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:43有至少80%序列同一性的序列;和  
[0082] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:56有至少80%序列同一性的序列;和  
[0083] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:69有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT12-019的CDR序列。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT12-019能够有效结合完整的AML细胞,这使得含AT12-019来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如,这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC),以便毒性化合物将指向AML细胞,或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者,可使用这样的结合化合物来标记AML细胞,或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞,用于通过肿瘤相关的骨髓细胞,诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用,该细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性也为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT12-019的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT12-019的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0084] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0085] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:5有至少80%序列同一性的序列;和  
[0086] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:18有至少80%序列同一性的序列;和  
[0087] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:31有至少80%序列同一性的序列;和  
[0088] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:44有至少80%序列同一性的序列;和  
[0089] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:57有至少80%序列同一性的序列;和  
[0090] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:70有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT13-022的CDR序列。有趣地是,AT13-022具有IgG3同种型的性质。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT13-022能够特异性结合完整的AML细胞,这使得含AT13-022来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如,这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC),以便毒性化合物将指向AML细胞,或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者,可使用这样的结合化合物来标记AML细胞,或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞,用于通过肿瘤相关的骨髓细胞,诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用,该细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性也为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT13-022的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、

CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT13-022的CDR 序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0091] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物，其包括：

[0092] -重链CDR1序列，包括与SEQ ID NO:6有至少80%序列同一性的序列；和  
[0093] -重链CDR2序列，包括与SEQ ID NO:19有至少80%序列同一性的序列；和  
[0094] -重链CDR3序列，包括与SEQ ID NO:32有至少80%序列同一性的序列；和  
[0095] -轻链CDR1序列，包括与SEQ ID NO:45有至少80%序列同一性的序列；和  
[0096] -轻链CDR2序列，包括与SEQ ID NO:58有至少80%序列同一性的序列；和  
[0097] -轻链CDR3序列，包括与SEQ ID NO:71有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT13-023的CDR序列。有趣地是，AT13-023属于VH4-34家族，而VH4-34家族是因潜在的杀死性质而闻名的VH序列家族 (Bhat et al,1997)。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT13-023能够特异性结合完整的AML细胞，这使得含AT13-023来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如，这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC)，以便毒性化合物将指向AML细胞，或使用诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者，可使用这样的结合化合物来标记AML细胞，或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞，用于通过肿瘤相关的骨髓细胞，诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用，该细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述，可改变上述AT13-023的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基，同时保持相同种类的结合活性(在种类上，不一定在量上)。因此，上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT13-023的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0098] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物，其包括：

[0099] -重链CDR1序列，包括与SEQ ID NO:7有至少80%序列同一性的序列；和  
[0100] -重链CDR2序列，包括与SEQ ID NO:20有至少80%序列同一性的序列；和  
[0101] -重链CDR3序列，包括与SEQ ID NO:33有至少80%序列同一性的序列；和  
[0102] -轻链CDR1序列，包括与SEQ ID NO:46有至少80%序列同一性的序列；和  
[0103] -轻链CDR2序列，包括与SEQ ID NO:59有至少80%序列同一性的序列；和  
[0104] -轻链CDR3序列，包括与SEQ ID NO:72有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT13-031的CDR序列。有趣地是，AT13-031属于VH4-34家族，而VH4-34家族是因潜在的杀死性质而闻名的VH序列家族 (Bhat et al,1997)。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT13-031能够特异性结合完整的AML细胞。此外，该抗体是优选的，因为它能够有效结合且杀死AML细胞系THP-1的细胞。因此，含AT13-031来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如，这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC)，以便毒性化合物将指向AML细胞，或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者，可使用这样的结合化合物

来标记AML细胞,或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞,用于通过肿瘤相关的骨髓细胞,诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用,该细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。再次,所述序列同一性为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT13-031的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与上述AT13-031的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0105] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0106] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:8有至少80%序列同一性的序列;和  
[0107] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:21有至少80%序列同一性的序列;和  
[0108] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:34有至少80%序列同一性的序列;和  
[0109] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:47有至少80%序列同一性的序列;和  
[0110] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:60有至少80%序列同一性的序列;和  
[0111] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:73有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT12-020的CDR序列。有趣的是,抗体AT12-020具有IgG3同种型的性质。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT12-020能够特异性结合完整的AML细胞,这使得含AT12-020来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如,这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC),以便毒性化合物将指向AML细胞,或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者,可使用这样的结合化合物来标记AML细胞,或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞,用于通过肿瘤相关的骨髓细胞,诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用,该细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT12-020的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与上述AT12-020的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0112] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0113] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:9有至少80%序列同一性的序列;和  
[0114] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:22有至少80%序列同一性的序列;和  
[0115] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:35有至少80%序列同一性的序列;和  
[0116] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:48有至少80%序列同一性的序列;和  
[0117] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:61有至少80%序列同一性的序列;和

[0118] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:74有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT13-033的CDR序列。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT13-033能够特异性结合完整的AML细胞。此外,该抗体是优选的,因为它能够有效结合且杀死AML细胞系 THP-1的细胞。因此,含AT13-033来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如,这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC),以便毒性化合物将指向AML细胞,或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者,可使用这样的结合化合物来标记AML细胞,或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞,用于通过肿瘤相关的骨髓细胞,诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用,该细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT13-033的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT13-033的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0119] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0120] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:10有至少80%序列同一性的序列;和

[0121] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:23有至少80%序列同一性的序列;和

[0122] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:36有至少80%序列同一性的序列;和

[0123] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:49有至少80%序列同一性的序列;和

[0124] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:62有至少80%序列同一性的序列;和

[0125] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:75有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT13-034的CDR序列。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT13-034能够特异性结合完整的AML细胞,这使得含AT13-034来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如,这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC),以便毒性化合物将指向AML细胞,或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者,可使用这样的结合化合物来标记AML细胞,或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞,用于通过肿瘤相关的骨髓细胞,诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用,该细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性也为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT13-034的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT13-034的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0126] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0127] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:11有至少80%序列同一性的序列;和  
[0128] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:24有至少80%序列同一性的序列;和  
[0129] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:37有至少80%序列同一性的序列;和  
[0130] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:50有至少80%序列同一性的序列;和  
[0131] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:63有至少80%序列同一性的序列;和  
[0132] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:76有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT13-035的CDR序列。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT13-035能够特异性结合完整的AML细胞。此外,该抗体是优选的,因为它能够有效结合且杀死AML细胞系 THP-1的细胞。因此,含AT13-035来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和 /或诊断。例如,这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC),以便毒性化合物将指向 AML细胞,或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者,可使用这样的结合化合物来标记AML细胞,或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞,用于通过肿瘤相关的骨髓细胞,诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用,该细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT13-035的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT13-035的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0133] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0134] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:12有至少80%序列同一性的序列;和  
[0135] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:25有至少80%序列同一性的序列;和  
[0136] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:38有至少80%序列同一性的序列;和  
[0137] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:51有至少80%序列同一性的序列;和  
[0138] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:64有至少80%序列同一性的序列;和  
[0139] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:77有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT13-036的CDR序列。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体T13-036能够特异性结合完整的AML细胞。此外,该抗体是优选的,因为它能够有效结合且杀死AML细胞系 THP-1的细胞。因此,含AT13-036来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和 /或诊断。例如,这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC),以便毒性化合物将指向 AML细胞,或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者,可使用这样的结合化合物来标记AML细胞,或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞,用于通过肿瘤相关的骨髓细胞,诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用,该细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT13-036的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨

氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT13-036的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0140] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0141] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:13有至少80%序列同一性的序列;和

[0142] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:26有至少80%序列同一性的序列;和

[0143] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:39有至少80%序列同一性的序列;和

[0144] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:52有至少80%序列同一性的序列;和

[0145] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:65有至少80%序列同一性的序列;和

[0146] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:78有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体

AT13-037的CDR序列。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT13-037能够特异性结合完整的AML细胞。此外,该抗体是优选的,因为如实施例所示,它能够有效结合且杀死AML细胞系THP-1的细胞,以及患者来源的原代AML母细胞。因此,含AT13-037来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如,这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC),以便毒性化合物将指向AML细胞,或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者,可使用这样的结合化合物来标记AML细胞,或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞,用于通过肿瘤相关的骨髓细胞,诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用,该细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT13-037的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT13-037的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0147] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0148] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:209有至少80%序列同一性的序列;和

[0149] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:213有至少80%序列同一性的序列;和

[0150] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:217有至少80%序列同一性的序列;和

[0151] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:221有至少80%序列同一性的序列;和

[0152] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:225有至少80%序列同一性的序列;和

[0153] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:229有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体

AT14-013的CDR序列。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT14-013能够特异性结合至少三种不同FAB类别的原代AML母细胞,这使得含AT14-013来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如,这样的结合化合物用于减小AML细胞的增殖,优选独立于凋亡和/或独立于ADCC、CDC或巨噬细胞或树突细胞的吞噬作用。优选地,这样的结合化合物用于诱导AML细胞的死亡。在一些实施方式中,这样的结合化合物用作抗体-药

物结合物 (ADC), 以便毒性化合物将指向AML细胞, 或用于诱导CDC和 /或ADCC而被使用。或者, 可使用这样的结合化合物来标记AML细胞, 或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞, 用于通过肿瘤相关的骨髓细胞, 诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用, 该细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述, 可改变上述AT14-013的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基, 同时保持相同种类的结合活性(在种类上, 不一定在量上)。因此, 上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT14-013的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0154] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物, 其包括:

[0155] -重链CDR1序列, 包括与SEQ ID NO:210有至少80%序列同一性的序列; 和

[0156] -重链CDR2序列, 包括与SEQ ID NO:214有至少80%序列同一性的序列; 和

[0157] -重链CDR3序列, 包括与SEQ ID NO:218有至少80%序列同一性的序列; 和

[0158] -轻链CDR1序列, 包括与SEQ ID NO:222有至少80%序列同一性的序列; 和

[0159] -轻链CDR2序列, 包括与SEQ ID NO:226有至少80%序列同一性的序列; 和

[0160] -轻链CDR3序列, 包括与SEQ ID NO:230有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT14-014的CDR序列。有趣地是, 抗体AT14-014具有IgG3同种型的性质。来源于处于完全

缓解的人类AML患者的抗体AT14-014能够特异性结合完整的AML细胞, 这使得含AT14-014来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如, 这样的结合化合物用于减小AML细胞的增殖, 优选独立于凋亡和/或独立于ADCC、CDC或巨噬细胞或树突细胞的吞噬作用。优选地, 这样的结合化合物用于诱导AML细胞的死亡。在一些实施方式中, 这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC), 以便毒性化合物将指向AML细胞, 或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者, 可使用这样的结合化合物来标记AML细胞, 或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞, 用于通过肿瘤相关的骨髓细胞, 诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用, 所述细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述, 可改变上述AT14-014的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基, 同时保持相同种类的结合活性(在种类上, 不一定在量上)。因此, 上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT14-014的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0161] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物, 其包括:

[0162] -重链CDR1序列, 包括与SEQ ID NO:211有至少80%序列同一性的序列; 和

[0163] -重链CDR2序列, 包括与SEQ ID NO:215有至少80%序列同一性的序列; 和

[0164] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:219有至少80%序列同一性的序列;和

[0165] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:223有至少80%序列同一性的序列;和

[0166] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:227有至少80%序列同一性的序列;和

[0167] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:231有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT14-015的CDR序列。有趣地是,抗体AT14-015具有IgG3同种型的性质。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT14-015能够特异性结合完整的AML细胞,这使得含AT14-015来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如,这样的结合化合物用于减小AML细胞的增殖,优选独立于凋亡和/或独立于ADCC、CDC或巨噬细胞或树突细胞的吞噬作用。优选地,这样的结合化合物用于诱导AML细胞的死亡。在一些实施方式中,这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC),以便毒性化合物将指向AML细胞,或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者,可使用这样的结合化合物来标记AML细胞,或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞,用于通过肿瘤相关的骨髓细胞,诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用,所述细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT14-015的CDR序列中的至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量上)。因此,上述重链CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选含有与所述AT14-015的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个氨基酸不同的CDR序列。

[0168] 本发明进一步提供了一种分离的、合成的或者重组的抗体或其功能部分或功能等价物,其包括:

[0169] -重链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:212有至少80%序列同一性的序列;和

[0170] -重链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:216有至少80%序列同一性的序列;和

[0171] -重链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:220有至少80%序列同一性的序列;和

[0172] -轻链CDR1序列,包括与SEQ ID NO:224有至少80%序列同一性的序列;和

[0173] -轻链CDR2序列,包括与SEQ ID NO:228有至少80%序列同一性的序列;和

[0174] -轻链CDR3序列,包括与SEQ ID NO:232有至少80%序列同一性的序列。这些是抗体AT14-016的CDR序列。有趣地是,抗体AT14-016具有IgG3同种型的性质。来源于处于完全缓解的人类AML患者的抗体AT14-016能够特异性结合完整的AML细胞,这使得含AT14-016来源的CDR序列的结合化合物尤其适用于AML治疗和/或诊断。例如,这样的结合化合物用于减小AML细胞的增殖,优选独立于凋亡和/或独立于ADCC、CDC或巨噬细胞或树突细胞的吞噬作用。优选地,这样的结合化合物用于诱导AML细胞的死亡。在一些实施方式中,这样的结合化合物用作抗体-药物结合物(ADC),以便毒性化合物将指向AML细胞,或通过诱导CDC和/或ADCC而被使用。或者,可使用这样的结合化合物来标记AML细胞,或进一步地使用这样的结合化合物来标记AML细胞,用于通过肿瘤相关的骨髓细胞,诸如巨噬细胞或树突细胞来进行特异性吞噬作用,所述细胞可随后诱导AML特异性免疫应答。所述序列同一性再次为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少

94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少 98%、更优选至少 99%、更优选100%。如上所述,可改变上述AT14-016的CDR序列中的 至少1个、2个或3个氨基酸残基,同时保持相同种类的结合活性(在种类上,不一定在量 上)。因此,上述重链 CDR1、CDR2和CDR3序列和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列优选 含有与所述AT14-016的CDR序列相比有不超过3个、优选不超过2个、更优选不超过1个 氨基酸不同的CDR序列。

[0175] 优选地,根据本发明的抗体包括如在表1或图1中所示的可变重链序列和/或可变轻链序 列,或者与其具有至少80%序列同一性的序列。如在表1中示出的,抗体AT12-023、 AT12-025、 AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、 AT13-034、 AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016的可 变重链 序列分别是SEQ ID NOs:79~91和SEQ ID NOs:233~236。抗体AT12-023、AT12- 025、 AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、 AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016的可变轻链 序 列分别是SEQ ID NOs:92~104和SEQ ID NOs:237~240。因此,还提供了根据本发明的抗 体或其功能部分或等价物,包括与选自由SEQ ID NOs:79~91和SEQ ID NOs:233~236组成 的组中的序列有至少80%序列同一性的可变重链序列,和/或包括选自由SEQ ID NOs:92~ 104 和SEQ ID NOs:237~240组成的组中的序列有至少80%序列同一性的可变轻链序列, 或与这 些重链序列或轻链序列中的任一序列有至少85%、更优选至少86%、更优选至少 87%、更优 选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少 92%、更 优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少 97%、更 优选至少98%、更优选至少99%或甚至100%相同的序列。同一性越高,则抗体越 类似于 图1中示出的抗体。优选地,根据本发明的结合化合物包括图1中示出的任一种抗体的 可变 重链序列,以及同一抗体的可变轻链序列,或者与其至少80%、优选至少85%、或至 少86%、 或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或91%、或至少92%、或至少 93%、 或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%相同的 重 链序列和轻链序列。

[0176] 例如,如表1中所示,抗体AT12-023具有SEQ ID NO:79的可变重链序列和SEQ ID NO: 92的可变轻链序列。因此,提供了具有与SEQ ID NO:79有至少80%、优选至少85%、或 至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、 或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少 99%、或100%序列同一性的可变重链序列的根据本发明的结合化合物。优选地,该结合化 合物还包括与SEQ ID NO:92有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至 少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或 至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链 序列。

[0177] 如表1中所示,抗体AT12-025具有SEQ ID NO:80的可变重链序列和SEQ ID NO:93 的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:80有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、 或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少 96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%或100%序列同一性的可变重链序列。优选地, 该结合化合物还包括与SEQ ID NO:93有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少

87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0178] 如表1中所示,抗体AT13-024具有SEQ ID NO:81的可变重链序列和SEQ ID NO:94的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:81有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%序列同一性的可变重链序列。优选地,该结合化合物还包括与SEQ ID NO:94有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0179] 如表1中所示,抗体AT12-019具有SEQ ID NO:82的可变重链序列和SEQ ID NO:95的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:82有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%序列同一性的可变重链序列。优选地,该结合化合物还包括与SEQ ID NO:95有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0180] 如表1中所示,抗体AT13-022具有SEQ ID NO:83的可变重链序列和SEQ ID NO:96的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:83有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%或100%序列同一性的可变重链序列。优选地,该结合化合物还包括与SEQ ID NO:96有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0181] 如表1中所示,抗体AT13-023具有SEQ ID NO:84的可变重链序列和SEQ ID NO:97的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:84有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%序列同一性的可变重链序列。优选地,该结合化合物还包括与SEQ ID NO:97有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0182] 如表1中所示,抗体AT13-031具有SEQ ID NO:85的可变重链序列和SEQ ID NO:98的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:85有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%序列同一性的可变重链序列。优选地,该结合化合物还包括与SEQ ID NO:98有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0183] 如表1中所示,抗体AT12-020具有SEQ ID NO:86的可变重链序列和SEQ ID NO:99的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:86有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%或100%序列同一性的可变重链序列。优选地,该结合化合物还包括与SEQ ID NO:99有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0184] 如表1中所示,抗体AT13-033具有SEQ ID NO:87的可变重链序列和SEQ ID NO:100的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:87有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%序列同一性的可变重链序列。优选地,该结合化合物还包括与SEQ ID NO:100有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0185] 如表1中所示,抗体AT13-034具有SEQ ID NO:88的可变重链序列和SEQ ID NO:101的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:88有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%序列同一性的可变重链序列。优选地,该结合化合物还包括与SEQ ID NO:101有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0186] 如表1中所示,抗体AT13-035具有SEQ ID NO:89的可变重链序列和SEQ ID NO:102的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:89有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、

或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%或100%序列同一性的可变重链序列。优选地，该结合化合物还包括与SEQ ID NO:102有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0187] 如表1中所示，抗体AT13-036具有SEQ ID NO:90的可变重链序列和SEQ ID NO:103的可变轻链序列。因此，进一步提供了根据本发明的结合化合物，该结合化合物具有与SEQ ID NO:90有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%序列同一性的可变重链序列。优选地，该结合化合物还包括与SEQ ID NO:103有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0188] 如表1中所示，抗体AT13-037具有SEQ ID NO:91的可变重链序列和SEQ ID NO:104的可变轻链序列。因此，进一步提供了根据本发明的结合化合物，该结合化合物具有与SEQ ID NO:91有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%序列同一性的可变重链序列。优选地，该结合化合物还包括与SEQ ID NO:104有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0189] 如表1中所示，抗体AT14-013具有SEQ ID NO:233的可变重链序列和SEQ ID NO:237的可变轻链序列。因此，进一步提供了根据本发明的结合化合物，该结合化合物具有与SEQ ID NO:233有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%或100%序列同一性的可变重链序列。优选地，该结合化合物还包括与SEQ ID NO:237有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0190] 如表1中所示，抗体AT14-014具有SEQ ID NO:234的可变重链序列和SEQ ID NO:238的可变轻链序列。因此，进一步提供了根据本发明的结合化合物，该结合化合物具有与SEQ ID NO:234有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%序列同一性的可变重链序列。优选地，该结合化合物还包括与SEQ ID NO:238有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至

少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0191] 如表1中所示,抗体AT14-015具有SEQ ID NO:235的可变重链序列和SEQ ID NO:239的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:235有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、or100%序列同一性的可变重链序列。优选地,该结合化合物还包括与SEQ ID NO:239有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0192] 如表1中所示,抗体AT14-016具有SEQ ID NO:236的可变重链序列和SEQ ID NO:240的可变轻链序列。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物,该结合化合物具有与SEQ ID NO:236有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%、或100%序列同一性的可变重链序列。优选地,该结合化合物还包括与SEQ ID NO:240有至少80%、优选至少85%、或至少86%、或至少87%、或至少88%、或至少89%、或至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的可变轻链序列。

[0193] 在一个尤其优选的实施方式中,提供了能够结合snRNP200的根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物。snRNP200(也称为U5-snRNP)是所有真核细胞中的剪接体的一部分的蛋白复合体。snRNP200正常位于细胞核中。但是,本发明令人惊奇地发现,snRNP200也存在于AML细胞的表面上。该抗原被至少抗体AT12-023、AT13-031和AT13-037及其功能部分和功能等价物结合。因此,snRNP200是抗AML治疗的重要靶点,并且根据本发明的snRNP200特异性抗体也因此特别适用于对抗这些细胞。

[0194] 本发明进一步提供了编码根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物的至少一种CDR序列的,分离的、合成的或重组的长度为至少15个核苷酸的核酸分子或其功能等价物。根据本发明的核酸分子的长度优选是至少30个核苷酸、更优选至少50个核苷酸、更优选至少75个核苷酸。根据本发明的核酸分子例如分离自能够产生根据本发明的抗体的B细胞。所述B细胞优选产生抗体AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015或AT14-016。在优选的实施方式中,提供了至少编码根据本发明的抗体的重链CDR3序列和轻链CDR3序列的核酸分子。

[0195] 如本文所使用的,术语“编码根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物的至少一种CDR序列的,分离的、合成的或重组的长度为至少15个核苷酸的核酸分子或其功能等价物”在本文中也被称为“根据本发明的核酸分子或功能等价物”。

[0196] 如本文所使用的,本发明的核酸分子或核酸序列优选包括核苷酸链,更优选DNA、

cDNA 或RNA。在其它实施方式中,本发明的核酸分子或核酸序列包括其它种类的核酸结构,诸如DNA/RNA螺旋、肽核酸(PNA)、锁核酸(LNA)和/或核糖酶。这样的其它核酸结构被称为核酸序列的功能等价物。因此,术语“核酸分子的功能等价物”涵盖包括显示出与天然核苷酸相同功能的非天然核苷酸、经修饰的核苷酸和/或非核苷酸构件的结构单元的链。

[0197] 在表1中示出了编码抗体AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016的重链CDR和轻链CDR的核酸序列。本发明还涵盖如下编码根据本发明的抗体的重链CDR或轻链CDR的核酸分子,所述核酸分子与表1中示出的CDR核酸序列不同,但具有编码与所述重链CDR或轻链CDR相同的氨基酸的核酸密码子。这样的核酸分子例如包括针对能大规模生产根据本发明的结合化合物的生产细胞,诸如大肠杆菌(E.coli)、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、NSO细胞(小鼠骨髓瘤)或293(T)细胞已经进行了密码子优化的核酸序列。应注意的是,可通过任何重组抗体生产系统进行抗体生产;这里提到的四种生产细胞系统仅是目前可用的很多系统中的几个实例。如本文所使用的,术语“密码子”指编码特定氨基酸残基的三核苷酸(或其功能等价物)。术语“密码子优化”指将来自原始的人类核酸序列的一种或多种密码子置换成对特定抗体生产系统来说优选的一种或多种密码子。这些置换密码子优选编码与被置换了的原始人类密码子相同的氨基酸残基。或者,一种或多种置换密码子编码不同的氨基酸残基。这优选产生保守的氨基酸置换,尽管不是必需的。典型地,通常允许在恒定区和构架区中进行一种或多种氨基酸置换。在CDR区,优选使用与被置换了的原始人类密码子编码相同氨基酸残基的密码子。

[0198] 进一步地,只要得到的CDR与表1中所示的CDR序列有至少80%序列同一性,则编码与表1中所示抗体的CDR序列不同,但基于该CDR序列的重链CDR或轻链CDR的核酸分子也涵盖在本发明中。

[0199] 因此,进一步提供了包括以下序列的核酸分子或其功能等价物或载体,所述序列与选自SEQ ID NOs:105~182和SEQ ID NOs:241~264组成的组中的序列有至少80%序列同一性。所得到的CDR优选与根据本发明的抗体的原始CDR序列有不超过三个氨基酸、优选不超过两个氨基酸、优选仅一个氨基酸的不同。

[0200] 根据本发明的优选核酸分子或功能等价物或载体包括:

[0201] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与选自SEQ ID NOs:105~117和SEQ ID NOs:241~244组成的组中的序列有至少80%序列同一性,和/或

[0202] -编码重链CDR2的序列,该序列与选自SEQ ID NOs:118~130和SEQ ID NOs:245~248组成的组中的序列有至少80%序列同一性,和/或

[0203] -编码重链CDR3的序列,该序列与选自SEQ ID NOs:131~143和SEQ ID NOs:249~252组成的组中的序列有至少80%序列同一性,和/或

[0204] -编码轻链CDR1的序列,该序列与选自SEQ ID NOs:144~156和SEQ ID NOs:253~256组成的组中的序列有至少80%序列同一性,和/或

[0205] -编码轻链CDR2的序列,该序列与选自SEQ ID NOs:157~169和SEQ ID NOs:257~260组成的组中的序列有至少80%序列同一性,和/或

[0206] -编码轻链CDR3的序列,该序列与选自SEQ ID NOs:170~182和SEQ ID NOs:

261~264组成的组中的序列有至少80%序列同一性。

[0207] 所述序列同一性为优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。根据本发明的核酸分子优选包括来自同一抗体的编码重链CDR1~3的序列和编码轻链 CDR1~3的序列,和与其具有至少80%序列同一性的编码重链CDR1~3的序列和编码轻链 CDR1~3的序列,其中所述抗体选自由AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016组成的组。

[0208] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0209] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID NO:105有至少80%序列同一性,和

[0210] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:118有至少80%序列同一性,和

[0211] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:131有至少80%序列同一性,和

[0212] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID NO:144有至少80%序列同一性,和

[0213] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:157有至少80%序列同一性,和

[0214] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:170有至少80%序列同一性。上述SEQ ID NOs是抗体AT12-023的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT12-023的原始CDR序列有不超三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0215] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0216] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID NO:106有至少80%序列同一性,和

[0217] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:119有至少80%序列同一性,和

[0218] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:132有至少80%序列同一性,和

[0219] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID NO:145有至少80%序列同一性,和

[0220] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:158有至少80%序列同一性,和

[0221] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:171有至少80%序列同一性。上述SEQ ID NOs是抗体AT12-025的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT12-025的原始CDR序列有不超三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0222] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0223] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID NO:107有至少80%序列同一性,和

[0224] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:120有至少80%序列同一性,和

[0225] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:133有至少80%序列同一性,和

[0226] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID NO:146有至少80%序列同一性,和

[0227] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:159有至少80%序列同一性,和

[0228] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:172有至少80%序列同一性。上述SEQ

ID N0s是抗体AT13-024的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT13-024的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0229] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0230] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID N0:108有至少80%序列同一性,和

[0231] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID N0:121有至少80%序列同一性,和

[0232] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID N0:134有至少80%序列同一性,和

[0233] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID N0:147有至少80%序列同一性,和

[0234] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID N0:160有至少80%序列同一性,和

[0235] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID N0:173有至少80%序列同一性。上述SEQ ID N0s是抗体AT12-019的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT12-019的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0236] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0237] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID N0:109有至少80%序列同一性,和

[0238] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID N0:122有至少80%序列同一性,和

[0239] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID N0:135有至少80%序列同一性,和

[0240] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID N0:148有至少80%序列同一性,和

[0241] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID N0:161有至少80%序列同一性,和

[0242] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID N0:174有至少80%序列同一性。上述SEQ ID N0s是抗体AT13-022的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT13-022的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0243] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0244] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID N0:110有至少80%序列同一性,和

[0245] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID N0:123有至少80%序列同一性,和

[0246] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID N0:136有至少80%序列同一性,和

[0247] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID N0:149有至少80%序列同一性,和

[0248] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID N0:162有至少80%序列同一性,和

[0249] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID N0:175有至少80%序列同一性。上述SEQ ID N0s是抗体AT13-023的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT13-023的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基

酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0250] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0251] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID NO:111有至少80%序列同一性,和

[0252] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:124有至少80%序列同一性,和

[0253] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:137有至少80%序列同一性,和

[0254] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID NO:150有至少80%序列同一性,和

[0255] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:163有至少80%序列同一性,和

[0256] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:176有至少80%序列同一性。上述SEQ ID NOs是抗体AT13-031的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT13-031的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0257] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0258] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID NO:112有至少80%序列同一性,和

[0259] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:125有至少80%序列同一性,和

[0260] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:138有至少80%序列同一性,和

[0261] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID NO:151有至少80%序列同一性,和

[0262] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:164有至少80%序列同一性,和

[0263] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:177有至少80%序列同一性。上述SEQ ID NOs是抗体AT12-020的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT12-020的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0264] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0265] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID NO:113有至少80%序列同一性,和

[0266] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:126有至少80%序列同一性,和

[0267] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:139有至少80%序列同一性,和

[0268] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID NO:152有至少80%序列同一性,和

[0269] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:165有至少80%序列同一性,和

[0270] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:178有至少80%序列同一性。上述SEQ ID NOs是抗体AT13-033的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT13-033的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0271] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0272] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID NO:114有至少80%序列同一

性, 和

[0273] -编码重链CDR2的序列, 该序列与SEQ ID NO:127有至少80%序列同一性, 和

[0274] -编码重链CDR3的序列, 该序列与SEQ ID NO:140有至少80%序列同一性, 和

[0275] -编码轻链CDR1的序列, 该序列与SEQ ID NO:153有至少80%序列同一性, 和

[0276] -编码轻链CDR2的序列, 该序列与SEQ ID NO:166有至少80%序列同一性, 和

[0277] -编码轻链CDR3的序列, 该序列与SEQ ID NO:179有至少80%序列同一性。上述SEQ

ID NOs是抗体AT13-034的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT13-034的原始CDR序列有不超过三个氨基酸, 优选不超过两个氨基酸, 优选仅一个氨基酸的不同。

[0278] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体, 其包括:

[0279] -编码重链CDR1的核酸序列, 该核酸序列与SEQ ID NO:115有至少80%序列同一性, 和

[0280] -编码重链CDR2的序列, 该序列与SEQ ID NO:128有至少80%序列同一性, 和

[0281] -编码重链CDR3的序列, 该序列与SEQ ID NO:141有至少80%序列同一性, 和

[0282] -编码轻链CDR1的序列, 该序列与SEQ ID NO:154有至少80%序列同一性, 和

[0283] -编码轻链CDR2的序列, 该序列与SEQ ID NO:167有至少80%序列同一性, 和

[0284] -编码轻链CDR3的序列, 该序列与SEQ ID NO:180有至少80%序列同一性。上述SEQ

ID NOs是抗体AT13-035的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT13-035的原始CDR序列有不超过三个氨基酸, 优选不超过两个氨基酸, 优选仅一个氨基酸的不同。

[0285] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体, 其包括:

[0286] -编码重链CDR1的核酸序列, 该核酸序列与SEQ ID NO:116有至少80%序列同一性, 和

[0287] -编码重链CDR2的序列, 该序列与SEQ ID NO:129有至少80%序列同一性, 和

[0288] -编码重链CDR3的序列, 该序列与SEQ ID NO:142有至少80%序列同一性, 和

[0289] -编码轻链CDR1的序列, 该序列与SEQ ID NO:155有至少80%序列同一性, 和

[0290] -编码轻链CDR2的序列, 该序列与SEQ ID NO:168有至少80%序列同一性, 和

[0291] -编码轻链CDR3的序列, 该序列与SEQ ID NO:181有至少80%序列同一性。上述SEQ

ID NOs是抗体AT13-036的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT13-036的原始CDR序列有不超过三个氨基酸, 优选不超过两个氨基酸, 优选仅一个氨基酸的不同。

[0292] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体, 其包括:

[0293] -编码重链CDR1的核酸序列, 该核酸序列与SEQ ID NO:117有至少80%序列同一性, 和

[0294] -编码重链CDR2的序列, 该序列与SEQ ID NO:130有至少80%序列同一性, 和

[0295] -编码重链CDR3的序列, 该序列与SEQ ID NO:143有至少80%序列同一性, 和

[0296] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID NO:156有至少80%序列同一性,和  
[0297] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:169有至少80%序列同一性,和  
[0298] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:182有至少80%序列同一性。上述SEQ ID NOs是抗体AT13-037的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT13-037的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0299] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0300] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID NO:241有至少80%序列同一性,和

[0301] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:245有至少80%序列同一性,和

[0302] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:249有至少80%序列同一性,和

[0303] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID NO:253有至少80%序列同一性,和

[0304] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:257有至少80%序列同一性,和

[0305] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:261有至少80%序列同一性。上述SEQ ID NOs是抗体AT14-013的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT14-013的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0306] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0307] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID NO:242有至少80%序列同一性,和

[0308] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:246有至少80%序列同一性,和

[0309] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:250有至少80%序列同一性,和

[0310] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID NO:254有至少80%序列同一性,和

[0311] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:258有至少80%序列同一性,和

[0312] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:262有至少80%序列同一性。上述SEQ ID NOs是抗体AT14-014的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT14-014的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0313] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0314] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID NO:243有至少80%序列同一性,和

[0315] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:247有至少80%序列同一性,和

[0316] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:251有至少80%序列同一性,和

[0317] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID NO:255有至少80%序列同一性,和

[0318] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID NO:259有至少80%序列同一性,和

[0319] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID NO:263有至少80%序列同一性。上述SEQ

ID N0s是抗体AT14-015的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT14-015的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0320] 进一步提供了核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:

[0321] -编码重链CDR1的核酸序列,该核酸序列与SEQ ID N0:244有至少80%序列同一性,和

[0322] -编码重链CDR2的序列,该序列与SEQ ID N0:248有至少80%序列同一性,和

[0323] -编码重链CDR3的序列,该序列与SEQ ID N0:252有至少80%序列同一性,和

[0324] -编码轻链CDR1的序列,该序列与SEQ ID N0:256有至少80%序列同一性,和

[0325] -编码轻链CDR2的序列,该序列与SEQ ID N0:260有至少80%序列同一性,和

[0326] -编码轻链CDR3的序列,该序列与SEQ ID N0:264有至少80%序列同一性。上述SEQ ID N0s是抗体AT14-016的重链CDR1~3和轻链CDR1~3的序列。所述序列同一性再次为优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95%、最优选100%。所得到的CDR序列优选与抗体AT14-016的原始CDR序列有不超过三个氨基酸,优选不超过两个氨基酸,优选仅一个氨基酸的不同。

[0327] 根据本发明的优选的核酸分子或载体至少编码根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物的可变重链序列和/或可变轻链序列。所述核酸分子或载体优选至少编码根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物的可变重链序列和可变轻链序列。在一个实施方式中,提供根据本发明的核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,其包括:与选自SEQ ID N0s:183~195和SEQ ID N0s:265~268组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列;和/或,与选自SEQ ID N0s:196~208和SEQ ID N0s:269~272组成的组中的序列有至少80%序列同一性的序列。所述序列同一性为优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%、更优选100%。

[0328] 更优选地,根据本发明的核酸分子或功能等价物或一种或多种载体包括,与表1中示出的编码同一抗体的可变重链和可变轻链的序列相似的、编码可变重链的序列以及编码可变轻链的序列。因此,在优选的实施方式中,根据本发明的核酸分子或功能等价物或一种或多种载体包括编码抗体AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015或AT14-016的可变重链的序列,和编码同一抗体的可变轻链的序列,或者与其至少80%、更优选至少85%、更优选至少86%、更优选至少87%、更优选至少88%、更优选至少89%、更优选至少90%、更优选至少91%、更优选至少92%、更优选至少93%、更优选至少94%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%、更优选至少99%同一性的序列。

[0329] 在一些实施方式中,提供了编码根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物的核酸分子或其功能等价物,以及载体。因此,进一步提供了编码抗体AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、

AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015或AT14-016或其功能部分或功能等价物的核酸分子或其功能等价物,或一种或多种载体。在一些实施方式中,所述核酸分子或功能等价物或载体是针对非人类重组表达系统进行了密码子优化的。

[0330] 进一步提供了包括根据本发明的核酸分子或功能等价物的载体。本文所使用的“包括根据本发明的核酸分子或功能等价物的载体”也被称为“根据本发明的载体”。这些术语涵盖根据本发明的一种或多种载体,该一种或多种载体包括根据本发明的核酸分子或功能等价物。如本文所使用的,单数术语“一种/一个(a)”涵盖术语“一种或多种”。

[0331] 构建包括根据本发明的一种或多种核酸分子或功能等价物的载体的方法是本领域熟知的。适于生成本发明的载体的、非限制性载体的实例是逆转录病毒载体和慢病毒载体。这样的载体适用于多种应用。例如,包括根据本发明的治疗有益的核酸序列的本发明的一种或多种载体适用于针对AML的预防性或治疗性应用。向有需要的个体,优选人,给药这样的载体使得所述预防性或治疗性核酸序列在体内进行表达,从而至少部分地治疗或预防AML。所述载体还可用于涉及体外表达感兴趣的核酸分子的应用中,例如用于(商业)生产根据本发明的抗体或功能等价物。因此,还提供了包括根据本发明的至少一种核酸分子或功能等价物或至少一种载体的分离的或重组的细胞,或非人的动物。

[0332] 根据本发明的核酸分子或载体尤其可用于生成对AML特异性的根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物。这例如通过将所述核酸分子或载体引入细胞中进行,以便细胞的核酸翻译机构会产生编码的抗体或功能部分或功能等价物。在一个实施方式中,在所谓的生产细胞中表达根据本发明的核酸分子或载体编码的重链和/或轻链,所述生产细胞诸如为大肠杆菌(E.coli)、CHO、NS0或293(T)细胞,其中一些适于商业的抗体生产。值得注意的是,任何重组抗体生产系统都是适用的;这里提到的四种生产细胞系统仅是目前可用的很多系统中的几个实例。如上文中所述,在这样的情况中,优选使用核酸分子,其中本文所提供的原始的人类序列针对生产细胞是经密码子优化的。所述生产细胞的增殖得到能够产生根据本发明的结合化合物的生产细胞系。所述生产细胞优选适用于生产在人类中使用的抗体。因此,所述生产细胞系优选不含诸如致病微生物等的致病因子。最优选地,使用根据本发明的至少一种核酸分子或载体,生成由人类序列组成的抗体

[0333] 因此,还提供了能够生产根据本发明的结合化合物的分离的或重组的抗体生产细胞。这样的细胞通常包括根据本发明的至少一种核酸分子或载体,该至少一种核酸分子或载体优选含有对所述细胞进行了密码子优化的核酸序列。生产抗体的细胞在本文中被定义为,能够产生和/或分泌抗体或其功能部分或功能等价物的细胞,和/或能够发育成能够产生和/或分泌抗体或其功能部分或功能等价物的细胞的细胞。根据本发明的产生抗体的细胞优选是适于进行商业抗体生产的生产细胞。如上所述,所述生产细胞优选适用于生产在人类中使用的抗体。因此,还提供了生产根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物的方法,该方法包括提供具有根据本发明的核酸分子或功能等价物或载体的细胞,优选生产抗体的细胞,并且允许所述细胞翻译所述核酸分子或功能等价物或载体,从而产生根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物。根据本发明的方法优选进一步包括收获、纯化和/或分离根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物的步骤。可选地在额外的纯化、分离或处理步骤之后,所获得的根据本发明的结合化合物优选用于人类治疗中。

[0334] 本发明的另一方面提供了与另一化合物连接的根据本发明的抗体或功能部分或

功能等价物。在一个实施方式中,根据本发明的结合化合物与另一治疗部分,诸如化疗药物或其它毒性化合物或放射性化合物连接,以形成所谓的“抗体-药物结合物”。在另一实施方式中,与根据本发明的结合化合物连接的部分是免疫调节分子,诸如CD3特异性抗体。该CD3特异性抗体能够结合T细胞,并且如果与根据本发明的结合化合物连接,则它将T细胞靶向AML细胞,从而增强抗白血病的T细胞应答。这样提供了甚至更强的抗AML效果。因此,本发明的一个优选实施方式提供了双特异性或多特异性的结合化合物,该双特异性或多特异性的结合化合物包括根据本发明的AML特异性结合化合物和免疫调节分子,优选CD3特异性结合化合物。另一优选实施方式提供了抗AML化合物,该化合物包括对AML细胞特异性的根据本发明的结合化合物,以及毒性部分。在其它一些实施方式中,根据本发明的结合化合物与标记连接。使用这样的标记的结合化合物,能检测骨髓增生的细胞,诸如AML细胞。其它实施方式提供了与另一结合AML的化合物连接的根据本发明的结合化合物。在一些实施方式中,该其它结合AML的化合物也是根据本发明的结合化合物。因此,提供了一种化合物,该化合物包括彼此连接的根据本发明的两种结合化合物。但这不是必须的,因为根据本发明的结合化合物还可与其它结合AML的化合物(诸如目前已知的结合AML细胞的抗体)连接。根据本发明的双特异性化合物例如特别在两种连接的结合化合物对AML细胞上的不同表位具有特异性时,能增加AML细胞的结合。因此,这样的双特异性化合物非常适于治疗或诊断应用。也可以在测定中使用根据本发明的双特异性化合物,其中不同的AML细胞结合至同一双特异性结合化合物。

[0335] 在一个实施方式中,提供了合成或重组的抗体,或其功能部分或功能等价物,其包括根据本发明的抗体的一种Fab片段,和根据本发明的另一抗体的一种Fab片段。所得到的结合化合物对AML细胞具有特异性,但是各Fab臂通常结合其自身的表位。在一些实施方式中,由Fab片段识别的表位彼此不同。在另一实施方式中,这些表位是相同的。Fab臂可以不同的亲和力结合表位。或者,Fab臂以基本相同的亲和力结合其表位,这意味着Fab臂的 $K_D$ 彼此相差不超过30%、优选不超过20%或不超过10%。

[0336] 如在WO 2010/087994中详细描述,上述其它部分,例如化疗试剂或CD3特异性抗体优选经由连接子(诸如酸敏感的脞连接子),或经由肽连接子(如瓜氨酸-缬氨酸),或通过硫醚键,或通过转肽酶(sortase)催化的转酰胺基作用与根据本发明的结合化合物连接。

[0337] 转肽酶催化的转酰胺基作用涉及在抗体的重链上,优选在重链的C末端部分上,以及在与所述抗体连接的部分上设计转肽酶识别位点(LPETGG)。抗体和该部分进一步通常含有GGGS序列和用于纯化的标签,诸如HIS标签。随后,进行转肽酶介导的转酰胺基作用,之后进行点击化学键合。在转肽酶催化的转酰胺基作用中,“点击化学键合”通常涉及例如含炔烃的试剂和例如含叠氮的试剂的化学连接,其中通过向抗体重链上的转肽酶基序以及向与该抗体连接的部分(诸如蛋白、肽或抗体)上的转肽酶基序添加甘氨酸,经过转肽酶来添加这些试剂。在一个实施方式中,本发明因此提供了根据本发明的抗体,其中在该抗体的重链上,优选在重链的C末端部分上涉及了转肽酶识别位点(LPETGG),该抗体优选进一步含有GGGS序列和纯化标签,诸如HIS标签。

[0338] 在另一实施方式中,根据本发明的结合化合物经由硫醚键与另一部分连接。在这种情况下,优选在根据本发明的结合化合物中并入一个或多个半胱氨酸。半胱氨酸含有硫

醇基,因此在本发明的结合化合物中并入一个或多个半胱氨酸,或将根据本发明的结合化合物的一个或多个氨基酸替换成一个或多个半胱氨酸能够将该结合化合物与另一部分连接。优选将上述一个或多个半胱氨酸引入到根据本发明的结合化合物中的不显著影响该结合化合物的折叠且不显著改变抗原结合或效应子功能的位置上。因此,本发明还提供了一种根据本发明的结合化合物,其中除了半胱氨酸之外的其它至少一个氨基酸被置换为半胱氨酸。

[0339] 在一个实施方式中,根据本发明的AML特异性结合化合物与至少一种其它的根据本发明的AML特异性结合化合物连接。这样的双特异性或多特异性结合化合物提供了更强的抗AML效果。

[0340] 根据本发明的结合化合物适用于对抗骨髓增生障碍,诸如AML,或从骨髓增生异常综合征、慢性髓性白血病、骨髓纤维变性或其它非恶性骨髓增生综合征发展成的急性白血病。因为一些抗体也结合非骨髓的淋巴组织增生恶性肿瘤,诸如多发性骨髓瘤和B-非霍奇金淋巴瘤(B-NHL),因此他们也适用于对抗这些障碍。因此,根据本发明的结合化合物尤其适用作药物或预防剂。优选使用由人类序列组成的根据本发明的结合化合物,以在治疗人类个体时减少发生不利的副作用的机会。可从人中分离这样的人类序列,或基于人类抗体的序列合成或重组产生这样的人类序列,可选地使用编码与原始的人类核酸序列相同的氨基酸的密码子优化的核酸序列。因此提供了用作药剂和/或预防剂的根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物。上述抗体优选包括选自由AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016组成的组中的抗体。还提供了用作药物和/或预防剂的根据本发明的核酸分子或其功能等价物,或包括该核酸或功能等价物的根据本发明的载体,或根据本发明的细胞。当给药根据本发明的一种或多种核酸分子或功能等价物(或包括该根据本发明的一种或多种核酸分子或功能等价物的载体)时,通过宿主机制将该核酸分子或功能等价物原位翻译成根据本发明的结合化合物。所产生的根据本发明的结合化合物能够预防和/或抵抗诸如AML的骨髓增生障碍,和诸如淋巴瘤、B-NHL和多发性骨髓瘤之类的淋巴组织增生障碍。因此,进一步提供了根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物,或根据本发明的核酸分子或功能等价物,或根据本发明的载体或细胞,用于至少部分地治疗或预防骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的方法中。如前文所述,可使用根据本发明的细胞毒性的结合化合物,来治疗或预防上述障碍。如在实施例中所证明的,至少抗体AT13-033、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT12-023、AT12-025和AT13-031具有细胞毒活性。因此,进一步提供了选自由抗体AT13-033、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT12-023、AT12-025和AT13-031组成的组中的抗体,及其功能部分和功能等价物,或编码该抗体及其功能部分和功能等价物的核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,用于至少部分地治疗或预防骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的方法中。所述障碍优选是AML。

[0341] 在一些实施方式中,根据本发明的结合化合物与治疗部分(诸如化疗药物或其它毒性化合物或放射性化合物)或免疫调节分子(诸如CD3特异性抗体)连接,以分别形成能够抵抗骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的所谓的“抗体-药物结合物”或“嵌合抗原受体(CAR) T细胞”。

[0342] 在一些实施方式中,使用选自由抗体AT12-019、AT12-023、AT12-025、AT13-024和AT13-031组成的组中的一种或多种抗体及其功能部分和功能等价物,治疗所述淋巴组织增生障碍。因此,进一步提供了选自由抗体AT12-019、AT12-023、AT12-025、AT13-024和AT13-031组成的组中的抗体及其功能部分和功能等价物,或者编码所述抗体及其功能部分和功能等价物的核酸分子或功能等价物或一种或多种载体,用于至少部分地治疗或预防淋巴组织增生障碍的方法中。所述淋巴组织增生障碍优选是淋巴瘤、B-NHL或多发性骨髓瘤。

[0343] 根据本发明的结合化合物,或根据本发明的核酸分子或其功能等价物,或根据本发明的至少一种载体或细胞,优选用于至少部分地治疗和/或预防AML。如本文所使用的,术语“至少部分地治疗和/或预防AML”包括抵抗AML肿瘤的生长和/或缓解由于患者体内存在的AML细胞而产生的症状。因此,还提供了根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物,或根据本发明的核酸分子或功能等价物,或根据本发明的至少一种载体或细胞,在制备至少部分地治疗和/或预防AML的药物和/或预防剂中的应用。进一步提供了根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物,或根据本发明的核酸分子或功能等价物,或根据本发明的至少一种载体或细胞,用于至少部分地治疗和/或预防AML的方法中。

[0344] 在上述任意方法中使用的优选抗体是抗体AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016。

[0345] 本发明进一步提供了包括根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物的组合物。还提供了包括根据本发明的核酸分子或功能等价物的组合物,以及包括根据本发明的载体或细胞的组合物。在一些实施方式中,根据本发明的组合物包括至少两种根据本发明的抗体,功能部分或功能等价物。

[0346] 根据本发明的组合物优选包括药物组合物。该药物组合物优选还包括药学上可接受的载剂、稀释剂和/或赋形剂。适当的载剂的非限制性实例例如包括钥孔血蓝蛋白(KLH)、血清白蛋白(例如BSA或RSA)和卵白蛋白。在一个优选实施方式中,该适当的载剂包括溶液,如盐溶液。根据本发明的药物组合物优选适于人类使用。

[0347] 本发明进一步提供了至少部分地治疗和/或预防骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的方法,该方法包括对有需要的个体给予治疗有效量的根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物,和/或根据本发明的核酸分子或其功能等价物,和/或根据本发明的载体或细胞,和/或根据本发明的组合物。如本文所使用的,“个体”或“受试对象”是人类或动物,优选人类AML患者。所述组合物优选是根据本发明的药物组合物。

[0348] 根据本发明的结合化合物和/或组合物尤其适于对发生并发症风险增加的缺乏免疫力的个体给药,诸如已经经历了化疗的个体,尤其是婴幼儿和老年人。根据本发明的结合化合物,或核酸分子或其功能等价物,或载体,和/或药物组合物优选经由一次或多次注射进行给药。根据本发明的结合化合物的通常的给药剂量在0.1mg/kg体重至10mg/kg体重之间。

[0349] 根据本发明的结合化合物还尤其适于诊断应用。例如,如果怀疑个体,优选人类,患有诸如AML的骨髓增生障碍或诸如B-NHL或多发性骨髓瘤的淋巴组织增生障碍,则可使用根据本发明的结合化合物,测试来自该个体的样品,诸如血液或组织样品,是否存在骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞。上述样品优选与将特异性结合骨髓增生细胞的根据本

发明的结合 化合物混合。可使用本领域已知的任意方法,从样品中分离和/或检测结合至根据本发明的结 合化合物的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞,其中本领域已知的任意方法例如但并不限于,使用磁珠、链霉青霉素包被的珠子的分离,或通过使用固定在柱子上的第二抗体进行的分离。或者,或进一步地,对根据本发明的结合化合物进行标记,以能够检测所述抗体,例如,但 并不限于,经荧光标记的、酶解标记的或放射性标记的。或者,使用针对根据本发明的结合 化合物的经标记的第二抗体,检测根据本发明的结合化合物。如果检测到所述抗体的结合,它指示骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的存在。因此,本发明提供了根据本发明的抗体或 功能部分或功能等价物,或根据本发明的核酸分子或功能等价物,或根据本发明的载体或细 胞,用于检测骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞。还提供了根据本发明的抗体或功能部分或 功能等价物,或根据本发明的核酸分子或功能等价物,或根据本发明的载体或细胞,用于诊 断骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍。所述骨髓增生障碍优选是AML。在一些实施方式中,所述淋巴组织增生障碍是淋巴瘤、B-NHL或多发性骨髓瘤。淋巴组织增生细胞优选使用选 自由AT12-019、AT12-023、AT12-025、AT13-024和AT13-031组成的组中的一种或多种抗体,及其功能部分和功能等价物来检测。

[0350] 还提供了了根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物、或根据本发明的核酸分子或功 能等价物、或根据本发明的载体或细胞在确定样品是否包括骨髓增生细胞或淋巴 组织增生细 胞中的应用,以及使用根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物检测骨髓增生细胞或淋巴 组织增生细胞的方法。本发明进一步提供了确定骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞是否存在 于样品中的方法,该方法包括:

[0351] -使所述样品与根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物接触,以及

[0352] -如果存在骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞,则允许所述抗体或功能部分或功 能等价 物与所述骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞结合,以及

[0353] -确定骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞是否结合至所述抗体或功能部分或功能 等价 物,从而确定骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞是否存在于所述样品中。

[0354] 在优选的实施方式中,所述骨髓增生细胞是AML细胞。在另一优选的实施方式中,所 述淋巴组织增生细胞是淋巴瘤细胞、B-NHL细胞或多发性骨髓瘤细胞。淋巴组织增生细胞 优选使用选自由AT12-019、AT12-023、AT12-025、AT13-024和AT13-031组成的组中的一 种 或多种抗体,及其功能部分和功能等价物来检测。

[0355] 在又一实施方式中,确定个体是否患有骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍。因此, 还提 供了确定个体是否患有骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的方法,该方法包括:

[0356] -使来自所述个体的样品与根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物接触,以 及

[0357] -如果存在骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞,则允许所述抗体或功能部分或功 能等价 物与所述骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞结合,以及

[0358] -确定骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞是否结合至所述抗体或功能部分或功能 等价 物,从而确定个体是否患有骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍。所述个体优选是人类。在一 些实施方式中,所述骨髓增生障碍是AML。在其它实施方式中,所述淋巴组织增生 障碍是 淋巴瘤、B-NHL或多发性骨髓瘤。

[0359] 如前文所述,本发明令人惊奇地发现,snRNP200存在于AML细胞的表面上,而

snRNP200正常仅位于细胞核中。因此,snRNP200是抗AML治疗的重要靶点。此外,对snRNP200具有特异性的抗体AT12-023和AT13-031也结合B-NHL细胞和多发性骨髓瘤细胞。这表明,snRNP200的表面表达也出现在B-NHL细胞和多发性骨髓瘤细胞上。既然已经提供了这样的发现,很多应用也变成了可能。例如,现在可使用snRNP200特异性结合化合物,来治疗或预防骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍。因此,进一步提供了snRNP200特异性结合化合物在制备治疗或预防骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍,诸如AML、B-NHL或多发性骨髓瘤的药剂中的应用。还提供了snRNP200特异性结合化合物,用于至少部分地治疗或预防骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的方法中,以及至少部分地治疗和/或预防骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的方法,该方法包括将治疗有效量的snRNP200特异性结合化合物对有需要的个体给药。

[0360] 新的检测方法也变得可用。因为snRNP200正常仅存在于细胞核中,但似乎也存在于骨髓增生细胞和淋巴组织增生细胞的表面处,现在可通过确定snRNP200是否存在于这些细胞表面上,来检测这些细胞并将它们与健康细胞区分。因此,进一步提供了确定骨髓细胞或淋巴样细胞是否是骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的方法,该方法包括确定snRNP200是否存在于所述细胞的表面上,其中,snRNP200在所述细胞的表面上的存在表明所述细胞是骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞。还提供了鉴定骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的方法,该方法包括检测snRNP200在所述细胞表面上的存在。如本文所使用的,表述“存在于细胞的表面处”或“存在于细胞的表面上”指至少部分的snRNP200存在于细胞表面上或细胞表面内,或与细胞表面相关联。

[0361] 在一些实施方式中,对个体的含细胞的样品进行分型。在一些实施方式中,测试通常含有淋巴样细胞和/或骨髓细胞的样品中snRNP200在这些细胞表面上的存在。如果snRNP200显示为存在于细胞表面上,则将样品分型为含有骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞。因此,进一步提供了对个体的含骨髓细胞的样品或含淋巴样细胞的样品进行分型的方法,该方法包括确定snRNP200是否存在于所述样品中的细胞的表面上。如果是这种情况中,表明骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞存在于所述样品中。

[0362] 在一些实施方式中,个体患有或怀疑患有骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍。但这并不是必须的,因为这样的分型方法也可用于普通筛查测试的一部分,例如用于健康检查。

[0363] 上述样品可以是含有骨髓细胞和/或淋巴样细胞的任何样品,诸如骨髓样品、组织样品或淋巴液样品。上述样品优选包括外周血单个核细胞,因为血液样品能够以对个体带来较小不适的方式容易地获得。

[0364] 本发明发现了至少一部分患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的患者产生对snRNP200特异性的抗体。因此,来自个体的样品中存在这样的抗体指示骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍。因此,进一步提供了确定个体是否患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的方法,该方法包括确定来自该个体的样品是否包括对snRNP200特异性的抗体。在一些实施方式中,上述方法包括以下步骤:

[0365] -使来自该个体的样品与snRNP200或其表位接触;

[0366] -如果存在snRNP200特异性抗体,则允许所述snRNP200或表位与来自所述样品的snRNP200特异性抗体结合;以及

[0367] -确定所述snRNP200或表位是否结合至snRNP200特异性抗体,其中,所述snRNP200或表位与snRNP200特异性抗体的结合表明所述个体患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍。

[0368] 如本文所提供的筛查测定可使用诸如酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)、蛋白印记(Western Blot)测定和免疫组织化学染色测定等方法来进行。这些测定是本领域所熟知的,因此不需要进行额外的解释。ELISA、RIA、Western blot测定和免疫组织化学染色测定的变型或适应性改变也是本领域已知的。

[0369] 本发明的另一方面提供了确定与患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的平均患者人群相比,患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的患者使用根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物治疗是否增加得到积极结果的机会的方法,该方法包括:确定snRNP200是否存在于所述患者的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的表面上。如果是这种情况,则诸如AT12-023、AT13-031和AT13-037等snRNP200特异性抗体特别适用于抵抗这样的骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍。因此,如果已知个体的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞在其表面处表达snRNP200,则提高了成功治疗的机会。根据本发明的上述方法优选包括以下步骤:

[0370] -使来自所述个体的含骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的样品,与对snRNP200特异性的抗体或功能部分或功能等价物接触;

[0371] -允许所述抗体或功能部分或功能等价物与所述样品的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞结合;以及

[0372] -确定对snRNP200特异性的所述抗体或功能部分或功能等价物是否结合至所述样品的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞,其中,对snRNP200特异性的所述抗体或功能部分或功能等价物与所述样品的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞结合表明,与患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的平均患者人群相比,所述患者使用根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物治疗增加了得到积极结果的机会。该治疗优选包括使用抗体AT12-023、AT13-031或AT13-037,或其功能部分或功能等价物,因为至少这些抗体能够结合snRNP200。因此,进一步提供了根据本发明的抗体,或用于根据本发明的抗体,或根据本发明的应用或方法,其中所述抗体是AT12-023、AT13-031、AT13-037,或其功能部分或功能等价物。

[0373] 如果考虑使用抗体AT12-023、AT13-031和/或AT13-037,优选预先确定某一患者是否含有在表面处表达snRNP200的恶性细胞。因此,一些实施方式提供了确定患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的患者是否是使用抗体AT12-023、AT13-031或AT13-037,或其功能部分或功能等价物治疗的候选人,该方法包括:确定snRNP200是否存在于该患者的骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的表面上。

[0374] 在根据本发明的方法中,上述骨髓增生障碍优选是AML,并且上述骨髓增生细胞优选是AML细胞。此外,上述淋巴组织增生障碍优选是淋巴瘤、B-非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤,并且上述淋巴组织增生细胞优选是淋巴瘤、B-非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的细胞。

[0375] 使用根据本发明的结合化合物检测骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞的上述程序例如特别适用于,确定接受了药物治疗的患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的患者,诸如经针对AML治疗的AML患者,例如接受了诸如干细胞移植或供体淋巴细胞输注等免疫

治疗的 AML 患者,是否具有 GvL 应答。迄今为止,还没有诊断工具,用于测试在接受治疗的患者中存在强有力的 GvL 应答。非常需要这样的诊断工具,由于例如以下原因:1) 这将允许在出现复发之前的时间点,提早鉴定出处于复发高风险的同种异体 SCT 受体,从而能够进行较早的干预,诸如逐渐减少免疫抑制剂或供体淋巴细胞输注;2) 这将允许对这样的供体淋巴细胞输注进行滴定,直至确实出现抗白血病的抗体;以及3) 当可证明存在强有力的 GvL 应答时,这将在同种异体 SCT 患者常患很多 SCT 相关并发症中的一种时,为他们提供希望。现在,患者必须等待并且观察是否出现复发,而无法预测疾病的复发。因此,确定患者是否具有 GvL 应答的测试的可用性,将极大地改善 SCT 患者的临床护理,从而影响预后和生活质量。因此,进一步提供了根据本发明的结合化合物在确定样品是否指示 GvL 应答中的应用。还提供了根据本发明的结合化合物在确定 AML 患者是否具有 GvL 应答中的应用,以及根据本发明的结合化合物用于确定针对骨髓增生疾病或淋巴组织增生疾病的治疗,诸如抗 AML 疗法、抗 B-NHL 疗法或抗多发性骨髓瘤疗法是否有效的用途。这例如通过确定来自(例如接受了 SCT 或 DLI 或任何其它形式的免疫治疗的)患者的样品(例如血液或组织样品)是否含有骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞,例如 AML 细胞、B-NHL 细胞或多发型骨髓瘤细胞来进行。不存在骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞表明该患者具有 GvL 应答。因此,进一步提供了患骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的患者在接受了针对该障碍的免疫治疗之后是否具有 GvL 应答的方法,该方法包括:使来自该患者的样品与根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物的接触;以及,如果存在骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞,则允许该抗体或功能部分或功能等价物结合骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞;以及,确定骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞是否结合至该抗体或功能部分或功能等价物,从而确定该个体是否具有 GvL 应答,由此,没有骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞指示 GvL 应答,而存在骨髓增生细胞或淋巴组织增生细胞指示缺乏 GvL 应答或 GvL 应答不足(无效)。在一些实施方式中,上述淋巴组织增生障碍是淋巴瘤、B-NHL 或多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,上述骨髓增生障碍是 AML。因此,还提供了接受了抗 AML 免疫治疗的 AML 患者是否具有 GvL 应答的方法,该方法包括:使来自该 AML 患者的样品与根据本发明的抗体或功能部分或功能等价物接触;以及,如果存在 AML 细胞,则允许该抗体或功能部分或功能等价物结合 AML 细胞;并且确定 AML 细胞是否结合至该抗体或功能部分或功能等价物,从而确定该个体是否有 GvL 应答,由此,没有 AML 细胞指示 GvL 应答,而存在 AML 细胞指示缺乏 GvL 应答或 GvL 应答不足(无效)。上述个体优选是人。或者,将标记有可检测的部分(诸如铜化合物)的根据本发明的结合化合物对接受了抗 AML 免疫治疗(诸如 SCT 或 DLI)的 AML 患者给药,随后例如使用 PET 扫描,确定经标记的抗体是否在体内结合至该患者的 AML 细胞。没有结合的结合化合物指示 GvL 应答,而存在结合的结合化合物指示缺乏或不足的(无效的) GvL 应答。

[0376] 还可以在进行了抗 AML 免疫治疗之前和之后,确定属于 VH4-34 家族的抗体的量。如果属于 VH4-34 家族的抗体的量在免疫治疗之后显著升高,则指示存在 GvL 应答,其中 VH4-34 家族是因其潜在的杀伤特性而闻名的 VH 序列的家族(Bhat et al, 1997)。因此,进一步提供了用于确定接受了抗 AML 免疫治疗的 AML 患者是否具有 GvL 应答的方法,该方法包括:在进行抗 AML 免疫治疗之前和之后,确定属于 VH4-34 家族的抗体的量;以及,确定属于 VH4-34 家族的抗体的量在免疫治疗之后是否显著升高。如果是这种情况,则结论是在该患者中存在 GvL 应答。如果不是这种情况,则结论是缺乏 GvL 应答,或 GvL 应答不足。

[0377] 在下面的实施例中对本发明作了进一步的解释。这些实施例不限制本发明的范围,仅用于阐明本发明。

#### 附图说明

[0378] 图1. 抗体AT12-023、AT12-025、AT13-024、AT12-019、AT13-022、AT13-023、AT13-031、AT12-020、AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036、AT13-037、AT14-013、AT14-014、AT14-015和AT14-016的序列。

[0379] 图2. 患AML的36岁的患者,该患者在第一轮诱导化疗之后获得了完全缓解,并且作为巩固治疗,接受了来自她的HLA匹配的兄弟(近亲)的清髓性(MA)同种异体干细胞移植(SCT)。但是,在移植后5个月出现AML复发。再诱导化疗又获得完全缓解,并且产生严重的肝脏IV级移植物抗宿主疾病(GvHD)和皮肤I级GvHD。观察到她维持了三年以上的完全缓解,这意味着她发展出强有力的移植物抗白血病效应。从一轮再诱导化疗后约1.5年获得的静脉切开术产物中分离B淋巴细胞。

[0380] 图3. a) 与AML细胞系THP-1结合的迷你培养物(每孔20个或40个细胞)之一的上清液。b) 将来自该迷你培养物的B细胞以1细胞/孔的浓度铺板在溶液中,并且再次筛选与THP-1结合的上清液。THP-1表达HLA-DR,使用HLA-DR在该筛选实验中作为阳性对照。使用流感特异性单克隆抗体作为阴性对照。

[0381] 图4. 鉴定出的AML特异性抗体的两个实例。AT12-023(a)和AT13-031(b)结合AML细胞系THP-1和MonoMac6,但不结合健康的外周血单个核细胞(PBMC)、内皮细胞(人脐静脉内皮细胞:HUVEC)、T细胞系Jurkat、原代成纤维细胞、肝细胞(肝癌细胞系:HepG2)或结肠腺癌细胞系HT-29。MRSA-mAb F1是自身生成的人类IgG3 mAb,用作对照抗体。

[0382] 图5. 来源于供体59的抗体结合AML细胞系THP-1和MonoMac6,并且结合从最近诊断出的AML患者(FAB类别M0~M4的范围)中分离出来的原代白血病细胞。另外,参见表3中给出的更详细的评述。

[0383] 图6. 一些抗体也结合其它血液恶性肿瘤。在此,示出了AT12-023(从B细胞克隆上清液中分离的抗体)和AT13-031(重组抗体)与从淋巴瘤患者中新鲜分离的B-非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)细胞的结合。所述抗体不结合非恶性B细胞(未在本实验中示出)。RSV抗体帕利珠单抗(Palivizumab)用作阴性对照,而利妥昔单抗(Rituximab),一种特异性结合B细胞淋巴瘤的CD20抗体,用作阳性对照。参见表4中关于结合其它血液恶性肿瘤的抗体的更多细节。

[0384] 图7. 将THP-1细胞单独或与抗体一起培养在培养基中,其中抗体在第0天以5 $\mu$ g/ml的浓度添加。在存在AT12-023的情况下,THP-1细胞示出了显著的生长抑制。所描绘的是培养的总细胞数。

[0385] 图8. 当在培养第0天添加时,抗体AT12-023和AT12-025大大降低了THP-1细胞的存活力。将存活力描绘为对细胞死亡标记物膜联蛋白(Annexin)V和7AAD呈双阴性的细胞的比例。

[0386] 图9. 为了量化被AT12-023特异性杀死的THP-1细胞的量,我们使用了钙黄绿素AM释放测定。简单来讲,在THP-1细胞与AT12-023孵育之前,使THP-1细胞负载钙黄绿素AM,其中钙黄绿素AM在细胞死亡和细胞膜变得不稳定时被释放出来。在孵育4小时之后读出裂解

液,并且使该裂解液与使用无关抗体测量的钙黄绿素负载细胞的背景死亡相关联。

[0387] 图10.a)与AT13-024相似,除了杀死THP-1细胞之外,AT12-025还诱导原代肿瘤细胞的死亡。从诊断为患AML-M5的患者中分离出的白血病母细胞与AT12-025或AT13-024(5 ug/ml)在37℃孵育24小时,之后,使用7AAD和膜联蛋白V对细胞进行染色,以确定死亡细胞的量(7AAD和膜联蛋白V双阳性)。

[0388] b)此外,乳酸脱氢酶(LDH)可用作确定快要死亡细胞的标记物。将从患AML-M0的患者分离出的白血病母细胞与AT13-024或RSV抗体帕利珠单抗孵育18小时,之后,测量LDH的释放。这两个实验示出AT13-024,而不是帕利珠单抗,降低了白血病母细胞的死亡,并且该特性不限制于AML的一种类型,而是包括不同的FAB类别(M0至M5)。

[0389] 图11.供体58被诊断患AML-M5,为此,她接受了三轮化疗。她维持了约一年的完全缓解,之后AML复发。她接受了一轮再诱导化疗,然后接受了来自匹配的非亲缘供体(MUD)的同种异体减低强度干细胞移植(RIST)。她发展成肝脏I级GvHD,现在维持了近4年的完全缓解,这暗示了她发展出了强有力的移植物抗白血病效应。在SCT后约3年,从该患者获得的静脉切开术产物中分离出B细胞。

[0390] 图12.来源于供体58的抗体结合AML细胞系THP-1和MonoMac6。市场上购买的RSV特异性抗体帕利珠单抗用作阴性对照。

[0391] 图13.具有强有力的GvL应答的第三位患者的病史。供体101在49岁时被诊断患中等风险的AML(无细胞发生的异常或分子的异常;FAB类别AML-M5)。他接受了两个疗程的化疗和一个疗程的巩固化疗,之后进行自体HSCT,因为没有可用的HLA匹配的同胞干细胞供体。在首次诊断之后14个月,他的病复发了。他在一轮高剂量阿糖胞苷之后获得了完全缓解,之后,他接受了匹配的非亲缘供体的减低强度的同种异体HSCT(RIST-MUD)。六周后,他发展出适当对应于皮质类固醇治疗的皮肤、肝脏和肠的急性GvHD(1期;II级)。在同种异体HSCT后38个月,从该患者获得的静脉切开术产物中分离出B细胞。他维持了持久的缓解直至今日。

[0392] 图14.来源于供体101的抗体结合AML细胞系THP-1和Molm13,但不结合成纤维细胞、单核细胞、B细胞和T细胞。自身产生的针对CD30的人类抗体用作阴性对照。与它与AML细胞系的高结合力相比,AT14-013示出了与成纤维细胞的较小的反应性。参见表7和表8中对来源于供体101的抗体的结合能力的评述。

[0393] 图15.AML特异性抗体AT14-013(供体101)结合刚诊断为AML的患者(FAB类别M0~M5)中分离出的原代白血病细胞。阴性对照:自身生成的CD30抗体。参见表7中对来源于供体101的抗体的原代AML母细胞结合能力的评述。

[0394] 图16.抗体AT13-037诱导原代母细胞的死亡。将从诊断为AML(BL-038;AML-M5)的患者中分离出白血病母细胞,与浓度为5ug/ml的从亲本B细胞克隆(sAT13-037)的上清液中纯化的抗体或与重组抗体(rAT13-037)在37℃孵育4小时,之后,使用死亡细胞标记物Dapi对细胞进行染色。为了量化细胞的死亡,添加了标准量的珠子。重组的流感特异性rAT10-002用作阴性对照。

[0395] 图17.细胞毒性抗体诱导非凋亡的死亡通路。

[0396] a)对THP-1细胞进行相衬成像。THP-1细胞与非细胞毒性AML特异性抗体AT13-023(左图)或细胞毒性抗体AML特异性AT13-037(右图)孵育。使用实时成像技术对相互作用进

行可视化,证明了靶细胞的膨胀,并且细胞在膨胀之后死亡。在孵育4小时之后采集静止画面,其中蓝色箭头指出了死亡的大细胞。b) 使用DiOC6和PI的双染色示出细胞毒性抗体不诱导凋亡。THP-1细胞与细胞毒性AML特异性抗体AT12-023、与双氯芬酸(在THP-1细胞中诱导凋亡)或仅与培养基孵育。如THP-1细胞与双氯芬酸孵育之后可看到的那样,正在经历凋亡的细胞首先释放它们的线粒体膜电位(丢失DiOC6染色),之后它们变得可渗透(PI阳性)。与AT12-023孵育的THP-1细胞示出了增加的膜渗透性(PI+),但维持了线粒体膜电位(DiOC6+),这表明诱导了非凋亡性细胞死亡通路。c) 为了证实所诱导的死亡通路的非凋亡性质,我们测试了在细胞死亡诱导中,半胱天冬酶(caspase)的参与。使用广谱caspase抑制剂Q-VD-OPh(左图)或Z-VAD-fmk(右图)不能阻止AML特异性抗体诱导的THP-1细胞的细胞死亡。

[0397] 图18. 在4°C也出现AML特异性抗体诱导的细胞死亡,这表明被动过程的参与。对于除了AT13-031之外的所有抗体都是这样的,而AT13-031仅在37°C显示出细胞毒性(未示出)。阴性对照包括AML特异性的非细胞毒性抗体AT13-034、AT12-019、AT13-022、AT13-023和AT13-024。

[0398] 图19. (a) 靶细胞与细胞松弛素D的孵育不抑制抗体的结合。THP-1细胞与细胞松弛素D孵育,之后添加AML特异性抗体AT12-023、AT13-031和AT13-037。(b) 靶细胞与膜稳定剂细胞松弛素D的预孵育保护了THP-1细胞免于发生AML特异性的细胞毒性抗体诱导的细胞死亡。

[0399] 图20. AT12-023、AT13-031和AT13-037的靶标验证。a) THP-1膜裂解物与AT12-023和AT13-031,与流感特异性抗体AT10-002或仅与标记物孵育。包括小鼠抗人snRNP200(和作为阴性对照的HMGB1)的Western印记分析揭示了AT12-023和AT13-031特异性结合snRNP200。b) 将AML特异性抗体AT12-019、AT12-023、AT13-031和AT13-037,或市场上购买的snRNP200特异性抗体snRNP200453和snRNP200454包被在ELISA板上,与snRNP200-flag构建体孵育进行捕获,并且与抗flag的HRP孵育进行检测。AT12-023、AT13-031和AT13-037特异性结合snRNP200,而阴性对照,例如AT12-019,不特异性结合snRNP200。

[0400] 图21. THP-1细胞在其膜上表达snRNP200。使用市场购买的人抗小鼠snRNP200的抗体,对THP-1细胞和Jurkat细胞进行染色。正如预期的, Jurkat细胞和THP-1细胞的细胞内染色示出了核染色(左图)。但是,snRNP200的膜染色仅限于THP-1细胞(右图)。

## 具体实施方式

[0401] 实施例

[0402] 实施例1

[0403] 材料和方法

[0404] 患者和健康的人类材料

[0405] 研究方案得到了学术医疗中心的医学伦理委员会的批准。所有参与者都签署了知情同意书。我们选择了两位患者,这两位患者已经接受了针对AML的同种异体干细胞移植(供体59接受了清髓性同胞移植,供体58接受了匹配的非亲缘供体-减低强度干细胞移植),并且基于他们的临床病史,可假定他们已经产生了强移植物抗白血病效应。这两位SCT受体分别捐赠了500ml外周血,这是他们经历的很多用于输血后的高铁蛋白血症的静

脉切开术之一的产物。此外,接受了我们诊所刚诊断的AML的患者,同意捐赠2~5ml含AML母细胞的骨髓或血液,以用于抗体结合测定。健康的骨髓由在我们研究所进行心脏手术的开胸术的患者捐赠。作为刚诊断为B-非霍奇金淋巴瘤的患者的活检的剩余材料,获得了B-非霍奇金淋巴瘤细胞。这些B-非霍奇金淋巴瘤细胞,如下所述,用于测试我们的抗体的结合。如下所述,在眼科部(AMC,阿姆斯特丹,荷兰)新鲜分离的人脐静脉内皮细胞(HUVECS)的剩余材料直接用于结合测定。为了验证纯度,使用抗人类CD14+的抗体对细胞进行共染色,并且选择出抗人类CD14+的细胞。

[0406] 通过聚蔗糖(Ficoll)分离,从健康个体和AML患者的外周血和骨髓中分离出单个核细胞。使用额外的标记物,如CD45、CD33、CD34、CD14、CD3和CD19,来分离特定的细胞群(分别为从血库供体获得的AML母细胞、单核细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞)。

[0407] B细胞的分离

[0408] 通过Ficoll分离和CD22 MACS微珠(Miltenyi Biotech),我们获得了来自外周血的B细胞。随后,我们在FACSaria(Becton Dickinson)上,分选了这些细胞中的CD27-细胞或CD27+CD19+CD3-IgM-IgA-细胞(分别为幼稚型或记忆型IgG细胞)和CD19+CD3-CD27+IgG-IgA-细胞(记忆型IgM细胞)。

[0409] 细胞培养

[0410] 我们将B细胞( $2 \times 10^5$ 细胞/ml)维持在含8%FBS(HyClone)和盘尼西林/链霉素(Roche)并且补充了重组小鼠IL-21(50ng/ml,内部(in house)生产的)的IMDM(Gibco)的培养基中,并且将它们共培养在经 $\gamma$ 辐照(50Gy)的稳定表达CD40L(CD40L-L细胞、 $10^5$ 细胞/ml)的小鼠L细胞成纤维细胞上。通过PCR,常规测试培养物中是否存在支原体(数据未示出)。

[0411] 逆转录病毒转导

[0412] 按照Kwakkenbos et al, Nat Med 2010中所描述的方法,进行逆转录病毒转导。简单来讲,培养幼稚型和记忆型IgG细胞以及记忆型IgM B细胞,并且在mIL-21的存在下,在36小时期间对CD40L-L细胞进行活化。然后,如之前所述(Diehl et al, J Immunol 2008),使用包括GFP标记物基因的BCL6和Bcl-xL逆转录病毒构建体转导B细胞,另外我们对细胞和病毒在室温下在 $360 \times g$  (1800RPM)离心60分钟。转导效率在69%~90%的范围内。

[0413] 靶细胞系的培养

[0414] 将目标AML细胞系THP-1(ATCC;密度为 $2 \times 10^5$ 细胞/ml至 $1 \times 10^6$ 细胞/ml)和Mono-Mac6(由实验免疫学院Hamann博士友情馈赠,密度为 $2 \times 10^5$ 细胞/ml至 $2 \times 10^6$ 细胞/ml)维持在含10%FBS(HyClone)和盘尼西林/链霉素(Roche)的RPMI 1640(Gibco)培养基中。Mono-Mac6的培养基富含非必需氨基酸(Invitrogen)、1mM丙酮酸钠(Invitrogen)和10 $\mu$ g/ml人胰岛素(Sigma)。将AML细胞系Molm13以 $5 \times 10^5$ 细胞/ml至 $1.5 \times 10^6$ 细胞/ml的密度,维持在含20%FBS(HyClone)和盘尼西林/链霉素(Roche)的RPMI 1640(Gibco)培养基中。将肝脏细胞系HepG2和Huh7,和结肠细胞系HT29(由荷兰阿姆斯特丹AMC的Tytgat研究所友情馈赠)培养在含8%FBS(HyClone)和盘尼西林/链霉素(Roche)的DMEM(Gibco)培养基中。将急性T细胞白血病细胞系Jurkat(ATCC)以 $1 \times 10^5$ 细胞/ml至 $2 \times 10^6$ 细胞/ml的密度,维持在含10%FBS(HyClone)和盘尼西林/链霉素(Roche)的RPMI 1640(Gibco)培养基中。将皮肤原代成纤维细胞(由荷兰莱顿大学友情馈赠)一周两次,培养在含10%FBS(HyClone)和盘尼

西林/链霉素 (Roche) 的DMEM (Gibco) 培养基中。细胞传代不超过10次。将扩散的大细胞B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 细胞系OCI-Ly1和OCI-Ly7 (分别来自DSMZ和ATCC) 维持在含8%FBS (HyClone) 和盘尼西林/链霉素 (Roche) 的IMDM (Gibco) 培养基中。将培养物维持在 $0.5 \times 10^6$ 细胞/ml~ $2 \times 10^6$ 细胞/ml。最后,按照THP-1 细胞所述的条件,维持且培养多发性骨髓瘤 (MM) 细胞系U266和NCI-H929。

[0415] AML特异性克隆的生成

[0416] 将各患者的经转到的幼稚型和记忆型IgG B细胞以及IgM B细胞以每孔20或40个细胞的浓度进行接种(下文称为微量培养),并且在IL-21和CD40L的存在下进行扩增。然后,通过FACS,使用人-IgG-PE (Southern Biotech) 或人IgG H+L AF647 (Life Technologies) 作为第二抗体,在扩增的B细胞微量培养物的上清液中,筛选与白血病细胞系(THP-1、MonoMac6和在表4中所示的细胞系)结合的抗体、与肝脏细胞系结合的抗体和结肠细胞系结合的抗体,并且一些上清液还与从患者分离出的原代母细胞AML-M0、M1、M4和M5结合。使用几种自身生成的抗体作为阴性对照抗体,诸如抗CD30的抗体(表达在活化的B淋巴细胞和T淋巴细胞上)、抗CD33的抗体(表达在单核细胞、髓系祖细胞和髓系白血病细胞上)、D25(针对RSV;记载在WO 2008/147196中)、AT10-002、AT10-004(针对流感;记载在WO 2013/081463中)和F1(针对MRSA;记载在WO 2011/008092中)。此外,使用了一些市场上购买的抗体,诸如利妥昔单抗(Rituximab,抗CD20的抗体)、帕利珠单抗(Palivizumab,抗RSV的抗体)、帕尼单抗(Panitumumab,抗EGFR的抗体)和HLA-DR。选择出与AML细胞系结合、但不与肝脏细胞系和结肠细胞系结合的微量培养物,以1细胞/孔的浓度进行接种,并且在此测试它们的上清液对AML细胞系的特异性。选择出上清液特异性结合AML细胞系、但不结合肝脏细胞系或结肠细胞系或者健康的PBMC和骨髓的克隆,以进行测序。在FBS IgG低血清(Hyclone)的存在下,在正常培养条件下扩增克隆,并且按照下文对重组抗体的描述,从这些培养物的上清液中纯化抗体。

[0417] AML特异性抗体的克隆

[0418] 为了生产重组抗体,我们使用RNeasy®迷你试剂盒(Qiagen)分离出总RNA,生成cDNA,进行PCR,并且将重链可变区和轻链可变区克隆在pCR2.1 TA克隆载体(Invitrogen)中。为了排除转录酶或DNA聚合酶诱导的突变,我们进行了几次独立的克隆实验。为了产生重组mAb,我们将各抗体的重链可变区和轻链可变区,与人类IgG1或IgG3和 $\kappa$ 恒定区的框架一起克隆在pcDNA3.1 (Invitrogen)类载体中,并且瞬时转染293T细胞。我们根据克隆的Ig亚型,使用蛋白A或G从培养上清液中纯化出重组抗体。

[0419] AML特异性抗体的体外活性

[0420] 我们使用了几种途径,以在体外测量AML特异性抗体对AML细胞的作用。首先,将THP-1细胞( $2 \times 10^4$ )接种在平底96孔板(Costar)中。在第1天,以 $5 \mu\text{g/ml}$ ~ $10 \mu\text{g/ml}$ 的浓度添加AML或对照抗体。每天对每孔的细胞数目进行计数。通过膜联蛋白V (BD Pharmingen) 和7-氨基放线菌素D (7-AAD; Beckman Coulter) 对等分的细胞进行共染色,平行测量AML特异性抗体诱导THP-1细胞和原代白血病细胞发生的细胞死亡,其中双阴性细胞是存活的细胞。此外,我们使用了特定的裂解测定。使用钙黄绿色AM (Calcein AM) (Becton Dickinson) 标记靶细胞(THP-1),Calcein AM是当细胞死亡时从细胞质中释放出来的绿色荧光染料。简单来讲,将2百万THP-1细胞与2ml的 $2 \mu\text{M}$  Calcein AM一起在 $37^\circ\text{C}$  孵育30分钟。添加AML或对

照抗体保持4小时,之后使用荧光读板仪测量绿色荧光。特定裂解的比例计算为(实验值-低对照)/(高对照-低对照)×100,其中低对照指不受影响的细胞的Calcein AM的自发释放,高对照指当所有细胞被裂解时释放的Calcein AM的最大量。除了Calcein AM释放测定之外,我们还应用了乳酸脱氢酶(LDH)释放测定,来测量AML特异性抗体的杀伤活性。被破坏的细胞从细胞质释放LDH。在诊断时从AML-M0患者中分离出的白血病母细胞,与每10,000个母细胞10μg/ml的最大浓度的AT13-024孵育。按照制造商的方案,在添加了反应混合物和终止溶液(Roche Diagnostics/Applied Science)之后,在ELISA分析仪上测量LDH释放。百分比细胞毒性计算为(实验值-低对照)/(高对照-低对照)×100,其中低对照指不受影响的细胞的LDH的自发释放,高对照指当所有细胞被裂解时LDH的最大量。如之前所述(Schmiedel et al,2013),为了量化被AML特异性抗体诱导的靶细胞的死亡,我们使用了基于FACS的白血病细胞裂解测定。简单来讲,将FACS校准珠(Accudrop Fluorescent Beads,BD Biosciences)以50/50的比例添加到细胞中,之后,使用FACS获取珠子的标准量。因为由校准珠确定等测定体积,因此可如下计算死亡或消失的细胞的量:100-((在各处理中的Dapi阴性细胞/对照中的Dapi阴性细胞)×100)。

[0421] 最后,为了区分我们的抗体所诱导的细胞死亡的凋亡和非凋亡通路之间的差别,我们使用DiOC6和碘化丙啶(PI)对靶细胞进行共染色。当以低浓度使用时,DiOC6(3,3-二己基含氧碳菁碘代物)是对活细胞的线粒体有选择性的细胞渗透性绿色荧光亲脂性染料。在细胞膜变得可渗透(PI阳性)之前,凋亡细胞将丢失它们的线粒体膜电位(DiOC6染色的丢失);在丢失它们的线粒体膜电位(并且变成DiOC6阴性)之前,坏死细胞变成PI阳性。用于染色的方法改变自Hugh J.M et al.,2004。简单来讲,THP-1细胞在37°C经40nM DiOC6(Invitrogen)染色20分钟。添加PI,然后通过流式细胞术分析样品。

[0422] 流式细胞术

[0423] 染色的细胞在FACS Aria (BD),FACSCanto (BD),FACS LSRFortessaX-20 (BD)和Guava (Millipore)流式细胞仪上进行分析,并且使用FlowJo软件(Tree Star)对流式细胞分析数据进行处理。

[0424] 相衬成像

[0425] 将THP-1细胞添加到两腔室的盖玻璃系统(Cover glass system,LabTek)中。使用相衬成像显微镜(自己制造的),在每一腔室中选择出四个感兴趣的视野。将软件设置为每隔一分钟,采集一次各感兴趣的视野的图片。在运行之前,将结合THP-1的无细胞毒性的抗体AT13-023和结合THP-1的细胞毒性的抗体AT13-037以10ug/ml的浓度,添加到它们各自的孔中。

[0426] 靶标验证:免疫沉淀法和流式细胞术

[0427] 裂解THP-1细胞,并且使用无关抗体(自身生成的RSV抗体D25)和珠子进行预清洗,以去除非特异性结合蛋白。然后,预清洗的裂解液与珠子标记的AML特异性抗体,或与作为阴性对照的流感特异性抗体AT10-002孵育(4°C,3小时)。对抗体孵育的裂解液冲洗五次,从THP-1裂解液中洗脱出结合蛋白,然后跑SDS-PAGE胶。使用丽春红(Ponceau S),对蛋白进行印迹和染色,以显现出总蛋白。使用BSA对印迹进行封闭,并且与小鼠抗snRNP200的抗体(Millipore,克隆3B6.1)或兔抗HMGB1的抗体(Abcam)孵育,以进行Western印迹分析。在使用甲醇(Sigma)和含triton X-100(Sigma)、EDTA(Gibco)和BSA(Roche)的透化缓冲液对

THP-1细胞进行固定和透化,然后与兔抗人snRNP200的抗体 (Sigma)在4℃孵育过夜之后,进行snRNP200的细胞内染色。

[0428] 靶标构造:snRNP200 ELISA

[0429] 使用含snRNP200的全长开放阅读框和N末端FLAG标签的表达载体,转染HEK 293T细胞。在转染后2天收获细胞,并且在含蛋白酶抑制剂的裂解缓冲液中进行裂解。使该裂解液清澈,并且测量蛋白浓度。然后,将AML特异性抗体AT12-019、AT12-023、AT13-031和AT13-037或市场上购买的snRNP200特异性抗体 (Bethyl labs)包被在ELISA板上。以3 μg/ml的浓度添加裂解液,以进行捕获。在彻底冲洗之后,使用小鼠抗flag HRP的单克隆抗体 (Sigma-Aldrich,克隆M2),检测被捕获的snRNP200-flag。

[0430] 结果

[0431] AML特异性抗体的生成

[0432] 在我们的设计中,我们使用了目前在我们实验室开发的独特技术 (WO 2007/067046;通过引用并入本文中),该技术允许选择出天然出现的白血病特异性B细胞和由这些细胞产生的抗体。我们利用这一技术,从两位AML患者中生成白血病特异性B细胞系,其中这两位AML患者在具有肝脏和皮肤严重GvHD的同时发展出强有力的GvL应答。使用我们的B细胞永生技术,可以鉴定白血病患者的B细胞应答,并且创建白血病特异性B细胞系,允许对这些细胞系产生的抗体进行功能研究,并且与本领域已知的其它方法相比,允许生成更大量的具有诊断和治疗潜力的抗体。

[0433] 首先,我们应用了我们在WO 2007/067046中所述的技术,以进行一组预实验,其中我们分离并且永生化了来自仔细选定的患者 (供体59)的B淋巴细胞,该患者在肝脏和皮肤的广泛GvHD之后发展出了强有力的GvL应答。该患者在36岁时,被诊断患有AML。她在首次两个疗程的诱导化疗之后获得了完全缓解,之后作为巩固治疗,她接受了清髓性HLA匹配的同胞供体SCT。在逐渐减少免疫抑制疗法之后不久,SCT后仅5个月,她的AML复发了。通过一轮高剂量阿糖胞苷,她再次获得了完全缓解,之后,她在预定的供体淋巴细胞输入之前,自发发展出肝脏III阶段GvHD和皮肤II阶段GvHD。使用高剂量皮质类固醇疗法对她进行了成功治疗,但在疗法逐渐降低的过程中,肝脏GvHD复发了两次。最终,在当前实验开始之前约6个月时 (AML复发之后1.5年),皮质类固醇疗法成功逐步停止,并且现在,她已经摆脱了白血病,维持完全缓解三年以上的时间 (图2)。

[0434] 我们使用我们的技术,从这位患者生成了B细胞克隆,以使B细胞永生。简单来讲,通过ficoll离心,从外周血中分离出PBMC,并且通过FACS分选出B淋巴细胞。然后,在IL21和CD40L的存在下培养分离的B淋巴细胞,并且使用BCL6和BCL-xL进行转导,其中转导效率约为70%。使用该技术,生成了同时表达B细胞受体和分泌单克隆抗体的独特的B细胞克隆。将永生化的CD27-幼稚型和CD27+记忆型IgG+B细胞以每孔20个或40个细胞的浓度进行接种,并且在IL21和CD40L的存在下进行扩增。然后,通过FACS,使用人IgG-PE作为第二检测抗体,筛选扩增的B细胞迷你培养物的上清液中的与白血病细胞系、肝脏细胞系和结肠细胞系结合的抗体。

[0435] 因为按照法美英 (FAB) 分类 (Bennett et al.,1976),已将该患者诊断为AML-M5,因此我们选择了在形态和表型上与这些筛选测定 (Tsuchiya et al.,1988)的AML-M5大致类似的THP-1细胞系。此外,因为患者患有肝脏的广泛GvHD,我们使用肝脏细胞系HepG2筛

选了结合肝脏的B细胞克隆。作为阴性对照,并且为了选择出交叉结合的B细胞克隆,我们使用了结肠细胞系HT-29和LSTR。然后,分选对这些细胞系中任一种有最高结合力的迷你培养物,并且将一个细胞沉淀在96孔格式中,进行扩增,并且再次筛选这些扩增的克隆的上清液对白血病细胞系的结合力(图3)。

[0436] AML特异性抗体的性质

[0437] 使用这种途径,我们从这一位患者中生成了8株B细胞系,这些B细胞系产生与THP-1(图3)结合,但不与肝脏细胞系或结肠细胞系、成纤维细胞、内皮细胞(人脐静脉内皮细胞或HUVEC)、健康的PBMC或骨髓(表2和图4)结合的抗体。这些抗体是抗体AT12-019、AT12-023、AT12-025、AT13-022、AT13-023、AT13-024、AT13-031和AT12-020。表1和图1中描述了这些抗体的重链可变区和轻链可变区。

[0438] 有趣的是,抗体具有IgG1和IgG3同种型的性质,并且几个DNA序列示出了体细胞高频突变。抗体AT12-023、AT12-025、AT13-023和AT13-031属于VH4-34家族,其中VH4-34家族是因潜在的杀伤性质而闻名的VH序列家族(Bhat et al,1997)。如通过微嵌合分析所证实的,抗体是供体来源的。

[0439] 然后,我们确定了在AML亚型谱系内的结合广度,并且测试了所生成的与其它AML FAB类别结合的AML特异性B细胞克隆。所选定的白血病特异性克隆也结合AML-M5细胞系MonoMac6(表3)(参见AML细胞系的综述(Drexler and Minowada,1998))。

[0440] 我们的AML特异性抗体也结合刚被诊断的患者的新鲜分离的AML母细胞(表3和图5)。

[0441] 进一步地,一些抗体也结合其它造血恶性细胞系,诸如扩散大细胞B细胞淋巴瘤细胞系OCI-Ly1和OCI-Ly7,和多发性骨髓瘤细胞系U266和NCI-H929,和/或血液肿瘤细胞(表4和图6)。

[0442] AML特异性抗体的体外活性

[0443] 在测试结合AML抗体的特异性的同时,我们进行了引人注目的观察。八种抗体中的三种抗体自发诱导它们所结合的白血病细胞的死亡。THP-1细胞被AT12-023和AT12-025杀死,且从诊断患AML的患者中分离的原代AML母细胞被AT12-025和AT12-024杀死(表5和图7~10)。

[0444] 图7示出了THP-1被AT12-023快速杀死。快要死亡的母细胞表达7-AAD和膜联蛋白V。引人注明的是,尽管THP-1与AT12-025的共培养最初不影响培养物中总的细胞数目(图7),但是该抗体似乎也诱导THP-1细胞的死亡,虽然与AT12-023相比有小的延迟(图8)。观察到一些抗体示出对白血病细胞的直接杀伤活性是非常令人兴奋的,并且据我们所知,之前还没有被报道过。

[0445] 通过从第二位患者生成AML特异性B细胞来证实我们的发现

[0446] 我们发现在从第一位患者筛选出的B细胞中的约0.05%~0.1%是AML特异性的。为了证实我们的发现,我们选择了患复发AML的第二位患者,该患者在同种异体SCT之后获得了持久的缓解(供体58;图11)。另外,该患者发展出皮肤和肝脏的GvHD,为此她接受了口服类固醇的治疗。如上所述,在逐步停止类固醇之后,约SCT之后一年,分离出PBMC,使B细胞永生,并且筛选出与AML细胞结合的B细胞系。从该患者生成了与AML细胞系THP-1和MonoMac6(图12)结合,但不与肝脏或肠细胞系、成纤维细胞或健康的PBMC(表6)结合的五

株B细胞克隆。这些克隆产生抗体AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036 和AT13-037。有趣的是,所有这些抗体都具有IgG3同种型的性质。表1和图1中也示出了 这些抗体的重链可变区和轻链可变区的序列。这些数据证实了我们计划的可行性;尽管我们 所针对的B细胞的频率较低,但我们能分离这些B细胞,并且能够生成产生强大抗体的、对AML特异性的B细胞系。

#### [0447] 讨论

[0448] 这最初的日子是非常令人兴奋的,因为据我们所知,我们是第一个从发展出对AML的 强大且持久的GvL应答的患者中,生成几种人类非嵌合的白血病特异性B淋巴细胞克隆。观察到这些抗体中的一些抗体在体外自发示出对白血病母细胞的杀伤活性,是非常令人兴奋的并且是非常有前景的。此外,观察到一些抗体具有种系序列并且属于IgG3亚类(一种可在没有辅助性T细胞的情况下被诱导的抗体类型)的性质,保证了进一步的关注,因为这些 发现证明以独立于T细胞的方式生成的“天然”抗体影响SCT患者中的GvL应答。重要的是,这些数据为我们使用这一技术能够选择出白血病特异性B细胞克隆的观点提供了证据。

#### [0449] 实施例2

##### [0450] 来自第三位患者的AML特异性抗体

[0451] 为了进一步证实我们的途径并且示出该抗AML应答不仅是女性患者所有,我们同样选 择了一位男性患者。该患者(图13) 供体101在49岁时被诊断患中等风险的AML(无细胞发生或分子异常;FAB类别AML-M5)。他接受了两个疗程的化疗(阿糖胞苷、伊达比星(idarubicine)、安吡啶(amsacrine))和一个疗程的巩固化疗(白消安、环磷酰胺),然后进行自体HSCT,因为没有可用的HLA匹配的同胞干细胞供体。在首次诊断之后14个月,他 的病复发了。他在一轮高剂量阿糖胞苷之后获得了完全缓解,之后,他接受了匹配的非亲缘 供体的减低强度的同种异体HSCT(RIST-MUD)。六周后,他发展出适当对应于皮质类固醇 治疗的皮肤、肝脏和肠的急性GvHD(1期;II级)。在SCT后38个月,从该患者获得的静 脉切开术产物中分离出B细胞。

[0452] 使用与实施例1中所述的相同的方法,从该患者生成了与AML细胞系THP-1和/或Molm13(图14和表7)结合,但不与(胎儿)肝脏或肠细胞系、成纤维细胞或健康的PBMC(表8)结合的四株B细胞克隆。这些克隆产生抗体AT14-013(IgG1)、AT14-014(IgG3)、AT14-015(IgG3)和AT14-016(IgG3)。有趣的是,这些抗体大部分也具有IgG3同种型的 性质。这些抗体的重链可变区和轻链可变区的序列示出大量的体细胞高频突变,并且描述在 表1B和图1中。克隆AT14-013示出了与肝癌细胞系Huh7有很小的反应性,但与肝癌细胞 系HepG2或健康的胎儿肝脏细胞没有反应性。另外观察到与成纤维细胞有较小的反应性,但是与原代白血病母细胞的结合相比,该抗体与这些组织的特定细胞的结合是可以忽略的(图14)。

[0453] 还测试了供体101的四种抗体是否能够结合原代AML母细胞(材料和方法:参见实 施 例1)。图15和表7示出了抗体AT14-013似乎结合至少三种FAB类别(AML-M0、AML-M4 和AML-M5)的原代母细胞。抗体AT14-015和AT14-016能够结合M4类别的原代AML母 细胞。

##### [0454] 实施例3

[0455] 供体59、供体58和供体101的AML特异性抗体的体外活性

[0456] 在实施例1中,确定了供体59的抗体在AML亚型谱系内结合广度(表3)。使用相同的方法,也确定了供体58的抗体在AML亚型谱系内结合广度。结果示于表9A中:供体58 的五

种抗体(AT13-033、AT13-034、AT13-035、AT13-036和AT13-037)都结合AML-M5 细胞系THP-1,以及AML-M5细胞系MonoMac6。这些AML特异性抗体不显著结合刚诊断 的患者的FAB类别M0、M1或M4的新鲜分离的AML母细胞。AT13-034仅微弱结合M0 母细胞。这表明这些抗体具有对(至少)AML M5母细胞的特异性。

[0457] 在实施例1中,还确定了供体59的抗体AT12-023和AT12-025杀死THP-1细胞(表5和图7~图9)。随后,使用与实施例1中相同的材料和方法,我们测试了供体59的其它抗体,并且测试了供体58的抗体是否也能杀死THP-1细胞。如表9B-10中所示,除了AT12-023 和AT12-025,抗体AT13-031(供体59),以及抗体AT13-033、AT13-035、AT13-036和AT13-037(供体58)显示也能杀死THP-1细胞。

[0458] 还测试了诱导原代AML母细胞死亡的能力(材料和方法:参见实施例1)。与从供体59 获得的一些抗体类似,来源于供体58的一些抗体也能诱导原代AML细胞发生细胞死亡。这 示出在图16中,其中示出了两种形式的抗体AT13-037(纯化的B细胞上清液(sAT13-037)和重组产生的抗体(rAT13-037);两者均为IgG3构造)。白血病细胞来源于刚诊断的AML 患者的骨髓,为FAB类别AML-M5。

#### [0459] 实施例4

[0460] AML抗体的体外活性是快速的,并且涉及非凋亡的细胞死亡通路

[0461] 为了研究上述几种抗体通过哪条通路来诱导它们的靶细胞的死亡,我们使用实时显微镜 术对靶细胞的死亡进行了可视化(图17a)。我们观察到,在与抗体AT13-037孵育几分钟之 后,细胞开始膨胀,然后死亡。这暗示,根据本发明的抗体活化不同于经典凋亡通路的其它 通路,因为凋亡细胞发生收缩而不是膨胀。为了对此进行研究,我们使用细胞死亡标记物 DiOC6和碘化丙啶(PI)进行了双重染色。参与凋亡的细胞在细胞通透性增加之前(通过碘 化丙啶(PI)的染色进行可视化),首先解除线粒体的电荷(这可通过DiOC6结合的丢失进 行可视化),而经历坏死的细胞解除它们膜的完整性(PI阳性),但不立即解除线粒体膜的电 位。因为已知双氯芬酸诱导THP-1细胞的凋亡,我们使用了双氯芬酸作为阳性对照。经双氯 芬酸处理的凋亡THP-1细胞变成DiOC6阴性的(丢失线粒体膜电位),但维持膜的完整性。当与AML特异性细胞毒性抗体AT12-023孵育时,维持了线粒体膜电位(DiOC6阳 性),而 增加了THP-1细胞的膜渗透性(PI阳性)。因此,经AML抗体处理的THP-1细胞变成PI 阳性,同时维持了线粒体膜电位(图17b,右图),这表明激活了非凋亡的死亡通路。实际上, 通过使细胞与泛caspase抑制剂Z-VAD-fmk或QVD-OPh孵育(图17c),不能阻止由细胞毒 性AML特异性抗体处理诱导的THP-1细胞死亡。

[0462] 通过干扰靶细胞膜介导的细胞死亡

[0463] 非凋亡的死亡通路包括坏死性凋亡和胀亡。与凋亡类似,坏死性凋亡是主动的细 胞死亡 通路,该主动的细胞死亡通路依赖于对确定的分子通路的活化,包括对受体相互作用蛋白激 酶3(RIPK3)的活化。为了研究AML抗体诱导的细胞死亡是否依赖于对细胞内分子 通路的 活化,我们测试了抗体诱导的细胞毒性是否依赖于温度。我们发现了在这些实验条 件下,与 它们在37°C下的活性相比,至少抗体AT13-033、AT13-035、AT13-036、AT13-037、 AT12-023 和AT12-025的细胞毒活性在4°C下是同样强有力的(图18),这暗示至少这些抗体 通过被 动过程诱导细胞死亡。值得注意的是,与4°C相比,抗体AT13-031的细胞毒活性在37 °C显 著更强有力。但是,因为抗体AT13-031确实在凋亡抑制剂(诸如泛caspase抑制剂Q-

VD-Oph 或Z-VAD-fmk)的存在下诱导AML细胞的死亡,因此很清楚,抗体AT13-031也能独立于凋亡地减小AML细胞的增殖。

[0464] 胀亡是特征为发生细胞膨胀的细胞死亡模式,通过选择性膜损伤使得膜通透性增加,并且最终导致细胞死亡。已经对诱导胀亡的抗体进行了描述,该抗体通过膜的去稳定作用在膜中形成大的孔隙,从而介导细胞死亡(Hernandez et al,2011)。细胞松弛素D是可稳定细胞骨架的激动蛋白聚合抑制剂。使用细胞松弛素D处理靶细胞系THP-1不阻止抗体与这些细胞结合(图19a),但是阻止靶细胞的死亡(图19b)。因此,膜稳定保护靶细胞免于受到我们的抗体的细胞毒活性的伤害。

#### [0465] 实施例5

[0466] 我们的抗体所识别的靶标之一是snRNP200

[0467] 然后,我们开始确定几种AML特异性抗体所识别的靶标。为此,我们使用了THP-1细胞的细胞膜裂解液与AT12-023和AT13-031进行免疫沉淀。我们发现在250kD处有一清晰的蛋白条带,将该蛋白条带送去进行质谱分析,显示snRNP200为靶抗原,其可由Western 印记分析所证实(图20a)。我们开发了一种ELISA,以验证snRNP200是一些AML抗体的靶标。使用该ELISA,我们发现除了AT12-023和AT13-031之外,AT13-037也特异性识别 snRNP200(图20b)。其它AML特异性抗体,如AT12-019,不将snRNP200识别为靶抗原。

[0468] snRNP200是所有真核细胞中的剪接体的一部分,因此预期位于细胞核中。为了证实AML细胞在其细胞表面上表达该蛋白,我们使用市场上购买的抗snRNP200的抗体对THP-1细胞的细胞膜进行了染色。图21示出抗snRNP200抗体实际上结合AML细胞的膜,但不结合Jurkat细胞系。正如预期的,因为snRNP200是核蛋白,因此它在细胞内结合Jurkat和THP-1细胞系(图21)。

[0469] 所有真核细胞都具有在细胞核中的snRNP200(也称为U5-snRNP)蛋白,作为剪接体的一部分(Kattah,2010)。剪接体有很多蛋白组成。已经描述了这些蛋白中的至少一种,U1-snRNP,表达在患导致自体免疫应答的全身性红斑狼疮(SLE)和混合性结缔组织病(MCTD)的患者的凋亡细胞上(Kattah,2010)。

[0470] 我们提出异常免疫应答(移植物对白血病应答)触发AML细胞的snRNP200表达,其中的异常免疫应答(移植物对白血病应答)使患者保持持久缓解。因此,该蛋白现在用作新的AML靶标。此外,因为抗体AT12-023和AT13-031特异性识别snRNP200,并且也识别B-NHL细胞,因此snRNP200现在也可用作B-NHL的靶标。

[0471]

表 1A. 根据本发明发明的优选的抗 AML 的抗体 (根据 Kabat *et al.* 1991 的 CDR 编号)

SEQ ID NO.	抗体	标识名称	序列
1	AT12-023	重链 CDR1	GYYSWS
2	AT12-025	重链 CDR1	GYYSWS
3	AT13-024	重链 CDR1	SYGMH
4	AT12-019	重链 CDR1	SYAMS
5	AT13-022	重链 CDR1	SYGMH
6	AT13-023	重链 CDR1	GYFWT
7	AT13-031	重链 CDR1	GYYSWS
8	AT12-020	重链 CDR1	TYSMN
9	AT13-033	重链 CDR1	NYGMH
10	AT13-034	重链 CDR1	SHAIH
11	AT13-035	重链 CDR1	SYGMH
12	AT13-036	重链 CDR1	SYSMN
13	AT13-037	重链 CDR1	TYGMH
14	AT12-023	重链 CDR2	EINHSNSTNYNPSLKS
15	AT12-025	重链 CDR2	EINHSNSTNYNPSLKS
16	AT13-024	重链 CDR2	FIRYDGSNKYFADSVRG
17	AT12-019	重链 CDR2	TIRASGGSTSYADSVKG
18	AT13-022	重链 CDR2	ISYDGSNKYADSVKG
19	AT13-023	重链 CDR2	ETVHSGGTNYNPSLKS
20	AT13-031	重链 CDR2	EINHSNSTNYNPSLKS
21	AT12-020	重链 CDR2	SISSSGYIYYADSVKG
22	AT13-033	重链 CDR2	VISHDGSKTYGHSVKG
23	AT13-034	重链 CDR2	LIWYDGSNNYYADSVKG
24	AT13-035	重链 CDR2	VISYDGSNKYADSVKG
25	AT13-036	重链 CDR2	SISSSTYIYYADSVKG

[0472]

26	AT13-037	重链 CDR2	VIWYDGSNTYYADSVKGG
27	AT12-023	重链 CDR3	GRSTSPLDYYYYYMDV
28	AT12-025	重链 CDR3	GSMARPKPFDY
29	AT13-024	重链 CDR3	DPQERIYSDTSGYLDY
30	AT12-019	重链 CDR3	SPAMIRGVRGGDYFDY
31	AT13-022	重链 CDR3	DGKGIVVIYIYYGMDV
32	AT13-023	重链 CDR3	GLNSPFDY
33	AT13-031	重链 CDR3	GPRGMYSSSSGDY
34	AT12-020	重链 CDR3	DGTFSYIYYMDV
35	AT13-033	重链 CDR3	AGLNYYGNLLSNFYIYGMVDV
36	AT13-034	重链 CDR3	ARDGCTGGSCCYFDN
37	AT13-035	重链 CDR3	AKDSYIYGSRRRWGYIYFDY
38	AT13-036	重链 CDR3	ARRREVGRDGYSLYPRGYHYGMVDV
39	AT13-037	重链 CDR3	ARGRGYSAQGNRNRAYIYFDY
40	AT12-023	轻链 CDR1	QGDFLRSYYAS
41	AT12-025	轻链 CDR1	RASQISRYLN
42	AT13-024	轻链 CDR1	RASQSISSWLA
43	AT12-019	轻链 CDR1	RASQAFSSYLV
44	AT13-022	轻链 CDR1	SGDKLGDKYAC
45	AT13-023	轻链 CDR1	RASQGIRNVLG
46	AT13-031	轻链 CDR1	RASQGIRNDLG
47	AT12-020	轻链 CDR1	RASQDISSSLA
48	AT13-033	轻链 CDR1	TGTSSDIGGYNYS
49	AT13-034	轻链 CDR1	RASQISNNLG
50	AT13-035	轻链 CDR1	QGDSLRSYYAS
51	AT13-036	轻链 CDR1	TGTSSDVGGYNYS
52	AT13-037	轻链 CDR1	RASQSVSSNLA
53	AT12-023	轻链 CDR2	GKNKRPS
54	AT12-025	轻链 CDR2	AASSLQS

[0473]

55	AT13-024	轻链 CDR2	KASSLES
56	AT12-019	轻链 CDR2	ATSLQG
57	AT13-022	轻链 CDR2	QDSKRPS
58	AT13-023	轻链 CDR2	AASSLQS
59	AT13-031	轻链 CDR2	AAVSLQS
60	AT12-020	轻链 CDR2	AASTLQS
61	AT13-033	轻链 CDR2	EVTKRPS
62	AT13-034	轻链 CDR2	GASTRAT
63	AT13-035	轻链 CDR2	GKNNRPS
64	AT13-036	轻链 CDR2	DVNDRPS
65	AT13-037	轻链 CDR2	GAFTRVT
66	AT12-023	轻链 CDR3	NSRDRSGNHLV
67	AT12-025	轻链 CDR3	QQSYSTPRT
68	AT13-024	轻链 CDR3	QQYNTYPYT
69	AT12-019	轻链 CDR3	QQYYSYPPT
70	AT13-022	轻链 CDR3	QAWDSSTVVF
71	AT13-023	轻链 CDR3	LQHNSHPRT
72	AT13-031	轻链 CDR3	LQHNSYPRT
73	AT12-020	轻链 CDR3	QQYYSYPPT
74	AT13-033	轻链 CDR3	SSYAGSNDLL
75	AT13-034	轻链 CDR3	QQYNNWPRLT
76	AT13-035	轻链 CDR3	NSRDSSGNHVV
77	AT13-036	轻链 CDR3	SSYTRSNTVI
78	AT13-037	轻链 CDR3	QQYNDRPPYT
79	AT12-023	重链	QVQLQQWGAGLLKPSSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSSTNYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGRSTSPLDYYYYMDVWAKGTTVTVSS
80	AT12-025	重链	QVQLQQWGAGLLKPSSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSSTNYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGSMARPKPFDDYWGQGLTVTVSS
81	AT13-024	重链	QVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYFAD SVRGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLR AEDTAVYYCAKDPQRIYSDTSGLDYWGQGLTVTVS

[0474]

82	AT12-019	重链	S EVHLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTRASGGSTSYADS VKGRFTISRDNQSRLYLQMNSLTAEDTAVYYCAKSPAMIRGVRGGDYFDYWGQGLTVTVSS
83	AT13-022	重链	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYIYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDKGKIVVIYYGMDVWVGQGTITVTVS S
84	AT13-023	重链	QVQLQQWGAAGLLKPKSETLSLTCAVYGGSFSGYFWTWRQPPGKGLEWIGETVHSHGGTNYNP KSRVTISVDTSKNQFSLRLNSVTAADTAVYYCVRGLNSPFDYWGQGLTVTVSS
85	AT13-031	重链	QVQLQQWGAAGLLKPKSETLSLTCAVYGGSFSGYYSWIRQPPGKGLEWIGEINHSSTNYNP KSRVTISVDTSKQFSLKLSVTAADTAVYYCARGPRGMYSSSSGDIYWGQGLTVTVSS
86	AT12-020	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSGGYIYIYADS VKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTFSYYYMDVWVGKGTITVTVSS
87	AT13-033	重链	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGLSFRNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSKTYYG HSVKGRTISRDKSKTMLFLQMNSLRPEDTAVYYCAKAGLNYYGNLLSNFYFYGMVWVGQGT TTVTVSS
88	AT13-034	重链	QVHVESGGGVVQPGLTSLRLSCAASEFTSSHAIHWVRQAPGKGLEWVALIWDGSNNYYAD SVKGRFTISRDNSSKNTVHLQMNSLRVEDTAVYYCARDGCTGGSCCYFDNWWGQGLTVTVSS
89	AT13-035	重链	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYIYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSYIYGSRRRWGYFDYWGQGLTV VSS
90	AT13-036	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSTIYIYADSV KGRFTISRDNARNLSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRREVGRDGYSLYPRGYHYGMDVWVGQGT TVTVSS
91	AT13-037	重链	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSNTIY DSVKGRFTISRDNKNTLYLQIKSLRAEDTAVYYCARGRYSAQGNRRRAYYFDYWGQGLTV TVSS
92	AT12-023	轻链	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDFLRSYASWYQOKPGQAPVLVIFGKNKRPSGIPDRFSGSS SGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDRSGNHLVFGGGTKLTVL
93	AT12-025	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQISIRYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFPGTKVDIK
94	AT13-024	轻链	DIQMTQSPSTLSASVGDRTVITCRASQISSWLAWYQOKPGKAPKLLIYKASSLESVPSRFSGT GSGTEFTLTISSLQPDFATYYCQQYNTYPTFGQGTLEIK
95	AT12-019	轻链	AIRLTQSPSSVASTGDRVTITCRASQAFSSYLWYQOKPGKAPNLLIYATSTLQGGVPSRFSGS GSGTDFLTITISNLQSEDFATYYCQQYYSYPTFGQGTLEIK

[0475]

96	AT13-022	轻链	SYELTQPPSVVSPGQTSITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSPGIPERFSGSN SGNTATLITSGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFVGGGKLTIVL
97	AT13-023	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQIRNVLGWYQQKPGKAPKCLIIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNHPRTFGQGTKVEIK
98	AT13-031	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQIRNVLGWYQQKPGKAPKRLIYAASVLSQSGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNHPRTFGQGTKLEIK
99	AT12-020	轻链	AIRMTQSPSSFSASTGDRVITICRASQDSSSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASVLSQSGVPSRFSGS GSGTDFLTITISLQSEDFATYYCQQYYSYPTFGQTRLEIK
100	AT13-033	轻链	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGGYNVSWYQHHPGKAPKLMIIYEVTKRPSGVPDFRF SGSKSGNTASLTVSGLQAEDEAHYCYSSYAGSNDLLFGGKLTIVL
101	AT13-034	轻链	EVVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQISNLSLWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPGRFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNNWPRLTFGGKVEIK
102	AT13-035	轻链	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDLSRSYASWYQQKPGQAPVLIYVYGGKNNRPSGIPDRFSGSS SGNTASLITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGKLTIVL
103	AT13-036	轻链	QSALTQPASVSGSPRQISITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQLPGKAPKLMYDNDNDRPSGV SIRFS GSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYTRSNVIFGGGKLTIVL
104	AT13-037	轻链	EIVMTQSPATLSVSPGERVILSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQPPRLLIYGAFTRVTVGVPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNDRPPYTFGGQGTKLEIK
105	AT12-023	重链 CDR1	ggg tac tac tgg agc
106	AT12-025	重链 CDR1	ggg tat tac tgg agc
107	AT13-024	重链 CDR1	agc tat ggc atg cac
108	AT12-019	重链 CDR1	agc tat gcc atg agt
109	AT13-022	重链 CDR1	agc tat ggc atg cac
110	AT13-023	重链 CDR1	ggg tac ttc tgg acc
111	AT13-031	重链 CDR1	ggg tac tac tgg agc
112	AT12-020	重链 CDR1	acc tat agc atg aac
113	AT13-033	重链 CDR1	aat tat ggc atg cac
114	AT13-034	重链 CDR1	tcc cat gcc ata cac
115	AT13-035	重链 CDR1	agc tat ggc atg cac
116	AT13-036	重链 CDR1	agt tat agc atg aac
117	AT13-037	重链 CDR1	acc tat ggc atg cac

[0476]

118	AT12-023	重链 CDR2	gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag agt
119	AT12-025	重链 CDR2	gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag agt
120	AT13-024	重链 CDR2	ttt ata cgg tat gat gga agt aat aaa tac ttt gca gac tcc gfg agg ggc
121	AT12-019	重链 CDR2	act att agg gct agt ggt agc aca agc tac gca gac tcc gfg aag ggc
122	AT13-022	重链 CDR2	ata tea tat gat gga agt aat aaa tac tat gca gac tcc gfg aag ggc
123	AT13-023	重链 CDR2	gaa acc gtt cat agt gga ggc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag agt
124	AT13-031	重链 CDR2	gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag agt
125	AT12-020	重链 CDR2	tcc att agt agt agt ggt tac ata tac tac gca gac tca gfg aag ggc
126	AT13-033	重链 CDR2	gic att tgg cat gat gga agt aag aca tac tat gga cac tcc gfg aag ggc
127	AT13-034	重链 CDR2	ctt ata tgg tat gat gga agt aat aat tat tat gca gac tcc gfg aag ggc
128	AT13-035	重链 CDR2	gtt ata tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca gac tcc gfg aag ggc
129	AT13-036	重链 CDR2	tcc att agt agt agt act tac ata tac tac gca gac tca gfg aag ggc
130	AT13-037	重链 CDR2	gtt ata tgg tat gat gga agt aat aca tac tat gca gac tcc gfg aag ggc
131	AT12-023	重链 CDR3	ggc cgt agt acc agc cgc ctc gac tac tac tac tac atg gac gic
132	AT12-025	重链 CDR3	ggc tca atg gca aga ccc aag cca ttt gac tac
133	AT13-024	重链 CDR3	ggc aaa gat ccc caa gag cgt att tat tac tct gat act agt ggt tac ctt gac tac
134	AT12-019	重链 CDR3	tct cct gct atg att cgg gga gtt agg ggg ggt gac tac ttt gac tac
135	AT13-022	重链 CDR3	gat ggg aag ggg att gta gtt att tac tac tac tac ggt atg gac gic
136	AT13-023	重链 CDR3	ggc ctt aac agc ccc ttt gac tac
137	AT13-031	重链 CDR3	ccc cgg ggc atg tat agc agc tgg tcc ggg gac tac
138	AT12-020	重链 CDR3	gat ggg act ttc tcc tac tac tac atg gac gic
139	AT13-033	重链 CDR3	ggc ggg tgg aac tac tat gga aac cta tta tca aac tac ttc tac tac gga atg gac gic
140	AT13-034	重链 CDR3	ggc aga gat ggt tgt act ggt ggt agc tgc tgc tat ttt gac aac
141	AT13-035	重链 CDR3	ggc aaa gac tgc tat tac tat ggt tgc ggg aga cga tgg ggc tac tac ttt gac tac
142	AT13-036	重链 CDR3	ggc aga agg agg gag gic ggt aga gat ggc tac agt tfg tac ccc cgg ggg tac cac tac ggt atg gac gic
143	AT13-037	重链 CDR3	ggc aga ggc cgt gga tat agt gcc caa ggg aat cgg aat agg gct tac tac ttt gac tac
144	AT12-023	轻链 CDR1	caa gga gac ttc ctc aga agc tat tat gca agc
145	AT12-025	轻链 CDR1	cgg gca agt cag agc att agc agg tat tta aat
146	AT13-024	轻链 CDR1	cgg gcc agt cag agt att agt agc tgg tfg gcc

[0477]

147	AT12-019	轻链 CDR1	cgg gcg agt cag gct ttt agc agt tat tta gtc
148	AT13-022	轻链 CDR1	tct gga gat aaa tfg ggg gat aaa tat gct tgc
149	AT13-023	轻链 CDR1	cgg gca agt cag ggc att aga aat gtt tta ggc
150	AT13-031	轻链 CDR1	cgg gca agt cag ggc att aga aat gat tta ggc
151	AT12-020	轻链 CDR1	cgg gcg agt cag gat att agc agt tct tta gcc
152	AT13-033	轻链 CDR1	act ggg acc agc agt gac att ggt ggt tat aac tat gtc tcc
153	AT13-034	轻链 CDR1	agg gcc agt cag agc att agc aac aac tta ggc
154	AT13-035	轻链 CDR1	caa gga gac agc ctc aga agc tat tat gca agc
155	AT13-036	轻链 CDR1	act gga acc agc agt gac gtt ggt tat aac tat gtc tcc
156	AT13-037	轻链 CDR1	agg gcc agt cag agt gtt agc agc aac tta gcc
157	AT12-023	轻链 CDR2	ggg aaa aac aag cgg ccc tca
158	AT12-025	轻链 CDR2	gct gca tcc agt tfg caa agt
159	AT13-024	轻链 CDR2	aag gcg tct agt tta gaa agt
160	AT12-019	轻链 CDR2	gct aca tcc act tfg caa ggt
161	AT13-022	轻链 CDR2	caa gat agc aag cgg ccc tca
162	AT13-023	轻链 CDR2	gct gca tcc agt tfg caa agt
163	AT13-031	轻链 CDR2	gct gca gtc agt tfg caa agt
164	AT12-020	轻链 CDR2	gct gca tcc act tfg caa agt
165	AT13-033	轻链 CDR2	gag gtc act aag cgg ccc tca
166	AT13-034	轻链 CDR2	ggg gca tcc acc agg gcc act
167	AT13-035	轻链 CDR2	ggg aaa aac aac cgg ccc tca
168	AT13-036	轻链 CDR2	gat gtc aat gat cgg ccc tca
169	AT13-037	轻链 CDR2	ggg gca ttc acg agg gtc act
170	AT12-023	轻链 CDR3	aac tcc cgg gac cgc agt ggt aac cac ctg gtc
171	AT12-025	轻链 CDR3	caa cag agt tac agt acc cct cgc act
172	AT13-024	轻链 CDR3	caa cag tat aat act tac ccg tac act
173	AT12-019	轻链 CDR3	caa cag tat tat agt tac cct ccg act
174	AT13-022	轻链 CDR3	cag gcg tgg gac agc agc act gtc gta ttc
175	AT13-023	轻链 CDR3	cta cag cat aat agt cac ccc cgg acg

[0478]

176	AT13-031	轻链 CDR3	cta cag cat aat agt tac cct cgg act
177	AT12-020	轻链 CDR3	caa cag tat tat agt tac cct cgg acg
178	AT13-033	轻链 CDR3	agc tca tat gca ggc agc aac gat ttg cta
179	AT13-034	轻链 CDR3	caa caa tat aat aac tgg cct cgg ctc act
180	AT13-035	轻链 CDR3	aac tcc cgg gac agc agt ggt aac cat gfg gta
181	AT13-036	轻链 CDR3	agc tca tat aca aga agc aac act gfg ala
182	AT13-037	轻链 CDR3	cag cag tac aat gac cgg ccc cgg tac act
183	AT12-023	重链	cag gfg cag cta cag cag tgg ggc gca gga cfg ttg aag cct tgg gag acc cfc tcc ctc acc tgc gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt ggt tac tac tgg agc tgg alc cgc cag ccc cca ggg aag ggg cfc gag tgg att ggg gaa alc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccc tcc ctc aag agt cga gtc acc ala tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc cfc aag cfc agc tct gfg acc gcc ggc gac acg gct gfg tat tac tgt ggc agc ggc cgt agt acc agc cgc ctc gac tac tac tac tac tac atg gac gtc tgg gcc aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca
184	AT12-025	重链	cag gfg cag cta cag cag tgg ggc gca gga cfc ttg aag cct tgg gag acc cfc tcc ctc acc tgc gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt ggt tat tac tgg agc tgg alc cgc cag ccc cca ggg aag ggg cfc gag tgg att ggg gaa alc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccc tcc ctc aag agt cga gtc acc ala tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc cfc aag cfc agc tct gfg acc gcc ggc gac acg gct gfg tat tac tgt ggc aga ggc tca atg gca aga ccc aag cca ttt gac tac tgg ggc cag gga acc cfc gtc acc gtc tcc tca
185	AT13-024	重链	cag gfg cag cfc gfg gag tct ggg gga ggc gfg gtc cag cct ggg agc tcc cfc aga ctc tcc tgt gca ggc tct gga ttc acc ttc agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg cfc gag tgg gca ttt ala cgg tat gat gga agt aat aaa tac ttt gca gac tcc gfg agc ggc cga ttc acc alc tcc aga gac aat tcc aag aac acg cfc ttt cfc caa atg aac agc cfc aga gct gag gac acg gct gfg tat tac tgt ggc aaa gat ccc caa gag cgt att tat tac tct gat act agt ggt tac ctt gac tac tgg ggc cag gga acc cfc gtc acc gtc tcc tca
186	AT12-019	重链	gag gfg cac cfc ttg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg tcc cfc aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agc agc tat gcc atg agt tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg cfc gag tgg gtc tca act att agc gct agt ggt ggt agc aca agc tac gca gac tcc gfg aag ggc cgg ttc acc alc tcc aga gac aat tcc cag agc agc ttg tat cfc caa atg aac agt cfc aca gcc gag gac acg gct gta tat tac tgt ggc aaa tct cct gct atg att cgg gga gtt agc ggg ggt gac tac ttt gac tac tgg ggc cag gga acc cfc gtc acc gtc tcc tca
187	AT13-022	重链	cag gfg cag cfc gfg gag tct ggg gga ggc gfg gtc cag cct ggg agc tcc cfc aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg cfc gag tgg gtc gca gtt ala tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca gac tcc gfg aag ggc cga ttc acc alc tcc aga gac aat tcc aag aac acg cfc tat cfc caa atg aac agc cfc aga gct gag gac acg gct gfg tat tac tgt ggc aaa gat ggg aag ggg att gta gtt att tac tac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca
188	AT13-023	重链	cag gta cag cta cag cag tgg ggc gca gga cfc ttg aag cct tgg gag acc cfc tcc ctc acc tgc gct gtc tat ggt ggg

[0479]

189	AT13-031	重链	<p>icc tic agt ggt tac tic lgg acc lgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg cig gag lgg att ggg gaa acc gtt cat agt gga ggc acc aac tac aac ccc lcc ctc aag agt cga gtc acc ata tca gtc gac acg lcc aag aac cag tic lcc cig agg cig aac tet gfg acc gcc gcg gac acg gct gfg tat tac lgt gfg aga ggc ctt aac agc ccc ttt gac tac lgg ggc cag gga acc cta gtc acc gtc lcc tca</p>
190	AT12-020	重链	<p>cag gfg cag cta cag cag lgg ggc gca gga cig tfg aag cct lcg gag acc cig lcc ctc acc lgc gct gat lgt ggt ggg lcc tic agt ggt tac tac lgg agc lgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg cig gag lgg att ggg gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccc lcc ctc aag agt cga gtc acc ata tca gta gac acg lcc aag aag cag tic lcc cig aag cig agc lct gfg acc gcc gcg gac acg gct gfg tat tac lgt ggc aga ggc ccc cgg ggc atg lat agc agc lcg lcc ggg gac tac lgg ggc cag gga acc cig gtc acc gtc lcc tca</p>
191	AT13-033	重链	<p>gag gfg cag cig gfg gag lct ggg gga lct ggg gga ggc cig gtc aag cct ggg ggg lcc cig aga ctc lcc lgt gca ggc lct gga tic acc tic agt acc lat agc atg aac lgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg cig gag lgg gtc tca lcc att agt agt agt agt ggt tac ata tac tac gca gac lca gfg aag ggc cga tic acc atc lcc aga gac aac ggc aag aac tca cig lat cig caa atg aac agc cig aga gcc gag gac acg gct gfg tat tac lgt ggc aga gat ggg act tic lcc tac tac tac tac atg gac gtc lgg ggc aaa ggg acc acg gtc acc gtc lcc tca</p>
192	AT13-034	重链	<p>cag gfg cag cig gfg gag lct ggg gga ggc gfg gtc cag cct ggg agg lcc cig aga ctc lcc lgt gca ggc lct gaa tic acc tic agt lcc cat gcc ata cac lgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg cig gag lgg gtc gca ctt ata lgg lat gat gga agt aat aat tat gca gac lcc gfg aag ggc cga tic acc ata lcc aga gac aaa lcc aag act atg tfg ttt cig caa atg aac agc cig aga cct gag gac acg gct gtt tat tac lgt ggc aaa gcc ggg tfg aac tac lat gga aac cta tta tca aac tac tic tac tac gga atg gac gtc lgg ggc caa ggg acc aca gtc acc gtc lcg tca</p>
193	AT13-035	重链	<p>cag gfg cag cig gfg gag lct ggg gga ggc gfg gtc cag cct ggg agg lcc cig aga ctc lcc lgt gca ggc lct gga tic acc tic agt agc lat ggc atg cac lgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg cig gag lgg gtc gca gtt ata tca lat gat gga agt aat aat aat tat gca gac lcc gfg aag ggc cga tic acc atc lcc aga gac aat lcc aag aac acg cig lat cig caa atg aac agc cig aga gct gag gac acg gct gfg tat tac lgt ggc aaa gac lcg lat tac lat ggt lcg ggg aga cga lgg ggc lac tac ttt gac tac lgg ggc cag gga acc cig gtc acc gtc lcc tca</p>
194	AT13-036	重链	<p>gag gfg cag cig gfg gag lct ggg gga ggc cig gtc aag cct ggg ggg lcc cig aga ctc lcc lgt gca ggc lct gga tic acc tic agt agt tat agc atg aac lgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg cig gag lgg gtc tca lcc att agt agt agt agt act tac ata tac tac gca gac lca gfg aag ggc cga tic acc atc lcc aga gac aac ggc agg aac tca cig lat cig caa atg aac agc cig aga gcc gag gac acg gct gfg tat tac lgt ggc aga agg agg gag gtc ggt aga gat ggc tac agt tfg tac ccc cgg ggg tac cac tac ggt atg gac gtc lgg ggc cca ggg acc acg gtc acc gtc lcc tca</p>

[0480]

195	AT13-037	重链	cag gfg cag cfg gfg gag tct ggg gga ggc gfg gic cag cct ggg agg tcc cfg aga ctc tcc tgf gca gcg tct gga ttc acc ttc agt acc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctt gag tgg gfg gca gtt ata tgg tat gat gga agt aat aca tac tat gca gac tcc gfg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac aca cfg tat cfg caa ata aag agc cfg aga gcc gag gac acg gct gtc tat tac tgf gcg aga ggc cgt gga tat agt gccc caa ggg aat cgg aat agg gct tac tac ttt gac tac tgg ggc cag gga acc cfg gic acc gic tcc tca
196	AT12-023	轻链	tct tct gag cfg act cag gac cct gct gfg tct gfg ggc tfg gga cag aca gic agg atc aca tgc caa gga gac ttc ctc aga agc tat tat gca agc tgg tac cag cag aag cca gga cag ggc cct gta ctt gic atc ttt ggt aaa aac aag cgg ccc tca ggg atc cca gac cga ttc tct ggc tcc agc tca gga aac aca gct tcc tfg acc atc act ggg gct cag gca gat gag gct gac tat tac tgf aac tcc cgg gac cgc agt ggt aac cac cfg gfg ttc ggc gga ggg acc aag cfg acc gic cta gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc cfg tct gca tct gta tca gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt cag agc att agc agg tat tta aat tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ggc cct aag ctc cfg atc tat aag gcg tct agt tta gaa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc act gga tct ggg aca gaa ttc act ctc acc atc agc agc cfg cag cct gat gat ttt gca act tat tac tgc caa cag tat aat act tac cgg tac act ttt ggc cag ggg acc aag cfg gag atc aaa ggc atc cgg tfg acc cag tct cca tcc tca gtc tct gca tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcc agt cag gct ttt agc agt tat tta gtc tgg tat cag caa aaa cca ggg aaa ggc cct aag ctc cfg atc tat aag gcg tct agt tta gaa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc act gga tct ggg aca gaa ttc act ctc acc atc agc agc cfg cag tct gaa gat ttt gca act tat tac tgc caa cag tat aat act tac cgg tac act ttt ggc cag ggg acc aag cfg gag atc aaa
197	AT12-025	轻链	gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc cfg tct gca tct gta tca gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt cag agc att agc agg tat tta aat tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ggc cct aag ctc cfg atc tat gct gca tcc agt tfg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc act gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agt cfg caa cct gaa gat ttt gca act tat tac tgc caa cag tat aat act tac cgg tac act ttt ggc act ttc ggc cct ggg acc aaa gfg gat atc aaa
198	AT13-024	轻链	gac atc cag atg acc cag tct cct tcc acc cfg tct gca tct gta tca gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcc agt cag agt att agt agc tgg tfg gcc tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ggc cct aag ctc cfg atc tat aag gcg tct agt tta gaa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc act gga tct ggg aca gaa ttc act ctc acc atc agc agc cfg cag cct gat gat ttt gca act tat tac tgc caa cag tat aat act tac cgg tac act ttt ggc cag ggg acc aag cfg gag atc aaa
199	AT12-019	轻链	gcc atc cgg tfg acc cag tct cca tcc tca gtc tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcg agt cag gct ttt agc agt tat tta gtc tgg tat cag caa aaa cca ggg aaa ggc cct aac ctc cfg atc tac gct aca tcc act tfg caa ggt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc act gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc aac cfg cag tct gaa gat ttt gca act tat tac tgc caa cag tat tat agt tac cct cgg act ttt ggc cag ggg acc aag tfg gag atc aaa
200	AT13-022	轻链	tcc tat gag cfg act cag cca ccc tca gfg tcc cca gga cag aca ggc agc atc acc tgc tct gga gat aaa tfg ggg gat aaa tat gct tgc tgg tat cag cag aag cca ggc cag tcc cct gfg cfg gtc atc tat caa gat agc aag cgg ccc tca ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc aac tct ggg aac aca ggc act cfg acc atc agc ggg acc cag gct atg gat gag gct gac tat tac tgf cag gcg tgg gac agc agc act gfg gta ttc ggg gga ggg acc aag cfg acc gic cta
201	AT13-023	轻链	gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc cfg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt cag ggc att aga aat gtt tta ggc tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ggc cct aag tgc cfg atc tat gct gca tcc agt tfg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc act gga tct ggg aca gaa ttc act ctc aca atc agc agc cfg cag cct gaa gat ttt gca act tat tac tgf cta cag cat aat agt cac ccc cgg acc ttc ggc caa ggg acc aag gfg gaa atc aaa
202	AT13-031	轻链	gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc cfg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt cag ggc att aga aat gat tta ggc tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ggc cct aag cgc cfg atc tat gct gca tcc agt tfg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc act gga tct ggg aca gaa ttc act ctc aca atc agc agc cfg cag cct gaa gat ttt gca act tat tac tgf cta cag cat aat agt tac cct cgg act ttt ggc cag ggg acc aag cfg gag atc aaa
203	AT12-020	轻链	gcc atc cgg atg acc cag tct cca tcc tca ttc tct gca tct aca gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcc agt cag

[0481]

204	AT13-033	轻链	gat att agc agt tct tta gcc tgg tat cag caa aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat gct gca tcc act ttg caa agt gga gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc tgc ctg cag tct gaa gat ttt gca act tat tac tgt caa cag tat tat agt tac cct ccg acg ttc ggc caa ggg acc agg ttg gaa atc aaa
205	AT13-034	轻链	cag tct gcc ctg act cag cct ccc tcc gcg tcc ggg tct cct ggt cag tca gtc acc atc tcc tgt act ggg acc agc agt gac att ggt ggt tat aac tat gtc tcc tgg tac caa cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ttg atg att tat ggg gtc act aag cgg ccc tca ggg gtc cct gat cgt ttc tct ggc tcc aag tct ggc aac acg gcc tcc ctg acc gtc tct gga ctc cag gct gag gat gag gct cat tat tac tgc agc tca tat gca ggc agc aac gat ttg cta ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc ctg
206	AT13-035	轻链	gaa gta gfg atg acg cag tct cca gcc acc ctg tct gfg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agc att agc aac aac tta ggc tgg tat cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc tac tgg gca tcc acc agg gcc act ggt atc cca ggc agg ttc agt ggc aca gag ttc act ctc acc atc tac agc ctg cag tct gag gat ttt gca gtt tat tac tgt caa caa tat aat aac tgg cct cgg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gfg gag atc aaa
207	AT13-036	轻链	tct tct gag ctg act cag gac cct gct gfg tct gfg gcc tfg gga cag aca gtc agg atc aca tgc caa gga gac agc ctc aga agc tat tat gca agc tgg tac cag cag aag cca gga cag gcc cct gta ctt gtc atc tat ggt aaa aac aac cgg ccc tca ggg atc cca gac cga ttc tct ggc tcc agc tca gga aac aca gct tcc ttg acc atc act ggg gct cag gcg gaa gat gag gct gac tat tac tgt aac tcc cgg gac agc agt ggt aac cat gfg gta ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta
208	AT13-037	轻链	cag tct gcc ctg act cag cct gcc tcc gfg tct ggg tct cct aga cag tcy atc acc atc tcc tgc act gga acc agc agt gac gtt ggt tat aac tat gtc tcc tgg tac caa caa ctc cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc atg att tat gat gtc aat gat cgg ccc tca ggg gtt tct att cgc ttc tct ggc tcc aag tct ggc aac acg gcc tcc ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gac gag gct gat tat tac tgc agc tca tat aca aga agc aac act gfg ata ttc ggc gga ggg acc aaa ctg acc gtc cta
208	AT13-037	轻链	gaa ata gfg atg acg cag tct cca gcc acc ctg tct gfg tct cca ggg gaa agg gtc atc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc aac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag cct ccc agg ctc ctc atc tat ggt gca ttc acg agg gtc act ggt gtc cca gcc agg ttc agt ggc aca gaa ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag tct gaa gat ttt gca gtt tat tac tgt cag cag tac aat gac cgg ccc ccc tac act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa

[0482]

表 1B. 根据本发明的优选的抗 AML 抗体 (根据 Kabat *et al.* 1991 的 CDR 编号)

SEQ ID NO.	抗体	标识名称	序列
209	AT14-013	重链 CDR1	SPNWWT
210	AT14-014	重链 CDR1	DAWMS
211	AT14-015	重链 CDR1	DFAMS
212	AT14-016	重链 CDR1	SYAMT
213	AT14-013	重链 CDR2	EIYGGRVSYNSALRS
214	AT14-014	重链 CDR2	HINTKVDGGTTEYAAPVKG
215	AT14-015	重链 CDR2	FIRTKANDGTTEYAASVKG
216	AT14-016	重链 CDR2	SISGGSTYYADSVRG
217	AT14-013	重链 CDR3	AGQKNIGCGYSSCFISWFDT
218	AT14-014	重链 CDR3	TTEAIYDSSGYFHDI
219	AT14-015	重链 CDR3	ASDPFMTTDDYYYMDV
220	AT14-016	重链 CDR3	AKGYVGCSSGNCYSGGAFDI
221	AT14-013	轻链 CDR1	KSSQTILQRSNHLNYLA
222	AT14-014	轻链 CDR1	KSSRSVLYSSNNKNLYLA

[0483]

223	AT14-015	轻链 CDR1	TGTSSDVGGYNSVS
224	AT14-016	轻链 CDR1	GGNNIGSESVH
225	AT14-013	轻链 CDR2	WASTRES
226	AT14-014	轻链 CDR2	WASIRES
227	AT14-015	轻链 CDR2	EYKRPPL
228	AT14-016	轻链 CDR2	YDTRPS
229	AT14-013	轻链 CDR3	HQYYTTPQT
230	AT14-014	轻链 CDR3	QQYSRPPT
231	AT14-015	轻链 CDR3	SSYGGTVLF
232	AT14-016	轻链 CDR3	QVWDNTSDHPVVF
233	AT14-013	重链	QGRLESGPLVKPSETLLTCAVSGGSSVSPNWWTVVRQAPGKGLEWIGEIYYGGRVSYNSA LRSRVTISSDRSKEEFLKLRSVTAADTAIYYCAGQKNIGCGYSSCFISWFDTWQGIAVTVSS
234	AT14-014	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMSWVRQAPGKGLEWVGHINTKVDGGTTEYA APVKGRFTISRDDSKNSLYLHMDSLKTEDTAVYYCTTEAIYDSSGYFHDIYWGQGSIVTVSS
235	AT14-015	重链	EVQLVESGGGLAQPRSLRLSCTASGFRFGDFAMSWVRQAPGKGLEWVGFIRTKANDGTTEYAA SVKGRFIISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCASDPFMTTDIYYYYMDVWGKGTITVTVSS
236	AT14-016	重链	EVQVLESGGDSVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAPGKGLKVVSSISGGSGSTYYADSV RGRFTISRDNKNTLYVQMNSLRAEDTAVYYCAKGYVGCSSGNCYSGGAFDIWGQGTIVTVSS
237	AT14-013	轻链	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIACKSSQTLQRSNHLNLAWYQQKPGQPKVLIYWASTRESGVP DRFSGSGGTDFLTINSLQAEDVAVYYCHQYVYTPQTFGQGTVEIK
238	AT14-014	轻链	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSRVLYSSNNKNLAWYQQKPGQPKLLIYWASIRESGVDP RFSGSGGTDFLTINSLQAEDVAVYYCQQYSRPPTFGQGTVEIK

[0484]

239	AT14-015	轻链	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNSVSWYQHHPGKAPKLMYEVYKRPLGVPPDRFS GSKSGNTASLTVSGLQAEDEAYYCSSYGGTVLFGGGTKLTVL
240	AT14-016	轻链	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGNNIGSESVHWYQQKPGQAPVVVYYDTRDPSGIPERFSGSNS GNTAIIISRVEAGDEADYYCQVWDNTSDHPVVFGGGTKLTVL
241	AT14-013	重链 CDR1	agt cct aac tgg tgg act
242	AT14-014	重链 CDR1	gac gcc tgg atg agc
243	AT14-015	重链 CDR1	gat ttt gct atg agt
244	AT14-016	重链 CDR1	agc tat gcc atg acc
245	AT14-013	重链 CDR2	gaa atc tat tat tgg tgg aga atg agc tac aac tgg gcc ctc agg agt
246	AT14-014	重链 CDR2	cat att aac acc aaa gtt gat ggt ggg aca aca gag tac gct gca ccc gfg aaa ggc
247	AT14-015	重链 CDR2	ttc att aga acc aaa gct aat gat ggg aca aca gaa tac gcc gcc tct gfg aaa ggc
248	AT14-016	重链 CDR2	agt att agt ggt agt ggt agc aca tac tac gca gac tcc gfg agg ggc
249	AT14-013	重链 CDR3	gcg ggt caa aaa aat att ggc tgt ggt tac agc agt tgc ttt atc agt tgg ttc gac acc
250	AT14-014	重链 CDR3	acc aca gag gcg ata tat gat agt agt ggt tat ttc cat gac tat
251	AT14-015	重链 CDR3	gct agc gat ccc ttc atg act aca gac tat tac tac tac atg gac gtc
252	AT14-016	重链 CDR3	gcg aaa gga tat gfg ggg tgt agt ggt ggg aac tgc tac tcc ggg ggt gct ttt gat atc
253	AT14-013	轻链 CDR1	aag tcc agc cag act att tta caa agg tcc aac cat tfg aac tac tta gct
254	AT14-014	轻链 CDR1	aag tcc agc cgg agt gtt tta tac agc tcc aac aat aag aac tac tta gct

[0485]

255	AT14-015	轻链 CDR1	act ggg acc agc agt gac gtt ggt ggt tat aac tct gtc tcc
256	AT14-016	轻链 CDR1	ggg ggg aac aac att gga agt gaa agt gtt cac
257	AT14-013	轻链 CDR2	tgg gca tct acc cgg gaa tcc
258	AT14-014	轻链 CDR2	tgg gca tct atc cgg gaa tcc
259	AT14-015	轻链 CDR2	gag gtc tat aag cgg ccc tta
260	AT14-016	轻链 CDR2	tat gat acc gac cgg ccc tca
261	AT14-013	轻链 CDR3	cac caa tat tat act act ccg cag act
262	AT14-014	轻链 CDR3	cag caa tat tct cgt cct ccg acg
263	AT14-015	轻链 CDR3	agc tca tat gga ggc acc gtc cta ttc
264	AT14-016	轻链 CDR3	cag gtc tgg gat aac act agt gat cat cct gtc gta ttc
265	AT14-013	重链	cag ggg cga ctc cag cag gag tcc ggc cca gga ctc gtc aag cct tcc gag acc ctc acc ctc acg tgc gct gtc tcc ggt ggc tcc tcc gtc agc agt cct aac tgg tgg act tgg gtc cgc cag gcc ccc ggg aag ggg ctc gag tgg att gga gaa atc tat tat ggt ggg aga gtc agc tac aac tcc gcc ctc agg agt cga gtc acc att tca tca gac agg tcc aaa gag gag ttc tcc ctc aaa ctc agg tct gtc acc gcc gcc gac acg gcc ata tat tat tgt gcc ggt caa aaa aat att ggc tgt ggt tac agc agt tgc ttt atc agt tgg ttc gac acc tgg gga cag gga att gcc gtc acc gtc tcc tca
266	AT14-014	重链	gag gtc cag ctc gtc gag tct ggg gga ggt ttg gta aag cct ggg ggg tcc ctt aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt gac gcc tgg atg agc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctc gag tgg gtt ggc cat att aac acc aaa gtt gat ggt ggg aca aca gag tac gct gca ccc gtc aaa ggc aga ttc acc atc tca aga gat tca aaa aal tcc ctc gat ctc cac atg gac agc ctc aaa acc gag gac aca gcc gtc tat tac tgt acc aca gag gcc ata tat gat agt agt ggt tat ttc cat gac tat tgg ggc cag gga tcc ctc gtc acc gtc tcc tca

[0486]

267	AT14-015	重链	<p>gag gfg cag cfg gfg gag tcc ggg gga ggc ttg gca cag cca ggg cgg tcc cfg aga ctc tcc tgt aca gct tct gga ttc agg ttt ggt gat ttt gct atg agt tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag gga cfg gag tgg gta ggt ttc att aga acc aaa gct aat gat ggg aca aca gaa tac gcc ggc tct gfg aaa ggc aga ttc atc tca aga gat gat tcc aaa agt atc gcc tat cfg caa atg aac agc cfg aaa acc gag gac aca gcc gtt tat tac tgt gct agc gat ccc ttc atg act aca gac tat tac tac tac tac atg gac gtc tgg ggc aaa ggg acc acc gtc tcc tca</p>
268	AT14-016	重链	<p>gag gfg caa gfg ttg gag tct ggg gga gac tcc gta cag cct ggg ggg tcc cfg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agc agc tat gcc atg acc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg cfg aaa tgg gtc tca agt att agt ggt agt ggt ggt agc aca tac tac gca gac tcc gfg agg ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acc cfg tat gfg cag atg aac agc cfg aga gcc gag gac acc gtc gta tat tac tgt ggc aaa gga tat gfg ggg tgt agt ggt ggg aac tgc tac tcc ggg ggt ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca gfg gtc acc gtc tct tca</p>
269	AT14-013	轻链	<p>gac atc gfg atg acc cag tct cca gac tcc cfg gct gfg tct cfg ggc gag agg gcc acc atc gcc tgc aag tcc agc cag act att tta caa agg tcc aac cat ttg aac tac tta gct tgg tac cag cag aaa cca gga cag cct cct aaa gfg ctc att tat tgg gca tct acc cgg gaa tcc ggg gtc cct gac tta gct agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc aac agc cfg cag gct gag gat gfg gca gtt tat tac tgt cac caa tat act act ccc cag act ttt ggc cag ggg acc aag gfg gag atc aaa</p>
270	AT14-014	轻链	<p>gac atc gfg atg acc cag tct cca gac tcc cfg gct gfg tct cfg ggc gag agg gcc acc atc aac tgc aag tcc agc cgg agt gtt tta tac agc tcc aac aat aag aac tac tta gct tgg tac cag cag aaa cca gga cag cct cct aag cfg ctc att tac tgg gca tct atc cgg gaa tcc ggg gtc cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc aac agc cfg cag gct gaa gat gfg gca gtt tat tac tgt cag caa tat tct cgt cct ccg acc ttc ggc caa ggg acc aag gfg gaa atc aaa</p>
271	AT14-015	轻链	<p>cag tct gcc cfg act cag cct ccc tcc ggc tcc ggg tct cct gga cag tca gtc acc atc tcc tgc act ggg acc agc agt gac gtt ggt gat aac tct gtc tcc tgg tac caa cat cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc atg att tat gag gtc lat aag cgg ccc tta ggg gtc cct gat cgc ttc tct ggc tcc aag tct ggc aac acc ggc tcc tcc cfg acc gtc tct ggg ctc cag gct gag gat gag gct tat tac tac tgc agc tca tat gga ggc acc gfg cta ttc ggc gga ggg acc aag cfg acc gtc cta</p>
272	AT14-016	轻链	<p>tcc tat gfg cfg act cag cca ccc tca gfg tca gfg gcc cca gga aag acc gcc ggg att acc tgt ggg ggg aac aac att gga agt gaa agt gtt cac tgg tac cag agg aag cca ggc cag gcc cct gfg gfg gtc atc tat gat acc gac cgg ccc tca ggg atc cct gag cgc ttc tct ggc tcc aac tct ggg aac acc ggc acc ctc acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg gat gag gcc gac tat tac tgt cag gfg tgg gat aac act agt gat cat cct gfg gta ttc ggc gga ggg acc aag cfg acc gtc cta</p>

[0487]

表2  
mAb对AML是特异性的

mAbs		细胞系											原代细胞			
名称	Ig 类别	Mel <sup>1</sup>	Mel <sup>2</sup>	Mel <sup>3</sup>	MeF	BJ	FB	Col <sup>1</sup>	Col <sup>2</sup>	Col <sup>3</sup>	CaF	Vero	HUVEC	HepG2	PBMC	BM
AT12-019	IgG1 K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AT13-023	IgG1 K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AT13-031	IgG1 K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AT12-020	IgG3 K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AT12-023	IgG3 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AT12-025	IgG3 K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AT13-022	IgG3 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AT13-024	IgG3 K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Mel<sup>1</sup>: Mel 126.2; Mel<sup>2</sup>: Mel BLM; Mel<sup>3</sup>: Mel WBO; BJ: 成纤维细胞系 ; FB: 非人肾脏 ; PBMC: 外周血单个核细胞 ; BM: 骨髓.  
 原代成纤维细胞(皮肤) ; Col<sup>1</sup>: Colo205; Col<sup>2</sup>: Caco-2; Col<sup>3</sup>: HT29; Vero: 非人肾脏 ; PBMC: 外周血单个核细胞 ; BM: 骨髓.

[0488]

表3

来源于具有强有力的GvL应答的患者(供体59)  
的AML特异性mAb的概述

名称	mAbs				AML			原代AML*			
	Ig class	CD27	SHM V <sub>H</sub> /V <sub>L</sub>	THP-1	MM6	M0	M1	M1	M1	M1	M4
AT12-019	IgG1 K	+	10/9	++	+	+	+	++	++	+/-	-
AT13-023	IgG1 K	+	8/4	++		++	+	+	-	-	+/-
AT13-031	IgG1 K	+	1/1	++	+	-	+	+	-	-	+/
AT12-020	IgG3 K	+	4/2	++	++	+	++	++	++	+/	++
AT12-023	IgG3 λ	-	种系 /6	+++	++	-	++	++	+	-	-
AT12-025	IgG3 K	-	1/1	++	++	-	+/	+	+	-	-
AT13-022	IgG3 λ	+	种系	++	++	++	++	++	++	++	++
AT13-024	IgG3 K	-	6/3	++	++	++	++	++	++	++	++

MM6: MonoMac6; M0: 供体 77; M1 分别为供体69、79、86 ; M4 供体 78  
\* AML 根据FAB分类 ; SHM: 体细胞超频突变的数目.

[0489]

表4

结合其它血液肿瘤的一些mAb

mAbs		细胞系其它血液肿瘤细胞系					原发肿瘤	
名称	Ig 类别	OCI-Ly1	OCI-Ly7	U266	NCI-H929	NHL pt	ALL pt	
AT12-019	IgG1K	+	-	-	-	-	-	
AT13-023	IgG1K	++	+	-	+/-	++	-	
AT13-031	IgG1K	++	+	-	+/-	++	-	
AT12-020	IgG3K	-	-	+/+	-	++	-	
AT12-023	IgG3λ	-	-	+	-	-	-	
AT12-025	IgG3K	++	+	-	-	-	-	
AT13-022	IgG3λ	++	+	-	-	-	-	
AT13-024	IgG3K	++	+	-	-	-	-	

OCI-Ly1 和 OCI-Ly7: 扩散的大B细胞淋巴瘤细胞系 ; U266 和 NCI-H929: 多发性骨髓瘤细胞系 ; NHL pt: 从刚诊断患者中新鲜分离的B细胞型非霍奇金淋巴瘤细胞; ALL pt: 从刚诊断患者中新鲜分离的B细胞型急性淋巴细胞白血病细胞.

[0490]

表5

一些mAb示出体外活性

名称	mAbs				杀伤	
	Ig 类别	CD27	SHM <sub>H</sub> V <sub>H</sub> /V <sub>L</sub>	THP-1	M0/5	
AT12-019	IgG1 K	+	10/9	否	否	
AT13-023	IgG1 K	+	8/4			
AT13-031	IgG1 K	+	1/1			
AT12-020	IgG3 K	+	4/2	是	是	
AT12-023	IgG3 λ	-	种系 /6	是	是	
AT12-025	IgG3 K	-	1/1			
AT13-022	IgG3 λ	+	种系			
AT13-024	IgG3 K	-	6/3	否	是	

还没有测试AT13-023、AT13-031、AT12-020和AT13-022的体外活性

否 是 是 否

否 是 是 否

[0491]

表6

第二位具有GvL应答的AML患者(供体58)

克隆	mAbs			AML			不结合			
	CD27	Ig 类别	SHM V <sub>H</sub> /V <sub>L</sub>	THP-1	MM6	PBMC	Caco	HT-29	HepG2	
AT13-033	+	IgG3 λ	18/5	++	++	-	-	-	-	
AT13-034	+	IgG3 K	14/6	++	++	-	-	-	-	
AT13-035	-	IgG3 λ	0/0	++	++	-	-	-	-	
AT13-036	-	IgG3 λ	4/9	++	++	-	-	-	-	
AT13-037	+	IgG3 K	4/8	++	++	-	-	-	-	

SHM: 体细胞超频突变的数目

[0492]

表7

对来源于具有强有力的GVL应答的第三位患者(供体101)的AML特异性mAb的概述

名称	mAbs				AML				原代 AML*				
	Ig 类别	CD27	SHM V <sub>H</sub> /V <sub>L</sub>	THP-1	Molm13	M0	M4	M5 <sup>1</sup>	M5 <sup>2</sup>	M0	M4	M5 <sup>1</sup>	M5 <sup>2</sup>
AT14-013	IgG1 K	+	26/11	+++	+++	+++	++	+/	+	+++	++	+/	+
AT14-014	IgG3 K	+	9/6	++	++	-	+	-	-	-	-	-	-
AT14-015	IgG3 λ	+	9/9	++	-	-	+	-	-	-	+	-	-
AT14-016	IgG3 λ	+	9/5	++	++	-	+	-	-	-	+	-	-

M1: 供体 77; M4: 供体 BL-046; M5<sup>1</sup>: 供体 BL-034, M5<sup>2</sup>: 供体 BL-038  
 \* 根据FAB分类的AML ; SHM: 体细胞超频突变的数目

[0493]

表8

mAb对AML是特异性的(供体101)

mAbs		细胞系				PBMCs				原代细胞
名称	Ig 类别	FB	Col	Liv <sup>1</sup>	Liv <sup>2</sup>	CD3	CD14	CD19	CD56	胎儿肝脏细胞
AT14-013	IgG1 K	+/-	-	+/-	-	-	-	-	-	-
AT14-014	IgG3 K	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AT14-015	IgG3 λ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AT14-016	IgG3 λ	-	-	-	-	-	-	-	-	-

FB: 原代成纤维细胞(皮肤) ; Col: Caco-2; Liv<sup>1</sup>: Huh7 肝脏细胞系 ; Liv<sup>2</sup>: HepG2 肝脏细胞系  
 PBMC: 外周血单个核细胞;

[0494]

表9A

对来源于具有强有力的GVL应答的第二位患者(供体58)的AML特异性mAb的概述

克隆	mAbs					AML				原代AML*			
	CD27	Ig 类别	SHM V <sub>H</sub> /V <sub>L</sub>	THP-1	MM6	M0	M0	M0	M1	M4			
AT13-033	+	IgG3 λ	18/5	++	++	-	-	-	-	-			
AT13-034	+	IgG3 κ	14/6	++	++	+/-	-	-	-	-			
AT13-035	-	IgG3 λ	0/0	++	++	-	-	-	-	-			
AT13-036	-	IgG3 λ	4/9	++	++	-	-	-	-	-			
AT13-037	+	IgG3 κ	4/8	++	++	-	-	-	-	-			

MM6: MonoMac6; M0: 供体 77, BL-030; M1 供体 69, 分别 ; M4 供体 78  
 \* 根据FAB分类的AML ; SHM: 体细胞超频突变的数目

[0495]

表9B

一些mAb示出体外外活性(供体59)

名称	mAbs			杀伤	
	Ig 类别	CD27	SHM V <sub>H</sub> /V <sub>L</sub>	THP-1	M1
AT12-019	IgG1 K	+	10/9	否	否
AT13-023	IgG1 K	+	8/4	否	nd
AT13-031	IgG1 K	+	1/1	是*	nd
AT12-020	IgG3 K	+	4/2	nd	nd
AT12-023	IgG3 λ	-	种系/6	是	nd
AT12-025	IgG3 K	-	1/1	是	是
AT13-022	IgG3 λ	+	种系	否	否
AT13-024	IgG3 K	-	6/3	否	是

\* 仅在37°C下; nd = 未确定的

[0496]

一些mAb示出体外活性(供体58)

克隆	mAbs				杀伤
	CD27	Ig 类别	SHM V <sub>H</sub> /V <sub>L</sub>	THP-1	
AT13-033	+	IgG3λ	18/5	是	
AT13-034	+	IgG3κ	14/6	否	
AT13-035	-	IgG3λ	0/0	是	
AT13-036	-	IgG3λ	4/9	是	
AT13-037	+	IgG3κ	4/8	是	

表10

[0497] 参考文献

[0498] Bakker AB, van den Oudenrijn S, Bakker AQ, Feller N, van Meijer M, Bia JA, Jongeneelen MA, Visser TJ, Bijl N, Geuijen CA, Marissen WE, Radosevic K, Throsby M, Schuurhuis GJ, Ossenkuppele GJ, de Kruijff J, Goudsmit J, Kruisbeek AM. 2004. C-type lectin-like molecule-1: a novel myeloid cell surface marker associated with acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 64:8443-50.

[0499] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. 1976. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 33: 451-458.

[0500] Bhat NM, Bieber MM, Hsu FJ, Chapman CJ, Spellerberg M, Stevenson FK, Teng NNH. 1997. Rapid cytotoxicity of human B lymphocytes induced by VH4-34 (VH4.21) gene-encoded monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 108:151-159

[0501] Biernacki MA, Marina O, Zhang W, Liu F, Bruns I, Cai A, Neuberger D, Canning CM, Alyea EP, Soiffer RJ, Brusic V, Ritz J, Wu CJ. 2010. Efficacious immune therapy

in chronic myelogenous leukemia (CML) recognizes antigens that are expressed on CML progenitor cells. *Cancer Research* 70:906-915.

[0502] Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P, de Vos AM, Lowman HB. 1999. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* 293: 865-881.

[0503] Diehl SA, Schmidlin H, Nagasawa M, van Haren SD, Kwakkenbos MJ, Yasuda E, Beaumont T, Scheeren FA, Spits H. 2008. STAT3-mediated up-regulation of BLIMP1 is coordinated with BCL6 down-regulation to control human plasma cell differentiation. *J Immunol* 180:4805-4815.

[0504] Drexler HG, Minowada J. 1998. History and classification of human leukemia-lymphoma cell lines. *Leuk Lymphoma* 31:305-316.

[0505] Hernandez AM, Rodriguez N, Gonzalez JE, et al. Anti-NeuGcGM3 Antibodies, Actively Elicited by Idiotypic Vaccination in Nonsmall Cell Lung Cancer Patients, Induce Tumor Cell Death by an Oncosis-Like Mechanism. *J Immunol* 2011; 186 (6) :3735-3744.

[0506] Hugh J.M et al, 2004 *Methods in Molecular biology* Vol.282

[0507] Kattah NH, Kattah MG, Utz PJ. The U1-snRNP complex: structural properties relating to autoimmune pathogenesis in rheumatic diseases. *Immunol Reviews*. 2010; 233 (1) :126-145.

[0508] Kepp O, Galluzzi L, Lipinski M, Yuan J, Kroemer G. Cell death assays for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 1-17.

[0509] Kwakkenbos MJ, Diehl SA, Yasuda E, Bakker AQ, Van Geelen CMM, Lukens MV, Van Bleek GM, Widjojoatmodjo MN, Bogers WMJM, Mei H, Radbruch A, Scheeren FA, Spits H, Beaumont T. 2010. Generation of stable monoclonal antibody-producing B cell receptor-positive human memory B cells by genetic programming. *Nat Med* 16:123-128.

[0510] Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, Pang WW, Jaiswal S, Gibbs KD, Van Rooijen N, Weissman IL. 2009. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. *Cell* 138:286-299

[0511] Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. 2008. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 358:1909-1918.

[0512] Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A, Volin L, Gürman G, Maertens J, Bordignon P, Holler E, Ehniger G, Polge E, Gorin N-C, Kolb H-J, Rocha V, EBMT Acute Leukemia Working Party. Donor lymphocyte infusion in the

treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia:a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party.Journal of Clinical Oncology 25:4938-4945.

[0513] Schmiedel BJ,Werner A,Steinbacher J,et al.Generation and Preclinical Characterization of a Fc-optimized GITR-Ig Fusion Protein for Induction of NK Cell Reactivity Against Leukemia.Mol Ther.2013;21(4):877-886.

[0514] Singh R,Cadeddu R-P,Fröbel J,et al.The non-steroidal anti-inflammatory drugs Sulindac sulfide and Diclofenac induce apoptosis and differentiation in human acute myeloid leukemia cells through an AP-1 dependent pathway.Apoptosis.2011;16(9):889-901.

[0515] Tsuchiya S,Yamabe M,Yamaguchi Y,Kobayashi Y,Konno K,Tada K.1988.Establishment and characterization of a human acute monocytic leukemia cell line(THP-1).Int J Cancer 26:171-176.

[0516] Walter RB,Appelbaum FR,Estey EH,Bernstein ID.Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy.2012.Blood 119:6198-208.

[0517] Willingham SB,Volkmer JP,Gentles AJ,Sahoo D,Dalerba P,Mitra SS,Wang J, Contreras-Trujillo H,Martin R,Cohen JD,Lovelace P,Scheeren FA,Chao MP, Weiskopf K,Tang C,Volkmer AK,Naik TJ,Storm TA,Mosley AR,Edris B,Schmid SM,Sun CK,Chua MS, Murillo O,Rajendran P,Cha AC,Chin RK,Kim D,Adorno M,Raveh T,Tseng D,Jaiswal S, Enger PØ,Steinberg GK,Li G,So SK,Majeti R,Harsh GR,van de Rijn M,Teng NN,Sunwoo JB, Alizadeh AA,Clarke MF,Weissman IL.2012.The CD47-signal regulatory protein alpha(SIRPa) interaction is a therapeutic target for human solid tumors.Proc Natl Acad Sci USA 109:6662-7.

[0518] Wu CJ,Yang XF,McLaughlin S,Neuberg D,Canning C,Stein B,Alyea EP, Soiffer RJ,Dranoff G,Ritz J.2000.Detection of a potent humoral response associated with immune-induced remission of chronic myelogenous leukemia.J Clin Invest 106:705-714.

## 序列表

<110> 埃姆医疗有限公司

<120> 抵抗骨髓增生障碍或淋巴组织增生障碍的手段和方法

<130> P102473PC00

<141> 2014-12-17

<150> EP 13197882.7

<151> 2013-12-17

<160> 272

<170> PatentIn版 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Gly Tyr Tyr Trp Ser

1                    5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

Gly Tyr Tyr Trp Ser

1                    5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

Ser Tyr Gly Met His

1                    5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

Ser Tyr Ala Met Ser

1                    5

<210> 5

<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人  
<400> 5  
Ser Tyr Gly Met His  
1                   5  
<210> 6  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人  
<400> 6  
Gly Tyr Phe Trp Thr  
1                   5  
<210> 7  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人  
<400> 7  
Gly Tyr Tyr Trp Ser  
1                   5  
<210> 8  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人  
<400> 8  
Thr Tyr Ser Met Asn  
1                   5  
<210> 9  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人  
<400> 9  
Asn Tyr Gly Met His  
1                   5  
<210> 10  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人  
<400> 10

Ser His Ala Ile His

1 5

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 11

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 12

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 13

Thr Tyr Gly Met His

1 5

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<400> 14

Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<400> 15

Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 16

Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Phe Ala Asp Ser Val Arg  
1                   5                   10                   15

Gly

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 17

Thr Ile Arg Ala Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1                   5                   10                   15

Gly

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<400> 18

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
1                   5                   10                   15

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<400> 19

Glu Thr Val His Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
1                   5                   10                   15

<210> 20

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<400> 20

Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
1                   5                   10                   15

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 21

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1                   5                   10                   15

Gly

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 22

Val Ile Ser His Asp Gly Ser Lys Thr Tyr Tyr Gly His Ser Val Lys  
1                   5                   10                   15

Gly

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 23

Leu Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1                   5                   10                   15

Gly

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 24

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1                   5                   10                   15

Gly

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 25

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1                   5                   10                   15

Gly

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 26

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                   5                   10                   15

Gly

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<400> 27

Gly Arg Ser Thr Ser Pro Leu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

1                   5                   10                   15

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 28

Gly Ser Met Ala Arg Pro Lys Pro Phe Asp Tyr

1                   5                   10

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 29

Asp Pro Gln Glu Arg Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Ser Gly Tyr Leu Asp

1                   5                   10                   15

Tyr

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<400> 30

Ser Pro Ala Met Ile Arg Gly Val Arg Gly Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr

1                   5                   10                   15

<210> 31

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<400> 31

Asp Gly Lys Gly Ile Val Val Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 32  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 32

Gly Leu Asn Ser Pro Phe Asp Tyr  
 1                    5  
 <210> 33  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 33

Gly Pro Arg Gly Met Tyr Ser Ser Ser Ser Gly Asp Tyr  
 1                    5                    10  
 <210> 34  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 34

Asp Gly Thr Phe Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val  
 1                    5                    10  
 <210> 35  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 35

Ala Gly Leu Asn Tyr Tyr Gly Asn Leu Leu Ser Asn Tyr Phe Tyr Tyr  
 1                    5                    10                    15  
 Gly Met Asp Val  
                   20  
 <210> 36  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 36

Ala Arg Asp Gly Cys Thr Gly Gly Ser Cys Cys Tyr Phe Asp Asn  
 1                    5                    10                    15

<210> 37

<211> 19

<212> PRT

<213> 智人

<400> 37

Ala Lys Asp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Arg Arg Trp Gly Tyr Tyr  
1                   5                   10                   15

Phe Asp Tyr

<210> 38

<211> 24

<212> PRT

<213> 智人

<400> 38

Ala Arg Arg Arg Glu Val Gly Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Pro Arg  
1                   5                   10                   15

Gly Tyr His Tyr Gly Met Asp Val  
                  20

<210> 39

<211> 20

<212> PRT

<213> 智人

<400> 39

Ala Arg Gly Arg Gly Tyr Ser Ala Gln Gly Asn Arg Asn Arg Ala Tyr  
1                   5                   10                   15

Tyr Phe Asp Tyr  
                  20

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 40

Gln Gly Asp Phe Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser  
1                   5                   10

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 41

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr Leu Asn

1	5	10
<210> 42		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 42		
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala		
1	5	10
<210> 43		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 43		
Arg Ala Ser Gln Ala Phe Ser Ser Tyr Leu Val		
1	5	10
<210> 44		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 44		
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys		
1	5	10
<210> 45		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 45		
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Val Leu Gly		
1	5	10
<210> 46		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 46		
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly		
1	5	10
<210> 47		
<211> 11		
<212> PRT		

<213> 智人

<400> 47

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ser Leu Ala

1                    5                                    10

<210> 48

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 48

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1                    5                                    10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 49

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu Gly

1                    5                                    10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 50

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser

1                    5                                    10

<210> 51

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 51

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1                    5                                    10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 52

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1                    5                                    10

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 53

Gly Lys Asn Lys Arg Pro Ser

1                    5

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 54

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1                    5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 55

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1                    5

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 56

Ala Thr Ser Thr Leu Gln Gly

1                    5

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 57

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1                    5

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 58

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1                   5

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 59

Ala Ala Val Ser Leu Gln Ser

1                   5

<210> 60

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 60

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1                   5

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 61

Glu Val Thr Lys Arg Pro Ser

1                   5

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 62

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1                   5

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 63

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1                   5

<210> 64



Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 70

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 70

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val Phe

1 5 10

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 71

Leu Gln His Asn Ser His Pro Arg Thr

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 72

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 73

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 74

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asp Leu Leu

1 5 10

<210> 75

<211> 10

<212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 75  
 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Arg Leu Thr  
 1                   5                   10  
 <210> 76  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 76  
 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val  
 1                   5                   10  
 <210> 77  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 77  
 Ser Ser Tyr Thr Arg Ser Asn Thr Val Ile  
 1                   5                   10  
 <210> 78  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 78  
 Gln Gln Tyr Asn Asp Arg Pro Pro Tyr Thr  
 1                   5                   10  
 <210> 79  
 <211> 124  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 79  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu  
 1                   5                   10                   15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr  
                   20                   25                   30  
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
                   35                   40                   45  
 Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
                   50                   55                   60



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

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 125

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 82

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

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 125

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 83

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

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

<210> 84

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<400> 84

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

<210> 85

<211> 121

<212> PRT

<213> 智人

&lt;400&gt; 85

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu  
 1                   5                   10                   15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr  
                   20                   25                   30  
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
                   35                   40                   45  
 Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
                   50                   55                   60  
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu  
 65                   70                   75                   80  
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
                   85                   90                   95  
 Arg Gly Pro Arg Gly Met Tyr Ser Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Trp Gly  
                   100                   105                   110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                   115                   120

&lt;210&gt; 86

&lt;211&gt; 121

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 86

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr  
                   20                   25                   30  
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                   40                   45  
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                   55                   60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65                   70                   75                   80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                   90                   95  
 Ala Arg Asp Gly Thr Phe Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly  
                   100                   105                   110  
 Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
                   115                   120

&lt;210&gt; 87

<211> 129

<212> PRT

<213> 智人

<400> 87

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

Ser

<210> 88

<211> 122

<212> PRT

<213> 智人

<400> 88

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

	100		105		110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
	115		120		
<210> 89					
<211> 126					
<212> PRT					
<213> 智人					
<400> 89					
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg					
1	5		10		15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr					
	20		25		30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
	35		40		45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val					
	50		55		60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr					
65		70		75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
	85		90		95
Ala Lys Asp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Arg Arg Trp Gly Tyr Tyr					
	100		105		110
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
	115		120		125
<210> 90					
<211> 131					
<212> PRT					
<213> 智人					
<400> 90					
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly					
1	5		10		15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr					
	20		25		30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
	35		40		45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val					
	50		55		60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Tyr					
65		70		75	80



	35		40		45												
	Gly	Lys	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
	50						55					60					
	Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu	
	65					70					75				80		
	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Asn	Ser	Arg	Asp	Arg	Ser	Gly	Asn	His	
				85						90				95			
	Leu	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu					
				100					105								

&lt;210&gt; 93

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 93

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

&lt;210&gt; 94

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 94

	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
	1			5					10					15			
	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Trp	
				20				25					30				
	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
				35			40						45				

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Tyr  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 95

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 95

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

<210> 96

<211> 106

<212> PRT

<213> 智人

<400> 96

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala  
 20 25 30  
 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr  
 35 40 45  
 Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50	55	60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met		
65	70	75
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val		
	85	90
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
	100	105

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 97

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

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 98

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp		
	20	25
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile		
	35	40
Tyr Ala Ala Val Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
	50	55
		60



65		70		75		80									
Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	His	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Ala	Gly	Ser
				85					90					95	
Asn	Asp	Leu	Leu	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu		
				100				105					110		
<210>	101														
<211>	108														
<212>	PRT														
<213>	智人														
<400>	101														
Glu	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	Asn
				20				25					30		
Leu	Gly	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
				35			40					45			
Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Gly	Arg	Phe	Ser	Gly
				50			55				60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Tyr	Ser	Leu	Gln	Ser
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Asn	Trp	Pro	Arg
				85				90						95	
Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
				100				105							
<210>	102														
<211>	108														
<212>	PRT														
<213>	智人														
<400>	102														
Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln
1				5					10					15	
Thr	Val	Arg	Ile	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ala
				20				25					30		
Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
				35			40					45			
Gly	Lys	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
				50			55				60				
Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu
65					70					75				80	

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His  
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105

<210> 103

<211> 110

<212> PRT

<213> 智人

<400> 103

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

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Asn Asp Arg Pro Ser Gly Val Ser Ile Arg Phe  
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
 65 70 75 80

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

Asn Thr Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 104

<211> 108

<212> PRT

<213> 智人

<400> 104

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

Glu Arg Val Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Arg Pro Pro

	85	90	95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105	
<210> 105			
<211> 15			
<212> DNA			
<213> 智人			
<400> 105			
ggttactact ggagc 15			
<210> 106			
<211> 15			
<212> DNA			
<213> 智人			
<400> 106			
ggttattact ggagc 15			
<210> 107			
<211> 15			
<212> DNA			
<213> 智人			
<400> 107			
agctatggca tgcac 15			
<210> 108			
<211> 15			
<212> DNA			
<213> 智人			
<400> 108			
agctatgcca tgagt 15			
<210> 109			
<211> 15			
<212> DNA			
<213> 智人			
<400> 109			
agctatggca tgcac 15			
<210> 110			
<211> 15			
<212> DNA			
<213> 智人			
<400> 110			
ggttacttct ggacc 15			

<210> 111  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 111  
ggttactact ggagc 15  
<210> 112  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 112  
acctatagca tgaac 15  
<210> 113  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 113  
aattatggca tgcac 15  
<210> 114  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 114  
tcccatgcca tacac 15  
<210> 115  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 115  
agctatggca tgcac 15  
<210> 116  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 116  
agttatagca tgaac 15  
<210> 117  
<211> 15  
<212> DNA

<213> 智人  
<400> 117  
acctatggca tgcac 15  
<210> 118  
<211> 48  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 118  
gaaatcaatc atagtggaag caccaactac aaccgctccc tcaagagt 48  
<210> 119  
<211> 48  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 119  
gaaatcaatc atagtggaag caccaactac aaccgctccc tcaagagt 48  
<210> 120  
<211> 51  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 120  
tttatacggg atgatggaag taataaatac ttgcagact ccgtgagggg c 51  
<210> 121  
<211> 51  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 121  
actattaggg ctagtggtgg tagcacaagc tacgcagact ccgtgaaggg c 51  
<210> 122  
<211> 48  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 122  
atatcatatg atggaagtaa taaatactat gcagactccg tgaagggc 48  
<210> 123  
<211> 48  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 123  
gaaaccgttc atagtggagg caccaactac aaccgctccc tcaagagt 48

<210> 124  
<211> 48  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 124  
gaaatcaatc atagtggaag caccaactac aaccctccc tcaagagt 48  
<210> 125  
<211> 51  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 125  
tccattagta gtagtagtgg ttacatatac tacgcagact cagtgaaggg c 51  
<210> 126  
<211> 51  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 126  
gtcatttcgc atgatggaag taagacatac tatggacact ccgtgaaggg c 51  
<210> 127  
<211> 51  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 127  
cttatatggt atgatggaag taataattat tatgcagact ccgtgaaggg c 51  
<210> 128  
<211> 51  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 128  
gttatatcat atgatggaag taataaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51  
<210> 129  
<211> 51  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 129  
tccattagta gtagtagtac ttacatatac tacgcagact cagtgaaggg c 51  
<210> 130  
<211> 51  
<212> DNA

<213> 智人  
<400> 130  
gttatatggg atgatggaag taatacatac tatgcagact cegtgaaggg c 51  
<210> 131  
<211> 48  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 131  
ggccgtagta ccagcccgt cgactactac tactactaca tggacgtc 48  
<210> 132  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 132  
ggctcaatgg caagacccaa gccatttgac tac 33  
<210> 133  
<211> 57  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 133  
gcgaaagatc cccaagagcg tatttattac tctgatacta gtggttacct tgactac 57  
<210> 134  
<211> 48  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 134  
tctcctgcta tgattcgggg agttaggggg ggtgactact ttgactac 48  
<210> 135  
<211> 48  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 135  
gatgggaagg ggattgtagt tatttactac tactacggta tggacgtc 48  
<210> 136  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 136  
ggccttaaca gccccttga ctac 24

<210> 137  
<211> 36  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 137  
ccccggggca tgtatagcag ctctgccggg gactac 36  
<210> 138  
<211> 36  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 138  
gatgggactt tctcctaacta ctactacatg gacgtc 36  
<210> 139  
<211> 60  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 139  
gccgggttga actactatgg aaacctatta tcaaactact tctactacgg aatggacgtc 60  
<210> 140  
<211> 45  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 140  
gcgagagatg gttgtactgg tggtagctgc tgctatatttg acaac 45  
<210> 141  
<211> 57  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 141  
gcgaaagact cgtattacta tggttcgggg agacgatggg gctactactt tgactac 57  
<210> 142  
<211> 72  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 142  
gcgagaagga gggaggtcgg tagagatggc tacagtttgt acccccgggg gtaccactac 60  
ggtatggacg tc 72  
<210> 143  
<211> 60

<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 143  
gcgagaggcc gtggatatag tgcccaaggg aatcggaata gggcttacta ctttgactac 60  
<210> 144  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 144  
caaggagact tcctcagaag ctattatgca agc 33  
<210> 145  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 145  
cgggcaagtc agagcattag caggtattta aat 33  
<210> 146  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 146  
cgggccagtc agagtattag tagctggttg gcc 33  
<210> 147  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 147  
cgggcgagtc aggcttttag cagttattta gtc 33  
<210> 148  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 148  
tctggagata aattggggga taaatgatgct tgc 33  
<210> 149  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 149

cgggcaagtc agggcattag aaatgtttta ggc 33  
<210> 150  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 150

cgggcaagtc agggcattag aaatgattta ggc 33  
<210> 151  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 151

cgggcgagtc aggatattag cagttcttta gcc 33  
<210> 152  
<211> 42  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 152

actgggacca gcagtgacat tgggtggttat aactatgtct cc 42  
<210> 153  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 153

agggccagtc agagcattag caacaactta ggc 33  
<210> 154  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 154

caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc 33  
<210> 155  
<211> 42  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 155

actggaacca gcagtgacgt tgggtggttat aactatgtct cc 42  
<210> 156  
<211> 33

<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 156  
agggccagtc agagtgttag cagcaactta gcc 33  
<210> 157  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 157  
ggtaaaaaca agcggccctc a 21  
<210> 158  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 158  
gctgcatcca gtttgcaaag t 21  
<210> 159  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 159  
aaggcgtcta gtttagaaag t 21  
<210> 160  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 160  
gctacatcca ctttgcaagg t 21  
<210> 161  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 161  
caagatagca agcggccctc as 22  
<210> 162  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 162

gctgcatcca gtttgcaaag t 21

<210> 163

<211> 21

<212> DNA

<213> 智人

<400> 163

gctgcagtca gtttgcaaag t 21

<210> 164

<211> 21

<212> DNA

<213> 智人

<400> 164

gctgcatcca ctttgcaaag t 21

<210> 165

<211> 21

<212> DNA

<213> 智人

<400> 165

gaggtcacta agcggcctc a 21

<210> 166

<211> 21

<212> DNA

<213> 智人

<400> 166

ggtgcatcca ccaggccac t 21

<210> 167

<211> 21

<212> DNA

<213> 智人

<400> 167

ggtaaaaaca accggcctc a 21

<210> 168

<211> 21

<212> DNA

<213> 智人

<400> 168

gatgtcaatg atcggcctc a 21

<210> 169

<211> 21

<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 169  
ggtgcattca cgagggtcac t 21  
<210> 170  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 170  
aactccccggg accgcagtgg taaccacctg gtg 33  
<210> 171  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 171  
caacagagtt acagtacccc tcgcact 27  
<210> 172  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 172  
caacagtata atacttaccg gtacact 27  
<210> 173  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 173  
caacagtatt atagttaccg tccgact 27  
<210> 174  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 174  
caggcgtggg acagcagcac tgtggtattc 30  
<210> 175  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 175

ctacagcata atagtcaccc cggacg 27  
<210> 176  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 176

ctacagcata atagttaccc tcggact 27  
<210> 177  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 177

caacagtatt atagttaccc tccgacg 27  
<210> 178  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 178

agctcatatg caggcagcaa cgatttgcta 30  
<210> 179  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 179

caacaatata ataactggcc tcggctcact 30  
<210> 180  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 180

aactcccggg acagcagtgg taaccatgtg gta 33  
<210> 181  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 181

agctcatata caagaagcaa cactgtgata 30  
<210> 182  
<211> 30

<212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 182  
 cagcagtaca atgaccggcc cccgtacact 30  
 <210> 183  
 <211> 372  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 183  
 caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60  
 acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120  
 ccagggaaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180  
 ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240  
 aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgagag gggccgtagt 300  
 accagcccgc tcgactacta ctactactac atggacgtct gggccaaagg gaccacggtc 360  
 accgtctcct ca 372  
 <210> 184  
 <211> 357  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 184  
 caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60  
 acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttattact ggagctggat ccgccagccc 120  
 ccagggaaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180  
 ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240  
 aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgagag aggctcaatg 300  
 gcaagaccca agccatttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357  
 <210> 185  
 <211> 378  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 185  
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcattt atacggtatg atggaagtaa taaatacttt 180  
 gcagactccg tgaggggccc attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagatccc 300  
 caagagcgta tttattactc tgatactagt ggttaccttg actactgggg ccaggggaacc 360  
 ctggtcaccg tctctca 378

<210> 186

<211> 375

<212> DNA

<213> 智人

<400> 186

gaggtgcacc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcc a tgagttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attagggcta gtggtggtag cacaagctac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attcccagag caggttgtat 240  
 ctgcaaatga acagtctgac agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatctcct 300  
 gctatgattc ggggagttag ggggggtgac tactttgact actggggcca gggaaccctg 360  
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 187

<211> 375

<212> DNA

<213> 智人

<400> 187

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagatggg 300  
 aaggggattg tagttattta ctactactac ggtatggacg tctggggcca aggaccacg 360  
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 188

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<400> 188

caggtacagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60  
 acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttacttct ggacctgat ccgccagccc 120  
 ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa accgttcata gtggaggcac caactacaac 180  
 ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtcgacacgt ccaagaacca gttctccctg 240  
 aggctgaact ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgtgag aggccttaac 300  
 agcccctttg actactgggg ccagggaacc ctagtcaccg tctctca 348

<210> 189

<211> 363

<212> DNA

<213> 智人

<400> 189

caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60  
 acctgcgctg tctatgggtg gtccttcagt gttactact ggagctggat ccgccagccc 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180  
 ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaagca gttctccctg 240  
 aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt attgtgagag agggccccgg 300  
 ggcatgtata gcagctcgtc cggggactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360  
 tca 363

<210> 190

<211> 363

<212> DNA

<213> 智人

<400> 190

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtggta catatactac 180  
 gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300  
 actttctcct actactacta catggacgtc tggggcaaag ggaccacggt caccgtctcc 360  
 tca 363

<210> 191

<211> 387

<212> DNA

<213> 智人

<400> 191

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag tctctggact cagtttcagg aattatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 cccggcaagg ggctggagtg gttggcagtc atttcgatg atggaagtaa gacatactat 180  
 ggacactccg tgaagggccg attcaccata tccagagaca aatccaagac tatgttgttt 240  
 ctccaaatga acagcctgag acctgaggac acggctgttt attactgtgc gaaagccggg 300  
 ttgaaactact atggaaacct attatcaaac tactttact acggaatgga cgtctggggc 360  
 caagggacca cagtcaccgt ctctca 387

<210> 192

<211> 366

<212> DNA

<213> 智人

<400> 192

caggtgcacc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggacgtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctgaatt caccttcagt tcccatgcca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatggtatg atggaagtaa taattattat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca gttccaagaa cacggtgcat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggt 300  
tgtactgggtg gtagctgctg ctattttgac aactggggcc agggaaccct agtcaccgtc 360  
tcctcg 366

<210> 193

<211> 378

<212> DNA

<213> 智人

<400> 193

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagactcg 300  
tattactatg gttcggggag acgatggggc tactactttg actactgggg ccaggaacc 360  
ctggtcaccg tctcctca 378

<210> 194

<211> 393

<212> DNA

<213> 智人

<400> 194

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatagca tgaactgggt ccgccaggct 120  
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtactta catatactac 180  
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaggaa ctactgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagaaggagg 300  
gaggtcggta gagatggcta cagtttgtac ccccgggggt accactacgg tatggacgtc 360  
tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc tca 393

<210> 195

<211> 381

<212> DNA

<213> 智人

<400> 195

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggcttgagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tacatactat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240  
ctgcaataa agagcctgag agccgaggac acggctgtct attactgtgc gagaggccgt 300

ggatatagtg cccaagggaa tcggaatagg gcttactact ttgactactg gggccaggga 360  
accctgggtca cegtctcctc a 381

<210> 196

<211> 324

<212> DNA

<213> 智人

<400> 196

tcttctgagc tgactcagga cctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60  
acatgccaaag gagacttctc cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120  
caggcccctg tacttgtcat ctttggtaaa aacaagcggc cctcagggat cccagaccga 180  
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tecttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240  
gatgaggctg actattactg taactcccgg gaccgcagtg gtaaccacct ggtgttcggc 300  
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 197

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 197

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc aggtatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat tcaactetca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctcgcac tttcggcct 300  
gggaccaaaag tggatatcaa a 321

<210> 198

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 198

gacatccaga tgaccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcaactggatc tgggacagaa tcaactetca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatactt acccgtacac ttttggccag 300  
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 199

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 199

gccatccggt tgaccagtc tccatcctca gtctctgcat ctacaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgctc gggcgagtca ggcttttagc agttatttag tctggtatca gcaaaaacca 120  
 gggaaagccc ctaacctcct gatctacgct acatccactt tgcaaggtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa cctgcagtct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tattatagtt accctccgac ttttgccag 300  
 gggaccaagt tggagatcaa a 321

<210> 200

<211> 318

<212> DNA

<213> 智人

<400> 200

tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60  
 acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120  
 cagtcccctg tgctggtcat ctatcaagat agcaagcggc cctcaggat ccctgagcga 180  
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240  
 gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt cggcggaggg 300  
 accaagctga ccgtccta 318

<210> 201

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 201

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgtttag gctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagtgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtc acccccggac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 202

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 202

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcagtcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcggac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321  
 <210> 203  
 <211> 321  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 203  
 gccatccgga tgaccagtc tccatcctca ttctctgcat ctacaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtca ggatattagc agttctttag cctggtatca gcaaaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg agtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac tteactetca ccatcagctg cctgcagtct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tattatagtt accctccgac gttcggccaa 300  
 gggaccaggt tggaaatcaa a 321  
 <210> 204  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 204  
 cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggtcagtc agtcaccatc 60  
 tctctgactg ggaccagcag tgacattggt ggttataact atgtctctcg gtaccaacac 120  
 caccaggca aagccccaa attgatgatt tatgaggtea ctaagcggcc ctcaggggtc 180  
 cctgatcggt tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccgt ctctggactc 240  
 caggctgagg atgaggctca ttattactgc agctcatatg caggcagcaa cgatttgcta 300  
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtcctg 330  
 <210> 205  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 205  
 gaagtagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagcattagc aacaacttag gctggtatca gcagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctacggc gcatccacca gggccactgg tatcccaggc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag tteactetca ccatctacag cctgcagtct 240  
 gaggattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggctcggct cactttcggc 300  
 ggagggacca aggtggagat caaa 324  
 <210> 206  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 206

tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60  
 acatgccaaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120  
 caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180  
 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240  
 gatgaggctg actattactg taactcccgg gacagcagtg gtaacatgt ggtattcggc 300  
 ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 207

<211> 330

<212> DNA

<213> 智人

<400> 207

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctagacagtc gatcaccatc 60  
 tcctgcaactg gaaccagcag tgacgttggg ggttataact atgtctctctg gtaccaacaa 120  
 ctcccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgatgtca atgatcggcc ctcaggggtt 180  
 tctattcget tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240  
 caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagaagcaa cactgtgata 300  
 ttcggcggag ggaccaaact gaccgtccta 330

<210> 208

<211> 324

<212> DNA

<213> 智人

<400> 208

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagggtcatc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120  
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggg gcattcacga gggtcactgg tgtcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tacaatgacc ggccccgta cacttttggc 300  
 caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 209

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人

<400> 209

Ser Pro Asn Trp Trp Thr

1

5

<210> 210

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 210

Asp Ala Trp Met Ser

1                    5

<210> 211

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 211

Asp Phe Ala Met Ser

1                    5

<210> 212

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 212

Ser Tyr Ala Met Thr

1                    5

<210> 213

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<400> 213

Glu Ile Tyr Tyr Gly Gly Arg Val Ser Tyr Asn Ser Ala Leu Arg Ser

1                    5                    10                    15

<210> 214

<211> 19

<212> PRT

<213> 智人

<400> 214

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

1                    5                    10                    15

Val Lys Gly

<210> 215

<211> 19

<212> PRT

<213> 智人

<400> 215

Phe Ile Arg Thr Lys Ala Asn Asp Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser

1                    5                    10                    15

Val Lys Gly

<210> 216

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 216

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg

1                   5                   10                   15

Gly

<210> 217

<211> 20

<212> PRT

<213> 智人

<400> 217

Ala Gly Gln Lys Asn Ile Gly Cys Gly Tyr Ser Ser Cys Phe Ile Ser

1                   5                   10                   15

Trp Phe Asp Thr

20

<210> 218

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<400> 218

Thr Thr Glu Ala Ile Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe His Asp Tyr

1                   5                   10                   15

<210> 219

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 219

Ala Ser Asp Pro Phe Met Thr Thr Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

1                   5                   10                   15

Val

<210> 220

<211> 20

<212> PRT

<213> 智人

<400> 220

Ala Lys Gly Tyr Val Gly Cys Ser Gly Gly Asn Cys Tyr Ser Gly Gly

1	5	10	15
Ala Phe Asp Ile			
	20		
<210> 221			
<211> 17			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 221			
Lys Ser Ser Gln Thr Ile Leu Gln Arg Ser Asn His Leu Asn Tyr Leu			
1	5	10	15
Ala			
<210> 222			
<211> 17			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 222			
Lys Ser Ser Arg Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu			
1	5	10	15
Ala			
<210> 223			
<211> 14			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 223			
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser			
1	5	10	
<210> 224			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 224			
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val His			
1	5	10	
<210> 225			
<211> 7			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 225			
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser			

1 5  
<210> 226  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人  
<400> 226  
Trp Ala Ser Ile Arg Glu Ser  
1 5  
<210> 227  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人  
<400> 227  
Glu Val Tyr Lys Arg Pro Leu  
1 5  
<210> 228  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人  
<400> 228  
Tyr Asp Thr Asp Arg Pro Ser  
1 5  
<210> 229  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人  
<400> 229  
His Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Gln Thr  
1 5  
<210> 230  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 智人  
<400> 230  
Gln Gln Tyr Ser Arg Pro Pro Thr  
1 5  
<210> 231  
<211> 9  
<212> PRT

<213> 智人

<400> 231

Ser Ser Tyr Gly Gly Thr Val Leu Phe

1 5

<210> 232

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<400> 232

Gln Val Trp Asp Asn Thr Ser Asp His Pro Val Val Phe

1 5 10

<210> 233

<211> 128

<212> PRT

<213> 智人

<400> 233

Gln Gly Arg Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ser Val Ser Ser

20 25 30

Pro Asn Trp Trp Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Gly Arg Val Ser Tyr Asn Ser Ala

50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Arg Ser Lys Glu Glu Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Gly Gln Lys Asn Ile Gly Cys Gly Tyr Ser Ser Cys Phe Ile

100 105 110

Ser Trp Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly Ile Ala Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 234

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 234

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

<210> 235

<211> 126

<212> PRT

<213> 智人

<400> 235

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Arg Phe Gly Asp Phe  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Gly Phe Ile Arg Thr Lys Ala Asn Asp Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala  
 50 55 60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile  
 65 70 75 80  
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Ala Ser Asp Pro Phe Met Thr Thr Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr  
 100 105 110  
 Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 236

<211> 127

<212> PRT

<213> 智人



<212> PRT

<213> 智人

<400> 238

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

<210> 239

<211> 108

<212> PRT

<213> 智人

<400> 239

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

<210> 240

<211> 109

<212> PRT

<213> 智人  
 <400> 240  
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys  
 1                   5                   10                   15  
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val  
                   20                   25                   30  
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr  
                   35                   40                   45  
 Tyr Asp Thr Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
                   50                   55                   60  
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly  
 65                   70                   75                   80  
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Asn Thr Ser Asp His  
                   85                   90                   95  
 Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                   100                   105

<210> 241  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 241  
 agtcctaact ggtggact 18

<210> 242  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 242  
 gacgcctgga tgagc 15

<210> 243  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 243  
 gattttgcta tgagt 15

<210> 244  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 244

agctatgcca tgacc 15

<210> 245

<211> 48

<212> DNA

<213> 智人

<400> 245

gaaatctatt atggtgggag agtgagctac aactcggccc tcaggagt 48

<210> 246

<211> 57

<212> DNA

<213> 智人

<400> 246

catattaaca ccaaagttga tgggtgggaca acagagtacg ctgcaccctg gaaaggc 57

<210> 247

<211> 57

<212> DNA

<213> 智人

<400> 247

ttcattagaa ccaaagctaa tgatgggaca acagaatacg ccgcgtctgt gaaaggc 57

<210> 248

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 248

agtattagtg gtagtggtg tagcacatac tacgcagact ccgtgagggg c 51

<210> 249

<211> 60

<212> DNA

<213> 智人

<400> 249

gcgggtcaaa aaaatattgg ctgtggttac agcagttgct ttatcagttg gttcgacacc 60

<210> 250

<211> 45

<212> DNA

<213> 智人

<400> 250

accacagagg cgatatatga tagtagtggt tatttccatg actat 45

<210> 251

<211> 51

<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 251  
gctagcgcgac ccttcatgac tacagactat tactactact acatggacgt c 51  
<210> 252  
<211> 60  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 252  
gcgaaaggat atgtgggggtg tagtggtggg aactgctact cgggggggtgc ttttgatc 60  
<210> 253  
<211> 51  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 253  
aagtccagcc agactatfff acaaaggtcc aaccatttga actacttagc t 51  
<210> 254  
<211> 51  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 254  
aagtccagcc ggagtgtfff atacagctcc aacaataaga actacttagc t 51  
<210> 255  
<211> 42  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 255  
actgggacca gcagtgacgt tgggtggttat aactctgtct cc 42  
<210> 256  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 256  
ggggggaaca acattggaag tgaaagtgtt cac 33  
<210> 257  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 257

tgggcatcta cccgggaatc c 21  
<210> 258  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 258

tgggcatcta tccgggaatc c 21  
<210> 259  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 259

gaggtctata agcggccctt a 21  
<210> 260  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 260

tatgataccg accggccctc a 21  
<210> 261  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 261

accaatatt atactactcc gcagact 27  
<210> 262  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 262

cagcaatatt ctcgtcctcc gacg 24  
<210> 263  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> 智人  
<400> 263

agctcatatg gaggcaccgt gctattc 27  
<210> 264  
<211> 39

<212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 264  
 cagggtgtggg ataacactag tgatcatcct gtggtattc 39  
 <210> 265  
 <211> 384  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 265  
 caggggcgac tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgaccctc 60  
 acgtgcgctg tgtccggtgg ctctccgtc agcagtecta actggtggac ttgggtccgc 120  
 caggcccccg ggaaggggct ggagtggatt ggagaaatct attatggtgg gagagtgagc 180  
 tacaactcgg ccctcaggag tcgagtcacc atttcatcag acaggtccaa agaggagttc 240  
 tccctgaaac tgaggtctgt gaccgccgcg gacacggcca tatattattg tgcgggtcaa 300  
 aaaaatattg gctgtggtta cagcagttgc tttatcagtt ggttcgacac ctggggacag 360  
 ggaattgcgg tcaccgtctc ctca 384  
 <210> 266  
 <211> 372  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 266  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggt ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg gtttgccat attaacacca aagttgatgg tgggacaaca 180  
 gagtacgctg caccctgaa aggagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaattcg 240  
 ctgtatctgc acatggacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300  
 gaggcgatat atgatagtag tggttatttc catgactatt ggggccaggg atccctggctc 360  
 accgtctcct ca 372  
 <210> 267  
 <211> 378  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 267  
 gaggtgcagc tgggtggagtc ggggggaggc ttggcacagc cagggcggtc cctgagactc 60  
 tcctgtacag cttctggatt caggtttggg gattttgcta tgagttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gactggagtg ggtaggtttc attagaacca aagctaataga tgggacaaca 180  
 gaatacgcgg cgtctgtgaa aggagattc atcatctcaa gagatgattc caaaagtatc 240  
 gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtttatta ctgtgctagc 300  
 gatcccttca tgactacaga ctattactac tactacatgg acgtctgggg caaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378  
 <210> 268  
 <211> 381  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 268  
 gaggtgcaag tgttgagtc tgggggagac tcggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaaagg ggctgaaatg ggtctcaagt attagtggta gtggtggtag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaggggccc gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 gtgcagatga acagcctgag agcccaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggatat 300  
 gtgggggtgta gtggtgggaa ctgctactcg gggggtgctt ttgatatctg gggccaaggg 360  
 acagtggtea ccgtctcttc a 381  
 <210> 269  
 <211> 339  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 269  
 gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggtctgtt ctctgggcga gagggccacc 60  
 atcgcctgca agtccagcca gactatttta caaaggtcca accatttgaa ctacttagct 120  
 tggtagcagc agaaaccagg acagcctcct aaagtgetca tttattgggc atctaccgg 180  
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240  
 atcaacagcc tgcaggctga ggatgtggca gtttattact gtcaccaata ttatactact 300  
 ccgcagactt ttggccaggg gaccaaggtg gagatcaaa 339  
 <210> 270  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> 智人  
 <400> 270  
 gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggtctgtt ctctgggcga gagggccacc 60  
 atcaactgca agtccagccc gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120  
 tggtagcagc agaaaccagg acagcctcct aagtgetca tttactgggc atctatccgg 180  
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240  
 atcaacagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttctcgtcct 300  
 ccgacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336  
 <210> 271  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 271

cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60  
tcctgcactg ggaccagcag tgacgttggg ggttataact ctgtctcctg gtaccaacat 120  
caccaggcca aagcccccaa actcatgatt tatgaggctc ataagcggcc cttaggggtc 180  
cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240  
caggctgagg atgaggctta ttattactgc agctcatatg gaggcaccgt gctattcggc 300  
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 272

<211> 327

<212> DNA

<213> 智人

<400> 272

tcctatgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaaagac ggccccgatt 60  
acctgtgggg ggaacaacat tggaagtgaa agtgttcact ggtaccagca gaagccaggc 120  
caggccccctg tgggtggcat ctattatgat accgaccggc cctcagggat ccctgagcgc 180  
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240  
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gataacacta gtgatcatcc tgtggtattc 300  
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

## AIMM治疗性AML抗体组

NB: 根据Kabat et al (1991)的CDR编号

**AT12-023 (11C9-22C11)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV4-34\*01 F  
IGHD2-2\*01 F  
IGHJ6\*03 F**氨基酸:**Fw1 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF  
CDR1 GYYWS  
Fw2 WIRQPPGKGLEWIG  
CDR2 EINHSGSTNYNPSLKS  
Fw3 RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR  
CDR3 GRSTSPLDYYYYYMDV  
Fw4 WAKGTTVTVSS**核苷酸:**Fw1 cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag acc ctg tcc ctc acc tgc  
gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt

CDR1 ggt tac tac tgg agc

Fw2 tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att ggg

CDR2 gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag agt

Fw3 cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc  
gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gcg agg

CDR3 ggc cgt agt acc agc ccg ctc gac tac tac tac tac atg gac gtc

Fw4 tgg gcc aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGLV3-19\*01 F  
IGLJ3\*02 F**氨基酸:**Fw1 SSELTQDPAVSVALGQTVRITC  
CDR1 QGDFLRSYYAS  
Fw2 WYQKPGQAPVLVIF  
CDR2 GKNKRPS  
Fw3 GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC  
CDR3 NSRDRSGNHLV  
Fw4 FGGTKLTVL**核苷酸:**

Fw1 tct tct gag ctg act cag gac cct gct gtg tct gtg gcc ttg gga cag aca gtc agg atc aca tgc

CDR1 caa gga gac ttc ctc aga agc tat tat gca agc

Fw2 tgg tac cag cag aag cca gga cag gcc cct gta ctt gtc atc ttt

CDR2 ggt aaa aac aag cgg ccc tca

Fw3 ggg atc cca gac cga ttc tct ggc tcc agc tca gga aac aca gct tcc ttg acc atc act ggg gct  
cag gcg gaa gat gag gct gac tat tac tgt

CDR3 aac tcc cgg gac cgc agt ggt aac cac ctg gtg

Fw4 ttc gcc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta

图1

**AT12-025 (14D3-12D5)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV4-34\*01 F

IGHD1-1\*01 F

IGHJ4\*02 F

**氨基酸:**

Fw1 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF

CDR1 GYYWS

Fw2 WIRQPPGKGLEWIG

CDR2 EINHSGSTNYPNLSLKS

Fw3 RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR

CDR3 GSMARPKPFDY

Fw4 WGQGLVTVSS

**核苷酸:**Fw1 cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tgg gag acc ctg tcc ctc acc tgc  
gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt

CDR1 ggt tat tac tgg agc

Fw2 tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att ggg

CDR2 gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac cgg tcc ctc aag agt

Fw3 cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc  
gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gcg aga

CDR3 ggc tca atg gca aga ccc aag cca ttt gac tac

Fw4 tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGKV1-39\*01 F

IGKJ3\*01 F

**氨基酸:**

Fw1 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC

CDR1 RASQISRYLN

Fw2 WYQQKPGKAPKLLIY

CDR2 AASSLQS

Fw3 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC

CDR3 QQSYSTPRT

Fw4 FGPGTKVDIK

**核苷酸:**Fw1 gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act  
tgc

CDR1 cgg gca agt cag agc att agc agg tat tta aat

Fw2 tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat

CDR2 gct gca tcc agt ttg caa agt

Fw3 ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agt ctg  
caa cct gaa gat ttt gca act tac tac tgt

CDR3 caa cag agt tac agt acc cct cgc act

Fw4 ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa

图1(续)

**AT13-024 (15H3-10F7)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-30\*02 F  
IGHD3-22\*01 F  
IGHJ4\*02 F**氨基酸:**Fw1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS  
CDR1 SYGMH  
Fw2 WVRQAPGKGLEWVA  
CDR2 FIRYDGSNKYFADSVRG  
Fw3 RFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAK  
CDR3 DPQERIYYSDTSGYLDY  
Fw4 WGQGTLVTVSS**核苷酸:**Fw1 cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt  
gca gcg tct gga ttc acc ttc agt

CDR1 agc tat ggc atg cac

Fw2 tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg gca

CDR2 ttt ata cgg tat gat gga agt aat aaa tac ttt gca gac tcc gtg agg ggc

Fw3 cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg ttt ctg caa atg aac agc ctg aga gct  
gag gac acg gct gtg tat tac tgt

CDR3 gcg aaa gat ccc caa gag cgt att tat tac tct gat act agt ggt tac ctt gac tac

Fw4 tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGKV1-5\*03 F  
IGKJ2\*01 F**氨基酸:**Fw1 DIQMTQSPSTLSASVGDRTITC  
CDR1 RASQSISSWLA  
Fw2 WYQQKPGKAPKLLIY  
CDR2 KASSLES  
Fw3 GVPSRFSGTSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC  
CDR3 QQYNTYPYT  
Fw4 FGQGTKLEIK**核苷酸:**Fw1 gac atc cag atg acc cag tct cct tcc acc ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act  
tgc

CDR1 cgg gcc agt cag agt att agt agc tgg ttg gcc

Fw2 tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat

CDR2 aag gcg tct agt tta gaa agt

Fw3 ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc act gga tct ggg aca gaa ttc act ctc acc atc agc agc ctg  
cag cct gat gat ttt gca act tat tac tgc

CDR3 caa cag tat aat act tac ccg tac act

Fw4 ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa

图1(续)

**AT12-019 (1B3-15E2)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-23\*01 F  
IGHD3-10\*01 F  
IGHJ4\*02 F

**氨基酸:**

Fw1 EVHLLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS  
CDR1 SYAMS  
Fw2 WVRQAPGKGLEWVS  
CDR2 TIRASGGSTSYADSVKG  
Fw3 RFTISRDNSSQSRLLYLMNSLTAEDTAVYYCAK  
CDR3 SPAMIRGVRGGDYFDY  
Fw4 WGQGTLLVTVSS

**核苷酸:**

Fw1 gag gtg cac ctg ttg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt  
gca gcc tct gga ttc acc ttt agc

CDR1 agc tat gcc atg agt

Fw2 tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc tca

CDR2 act att agg gct agt ggt ggt agc aca agc tac gca gac tcc gtg aag ggc

Fw3 cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc cag agc agg ttg tat ctg caa atg aac agt ctg aca gcc  
gag gac acg gcc gta tat tac tgt gcg aaa

CDR3 tct cct gct atg att cgg gga gtt agg ggg ggt gac tac ttt gac tac

Fw4 tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGKV1-8\*01 F  
IGKJ2\*01 F

**氨基酸:**

Fw1 AIRLTQSPSSVSASTGDRVTITC  
CDR1 RASQAFSSYL  
Fw2 WYQKPKGKAPNLLIY  
CDR2 ATSTLQG  
Fw3 GVPSRFSGSGSGTDFLTISNLSQSEDFATYYC  
CDR3 QQYYSPPT  
Fw4 FGQGTKLEIK

**核苷酸:**

Fw1 gcc atc cgg ttg acc cag tct cca tcc tca gtc tct gca tct aca gga gac aga gtc acc atc act  
tgt

CDR1 cgg gcg agt cag gct ttt agc agt tat tta gtc

Fw2 tgg tat cag caa aaa cca ggg aaa gcc cct aac ctc ctg atc tac

CDR2 gct aca tcc act ttg caa ggt

Fw3 ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc aac ctg  
cag tct gaa gat ttt gca act tat tac tgt

CDR3 caa cag tat tat agt tac cct ccg act

Fw4 ttt ggc cag ggg acc aag ttg gag atc aaa

图1(续)

**AT13-022 (8H11-6P4)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-30\*03 F  
IGHD2-15\*01 F  
IGHJ6\*02 F**氨基酸:**Fw1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS  
CDR1 SYGMH  
Fw2 WVRQAPGKGLEWVAV  
CDR2 ISYDGSNKYYADSVKG  
Fw3 RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK  
CDR3 DGKGIIVVIYYYYGMDV  
Fw4 WGQGTIVTVSS**核苷酸:**Fw1 cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt  
gca gcc tct gga ttc acc ttc agt

CDR1 agc tat ggc atg cac

Fw2 tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg gca gtt

CDR2 ata tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca gac tcc gtg aag ggc

Fw3 cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct  
gag gac acg gct gtg tat tac tgt gcg aaa

CDR3 gat ggg aag ggg att gta gtt att tac tac tac tac ggt atg gac gtc

Fw4 tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGLV3-1\*01 F  
IGLJ2\*01 F**氨基酸:**Fw1 SYELTQPPSVSVSPGQTASITC  
CDR1 SGDKLGDKYAC  
Fw2 WYQKPGQSPVLVIY  
CDR2 QDSKRPS  
Fw3 GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC  
CDR3 QAWDSSTVVF  
Fw4 GGGTKLTVL**核苷酸:**

Fw1 tcc tat gag ctg act cag cca ccc tca gtg tcc gtg tcc cca gga cag aca gcc agc atc acc tgc

CDR1 tct gga gat aaa ttg ggg gat aaa tat gct tgc

Fw2 tgg tat cag cag aag cca ggc cag tcc cct gtg ctg gtc atc tat

CDR2 caa gat agc aag cgg ccc tca

Fw3 ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc aac tct ggg aac aca gcc act ctg acc atc agc ggg acc  
cag gct atg gat gag gct gac tat tac tgt

CDR3 cag gcg tgg gac agc agc act gtg gta ttc

Fw4 ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta

图1 (续)

**AT13-023 (19G7-8L15)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV4-34\*12 F  
IGHD2-2\*01 F  
IGHJ4\*02 F**氨基酸:**Fw1 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVAVYGGSF  
CDR1 GYFWT  
Fw2 WIRQPPGKGLEWIG  
CDR2 ETVHSGGTNYNPSLKS  
Fw3 RVTISVDTSKNQFSLRLNSVTAADTAVYYCVR  
CDR3 GLNSPFDY  
Fw4 WGQGLVTVSS**核苷酸:**Fw1 cag gta cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag acc ctg tcc ctc acc tgc  
gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt

CDR1 ggt tac ttc tgg acc

Fw2 tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att ggg

CDR2 gaa acc gtt cat agt gga ggc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag agt

Fw3 cga gtc acc ata tca gtc gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg agg ctg aac tct gtg acc gcc  
gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gtg aga

CDR3 ggc ctt aac agc ccc ttt gac tac

Fw4 tgg ggc cag gga acc cta gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGKV1-17\*01 F  
IGKJ1\*01 F**氨基酸:**Fw1 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC  
CDR1 RASQGIRNVLG  
Fw2 WYQQKPGKAPKCLIIY  
CDR2 AASSLQS  
Fw3 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC  
CDR3 LQHNSHPRT  
Fw4 FGQGTKVEIK**核苷酸:**Fw1 gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act  
tgc

CDR1 cgg gca agt cag ggc att aga aat gtt tta ggc

Fw2 tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag tgc ctg atc tat

CDR2 gct gca tcc agt ttg caa agt

Fw3 ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gaa ttc act ctc aca atc agc agc ctg  
cag cct gaa gat ttt gca act tat tac tgt

CDR3 cta cag cat aat agt cac ccc cgg acg

Fw4 ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa

图1(续)

**AT13-031 (6G6-2I10)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV4-34\*01 F  
IGHD6-6\*01 F  
IGHJ4\*02 F

**氨基酸:**

Fw1 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSPS  
CDR1 GYYWS  
Fw2 WIRQPPGKGLEWIG  
CDR2 EINHSGSTNYNPSLKS  
Fw3 RVTISVDTSKKQFSLKLSVTAADTAVYYCAR  
CDR3 GPRGMYSSSSGDY  
Fw4 WGQGT LVTVSS

**核苷酸:**

Fw1 cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag acc ctg tcc ctc acc tgc  
gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt

CDR1 ggt tac tac tgg agc

Fw2 tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att ggg

CDR2 gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac cgg tcc ctc aag agt

Fw3 cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aag cag ttc tcc ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc  
gcg gac acg gct gtg tat tat tgt gcg aga ggc

CDR3 ccc cgg ggc atg tat agc agc tcg tcc ggg gac tac

Fw4 tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGKV1-17\*01 F  
IGKJ2\*02 F

**氨基酸:**

Fw1 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC  
CDR1 RASQGIRNDLG  
Fw2 WYQQKPGKAPKRLIY  
CDR2 AAVSLQS  
Fw3 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC  
CDR3 LQHNSYPRT  
Fw4 FGQGTKLEIK

**核苷酸:**

Fw1 gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act  
tgc

CDR1 cgg gca agt cag ggc att aga aat gat tta ggc

Fw2 tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag cgc ctg atc tat

CDR2 gct gca gtc agt ttg caa agt

Fw3 ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gaa ttc act ctc aca atc agc agc ctg  
cag cct gaa gat ttt gca act tat tac tgt

CDR3 cta cag cat aat agt tac cct cgg act

Fw4 ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa

图1(续)

**AT12-020 (1B3-13C8)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-21\*01 F  
IGHD1-26\*01 F  
IGHJ6\*03 F

**氨基酸:**

Fw1 EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFS  
CDR1 TYSMN  
Fw2 WVRQAPGKGLEWVS  
CDR2 SSSSSGYIYYADSVKG  
Fw3 RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR  
CDR3 DGTFSYYYMDV  
Fw4 WGKGTITVTVSS

**核苷酸:**

Fw1 gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc ctg gtc aag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt  
gca gcc tct gga ttc acc ttc agt

CDR1 acc tat agc atg aac

Fw2 tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc tca

CDR2 tcc att agt agt agt agt ggt tac ata tac tac gca gac tca gtg aag ggc

Fw3 cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gcc  
gag gac acg gct gtg tat tac tgt gcg aga

CDR3 gat ggg act ttc tcc tac tac tac tac atg gac gtc

Fw4 tgg ggc aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGKV1-8\*01 F  
IGKJ1\*01 F

**氨基酸:**

Fw1 AIRMTQSPSSFSASTGDRVTITC  
CDR1 RASQDISSLA  
Fw2 WYQQKPGKAPKLLIY  
CDR2 AASTLQS  
Fw3 GVPSRFSGSGSDFTLTISCLQSEDFATYYC  
CDR3 QQYYSPPT  
Fw4 FGQTRLEIK

**核苷酸:**

Fw1 gcc atc cgg atg acc cag tct cca tcc tca ttc tct gca tct aca gga gac aga gtc acc atc act  
tgt

CDR1 cgg gcg agt cag gat att agc agt tct tta gcc

Fw2 tgg tat cag caa aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat

CDR2 gct gca tcc act ttg caa agt

Fw3 gga gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc tgc ctg  
cag tct gaa gat ttt gca act tat tac tgt

CDR3 caa cag tat tat agt tac cct ccg acg

Fw4 ttc ggc caa ggg acc agg ttg gaa atc aaa

图1(续)

**AT13-033 (7H10-2A4)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-30\*03 F  
IGHD4-23\*01 ORF  
IGHJ6\*02 F

**氨基酸:**

Fw1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGLSFR  
CDR1 NYGMH  
Fw2 WVRQAPGKGLEWVA  
CDR2 VISHDGSKTYYGHSVKG  
Fw3 RFTISRDKSKTMLFLQMNSLRPEDTAVYYCAK  
CDR3 AGLNYYGNLLSNFYFYGM DV  
Fw4 WGQGTITVTVSS

**核苷酸:**

Fw1 cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt  
gca gtc tct gga ctc agt ttc agg

CDR1 aat tat ggc atg cac

Fw2 tgg gtc cgc cag gct ccc ggc aag ggg ctg gag tgg gtg gca

CDR2 gtc att tcg cat gat gga agt aag aca tac tat gga cac tcc gtg aag ggc

Fw3 cga ttc acc ata tcc aga gac aaa tcc aag act atg ttg ttt ctc caa atg aac agc ctg aga cct  
gag gac acg gct gtt tat tac tgt gcg aaa

CDR3 gcc ggg ttg aac tac tat gga aac cta tta tca aac tac ttc tac tac gga atg gac gtc

Fw4 tgg ggc caa ggg acc aca gtc acc gtc tcg tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGLV2-8\*01 F  
IGLJ2\*01 F

**氨基酸:**

Fw1 QSALTQPPSASGSPGQSVTISC  
CDR1 TGTSSDIGGYNYS  
Fw2 WYQHHPGKAPKLMY  
CDR2 EVTKRPS  
Fw3 GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEAHYYC  
CDR3 SSYAGSNDLL  
Fw4 FGGGTKLTVL

**核苷酸:**

Fw1 cag tct gcc ctg act cag cct ccc tcc gcg tcc ggg tct cct ggt cag tca gtc acc atc tcc tgt

CDR1 act ggg acc agc agt gac att ggt ggt tat aac tat gtc tcc

Fw2 tgg tac caa cac cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ttg atg att tat

CDR2 gag gtc act aag cgg ccc tca

Fw3 ggg gtc cct gat cgt ttc tct ggc tcc aag tct ggc aac acg gcc tcc ctg acc gtc tct gga ctc  
cag gct gag gat gag gct cat tat tac tgc

CDR3 agc tca tat gca ggc agc aac gat ttg cta

Fw4 ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc ctg

图1(续)

**AT13-034 (7H10-4F9)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-33\*01 F

IGHD2-15\*01 F

IGHJ4\*02 F

**氨基酸:**

Fw1 QVHLVESGGGVVQPGTSLRLSCAASEFTFS

CDR1 SHAIH

Fw2 WVRQAPGKGLEWVA

CDR2 LIWYDGSNNYYADSVKG

Fw3 RFTISRDSKNTVHLQMNSLRVEDTAVYYC

CDR3 ARDGCTGGSCCYFDN

Fw4 WGQGLVTVSS

**核苷酸:**Fw1 cag gtg cac ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg acg tcc ctg aga ctc tcc tgt  
gca gcg tct gaa ttc acc ttc agt

CDR1 tcc cat gcc ata cac

Fw2 tgg gtc cgc cag gct cca gcc aag ggg ctg gag tgg gtg gca

CDR2 ctt ata tgg tat gat gga agt aat aat tat tat gca gac tcc gtg aag ggc

Fw3 cga ttc acc atc tcc aga gac agt tcc aag aac acg gtg cat ctg caa atg aac agc ctg aga gtc  
gag gac acg gct gtg tat tac tgt

CDR3 gcg aga gat ggt tgt act ggt ggt agc tgc tgc tat ttt gac aac

Fw4 tgg gcc cag gga acc cta gtc acc gtc tcc tcg

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGKV3-15\*01 F

IGKJ4\*01 F

**氨基酸:**

Fw1 EVVMTQSPATLSVSPGERATLSC

CDR1 RASQISNNLG

Fw2 WYQQKPGQAPRLLIY

CDR2 GASTRAT

Fw3 GIPGRFSGSGSGTEFTLTIIYSLQSEDFAVYYC

CDR3 QQYNNWPRLT

Fw4 FGGGTKVEIK

**核苷酸:**Fw1 gaa gta gtg atg acg cag tct cca gcc acc ctg tct gtg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc  
tgc

CDR1 agg gcc agt cag agc att agc aac aac tta ggc

Fw2 tgg tat cag cag aaa cct gcc cag gct ccc agg ctc ctc atc tac

CDR2 ggt gca tcc acc agg gcc act

Fw3 ggt atc cca gcc agg ttc agt gcc agt ggg tct ggg aca gag ttc act ctc acc atc tac agc ctg  
cag tct gag gat ttt gca gtt tat tac tgt

CDR3 caa caa tat aat aac tgg cct cgg ctc act

Fw4 ttc gcc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa

图1(续)

**AT13-035 (19C7-2F8)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-30\*03 F  
IGHD3-10\*01 F  
IGHJ4\*02 F**氨基酸:**Fw1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS  
CDR1 SYGMH  
Fw2 WVRQAPGKGLEWVA  
CDR2 VISYDGSNKYYADSVKG  
Fw3 RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC  
CDR3 AKDSYYYGSGRRRWGYFDY  
Fw4 WGQGLVTVSS**核苷酸:**Fw1 cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt  
gca gcc tct gga ttc acc ttc agt

CDR1 agc tat ggc atg cac

Fw2 tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg gca

CDR2 gtt ata tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca gac tcc gtg aag ggc

Fw3 cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct  
gag gac acg gct gtg tat tac tgt

CDR3 gcg aaa gac tcg tat tac tat ggt tcg ggg aga cga tgg ggc tac tac ttt gac tac

Fw4 tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGLV3-19\*01 F  
IGLJ2\*01 F**氨基酸:**Fw1 SSELTQDPAVSVALGQTVRITC  
CDR1 QGDSLRSYYAS  
Fw2 WYQQKPGQAPVLIYI  
CDR2 GKNNRPS  
Fw3 GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC  
CDR3 NSRDSSGNHVV  
Fw4 FGGGTKLTVL**核苷酸:**

Fw1 tct tct gag ctg act cag gac cct gct gtg tct gtg gcc ttg gga cag aca gtc agg atc aca tgc

CDR1 caa gga gac agc ctc aga agc tat tat gca agc

Fw2 tgg tac cag cag aag cca gga cag gcc cct gta ctt gtc atc tat

CDR2 ggt aaa aac aac cgg ccc tca

Fw3 ggg atc cca gac cga ttc tct ggc tcc agc tca gga aac aca gct tcc ttg acc atc act ggg gct  
cag gcg gaa gat gag gct gac tat tac tgt

CDR3 aac tcc cgg gac agc agt ggt aac cat gtg gta

Fw4 ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta

图1 (续)

**AT13-036 (12C2-5F6)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-21\*01 F  
IGHD5-24\*01 ORF  
IGHJ6\*02 F

**氨基酸:**

Fw1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS  
CDR1 SYSMN  
Fw2 WVRQAPGKLEWVS  
CDR2 SSSSSTYIYYADSVKG  
Fw3 RFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC  
CDR3 ARRREVGRDGYSLYPRGYHYGMDV  
Fw4 WGQTTVTVSS

**核苷酸:**

Fw1 gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc ctg gtc aag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt  
gca gcc tct gga ttc acc ttc agt

CDR1 agt tat agc atg aac

Fw2 tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc tca

CDR2 tcc att agt agt agt agt act tac ata tac tac gca gac tca gtg aag ggc

Fw3 cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc agg aac tca ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gcc  
gag gac acg gct gtg tat tat tgt

CDR3 gcg aga agg agg gag gtc ggt aga gat ggc tac agt ttg tac ccc cgg ggg tac cac tac ggt atg  
gac gtc

Fw4 tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGLV2-14\*01 F  
IGLJ2\*01 F

**氨基酸:**

Fw1 QSALTQPASVSGSPRQSITISC  
CDR1 TGTSSDVGGYNYVS  
Fw2 WYQLPGKAPKLMYI  
CDR2 DVNDRPS  
Fw3 GVSIRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC  
CDR3 SSYTRSNTVI  
Fw4 FGGTKLTVL

**核苷酸:**

Fw1 cag tct gcc ctg act cag cct gcc tcc gtg tct ggg tct cct aga cag tgg atc acc atc tcc tgc

CDR1 act gga acc agc agt gac gtt ggt ggt tat aac tat gtc tcc

Fw2 tgg tac caa caa ctc cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc atg att tat

CDR2 gat gtc aat gat cgg ccc tca

Fw3 ggg gtt tct att cgc ttc tct ggc tcc aag tct ggc aac acg gcc tcc ctg acc atc tct ggg ctc  
cag gct gag gac gag gct gat tat tac tgc

CDR3 agc tca tat aca aga agc aac act gtg ata

Fw4 ttc ggc gga ggg acc aaa ctg acc gtc cta

图1(续)

**AT13-037 (3G11-5E3)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-33\*01 F  
IGHD5-12\*01 F  
IGHJ4\*02 F

**氨基酸:**

Fw1 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS  
CDR1 TYGMH  
Fw2 WVRQAPGKGLEWVA  
CDR2 VIWYDGSNTYYADSVKG  
Fw3 RFTISRDNKNTLYLQIKSLRAEDTAVYYC  
CDR3 ARGRGYSAQGNRRAYYFDY  
Fw4 WGQGLVTVSS

**核苷酸:**

Fw1 cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt  
gca gcg tct gga ttc acc ttc agt

CDR1 acc tat ggc atg cac

Fw2 tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctt gag tgg gtg gca

CDR2 gtt ata tgg tat gat gga agt aat aca tac tat gca gac tcc gtg aag ggc

Fw3 cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac aca ctg tat ctg caa ata aag agc ctg aga gcc  
gag gac acg gct gtc tat tac tgt

CDR3 gcg aga ggc cgt gga tat agt gcc caa ggg aat cgg aat agg gct tac tac ttt gac tac

Fw4 tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGKV3-15\*01 F  
IGKJ2\*01 F

**氨基酸:**

Fw1 EIVMTQSPATLSVSPGERVILSC  
CDR1 RASQSVSNLA  
Fw2 WYQQKPGQPRLLIY  
CDR2 GAFTRVT  
Fw3 GVPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC  
CDR3 QQYNDRPPYT  
Fw4 FGQGTKLEIK

**核苷酸:**

Fw1 gaa ata gtg atg acg cag tct cca gcc acc ctg tct gtg tct cca ggg gaa agg gtc atc ctc tcc  
tgc

CDR1 agg gcc agt cag agt gtt agc agc aac tta gcc

Fw2 tgg tac cag cag aaa cct ggc cag cct ccc agg ctc ctc atc tat

CDR2 ggt gca ttc acg agg gtc act

Fw3 ggt gtc cca gcc agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gaa ttc act ctc acc atc agc agc ctg  
cag tct gaa gat ttt gca gtt tat tac tgt

CDR3 cag cag tac aat gac cgg ccc ccg tac act

Fw4 ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa

图1(续)

**AT14-013 (2K23-1K13)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV4-4\*02 F  
IGHD6-19\*01 F  
IGHJ5\*02 F**氨基酸:**Fw1 QGRLQESGPGLVKPSSETLTLTCAVSGGSSVS  
CDR1 SPNWWT  
Fw2 WVRQAPGKGLEWIG  
CDR2 EIYYGGRVSYNSALRS  
Fw3 RVTISSDRSKEEFSLKLRVTAADTAIYYC  
CDR3 AGQKNIGCGYSSCFISWFDT  
Fw4 WGQGIAVTVSS**核苷酸:**Fw1 cag ggg cga ctg cag gag tgc ggc cca gga ctg gtg aag cct tgc gag acc ctg acc ctc acg tgc  
gct gtg tcc ggt ggc tcc tcc gtc agc

CDR1 agt cct aac tgg tgg act

Fw2 tgg gtc cgc cag gcc ccc ggg aag ggg ctg gag tgg att gga

CDR2 gaa atc tat tat ggt ggg aga gtg agc tac aac tgc gcc ctc agg agt

Fw3 cga gtc acc att tca tca gac agg tcc aaa gag gag ttc tcc ctg aaa ctg agg tct gtg acc gcc  
gcg gac acg gcc ata tat tat tgt

CDR3 gcg ggt caa aaa aat att ggc tgt ggt tac agc agt tgc ttt atc agt tgg ttc gac acc

Fw4 tgg gga cag gga att gcg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGKV4-1\*01 F  
IGKJ2\*01 F**氨基酸:**Fw1 DIVMTQSPDSLAVSLGERATIAC  
CDR1 KSSQTILQRSNHLNYLA  
Fw2 WYQQKPGQPPKVLIIY  
CDR2 WASTRES  
Fw3 GVPDRFSGSGSGTDFTLTINSLQAEDVAVYYC  
CDR3 HQYYTTPQT  
Fw4 FGQGTKVEIK**核苷酸:**Fw1 gac atc gtg atg acc cag tct cca gac tcc ctg gct gtg tct ctg ggc gag agg gcc acc atc gcc  
tgc

CDR1 aag tcc agc cag act att tta caa agg tcc aac cat ttg aac tac tta gct

Fw2 tgg tac cag cag aaa cca gga cag cct cct aaa gtg ctc att tat

CDR2 tgg gca tct acc cgg gaa tcc

Fw3 ggg gtc cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc aac agc ctg  
cag gct gag gat gtg gca gtt tat tac tgt

CDR3 cac caa tat tat act act ccg cag act

Fw4 ttt ggc cag ggg acc aag gtg gag atc aaa

图1(续)

**AT14-014 (6P13-5H5)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-15\*01 F  
IGHD3-22\*01 F  
IGHJ4\*02 F**氨基酸:**Fw1 EVQLVESGGGLVQPKGGSLRLSCAASGFTFS  
CDR1 DAWMS  
Fw2 WVRQAPGKGLEWVG  
CDR2 HINTKVDGGTTEYAAPVKG  
Fw3 RFTISRDDSKNSLYLHMDSLKTEDTAVYYC  
CDR3 TTEAIYDSSGYFHDY  
Fw4 WGQGS LVTVSS**核苷酸:**Fw1 gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggt ttg gta aag cct ggg ggg tcc ctt aga ctc tcc tgt  
gca gcc tct gga ttc act ttc agt

CDR1 gac gcc tgg atg agc

Fw2 tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtt ggc

CDR2 cat att aac acc aaa gtt gat ggt ggg aca aca gag tac gct gca ccc gtg aaa ggc

Fw3 aga ttc acc atc tca aga gat gat tca aaa aat tcg ctg tat ctg cac atg gac agc ctg aaa acc  
gag gac aca gcc gtg tat tac tgt

CDR3 acc aca gag gcg ata tat gat agt agt ggt tat ttc cat gac tat

Fw4 tgg ggc cag gga tcc ctg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGKV4-1\*01 F  
IGKJ1\*01 F**氨基酸:**Fw1 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC  
CDR1 KSSRSVLYSSNKNLYLA  
Fw2 WYQQKPGQPPKLLIY  
CDR2 WASIRES  
Fw3 GVPDRFSGSGSGTDFLTINSIQAEDVAVYYC  
CDR3 QQYSRPPT  
Fw4 FGQGTKVEIK**核苷酸:**Fw1 gac atc gtg atg acc cag tct cca gac tcc ctg gct gtg tct ctg ggc gag agg gcc acc atc aac  
tgc

CDR1 aag tcc agc cgg agt gtt tta tac agc tcc aac aat aag aac tac tta gct

Fw2 tgg tac cag cag aaa cca gga cag cct cct aag ctg ctc att tac

CDR2 tgg gca tct atc cgg gaa tcc

Fw3 ggg gtc cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc aac agc ctg  
cag gct gaa gat gtg gca gtt tat tac tgt

CDR3 cag caa tat tct cgt cct ccg acg

Fw4 ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa

图1(续)

**AT14-015 (1L18-7H16)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-49\*04 F  
IGHD4-11\*01 F  
IGHJ6\*03 F**氨基酸:**Fw1 EVQLVESGGGLAQPGRSLRLSCTASGFRFG  
CDR1 DFAMS  
Fw2 WVRQAPGKGLEWVG  
CDR2 FIRTKANDGTTEYAASVKG  
Fw3 RFIISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYC  
CDR3 ASDPFMTTDDYYYYYMDV  
Fw4 WGKGTITVTVSS**核苷酸:**Fw1 gag gtg cag ctg gtg gag tcg ggg gga ggc ttg gca cag cca ggg cgg tcc ctg aga ctc tcc tgt  
aca gct tct gga ttc agg ttt ggt

CDR1 gat ttt gct atg agt

Fw2 tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag gga ctg gag tgg gta ggt

CDR2 ttc att aga acc aaa gct aat gat ggg aca aca gaa tac gcc gcg tct gtg aaa ggc

Fw3 aga ttc atc atc tca aga gat gat tcc aaa agt atc gcc tat ctg caa atg aac agc ctg aaa acc  
gag gac aca gcc gtt tat tac tgt

CDR3 gct agc gat ccc ttc atg act aca gac tat tac tac tac tac atg gac gtc

Fw4 tgg ggc aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGLV2-8\*01 F  
IGLJ2\*01 F**氨基酸:**Fw1 QSALTQPPSASGSPGQSVTISC  
CDR1 TGTSSDVGGYNSVS  
Fw2 WYQHHPGKAPKLMIIY  
CDR2 EVYKRPL  
Fw3 GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEAYYYC  
CDR3 SSYGGTVLF  
Fw4 GGGTKLTVL**核苷酸:**

Fw1 cag tct gcc ctg act cag cct ccc tcc gcg tcc ggg tct cct gga cag tca gtc acc atc tcc tgc

CDR1 act ggg acc agc agt gac gtt ggt ggt tat aac tct gtc tcc

Fw2 tgg tac caa cat cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc atg att tat

CDR2 gag gtc tat aag cgg ccc tta

Fw3 ggg gtc cct gat cgc ttc tct ggc tcc aag tct ggc aac acg gcc tcc ctg acc gtc tct ggg ctc  
cag gct gag gat gag gct tat tat tac tgc

CDR3 agc tca tat gga ggc acc gtg cta ttc

Fw4 ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta

图1 (续)

**AT14-016 (1P22-8F16)****重链**

由以下基因片段重组:

IGHV3-23\*01 F

IGHD2-15\*01 F

IGHJ3\*02 F

**氨基酸:**

Fw1 EVQVLESGGDSVQPGGSLRLSCAASGFTFS

CDR1 SYAMT

Fw2 WVRQAPGKGLKWVS

CDR2 SISGGSTYYADSVRG

Fw3 RFTISRDNKNTLYVQMNSLRAEDTAVYYC

CDR3 AKGYVGCSSGNCYSGGAFDI

Fw4 WGQGTVVTVSS

**核苷酸:**Fw1 gag gtg caa gtg ttg gag tct ggg gga gac tcg gta cag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt  
gca gcc tct gga ttc acc ttt agc

CDR1 agc tat gcc atg acc

Fw2 tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg aaa tgg gtc tca

CDR2 agt att agt ggt agt ggt ggt agc aca tac tac gca gac tcc gtg agg ggc

Fw3 cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat gtg cag atg aac agc ctg aga gcc  
gag gac acg gcc gta tat tac tgt

CDR3 gcg aaa gga tat gtg ggg tgt agt ggt ggg aac tgc tac tcg ggg ggt gct ttt gat atc

Fw4 tgg ggc caa ggg aca gtg gtc acc gtc tct tca

**轻链**

由以下基因片段重组:

IGLV3-21\*01 F

IGLJ2\*01 F

**氨基酸:**

Fw1 SYVLTQPPSVSVAPGKTARITC

CDR1 GGNNIGSESVH

Fw2 WYQKPGQAPVVVIY

CDR2 YDTRPS

Fw3 GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC

CDR3 QVWDNTSDHPVVF

Fw4 GGGTKLTVL

**核苷酸:**

Fw1 tcc tat gtg ctg act cag cca ccc tca gtg tca gtg gcc cca gga aag acg gcc cgg att acc tgt

CDR1 ggg ggg aac aac att gga agt gaa agt gtt cac

Fw2 tgg tac cag cag aag cca ggc cag gcc cct gtg gtg gtc atc tat

CDR2 tat gat acc gac cgg ccc tca

Fw3 ggg atc cct gag cgc ttc tct ggc tcc aac tct ggg aac acg gcc acc ctg acc atc agc agg gtc  
gaa gcc ggg gat gag gcc gac tat tac tgt

CDR3 cag gtg tgg gat aac act agt gat cat cct gtg gta ttc

Fw4 ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta

图1 (续)

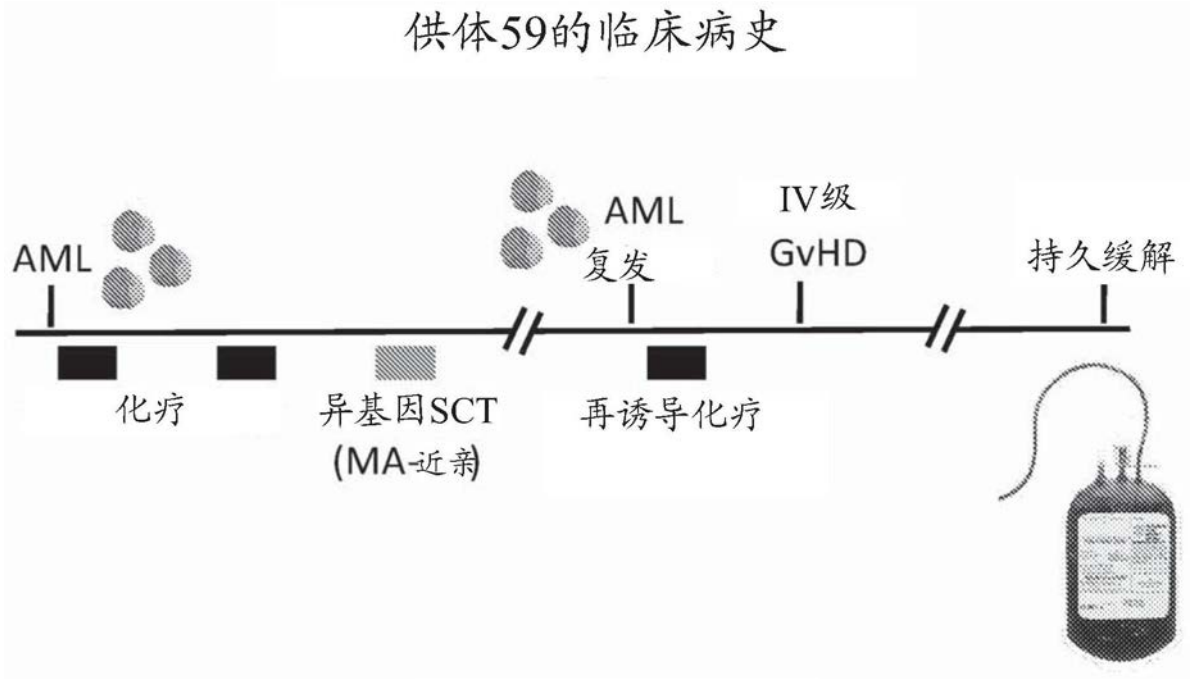


图2

迷你培养物上清液与AML细胞的结合

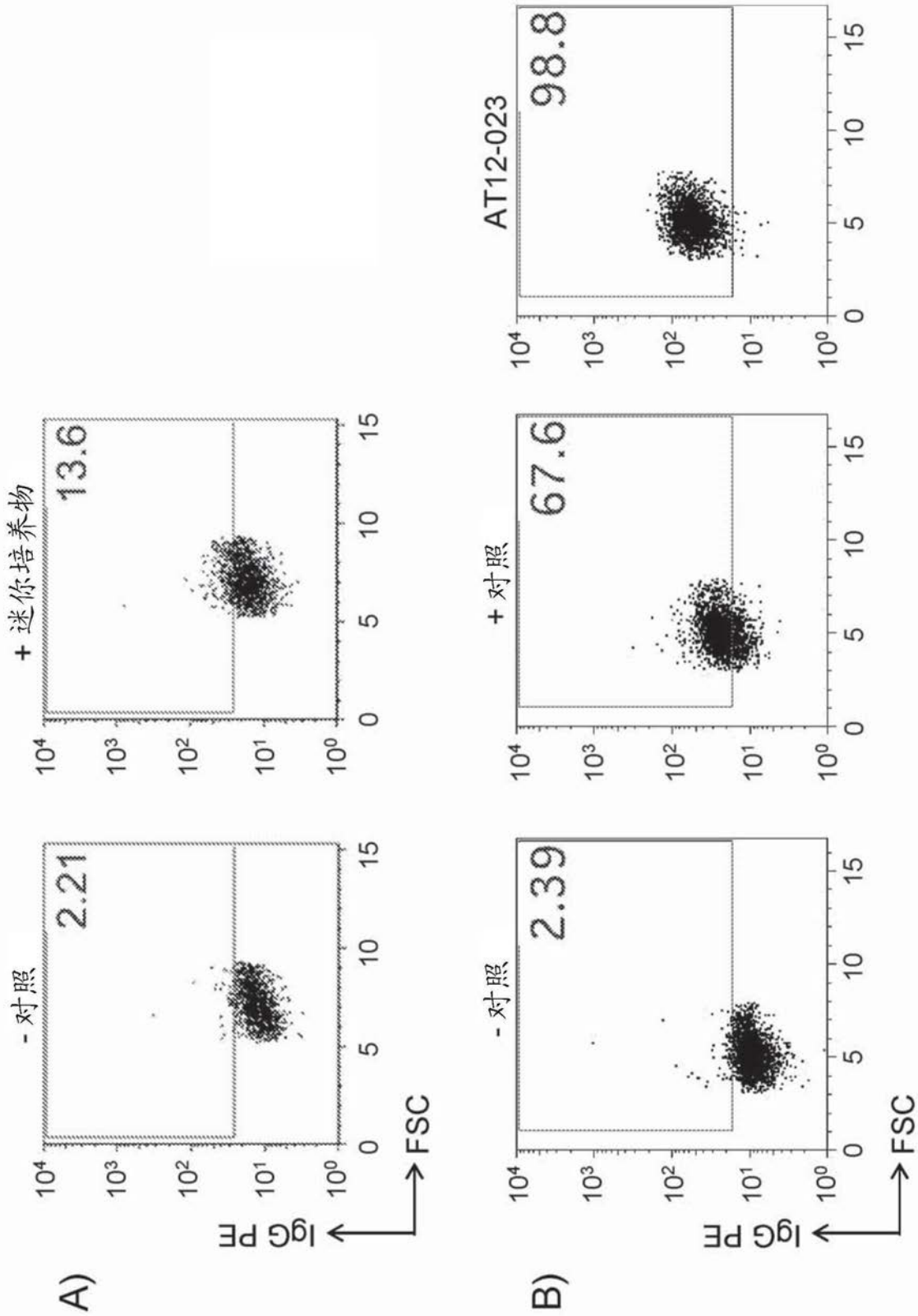


图3

抗体不结合无关的细胞系

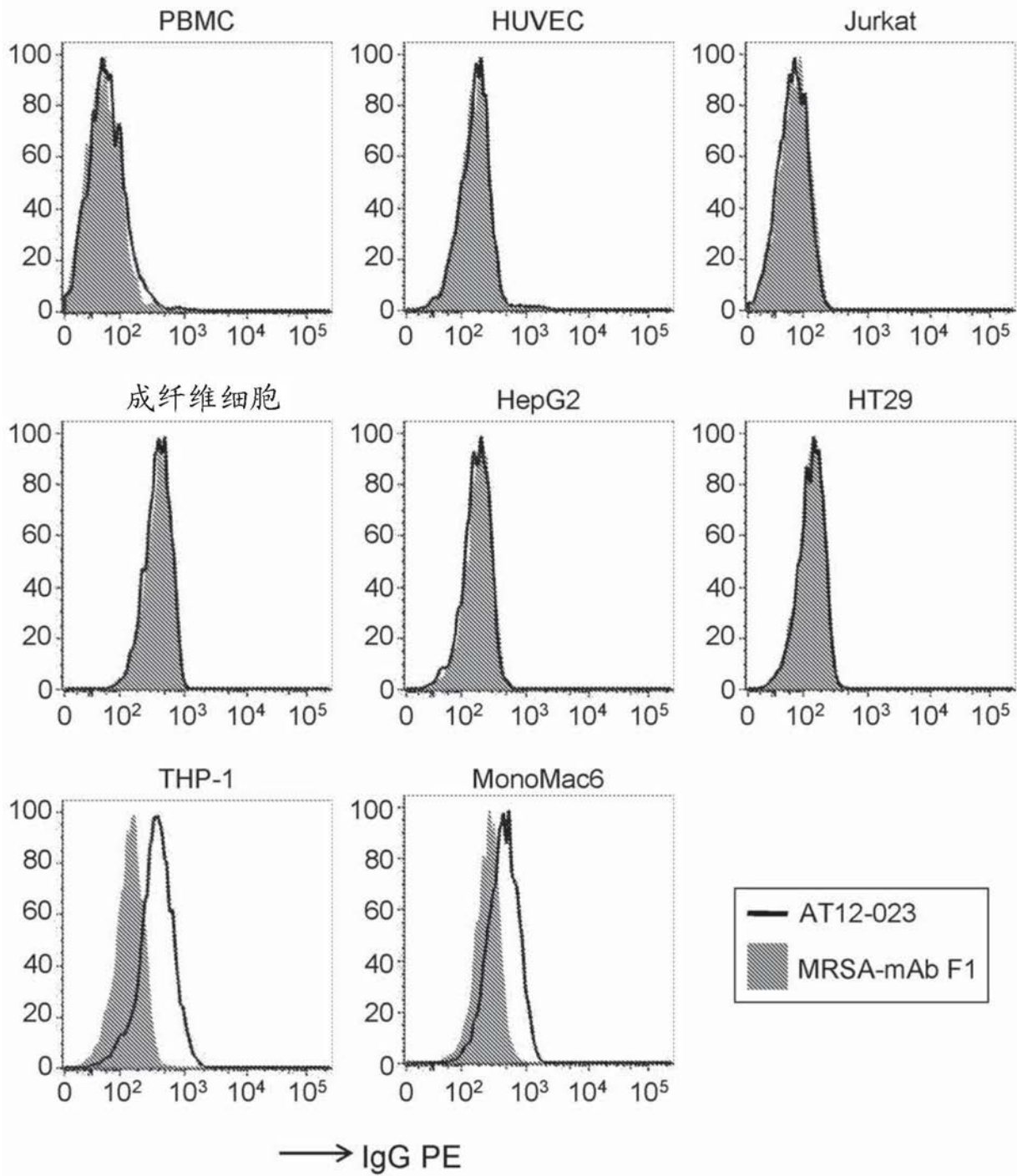


图4A

抗体不结合无关的细胞系

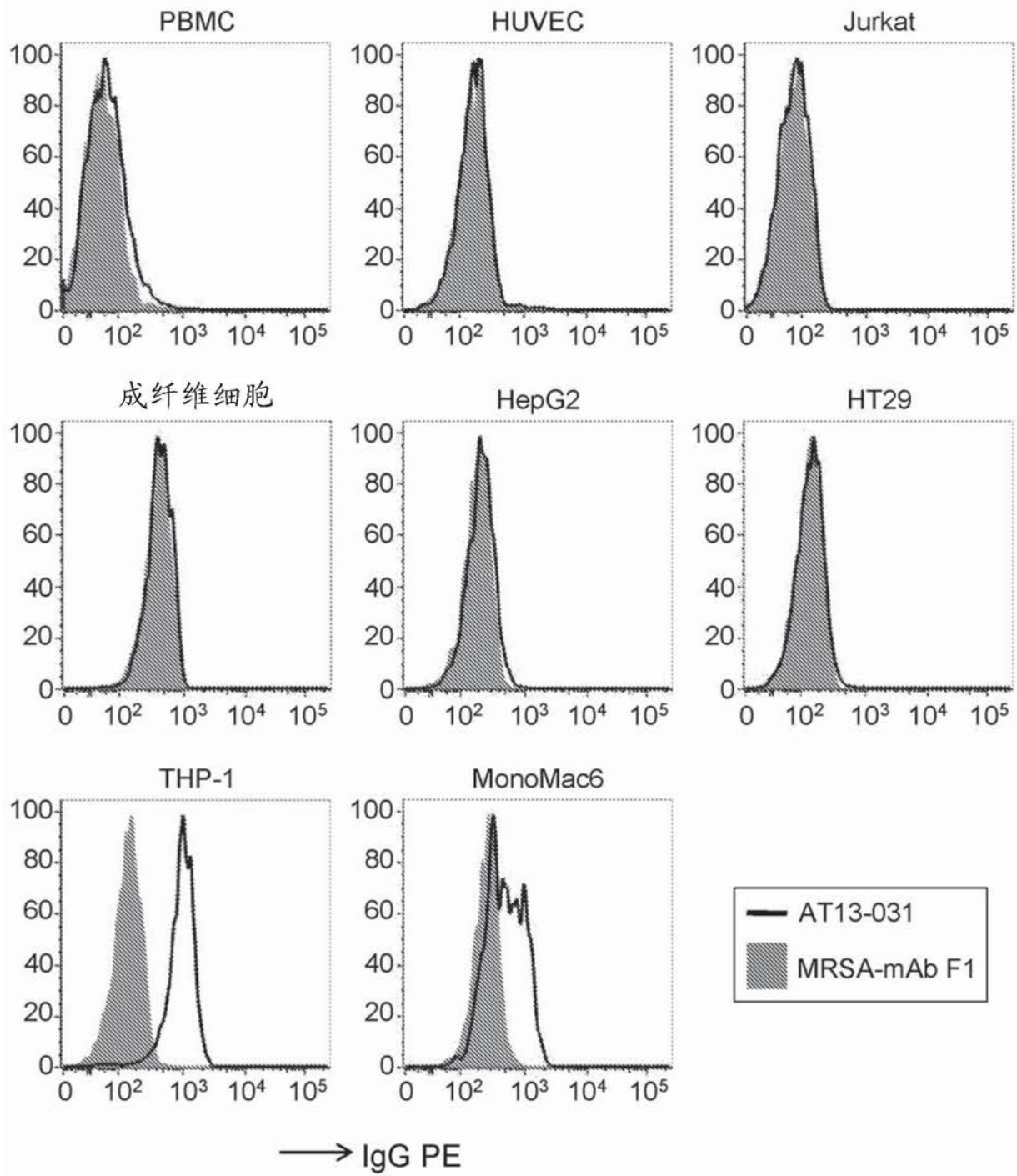


图4B

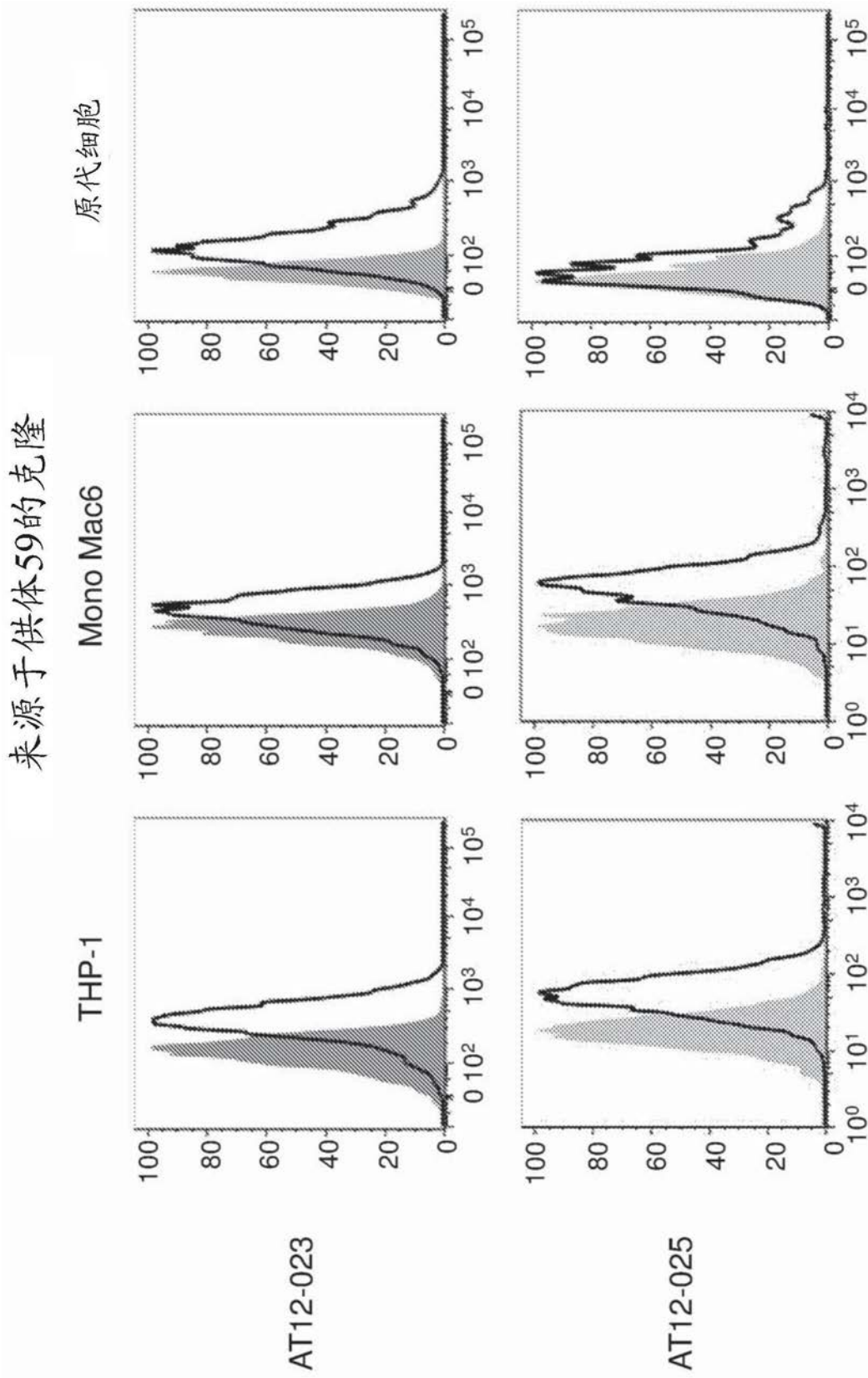


图5

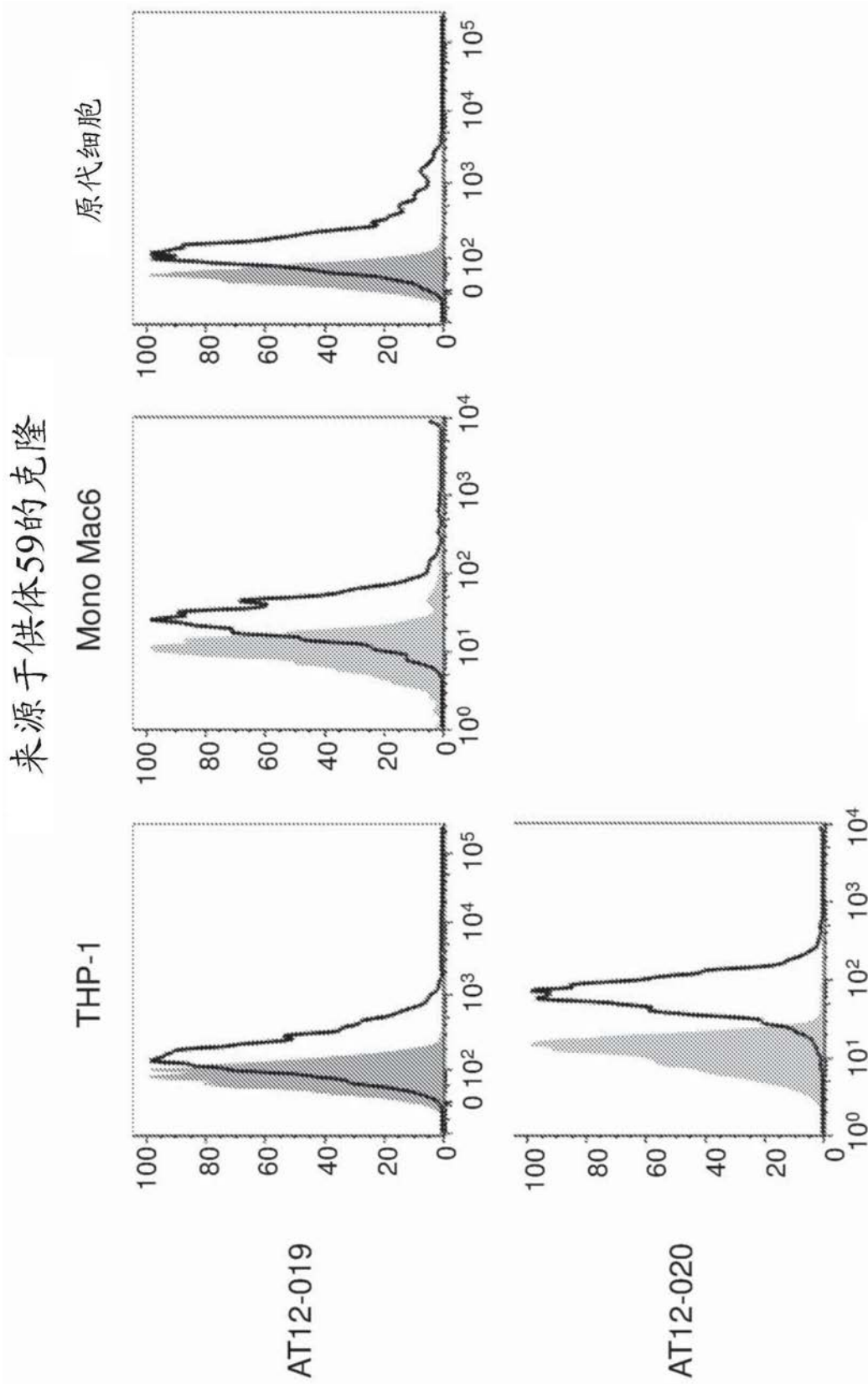


图5(续)

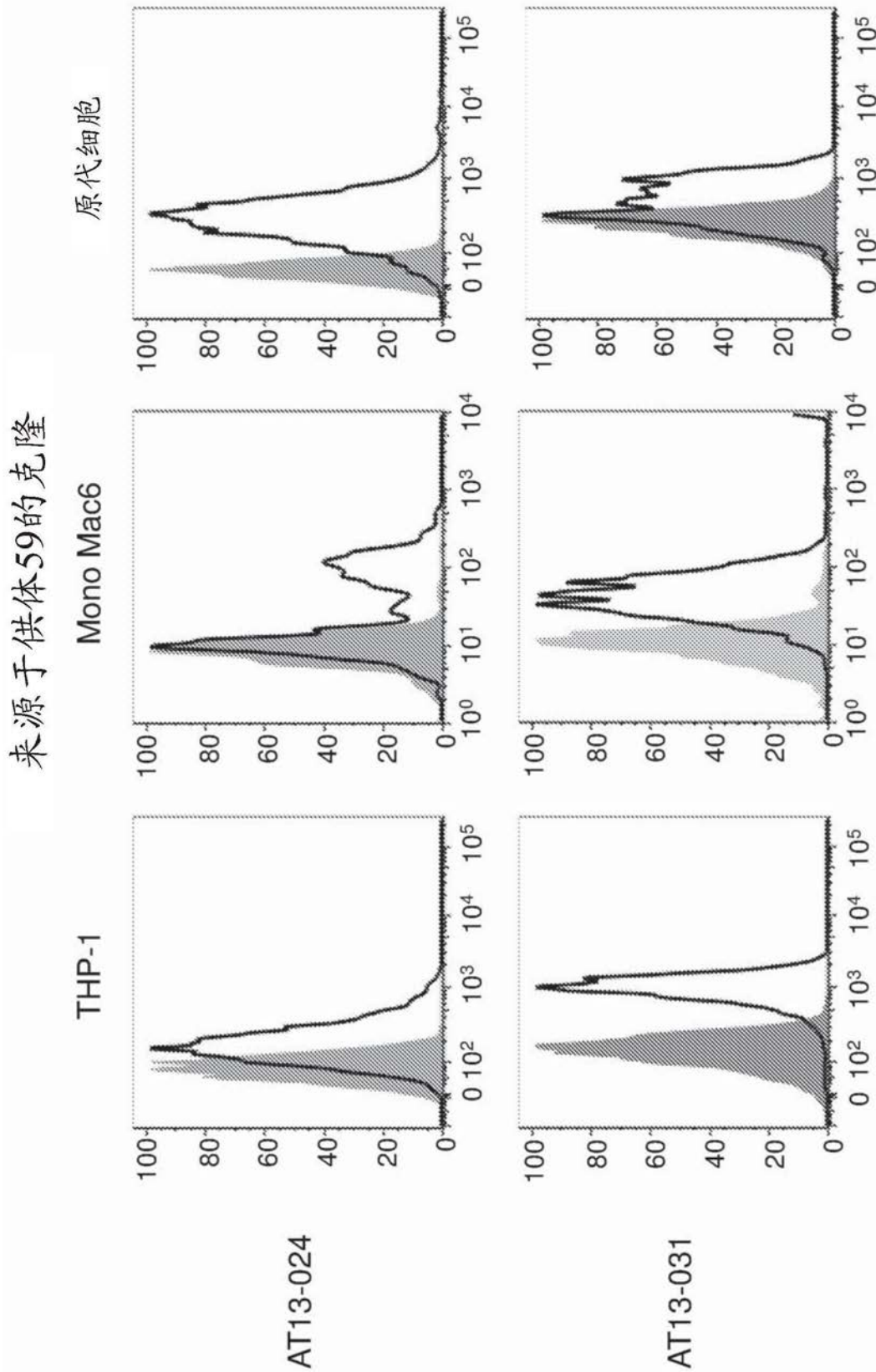


图5(续)

来源于供体59的克隆

原代细胞

THP-1

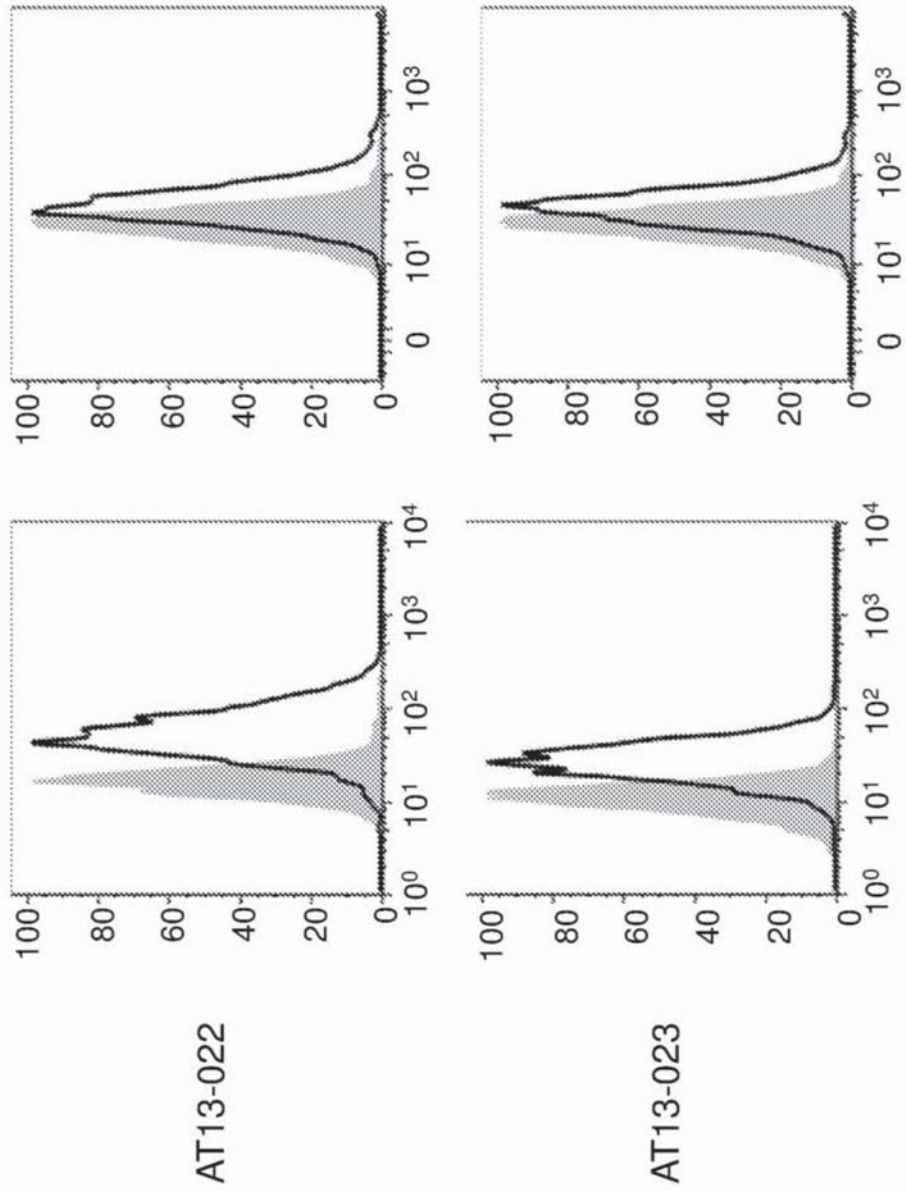


图5(续)

### 与B-非霍奇金淋巴瘤的结合

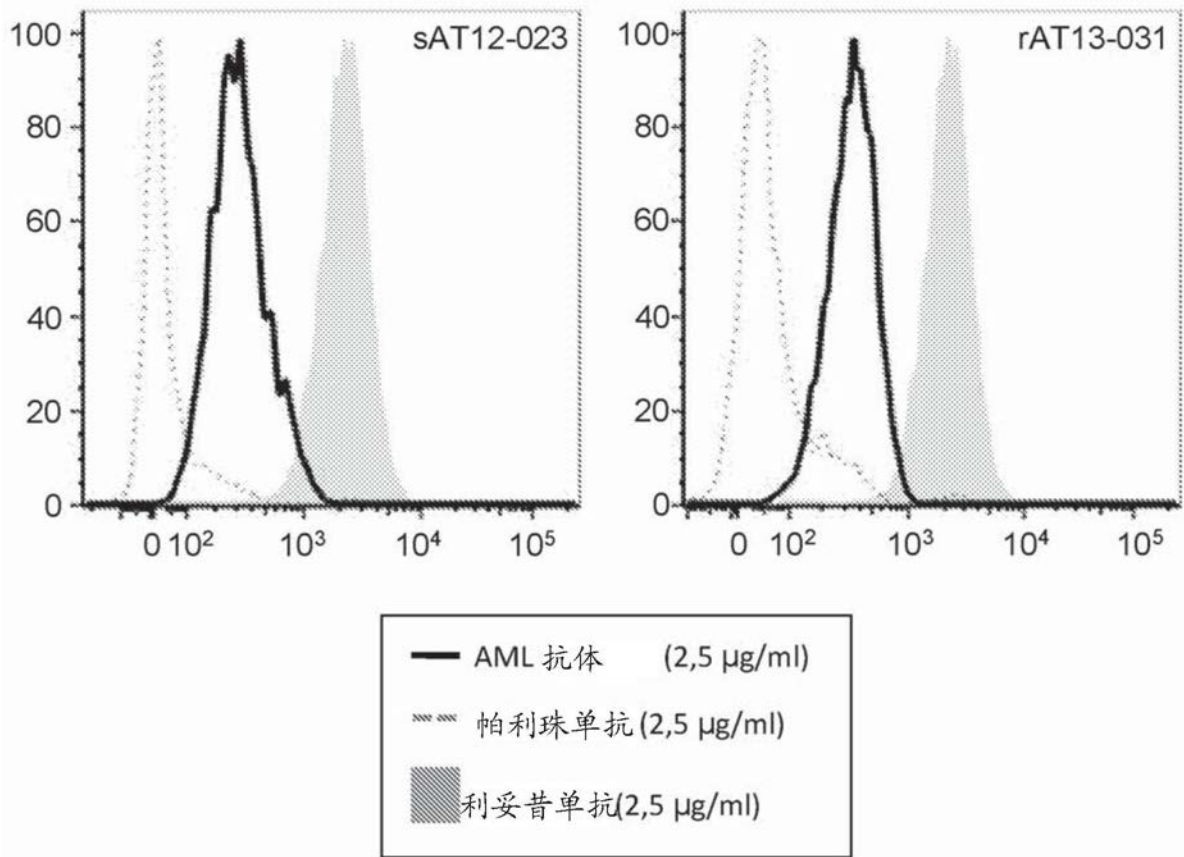


图6

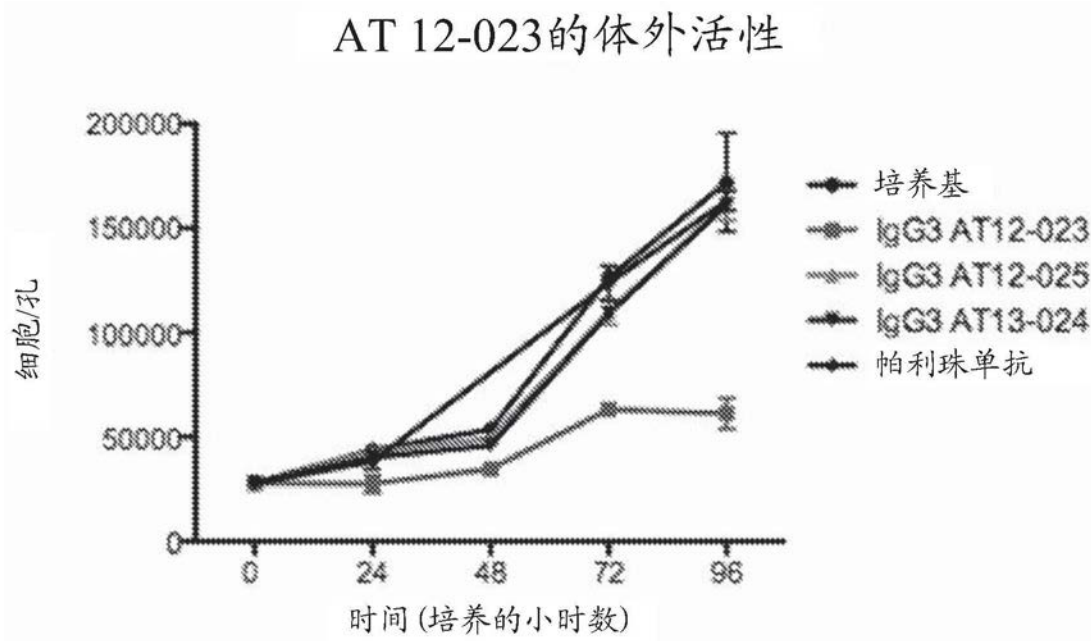


图7

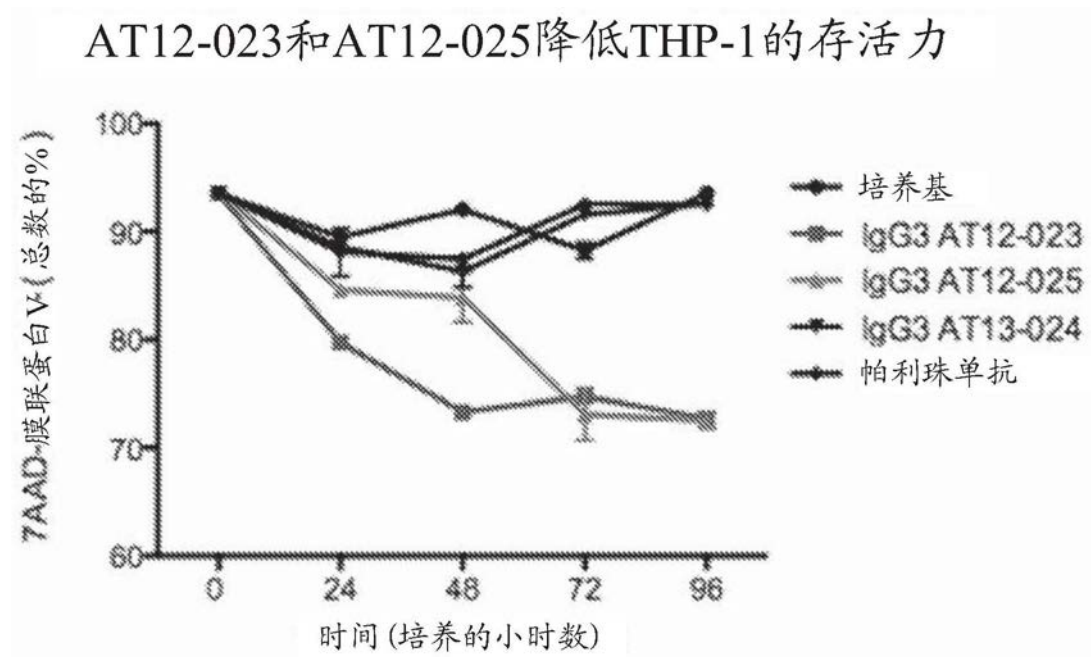


图8

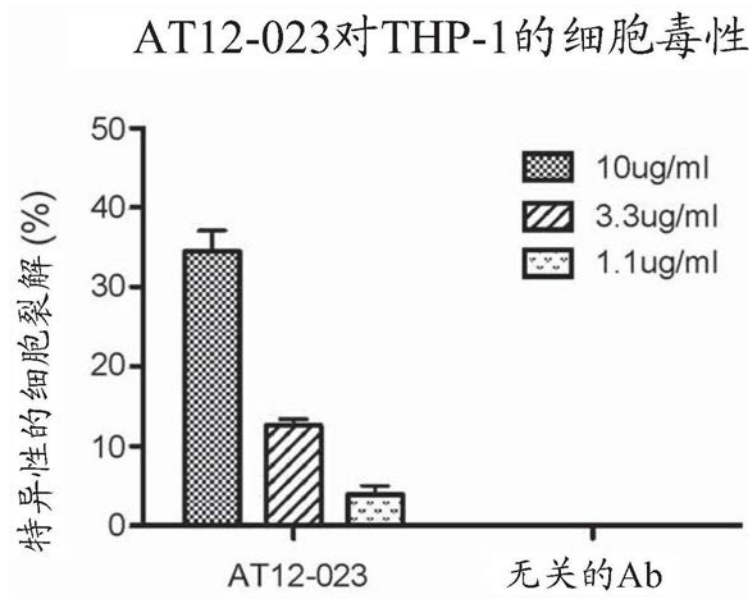


图9

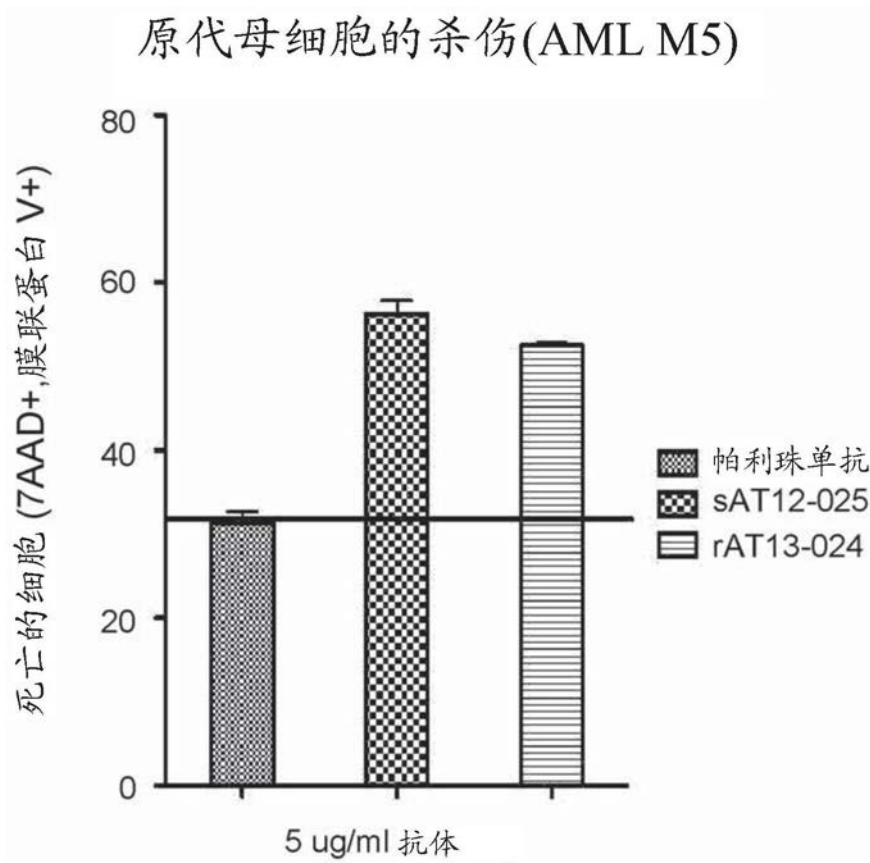


图10A

### 原代母细胞的杀伤(AML M0)

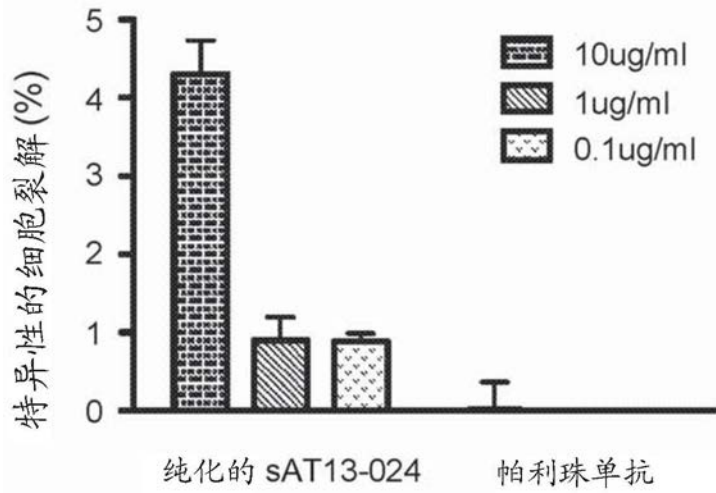


图10B

### 供体58的临床病史

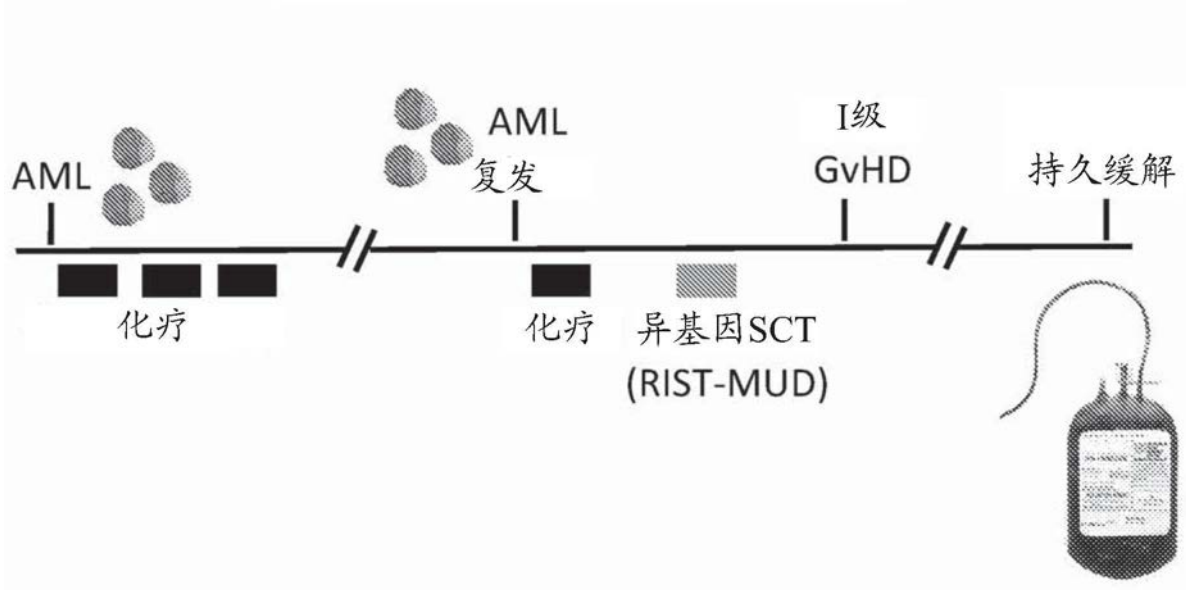


图11

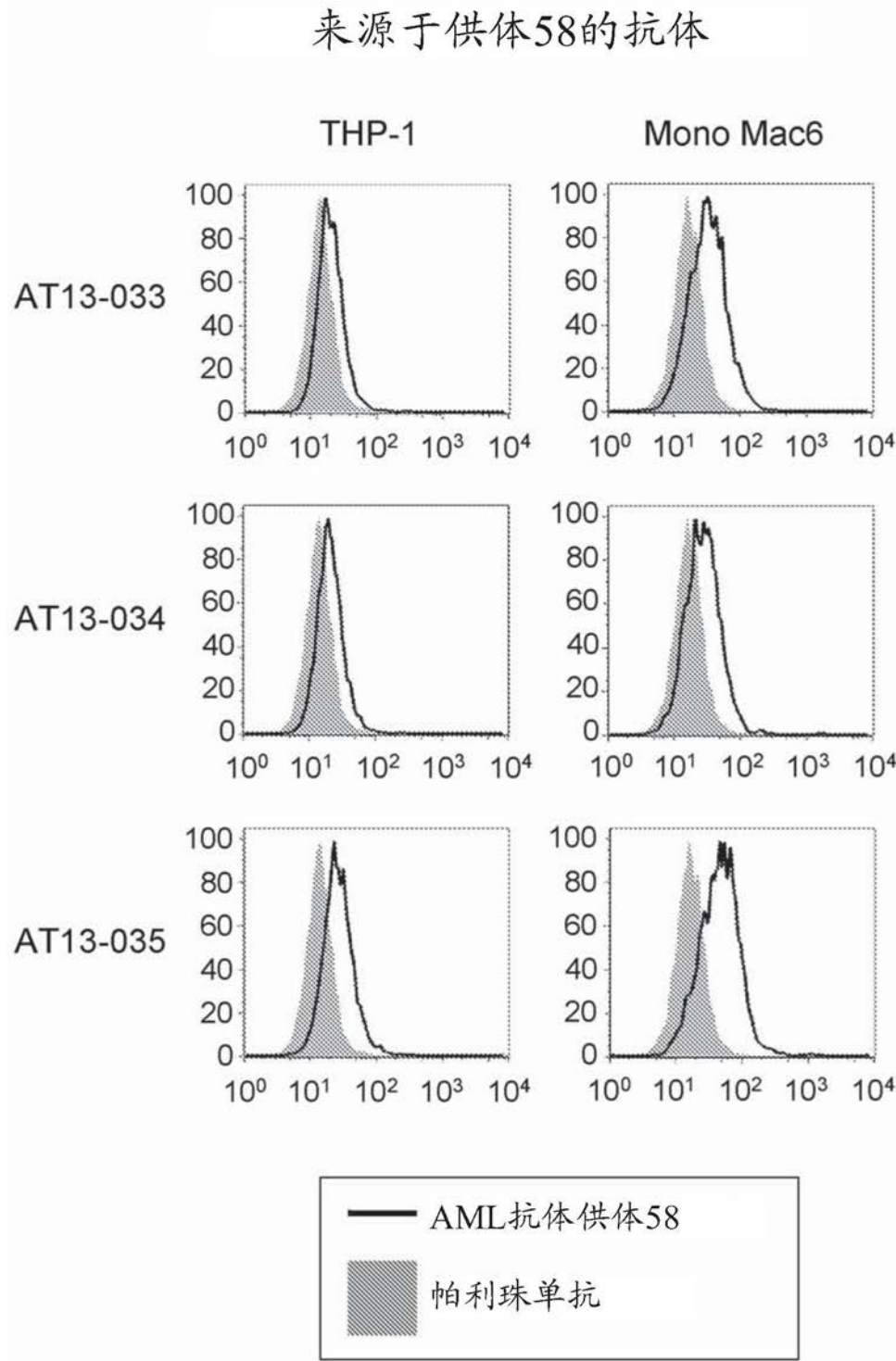


图12

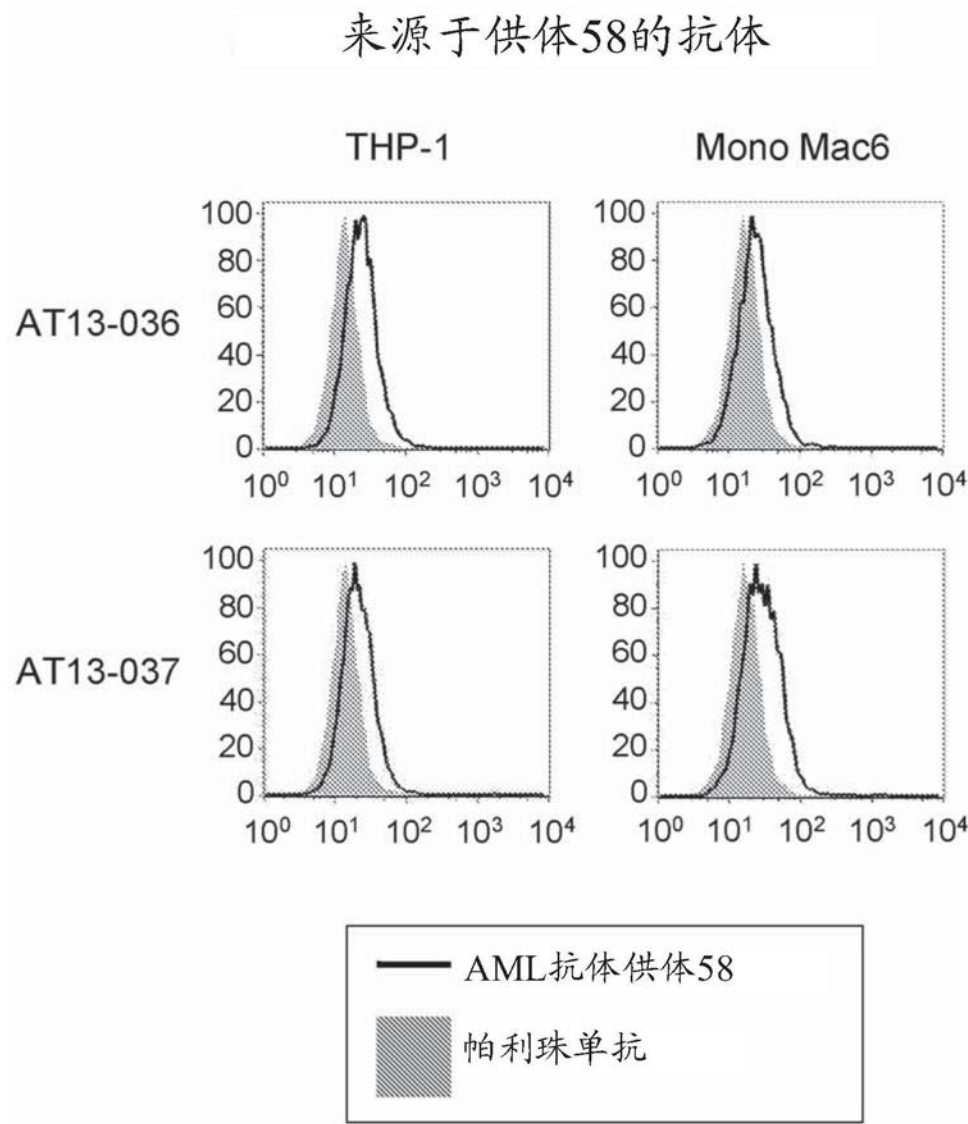


图12(续)

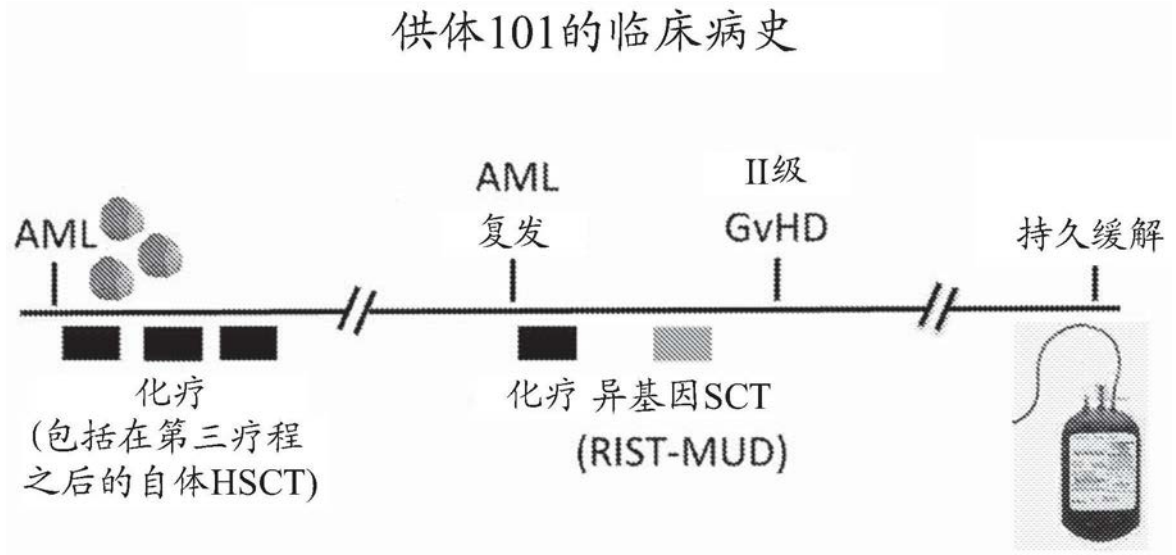


图13

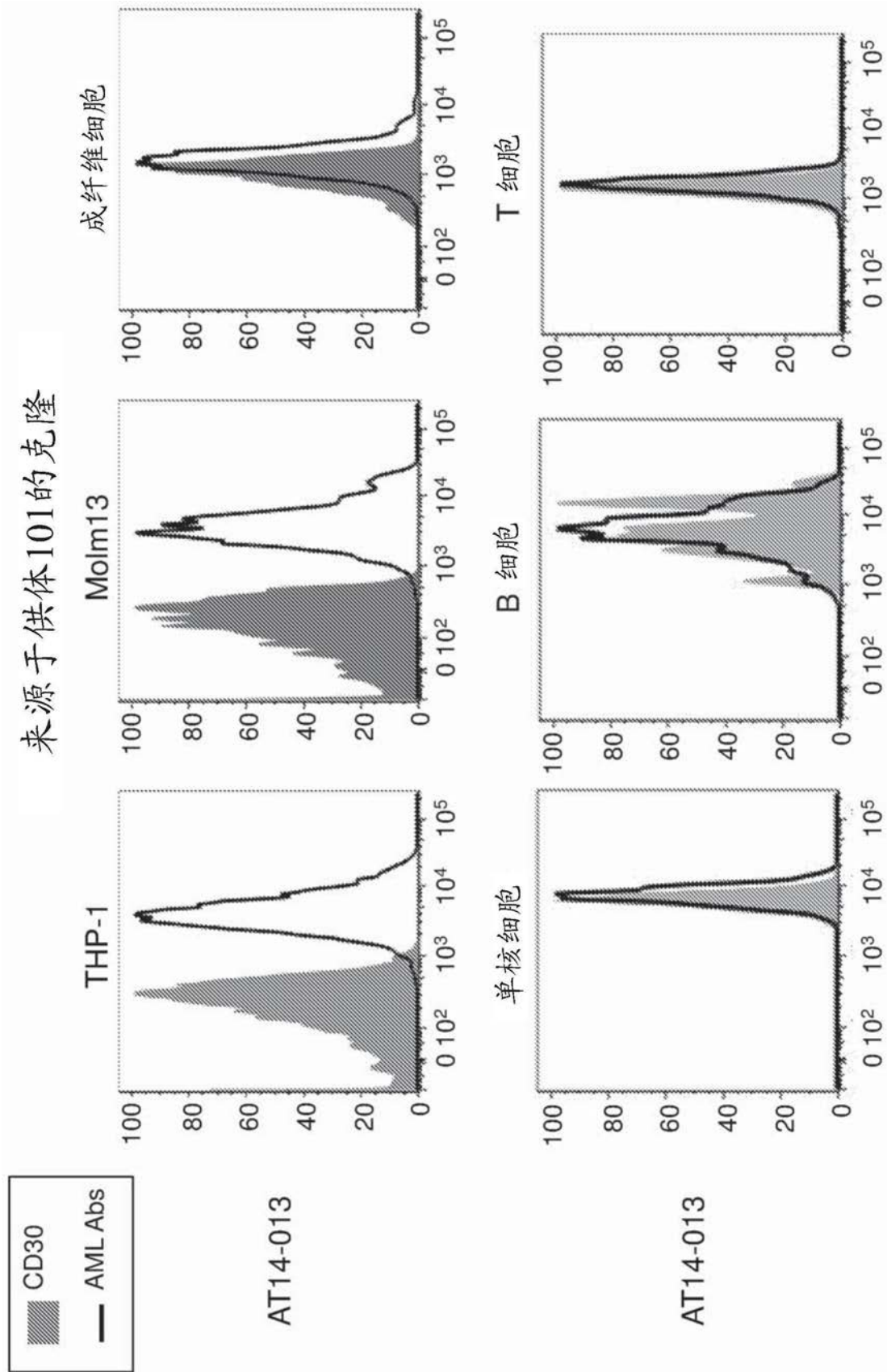


图14

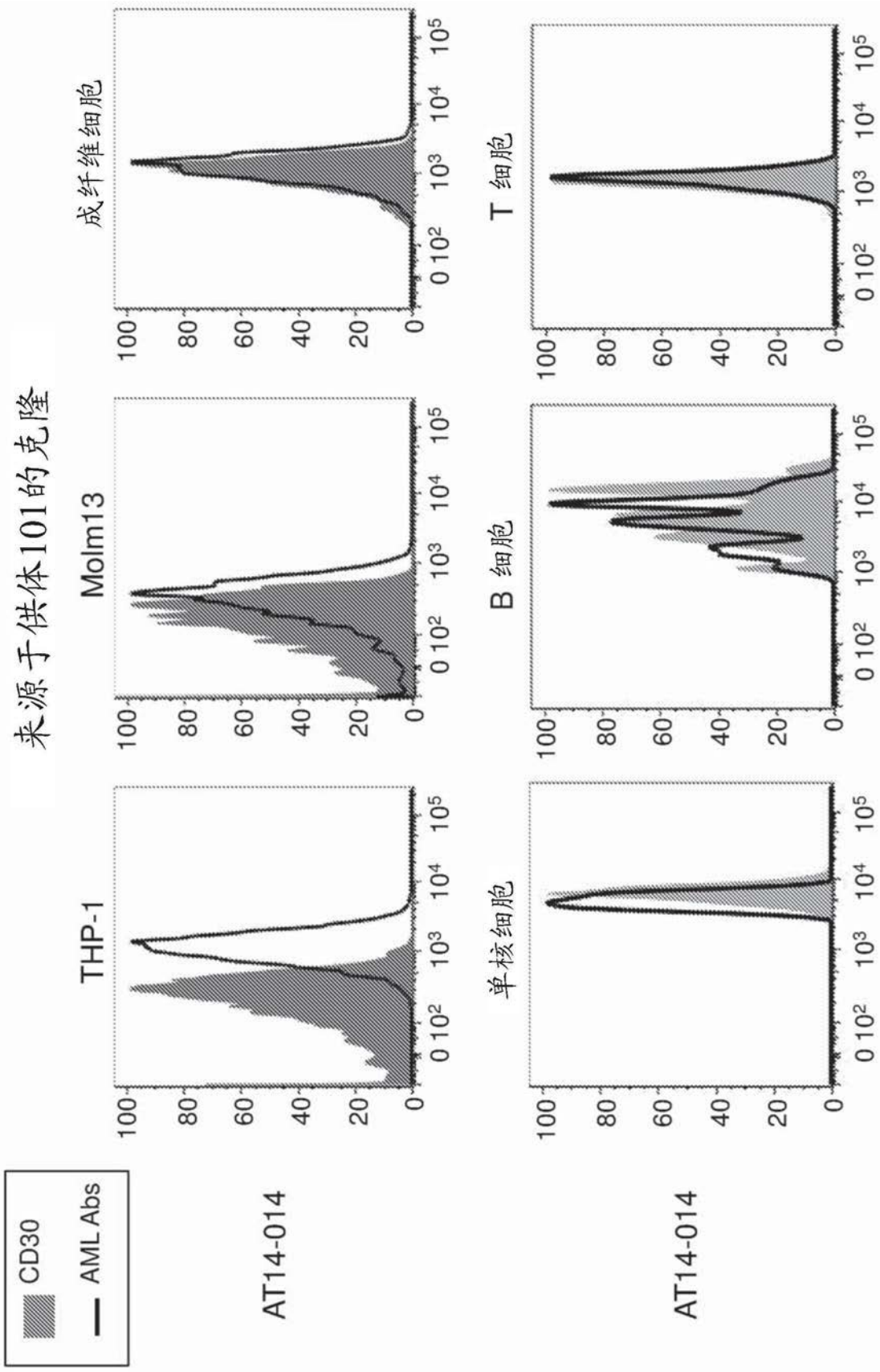


图14(续)

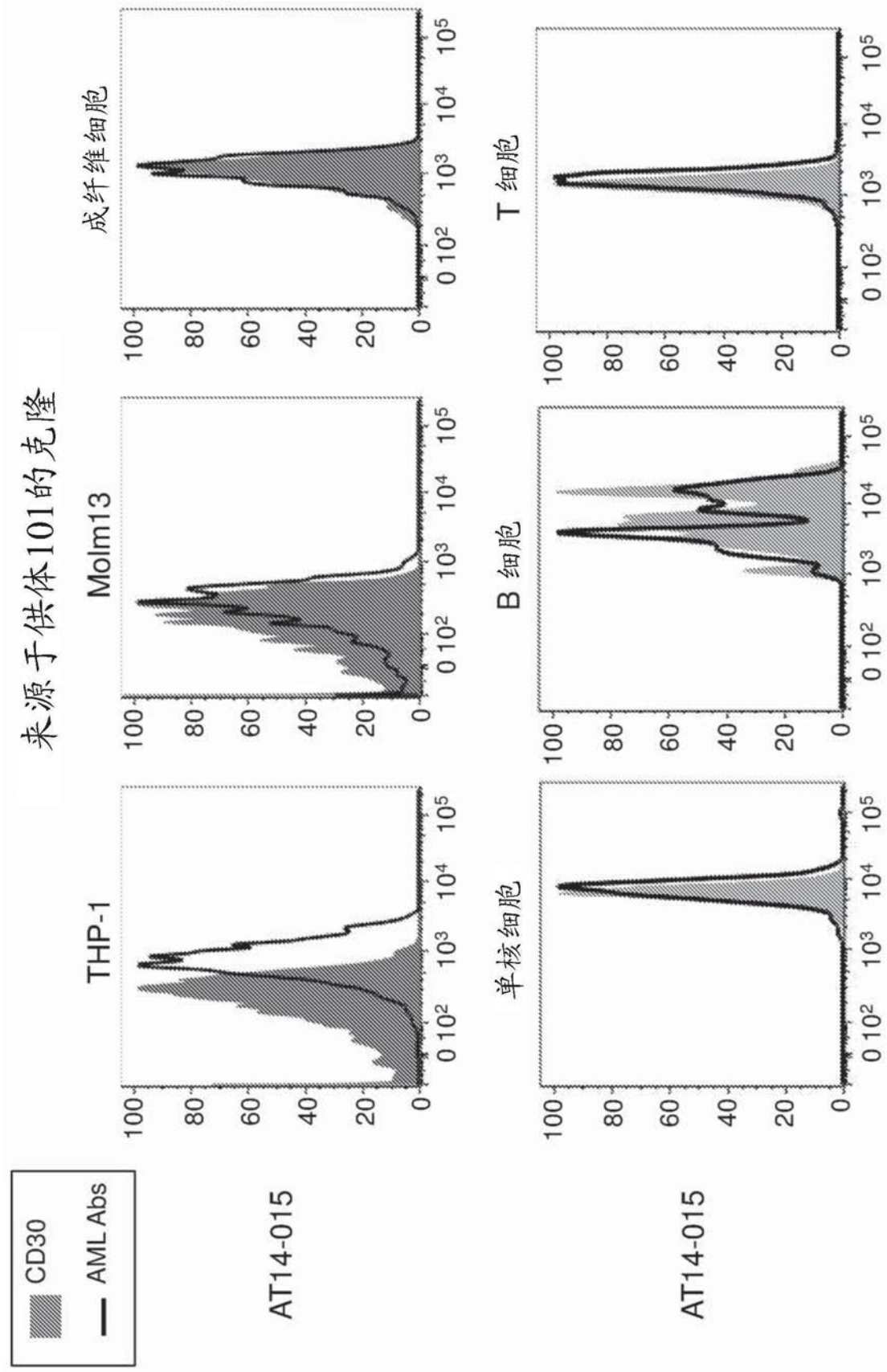


图14(续)

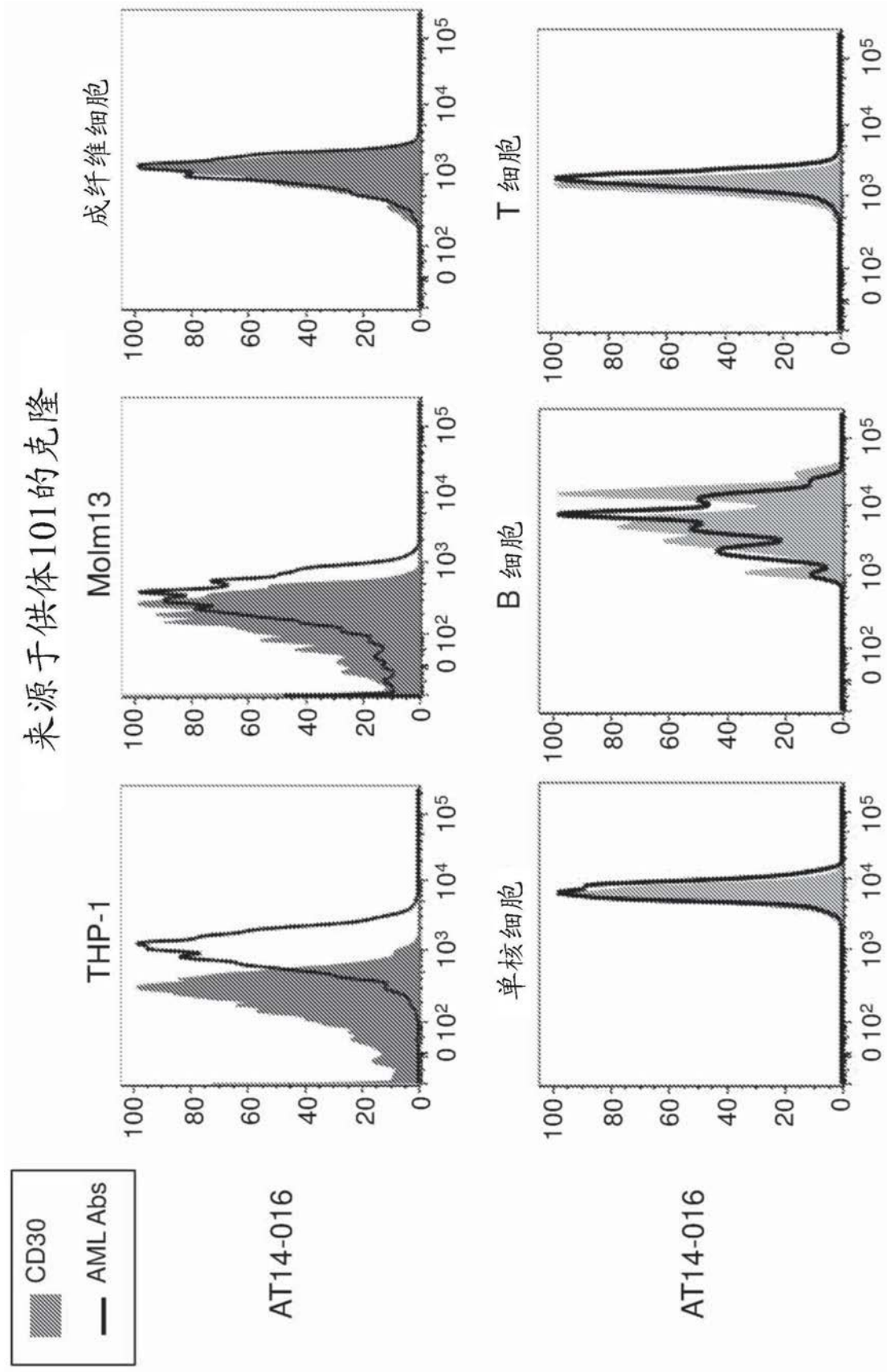


图14(续)

AT14-013结合原代AML母细胞

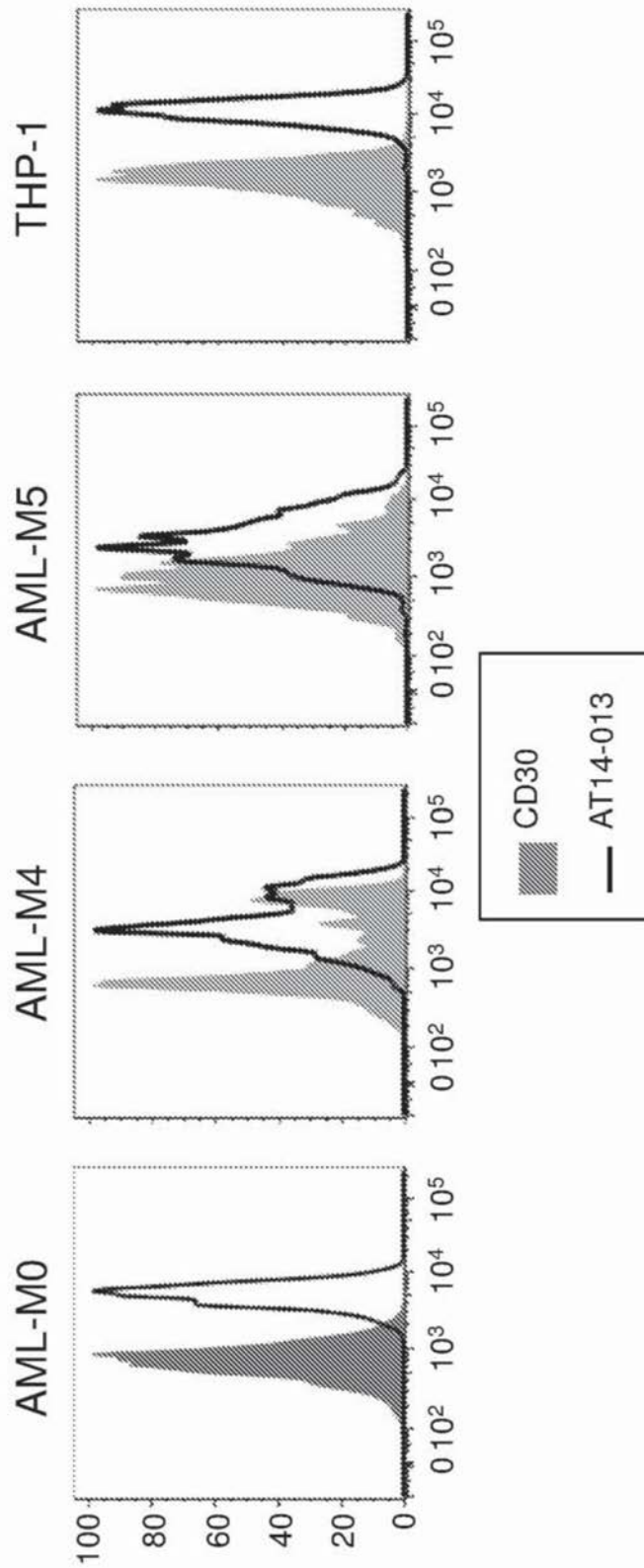


图15

### 原代母细胞的杀伤 (AML M5)

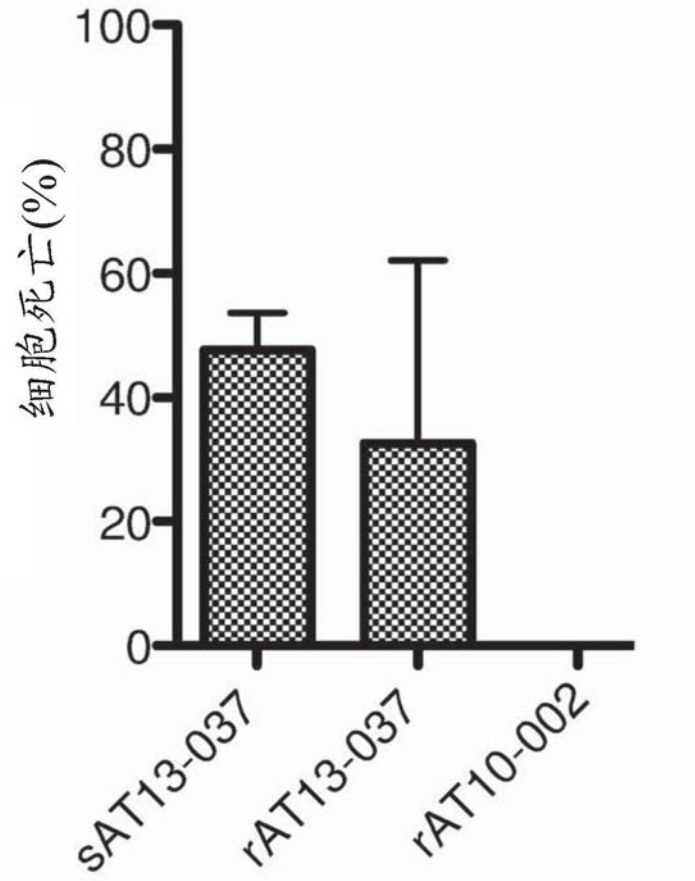
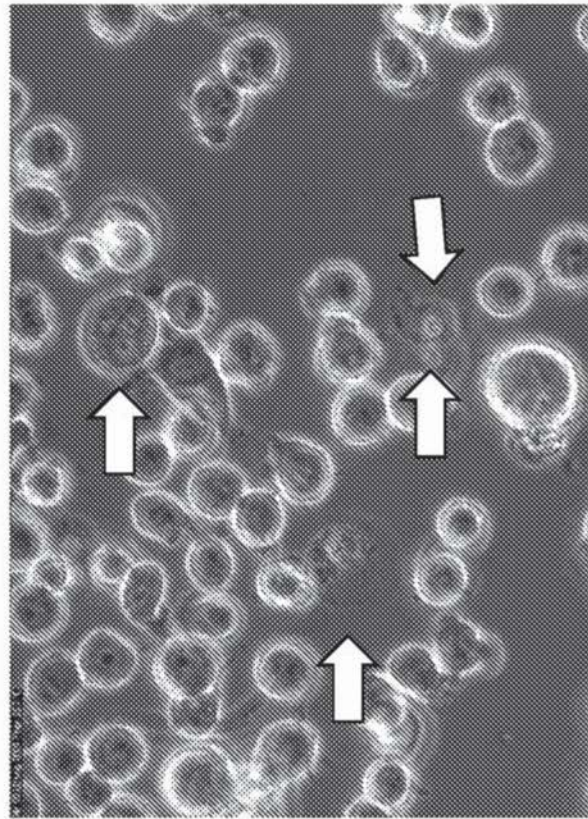


图16

细胞毒性的AML特异性抗体诱导THP-1细胞的死亡(相位衬度成像)

AT13-037 (细胞毒性的)



AT13-023 (非细胞毒性的)

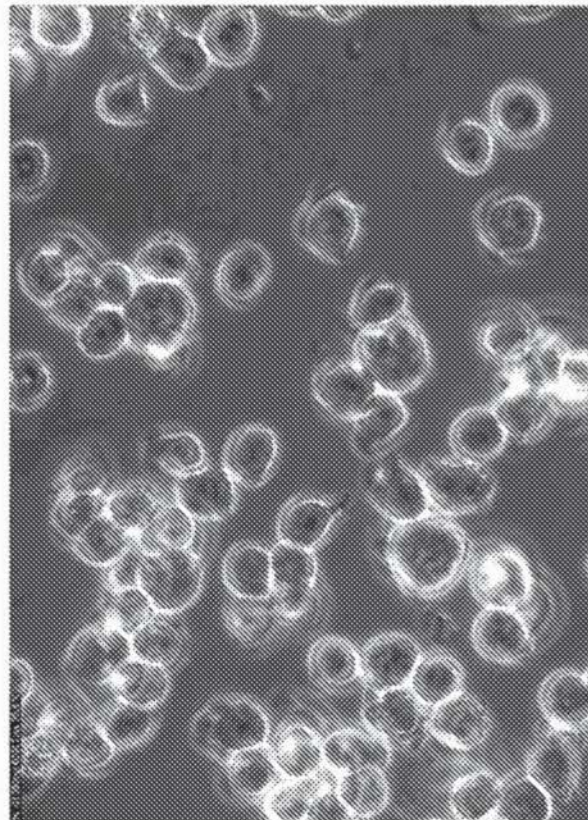


图17A

细胞毒性的抗体不诱导凋亡

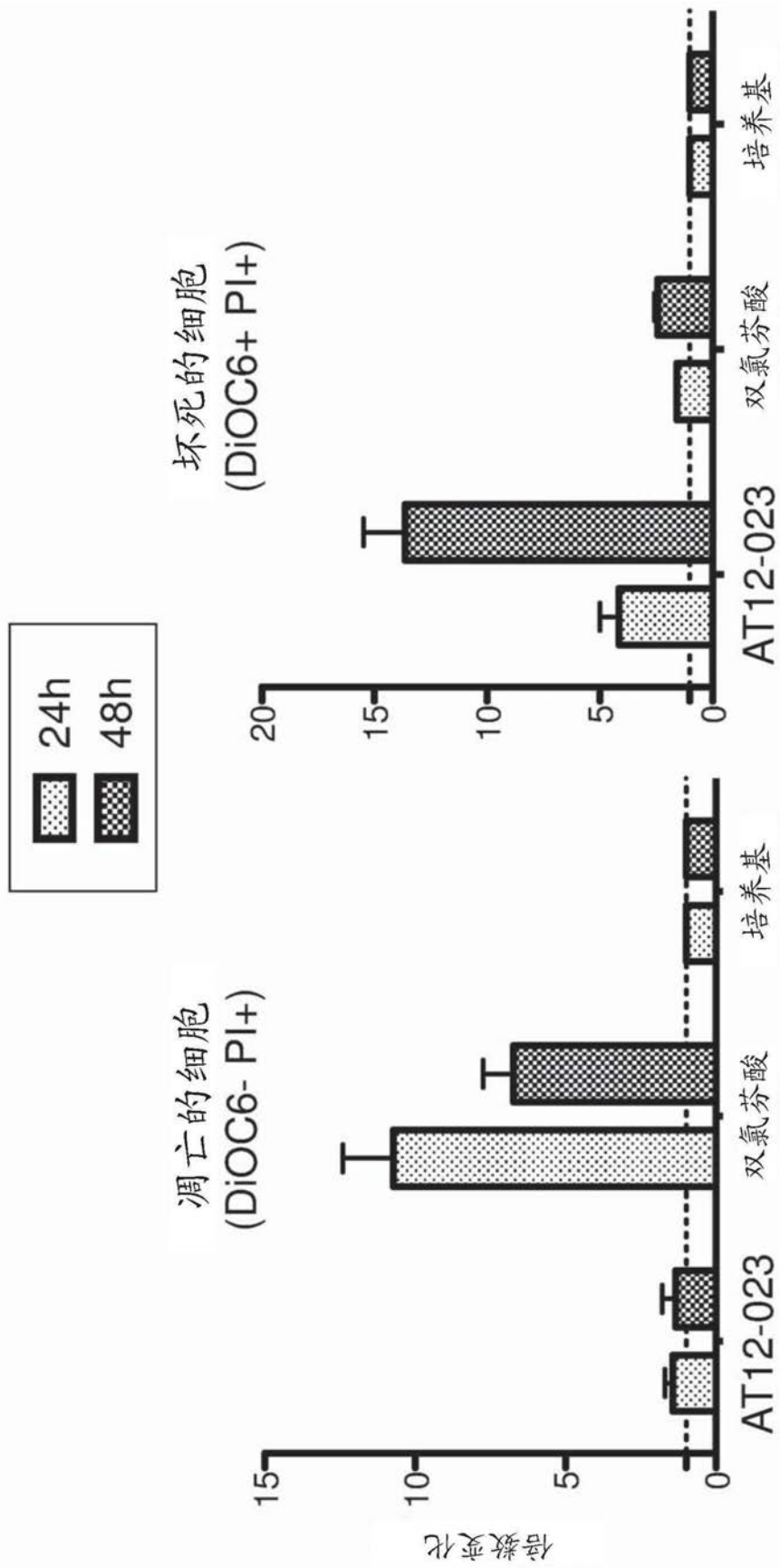
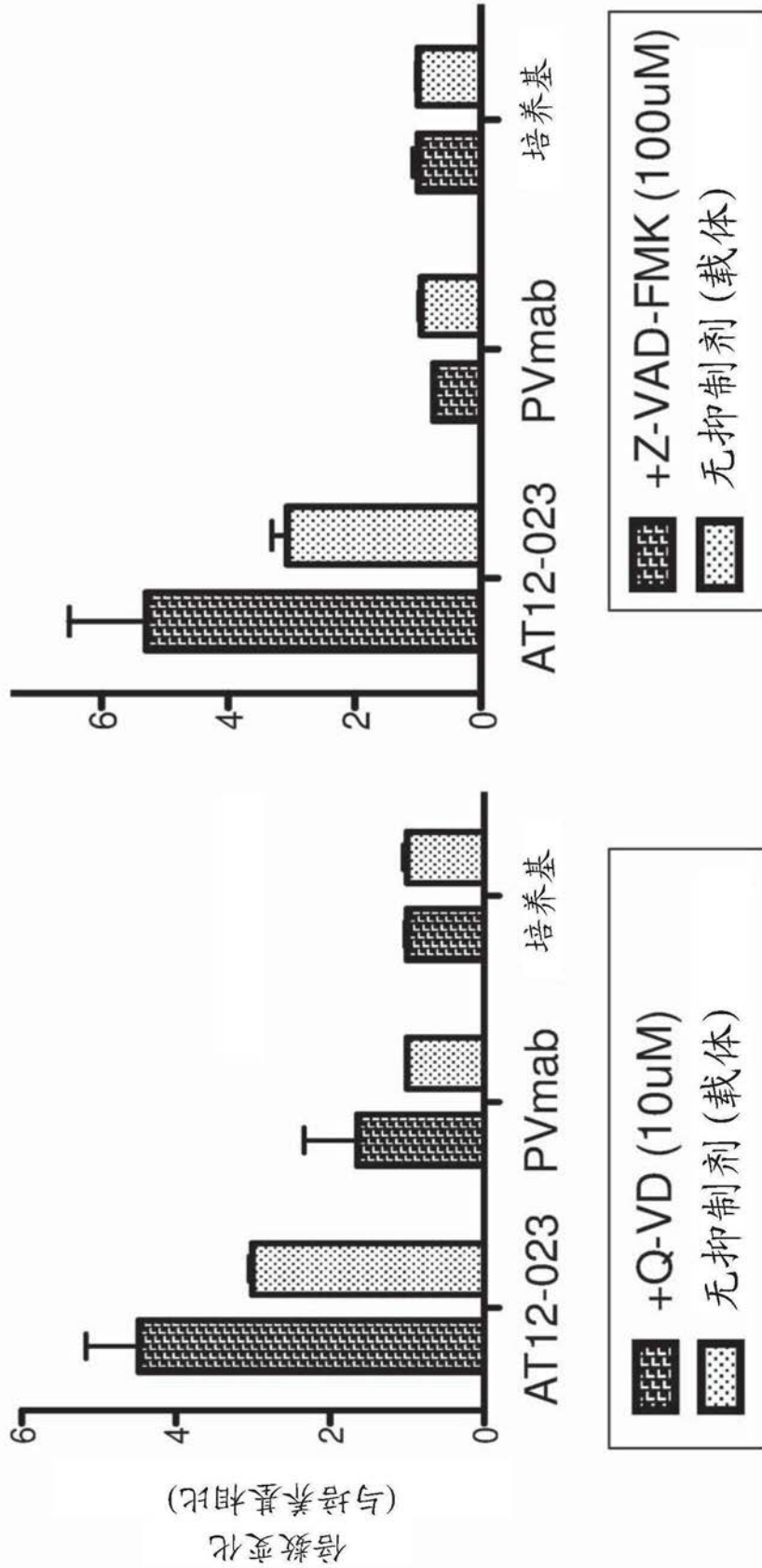


图17B

抑制半胱天冬酶不阻止细胞死亡



PVmab: 帕利珠单抗

图17C

细胞死亡是被动的: 在4°C也出现

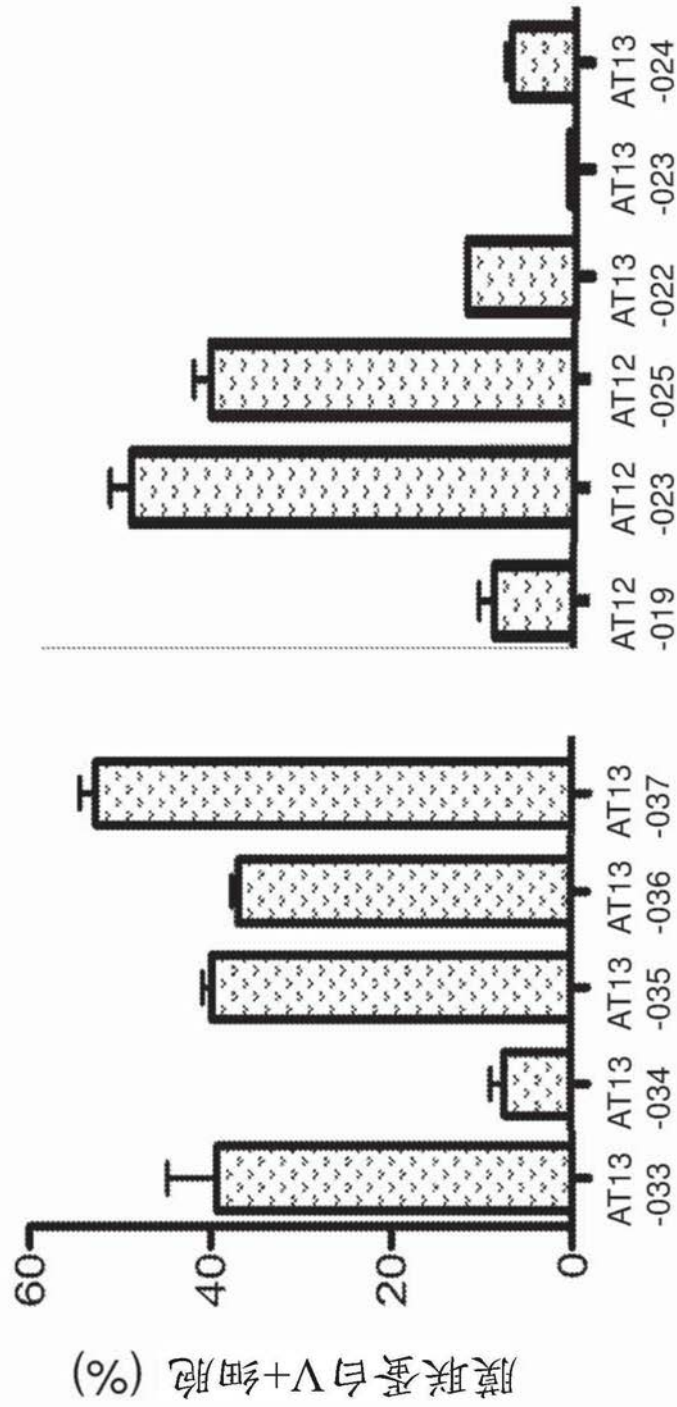


图18

细胞松弛素D不阻止抗体与靶细胞膜的结合

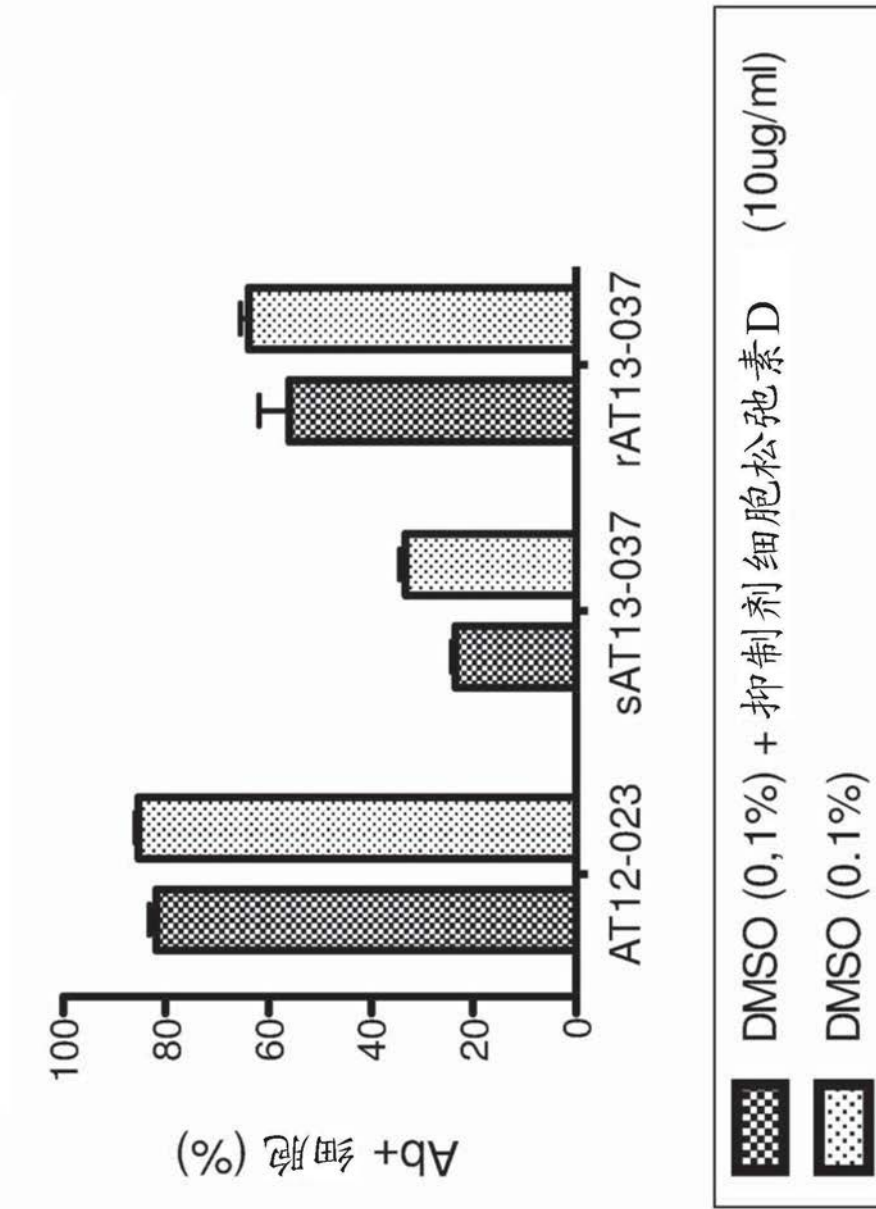


图19A

通过稳定靶细胞膜阻止了细胞死亡

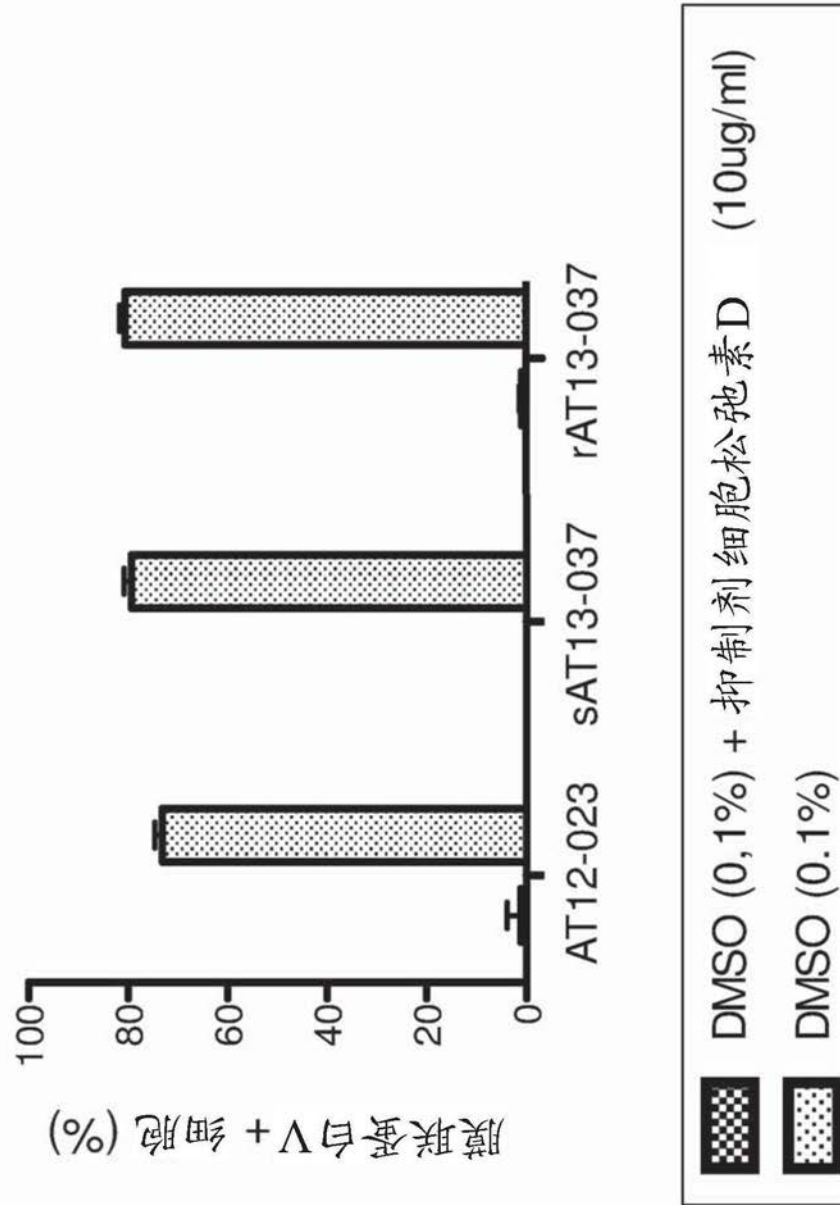


图19B

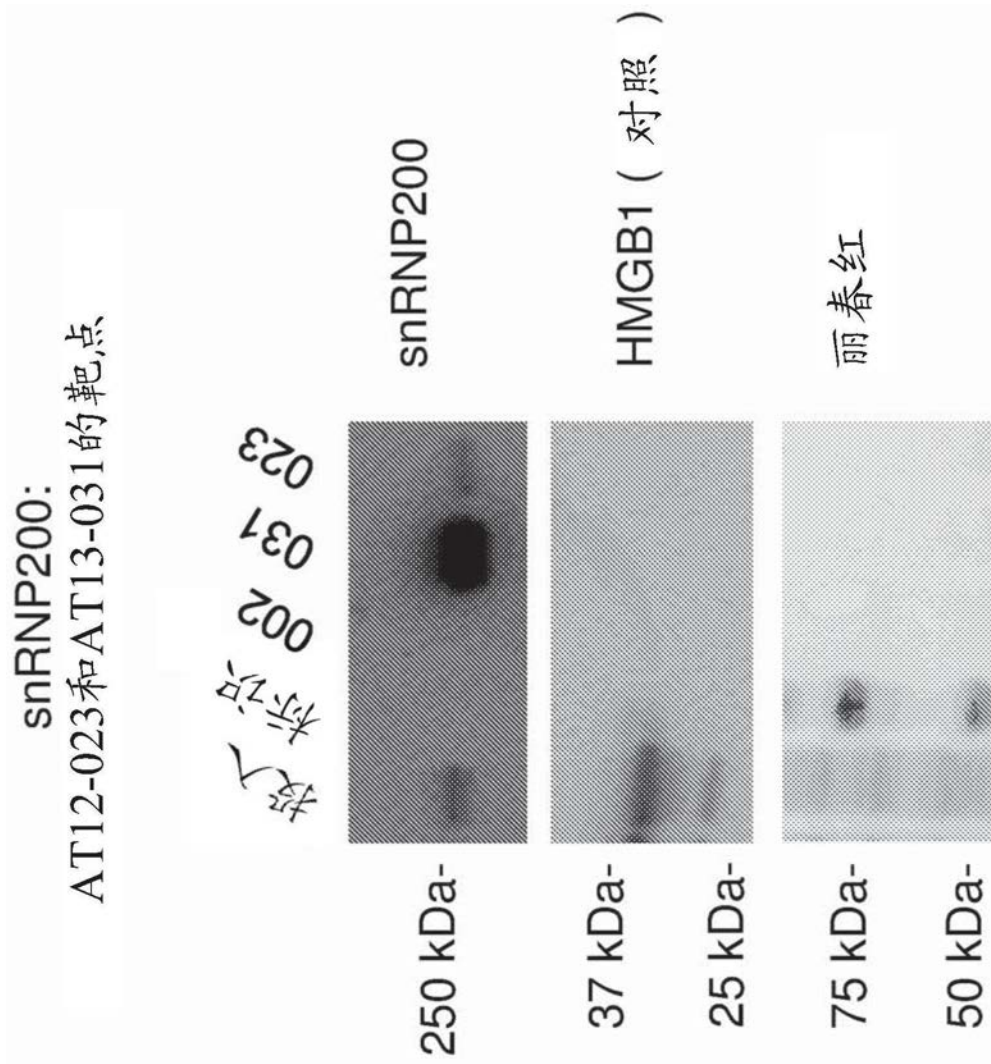


图20A

AT12-023、AT13-031和AT13-037结合snRNP200  
( snRNP200-ELISA )

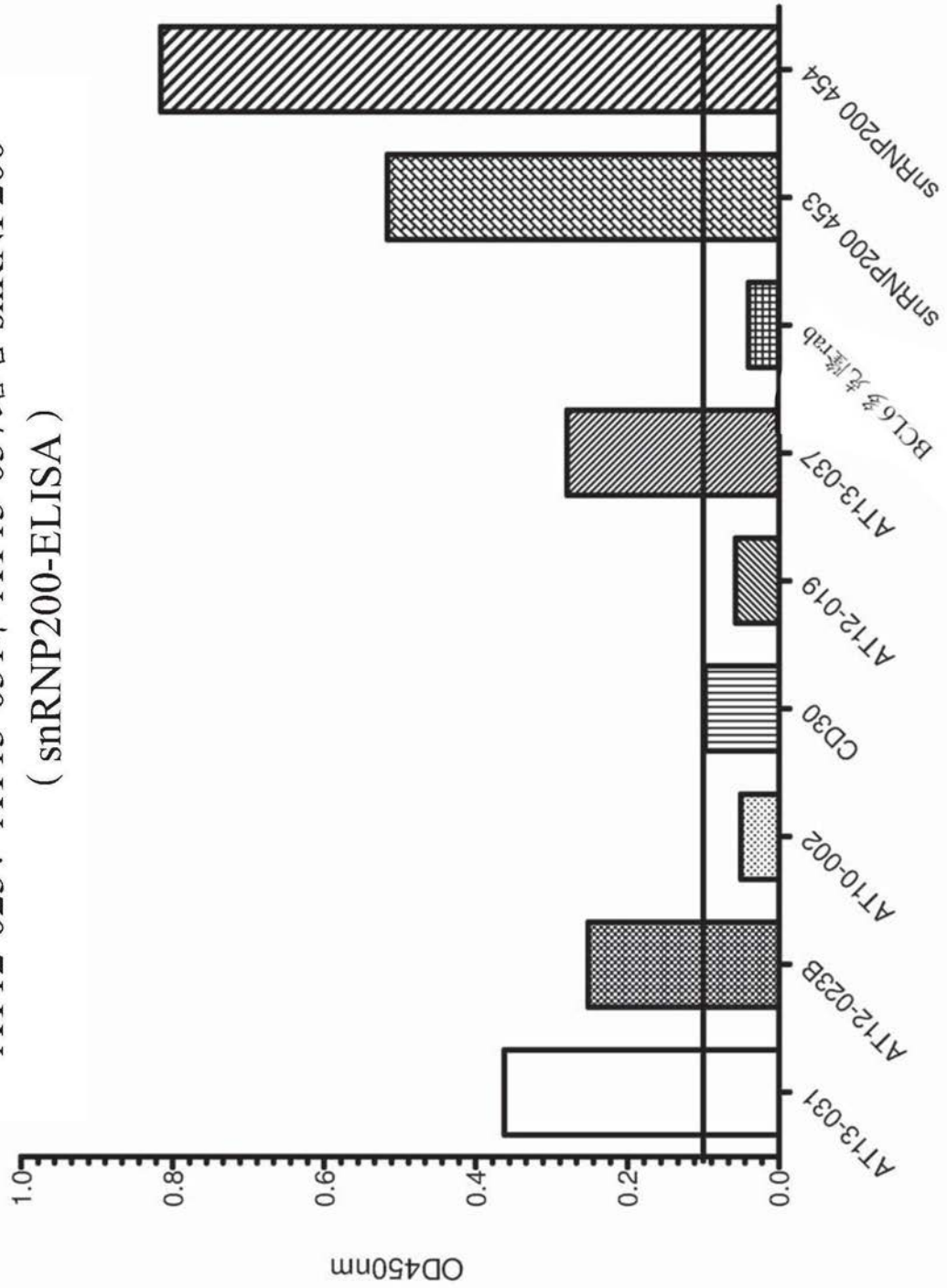


图20B

snRNP200是在非AML细胞膜上表达的核蛋白

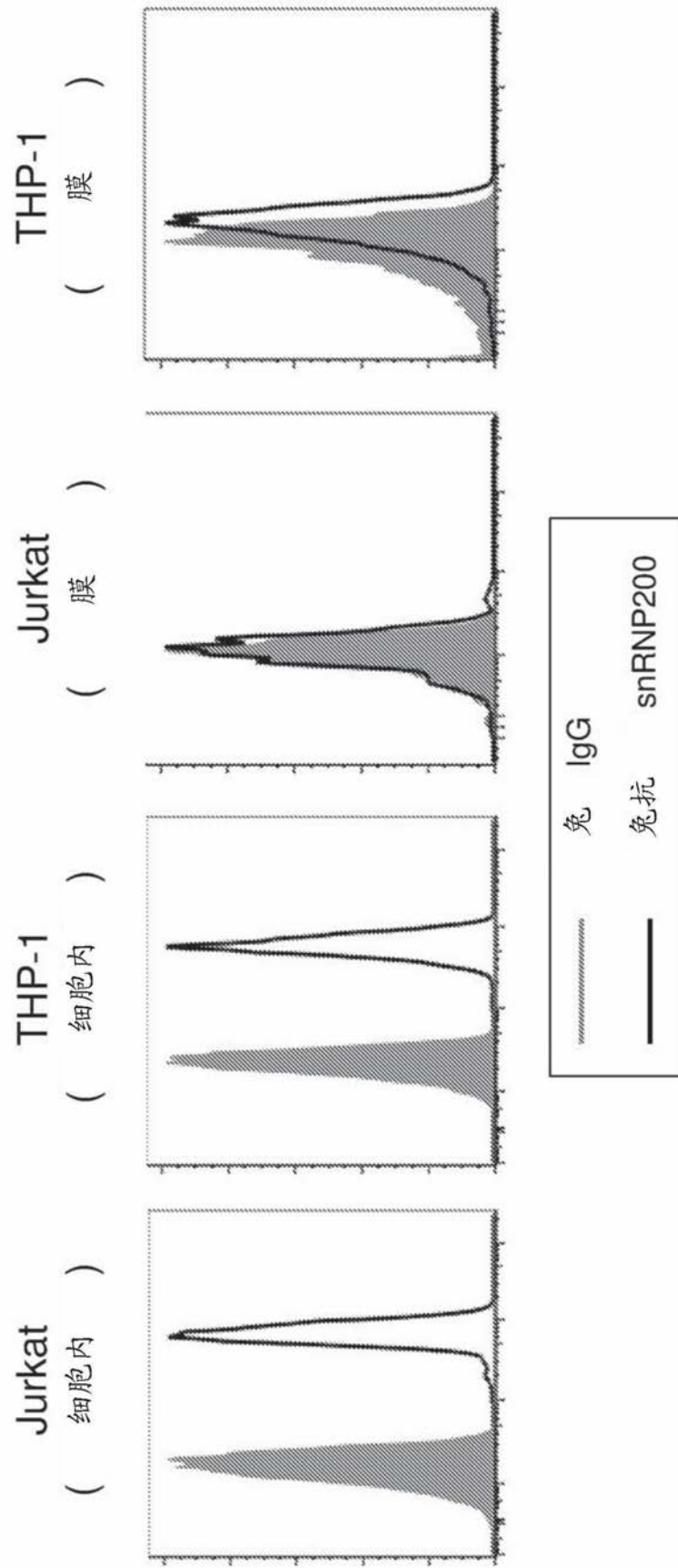


图21