



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114681608 A

(43) 申请公布日 2022. 07. 01

(21) 申请号 202210198527.4 A61K 47/68 (2017.01)

(22) 申请日 2016.04.12 A61K 51/10 (2006.01)

(30) 优先权数据 A61P 35/00 (2006.01)

62/146,766 2015.04.13 US  
62/190,945 2015.07.10 US  
C07K 16/28 (2006.01)

(62) 分案原申请数据  
201680034138.0 2016.04.12

(71) 申请人 戊瑞治疗有限公司  
地址 美国加利福尼亚州

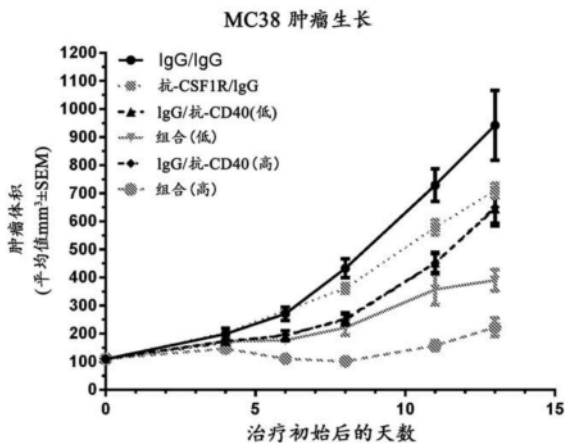
(72) 发明人 E·马斯特勒 T·布伦南  
D·贝洛温 K·贝克 B·王

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
专利代理师 封新琴

(51) Int. Cl. 权利要求书2页 说明书48页  
A61K 39/395 (2006.01) 序列表74页 附图8页

(54) 发明名称  
癌症组合法

(57) 摘要  
本发明提供以可结合集落刺激因子1受体 (colony stimulating factor 1receptor; CSF1R) 的抗体与一种或多种免疫刺激剂的组合来治疗癌症的方法。



1. 一种治疗受试者中癌症的方法,其包括向所述受试者施用抗CSF1R抗体及至少一种免疫刺激剂,所述至少一种免疫刺激剂选自属于以下类别中的一种或多种的作用剂:

a. 免疫刺激分子的激动剂,所述免疫刺激分子包括共刺激分子,如T细胞或NK细胞上所发现的免疫刺激分子;

b. 免疫抑制分子的拮抗剂,所述免疫抑制分子包括共抑制分子,如T细胞或NK细胞上所发现的免疫刺激分子;

c. 以下的拮抗剂:LAG-3、半乳糖凝集素1、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD25、CD69、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、B7-H3、B7-H4、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM1、TIM3、TIM4、ILT4、IL-6、IL-10、TGF $\beta$ 、VEGF、KIR、LAG-3、腺苷A2A受体、PI3K $\delta$ 或IDO;

d. 以下的激动剂:B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD27、CD40、CD40L、DR3、CD28H、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、IFN $\alpha$ 、STING,或Toll样受体激动剂,如TLR2/4激动剂;

e. 结合至膜结合蛋白质B7家族成员的作用剂,所述B7家族成员如B7-1、B7-2、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA) 及B7-H6;

f. 结合至TNF受体家族成员的作用剂或结合至TNF受体家族成员的共刺激或共抑制分子,所述TNF受体家族成员如CD40、CD40L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、EDA1、EDA2、TACI、APRIL、BCMA、LT $\beta$ R、LIGHT、DeR3、HVEM、VEGL/TL1A、TRAMP/DR3、TNFR1、TNF $\beta$ 、TNFR2、TNF $\alpha$ 、1 $\beta$ 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY或NGF $\beta$ ;

g. 拮抗或抑制细胞因子的作用剂,所述细胞因子抑制T细胞活化,所述细胞因子如IL-6、IL-10、TGF $\beta$ 、VEGF;

h. 刺激T细胞活化的细胞因子的激动剂,所述细胞因子如IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及IFN $\alpha$ ;及

i. 趋化因子的拮抗剂,所述趋化因子如CXCR2、CXCR4、CCR2或CCR4。

2. 如权利要求1的方法,其中所述至少一种免疫刺激剂包含CD40激动剂,如抗CD40抗体,且任选包含至少一种其他的如权利要求1 (a) - (h) 的免疫刺激剂。

3. 如权利要求2的方法,其中所述CD40激动剂包含抗CD40抗体,所述抗CD40抗体包含选自下列抗体的CDR:CP-870,893;达西珠单抗 (dacetuzumab);SEA-CD40;ADC-1013;R07009789;及Chi Lob 7/4。

4. 如权利要求3的方法,其中所述抗CD40抗体包含选自下列抗体的重链及轻链可变区:CP-870,893;达西珠单抗;SEA-CD40;ADC-1013;

R07009789;及Chi Lob 7/4。

5. 如权利要求4的方法,其中所述抗CD40抗体选为选自下列的抗体:CP-870,893;达西珠单抗;SEA-CD40;ADC-1013;R07009789;及Chi Lob 7/4。

6. 如权利要求2的方法,其中所述CD40激动剂包含重组CD40L。

7. 如前述权利要求中任一项的方法,其中所述抗CSF1R抗体与所述至少一种免疫刺激剂同时或顺序施用。

8. 如前述权利要求中任一项的方法,其中所述抗CSF1R抗体与所述至少一种免疫刺激

剂同时施用。

9. 如权利要求7的方法,其中至少一种免疫刺激剂的一次或多次剂量在施用抗CSF1R抗体之前施用。

10. 如权利要求7的方法,其中所述抗CSF1R抗体的一次或多次剂量在施用免疫刺激剂之前施用。

## 癌症组合疗法

[0001] 本申请是申请日为2016年4月12日、申请号为201680034138.0(国际申请号为PCT/US2016/027038)、名称为“癌症组合疗法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求保护2015年4月13日申请的美国临时申请第62/146,766号;及2015年7月10日申请的美国临时申请第62/190,945号的优先权,这些申请出于任何目的各以全文引用的方式并入本文中。

### 技术领域

[0004] 使用结合集落刺激因子1受体(CSF1R)的抗体与一种或多种免疫刺激剂的组合来治疗癌症的方法。

[0005] 背景

[0006] 集落刺激因子1受体(在本文中称为CSF1R;在本领域中还称为FMS、FIM2、C-FMS、M-CSF受体及CD115)为具有N末端胞外域(ECD)及C末端胞内域的具有酪氨酸激酶活性的单次跨膜受体。CSF1配体或介白素34配体(在本文中称为IL-34;Lin等人,Science 320:807-11(2008))结合至CSF1R引起受体二聚、CSF1R蛋白质酪氨酸激酶活性上调、CSF1R酪氨酸残基磷酸化及下游信号事件。CSF1或IL-34活化CSF1R引起单核细胞及巨噬细胞以及其他单核细胞系(如破骨细胞、树突状细胞及微神经胶质细胞)输送、存活、增殖及分化。

[0007] 已发现许多肿瘤细胞或肿瘤基质细胞会产生CSF1,其通过CSF1R活化单核细胞/巨噬细胞。已显示肿瘤中的CSF1水平与肿瘤中的肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的水平相关。已发现较高水平的TAM与大部分癌症中的较差患者预后相关。另外,已发现CSF1促进肿瘤生长及进展至转移,例如小鼠中的人乳腺癌异种移植物。参见例如Paulus等人,Cancer Res.66:4349-56(2006)。另外,CSF1R在骨转移中起溶骨性骨毁坏的作用。参见例如Ohno等人,Mol.Cancer Ther.5:2634-43(2006)。TAM部分地促进肿瘤生长,其通过释放免疫抑制细胞因子及表达T细胞抑制表面蛋白质来抑制抗肿瘤T细胞效应功能。因此,结合至CSF1R的抗体可适用于治疗癌症的方法中。

[0008] 一些肿瘤细胞可通过抑制免疫响应(例如通过改变免疫调节基因的表达)来至少部分地逃避免疫系统检测。举例而言,免疫刺激分子与免疫抑制分子在体内的相对浓度可调节适应性免疫响应。抑制分子相对高的表达量和/或某些刺激分子的表达减少可产生下调适应性免疫响应的检查点或开关。通过上调适应性免疫响应或刺激先天性免疫响应来抵消此作用的作用剂为潜在癌症疗法。

[0009] 在癌症中调节免疫响应的作用剂(如免疫刺激剂)的组合疗法可增加响应的深度及持久性且还可拓宽针对对单独单一作用剂无响应的患者的功效。

[0010] 概述

[0011] 在一些实施方案中,提供治疗受试者的癌症的方法,包含向受试者施用抗CSF1R抗体及至少一种免疫刺激剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含免疫刺激分子(包括共刺激分子)的激动剂,而在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含免疫抑制分子

(包括共抑制分子)的拮抗剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含免疫细胞(如T细胞)上所发现的免疫刺激分子(包括共刺激分子)的激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含免疫细胞(如T细胞)上所发现的免疫抑制分子(包括共抑制分子)的拮抗剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含涉及先天性免疫的细胞(如NK细胞)上所发现的免疫刺激分子(包括共刺激分子)的激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含涉及先天性免疫的细胞(如NK细胞)上所发现的免疫抑制分子(包括共抑制分子)的拮抗剂。在一些实施方案中,该组合使所治疗受试者中的抗原特异性T细胞响应增强且/或增强受试者的先天性免疫响应。在一些实施方案中,相较于单独施用抗CSF1R抗体或免疫刺激剂,该组合使得动物癌症模型(如异种移植模型)中的抗肿瘤响应改善。在一些实施方案中,相较于单独施用抗CSF1R抗体或免疫刺激剂,该组合使得动物癌症模型(如异种移植模型)中产生协同响应。

[0012] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含T细胞活化抑制剂的拮抗剂,而在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含T细胞活化刺激剂的激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含CTLA4、LAG-3、半乳糖凝集素1、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD25、CD69、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、B7-H3、B7-H4、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM1、TIM3、TIM4、ILT4、IL-6、IL-10、TGF $\beta$ 、VEGF、KIR、LAG-3、腺苷A2A受体、PI3K $\delta$ 或IDO的拮抗剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD27、CD40、CD40L、DR3、CD28H、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、IFN $\alpha$ 、STING的激动剂,或Toll样受体激动剂,如TLR2/4激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含结合至膜结合蛋白质B7家族成员(如B7-1、B7-2、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)及B7-H6)的作用剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含结合至TNF受体家族成员的作用剂或结合至TNF受体家族成员(如CD40、CD40L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、EDA1、EDA2、TACI、APRIL、BCMA、LT $\beta$ R、LIGHT、DeR3、HVEM、VEGL/TL1A、TRAMP/DR3、TNFR1、TNF $\beta$ 、TNFR2、TNF $\alpha$ 、1 $\beta$ 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY或NGF $\beta$ )的共刺激或共抑制分子。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含拮抗或抑制细胞因子的作用剂,该细胞因子抑制T细胞活化,如IL-6、IL-10、TGF $\beta$ 、VEGF。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含趋化因子拮抗剂,如CXCR2、CXCR4、CCR2或CCR4。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含刺激T细胞活化的细胞因子(如IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及IFN $\alpha$ )的激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含抗体。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂可包含疫苗,如间皮素靶向疫苗或减毒的李斯特菌(*listeria*)癌症疫苗,如CRS-207。上述拮抗剂、激动剂及结合剂中的任何一种或多种可与本文所述的抗CSF1R抗体中的任何一种或多种组合。

[0013] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含CD40激动剂,任选与上列至少一种其他免疫刺激剂组合。在一些实施方案中,CD40激动剂为抗体。在一些实施方案中,CD40激动剂为抗CD40抗体。在一些实施方案中,抗CD40抗体包含选自CP-870,893;达西珠单抗(dacetuzumab);SEA-CD40;ADC-1013;R07009789;及Chi Lob 7/4的抗体中的CDR。在一些实施方案中,抗CD40抗体包含选自CP-870,893;达西珠单抗;SEA-CD40;ADC-1013;R07009789;

及Chi Lob 7/4的抗体的重链及轻链可变区。在一些实施方案中,抗CD40抗体为选自CP-870,893;达西珠单抗;SEA-CD40;ADC-1013;R07009789;及Chi Lob 7/4的抗体。在一些实施方案中,CD40激动剂为重组CD40L。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含CD40激动剂及至少一种选自上述那些任一种的其他免疫刺激剂。举例而言,上述免疫刺激剂中的任何一种或多种可与本文所述的抗CSF1R抗体中的任何一种或多种组合以及与CD40激动剂(如CD40激动剂抗体)或重组CD40L(如上述抗CD40抗体中的任一种)组合。

[0014] 在一些实施方案中,同时或顺序施用抗CSF1R抗体及至少一种免疫刺激剂。在一些实施方案中,同时施用抗CSF1R抗体及至少一种免疫刺激剂。在一些实施方案中,施用抗CSF1R抗体之前,施用一次或多次剂量的至少一种免疫刺激剂。在一些实施方案中,施用抗CSF1R抗体之前,受试者接受至少一种免疫刺激剂的全过程疗法。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体在第二次治疗过程中联合至少一种免疫刺激剂施用。在一些实施方案中,施用抗CSF1R抗体之前,受试者接受至少一次、至少两次、至少三次或至少四次剂量的至少一种免疫刺激剂。在一些实施方案中,至少一次剂量的至少一种免疫刺激剂与抗CSF1R抑制剂同时施用。在一些实施方案中,施用至少一种免疫刺激剂之前,施用一次或多次剂量的抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,施用至少一种免疫刺激剂之前,受试者接受至少两次、至少三次或至少四次剂量的抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,至少一次剂量的抗CSF1R抗体与至少一种免疫刺激剂同时施用。

[0015] 在一些实施方案中,癌症选自非小细胞肺癌、黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌、卵巢癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、霍奇金氏淋巴瘤、肺癌、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、结肠癌、乳腺癌、骨癌、皮肤癌、子宫癌、胃癌(gastric cancer)、胃癌(stomach cancer)、淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、前列腺癌、间皮瘤及肾癌。在一些实施方案中,在选自手术、化疗、放疗或其组合的疗法之后,癌症复发或进展。

[0016] 在一些实施方案中,提供包含抗CSF1R抗体及至少一种免疫刺激剂的组合物。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含T细胞活化抑制剂的拮抗剂,而在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含T细胞活化刺激剂的激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含CTLA4、LAG-3、半乳糖凝集素1、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD25、CD69、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、B7-H3、B7-H4、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM1、TIM3、TIM4、ILT4、IL-6、IL-10、TGF $\beta$ 、VEGF、KIR、LAG-3、腺苷A2A受体、PI3K $\delta$ 或IDO的拮抗剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD27、CD40、CD40L、DR3、CD28H、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、IFN $\alpha$ 、STING的激动剂,或Toll样受体激动剂,如TLR2/4激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含结合至膜结合蛋白质B7家族成员(如B7-1、B7-2、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)及B7-H6)的作用剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含结合至TNF受体家族成员的作用剂或结合至TNF受体家族成员(如CD40、CD40L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、EDA1、EDA2、TACI、APRIL、BCMA、LT $\beta$ R、LIGHT、DeR3、HVEM、VEGL/TL1A、TRAMP/DR3、TNFR1、TNF $\beta$ 、TNFR2、TNF $\alpha$ 、1 $\beta$ 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY或NGF $\beta$ )的共刺激或共抑制分子。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含拮抗或抑制细胞因子的作用剂,该细胞因子

抑制T细胞活化,如IL-6、IL-10、TGFβ、VEGF。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含刺激T细胞活化的细胞因子(如IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及IFNα)的激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含趋化因子拮抗剂,如CXCR2、CXCR4、CCR2或CCR4。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含抗体。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂可包含疫苗,如间皮素靶向疫苗或减毒的李斯特菌癌症疫苗,如CRS-207。

[0017] 在一些实施方案中,组合物包含上述拮抗剂、激动剂及结合剂中的任何一种或多种与本文所述的抗CSF1R抗体中的任何一种或多种的组合。组合物可包括存在于单独的容器或隔室中的多种治疗剂,或者可包括混合在一起的两种或多种治疗剂。

[0018] 在一些实施方案中,组合物包含抗CSF1R抗体及CD40激动剂,任选与上列至少一种其他免疫刺激剂。在一些实施方案中,CD40激动剂为抗CD40抗体。在一些实施方案中,抗CD40抗体包含选自CP-870,893;达西珠单抗;SEA-CD40;ADC-1013;R07009789;及Chi Lob 7/4的抗体中的CDR。在一些实施方案中,抗CD40抗体包含选自CP-870,893;达西珠单抗;SEA-CD40;ADC-1013;R07009789;及Chi Lob 7/4的抗体的重链及轻链可变区。在一些实施方案中,抗CD40抗体为选自CP-870,893;达西珠单抗;SEA-CD40;ADC-1013;R07009789;及Chi Lob 7/4的抗体。在一些实施方案中,CD40激动剂为重组CD40L。在一些实施方案中,组合物包含上述免疫刺激剂中的任何一种或多种与本文所述的抗CSF1R抗体中的任何一种或多种的组合以及与CD40激动剂(如CD40激动剂抗体)或重组CD40L(如上述抗CD40抗体中的任一种)的组合。组合物可包括存在于单独的容器或隔室中的多种治疗剂,或者可包括混合在一起的两种或多种治疗剂。

[0019] 在本文所述的组合物或方法中的任一者中,抗CSF1R抗体的抗体重链和/或抗体轻链可具有下文所述的结构。

[0020] 在本文所述的组合物或方法中的任一者中,抗CSF1R抗体重链可包含与选自SEQ ID NO:9、11、13及39至45的序列至少90%、至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列。在本文所述的任一种方法中,抗CSF1R抗体轻链可包含与选自SEQ ID NO:10、12、14及46至52的序列至少90%、至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列。在本文所述的组合物或方法中的任一者中,抗CSF1R抗体重链可包含与选自SEQ ID NO:9、11、13及39至45的序列至少90%、至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列,且抗CSF1R抗体轻链可包含与选自SEQ ID NO:10、12、14及46至52的序列至少90%、至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列。

[0021] 在本文所述的组合物或方法中的任一者中,抗CSF1R抗体HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3可包含选自以下的序列组:(a) SEQ ID NO:15、16及17;(b) SEQ ID NO:21、22及23;以及(c) SEQ ID NO:27、28及29。在本文所述的组合物或方法中的任一者中,抗CSF1R抗体LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3可包含选自以下的序列组:(a) SEQ ID NO:18、19及20;(b) SEQ ID NO:24、25及26;以及(c) SEQ ID NO:30、31及32。

[0022] 在本文所述的组合物或方法中的任一者中,抗-CSF1R抗体重链可包含HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3,其中HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3包含选自以下的序列组:(a) SEQ ID NO:15、16及17;(b) SEQ ID NO:21、22及23;以及(c) SEQ ID NO:27、28及29;且轻链可包含LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3,其中LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3包含选自以下的序列组:(a) SEQ ID NO:18、19及20;(b) SEQ ID NO:24、25及26;以及(c) SEQ ID NO:30、31及32。

[0023] 在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可包含:(a)包含与SEQ ID NO:9至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:10至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(b)包含与SEQ ID NO:11至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:12至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(c)包含与SEQ ID NO:13至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:14至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(d)包含与SEQ ID NO:39至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:46至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(e)包含与SEQ ID NO:40至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:46至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(f)包含与SEQ ID NO:41至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:46至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(g)包含与SEQ ID NO:39至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:47至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(h)包含与SEQ ID NO:40至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:47至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(i)包含与SEQ ID NO:41至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:47至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;及(j)包含与SEQ ID NO:42至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:48至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(k)包含与SEQ ID NO:42至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:49至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(l)包含与SEQ ID NO:42至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:50至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(m)包含与SEQ ID NO:43至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:48至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(n)包含与SEQ ID NO:43至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:49至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(o)包含与SEQ ID NO:43至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:50至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(p)包含与SEQ ID NO:44至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:51至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(q)包含与SEQ ID NO:44至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:52至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;(r)包含与SEQ ID NO:45至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:51至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链;或(s)包含与SEQ ID NO:45至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的重链及包含与SEQ ID NO:52至少95%、至少97%、至少99%或100%相同的序列的轻链。

[0024] 在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可包含:(a)包含以下的重链:具有序列SEQ ID NO:15的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:16的HC CDR2及具有序列



SEQ ID NO:17的HC CDR3,以及包含以下的轻链:具有序列SEQ ID NO:18的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:19的LC CDR2及具有序列SEQ ID NO:20的LC CDR3;(b)包含以下的重链:具有序列SEQ ID NO:21的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:22的HC CDR2及具有序列SEQ ID NO:23的HC CDR3,以及包含以下的轻链:具有序列SEQ ID NO:24的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:25的LC CDR2及具有序列SEQ ID NO:26的LC CDR3;或(c)包含以下的重链:具有序列SEQ ID NO:27的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:28的HC CDR2及具有序列SEQ ID NO:29的HC CDR3,以及包含以下的轻链:具有序列SEQ ID NO:30的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:31的LC CDR2及具有序列SEQ ID NO:32的LC CDR3。

[0025] 在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可包含:(a)包含序列SEQ ID NO:53的重链及包含序列SEQ ID NO:60的轻链;(b)包含序列SEQ ID NO:53的重链及包含序列SEQ ID NO:61的轻链;或(c)包含序列SEQ ID NO:58的重链及包含序列SEQ ID NO:65的轻链。在一些实施方案中,抗体包含重链及轻链,其中抗体包含:(a)由序列SEQ ID NO:53组成的重链及由序列SEQ ID NO:60组成的轻链;(b)由序列SEQ ID NO:53组成的重链及由序列SEQ ID NO:61组成的轻链;或(c)由序列SEQ ID NO:58组成的重链及由序列SEQ ID NO:65组成的轻链。

[0026] 在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可为人源化抗体。在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可选自Fab、Fv、scFv、Fab'及(Fab')<sub>2</sub>。在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可为嵌合抗体。在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可选自IgA、IgG及IgD。在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可为IgG。在本文所述的任何方法中,抗体可为IgG1或IgG2。

[0027] 在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可结合至人CSF1R和/或结合至食蟹猴CSF1R。在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可阻断配体与CSF1R的结合。在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可阻断CSF1和/或IL-34与CSF1R的结合。在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可阻断CSF1与IL-34与CSF1R的结合。在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可抑制配体诱导的CSF1R磷酸化。在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可抑制CSF1-和/或IL-34诱导CSF1R磷酸化。在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体可以小于1nM的亲和力(K<sub>D</sub>)结合至人CSF1R。在本文所述的组合物或方法的任一者中,抗CSF1R抗体在CSF1或IL-34存在下可抑制单核细胞增殖和/或存活响应。

[0028] 附图简述

[0029] 图1A-图1C显示人源化抗体huAb1至huAb16中每一者的人源化重链可变区的比对,如实施例1中所述。加框残基为人受体序列中变回相应小鼠残基的氨基酸。

[0030] 图2A-图2C显示人源化抗体huAb1至huAb16中每一者的人源化轻链可变区的比对,如实施例1中所述。加框氨基酸为人受体序列中变回相应小鼠残基的残基。

[0031] 图3显示抗CSF1R抗体与抗CD40抗体的组合,其在MC38肿瘤小鼠模型中展现的肿瘤生长抑制作用大于任一种单独疗法。

[0032] 图4A-图4B显示个别小鼠在第11天(图4A)及第13天(图4B)的肿瘤体积。抗CSF1R抗体与抗CD40抗体的组合在两个时间点的表现显著好于任一种单独疗法。

[0033] 图5显示研究中所用的小鼠的体重。

[0034] 发明详述

[0035] 肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 牵涉于许多癌症的发病机制, 且与不良预后相关。TAM 可经由多种机制抑制抗肿瘤响应。TAM 表达抗炎性细胞因子, 如 TGF $\beta$  及 IL-10, 这些抗炎性细胞因子的作用以抑制瘤内树突状细胞刺激细胞毒性 T 细胞响应的能力 (Ruffell 等人, 2014, Cancer Cell)。TAM 还表达使免疫抑制性调节 T 细胞募集至肿瘤中的趋化因子 (Curiel 等人, 2004, Nature Med.; Mizukami 等人, 2008, Int. J. Cancer), 此外, TAM 表达 T 细胞抑制剂受体 PD-1 及 CTLA-4 的配体, 其用于直接抑制 T 细胞活化及功能。抑制 CSF1R 可减少小鼠模型及人肿瘤中的免疫抑制 TAM。参见例如 Ries 等人, 2014, Cancer Cell, 25:846-859; Pyontech 等人, 2013, Nature Med., 19:1264-1272; 及 Zhu 等人, 2014, Cancer Res., 74:5057-5069。与通过减少免疫抑制而起作用的 CSF1R 阻断相比, 免疫刺激剂通过刺激免疫响应来起作用。

[0036] 本文中所用的章节标题仅出于组织目的而不应视为限制所述主题。

[0037] 定义

[0038] 除非另外定义, 否则结合本发明使用的科学与技术术语将具有本领域的技术人员通常理解的含义。此外, 除非上下文另外需要, 否则单数术语应包括复数且复数术语应包括单数。

[0039] 结合重组 DNA、寡核苷酸合成、组织培养及转化 (例如电穿孔、脂质体转染)、酶促反应及纯化技术使用的例示性技术为本领域中已知。许多这样的技术及方法尤其描述于例如 Sambrook 等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第 2 版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)) 中。另外, 本领域中还已知用于化学合成、化学分析、药物制备、配制及递送以及患者治疗的例示性技术。

[0040] 在本申请中, 除非另有陈述, 否则“或”的使用意为“和/或”。在多个从属权利要求的上下文中, “或”的使用仅以替代方式重新提及超过一个前述独立权利要求或附属权利要求。此外, 除非另外具体规定, 否则如“元件”或“组分”的术语涵盖包含一个单元的元件与组分以及包含超过一个子单元的元件与组分。

[0041] 除非另外规定, 否则如根据本发明使用的以下术语应理解为具有以下含义:

[0042] 术语“核酸分子”及“多核苷酸”可互换使用, 且指核苷酸的聚合物。这样的核苷酸聚合物可含有天然和/或非天然核苷酸且包括但不限于 DNA、RNA 及 PNA。“核酸序列”指构成核酸分子或多核苷酸的线性核苷酸序列。

[0043] 术语“多肽”与“蛋白质”可互换使用且指氨基酸残基聚合物, 且不限于最小长度。这样的氨基酸残基聚合物可含有天然或非天然氨基酸残基且包括但不限于肽、寡肽、氨基酸残基的二聚物、三聚物及多聚物。全长蛋白质与其片段都涵盖于定义中。术语还包括多肽的表达后修饰, 例如糖基化、唾液酸化、乙酰化、磷酸化及其类似修饰。此外, 出于本发明的目的, “多肽”指天然序列包括修饰 (如缺失、添加及取代 (通常天然是保守的)) 的蛋白质, 只要该蛋白质保持所要活性。这些修饰可为有意的, 如经由定点突变诱发; 或可为偶然的, 如经由产生蛋白质的宿主的突变或因 PCR 扩增所致的错误。

[0044] 术语“CSF1R”在本文中指全长 CSF1R, 其包括 N 末端 ECD、跨膜域及胞内酪氨酸激酶域, 具有或不具有 N 末端前导序列。在一些实施方案中, CSF1R 为具有氨基酸序列 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 2 的人 CSF1R。

[0045] 如本文所用, 术语“免疫刺激剂”指通过充当免疫刺激分子 (包括共刺激分子) 的激

动剂或充当免疫抑制分子(包括共抑制分子)的拮抗剂来刺激免疫系统的分子。免疫刺激剂可为生物制剂,如抗体或抗体片段、其他蛋白质或疫苗,或可为小分子药物。“免疫刺激分子”包括作用以增强、刺激、诱导或以其他方式“开启”免疫响应的受体或配体。如本文所定义的免疫刺激分子包括共刺激分子。“免疫抑制分子”包括作用以减少、抑制、抑止或以其他方式“关闭”免疫响应的受体或配体。如本文所定义的免疫抑制分子包括共抑制分子。这样的免疫刺激及免疫抑制分子可为例如免疫细胞(如T细胞)上所发现或涉及先天免疫的细胞(如NK细胞)上所发现的受体或配体。

[0046] 术语“B细胞表面抗原CD40”及“CD40”本文中指全长CD40,其包括N末端ECD、跨膜域及胞内域,具有或不具有N末端前导序列。在一些实施方案中,CD40为具有氨基酸序列SEQ ID NO:96(前体,具有信号序列)或SEQ ID NO:97(成熟,无信号序列)的人CD40。

[0047] 术语“CD40激动剂”指与CD40相互作用且增强CD40活性的部分。非限制性例示性CD40活性包括经由CD40进行信号传导、增强抗原呈递活性、诱导促炎性细胞因子及诱导杀肿瘤活性。在一些实施方案中,CD40激动剂为抗CD40抗体。

[0048] 术语“抗CD40抗体”指特异性结合至CD40的抗体。除非另有特定说明,否则如本文所用,术语“抗CD40抗体”指抗CD40激动剂抗体。

[0049] 提及抗CSF1R抗体时,术语“阻断配体(如CSF1和/或IL-34)的结合及其语法变化形式”用于指抑制CSF1R与CSF1R配体(如CSF1和/或IL-34)之间相互作用的能力。这样的抑制可经由任何机制发生,包括直接干扰配体结合(例如由于CSF1R上的重叠结合位点),和/或改变配体亲和力的抗体所诱导的CSF1R构形变化等。称为“功能性”的抗体及抗体片段特征为具有这样的特性。

[0050] 如本文所用,术语“抗体”指包含重链的至少互补决定区(CDR)1、CDR2及CDR3及轻链的至少CDR1、CDR2及CDR3的分子,其中该分子能够结合至抗原。术语抗体包括但不限于能够结合抗原的片段,如Fv、单链Fv(scFv)、Fab、Fab'及(Fab')<sub>2</sub>。术语抗体还包括但不限于嵌合抗体、人源化抗体及多种物种的抗体,如小鼠、人、食蟹猴等。

[0051] 在一些实施方案中,抗体包含重链可变区及轻链可变区。在一些实施方案中,抗体包含至少一个包含重链可变区及重链恒定区至少一部分的重链,及至少一个包含轻链可变区及轻链恒定区至少一部分的轻链。在一些实施方案中,抗体包含两个重链,其中各重链包含重链可变区及重链恒定区的至少一部分,及两个轻链,其中各轻链包含轻链可变区及轻链恒定区的至少一部分。如本文所使用,单链Fv(scFv)或包含例如单一多肽链(包含全部六个CDR(三个重链CDR及三个轻链CDR))的任何其他抗体视为具有重链及轻链。在一些这样的实施方案中,重链为包含三个重链CDR的抗体区域且轻链为包含三个轻链CDR的抗体区域。

[0052] 如本文所用,术语“重链可变区”指包含重链CDR1、框架(FR)2、CDR2、FR3及CDR3的区域。在一些实施方案中,重链可变区还包含FR1的至少一部分和/或FR4的至少一部分。在一些实施方案中,重链CDR1对应于Kabat残基26至35;重链CDR2对应于Kabat残基50至65;且重链CDR3对应于Kabat残基95至102。参见例如Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest(1987及1991,NIH,Bethesda,Md.);及图1。在一些实施方案中,重链CDR1对应于Kabat残基31至35;重链CDR2对应于Kabat残基50至65;且重链CDR3对应于Kabat残基95至102。参见上文。

[0053] 如本文所用,术语“重链恒定区”指包含至少三个重链恒定域C<sub>H1</sub>、C<sub>H2</sub>及C<sub>H3</sub>的区。非

限制性例示性重链恒定区包括 $\gamma$ 、 $\delta$ 及 $\alpha$ 。非限制性例示性重链恒定区还包括 $\epsilon$ 及 $\mu$ 。各重链恒定区对应于抗体同型。举例而言,包含 $\gamma$ 恒定区的抗体为IgG抗体,包含 $\delta$ 恒定区的抗体为IgD抗体且包含 $\alpha$ 恒定区的抗体为IgA抗体。另外,包含 $\mu$ 恒定区的抗体为IgM抗体且包含 $\epsilon$ 恒定区的抗体为IgE抗体。特定同型可进一步细分为子类。举例而言,IgG抗体包括但不限于IgG1(包含 $\gamma_1$ 恒定区)、IgG2(包含 $\gamma_2$ 恒定区)、IgG3(包含 $\gamma_3$ 恒定区)及IgG4(包含 $\gamma_4$ 恒定区)抗体;IgA抗体包括但不限于IgA1(包含 $\alpha_1$ 恒定区)及IgA2(包含 $\alpha_2$ 恒定区)抗体;且IgM抗体包括但不限于IgM1及IgM2。

[0054] 在一些实施方案中,重链恒定区包含一个或多个赋予抗体所要特征的突变(或取代)、添加或缺失。非限制性例示性突变为IgG4较链区中的S241P突变(恒定域CH1与CH2之间),其使IgG4基序CPSCP变成CPPCP,其类似于IgG1中的相应基序。在一些实施方案中,该突变产生更稳定的IgG4抗体。参见例如Angal等人,Mol. Immunol. 30:105-108(1993);Bloom等人,Prot. Sci. 6:407-415(1997);Schuurman等人,Mol. Immunol. 38:1-8(2001)。

[0055] 如本文所用,术语“重链”指至少包含重链可变区、具有或不具有前导序列的多肽。在一些实施方案中,重链包含重链恒定区的至少一部分。如本文所用,术语“全长重链”指包含重链可变区及重链恒定区、具有或不具有前导序列的多肽。

[0056] 如本文所用,术语“轻链可变区”指包含轻链CDR1、框架(FR)2、CDR2、FR3及CDR3的区域。在一些实施方案中,轻链可变区还包含FRI和/或FR4。在一些实施方案中,轻链CDR1对应于Kabat残基24至34;轻链CDR2对应于Kabat残基50至56;且轻链CDR3对应于Kabat残基89至97。参见例如Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest(1987及1991,NIH,Bethesda,Md.);及图1。

[0057] 如本文所用,术语“轻链恒定区”指包含轻链恒定域 $C_L$ 的区域。非限制性例示性轻链恒定区包括 $\lambda$ 及 $\kappa$ 。

[0058] 如本文所用,术语“轻链”指至少包含轻链可变区、具有或不具有前导序列的多肽。在一些实施方案中,轻链包含轻链恒定区的至少一部分。如本文所用,术语“全长轻链”指包含轻链可变区及轻链恒定区、具有或不具有前导序列的多肽。

[0059] 如本文所用,“嵌合抗体”指包含至少一个来自第一物种(如小鼠、大鼠、食蟹猴等)的可变区及至少一个来自第二物种(如人、食蟹猴等)的恒定区的抗体。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个小鼠可变区及至少一个人恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个食蟹猴可变区及至少一个人恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个大鼠可变区及至少一个小鼠恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体的全部可变区来自第一物种且嵌合抗体的全部恒定区来自第二物种。

[0060] 如本文所用,“人源化抗体”指非人可变区的框架区中的至少一个氨基酸替换为来自人可变区的相应氨基酸的抗体。在一些实施方案中,人源化抗体包含至少一个人恒定区或其片段。在一些实施方案中,人源化抗体为Fab、scFv、(Fab')<sub>2</sub>等。

[0061] 如本文所用,“CDR移植抗体”指第一(非人)物种的互补决定区(CDR)已移植至第二(人)物种的框架区(FR)上的人源化抗体。

[0062] 如本文所用,“人抗体”指在人体中产生的抗体;非人动物中产生的包含人免疫球蛋白基因的抗体,如XenoMouse®;及使用体外方法(如噬菌体展示)选择的抗体,其中抗体文库基于人免疫球蛋白序列。

[0063] 术语“前导序列”指位于多肽N末端的氨基酸残基序列,其促进哺乳动物细胞分泌多肽。当自哺乳动物细胞输出多肽时,前导序列可裂解形成成熟蛋白质。前导序列可为天然或合成的,且其可与其所连接的蛋白质异源或同源。例示性前导序列包括但不限于抗体前导序列,如氨基酸序列SEQ ID NO:3及4,其分别对应于人轻链及重链前导序列。非限制性例示性前导序列还包括来自异源蛋白质之前导序列。在一些实施方案中,抗体不具有前导序列。在一些实施方案中,抗体包含至少一个前导序列,其可选自天然抗体前导序列及异源前导序列。

[0064] 术语“载体”用于描述这样一种多核苷酸,其可经工程化以含有可在宿主细胞中繁殖的一个或多个克隆的多核苷酸。载体可包括以下元件中的一种或多种:复制起点、一个或多个调节感兴趣多肽的表达的调节序列(如启动子和/或增强子),和/或一个或多个可选标记基因(如抗生素抗性基因及可用于比色分析法中的基因,例如 $\beta$ -半乳糖苷酶)。术语“表达载体”指用于在宿主细胞中表达感兴趣多肽的载体。

[0065] “宿主细胞”指可为或已成为载体或经分离多核苷酸的受体的细胞。宿主细胞可为原核细胞或真核细胞。例示性真核细胞包括哺乳动物细胞,如灵长类动物或非灵长类动物细胞;真菌细胞,如酵母;植物细胞;以及昆虫细胞。非限制性例示性哺乳动物细胞包括但不限于NS0细胞、PER.C6®细胞(Crucell)以及293及CHO细胞,及其衍生物,分别如293-6E及DG44细胞。

[0066] 如本文所用,术语“分离的”指已与自然界中通常存在的至少一些组分分离的分子。举例而言,当多肽与产生多肽的细胞的至少一些组分分离时,该多肽称为“分离的”。若多肽在表达后由细胞分泌,则使含有多肽的上清与产生其的细胞在实体上分离视为“分离”多肽。类似地,当多核苷酸不为较大多核苷酸(如基因组DNA或粒线体DNA,在DNA多核苷酸的情况下)(其通常发现于自然界中)的一部分或与产生其的细胞中的至少一些组分分离(例如在RNA多核苷酸的情况下)时,称多核苷酸为“分离的”。因此,宿主细胞内的载体中所含的DNA多核苷酸可称为“分离的”,只要自然界中该多核苷酸不存在于该载体中。

[0067] 术语“升高的水平”意为受试者的特定组织中的蛋白质水平高于对照组(如未罹患癌症或本文所述的其他病况的受试者)中的相同组织。升高的水平可为任何机制的结果,如蛋白质的表达增加、稳定性提高、降解减少、分泌增加、清除率降低等。

[0068] 术语“降低”或“减少”意为使受试者的特定组织中的蛋白质水平降低至少10%。在一些实施方案中,作用剂(如结合CSF1R的抗体)使受试者的特定组织中的蛋白质水平降低至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。在一些实施方案中,蛋白质水平相对于与作用剂(如结合CSF1R的抗体)接触之前的蛋白质水平减少。

[0069] 当在针对治疗剂的抗性的情形下使用时,术语“抗性”意为相对于受试者过去对标准剂量的治疗剂的响应或相对于患有类似病症的类似受试者对标准剂量的治疗剂的预期响应,对标准剂量的治疗剂的响应降低或缺乏响应。因此,在一些实施方案中,尽管受试者先前并未经治疗剂给药,但受试者可对治疗剂具有抗性,或受试者在一种或多种前述场合对作用剂产生响应后可对治疗剂产生抗性。

[0070] 术语“受试者”及“患者”在本文中可互换地用于指人。在一些实施方案中,还提供治疗其他哺乳动物(包括但不限于啮齿动物、猿类、猫科动物、犬科动物、马科动物、牛科动

物、猪科动物、绵羊、山羊、实验室哺乳动物、农用哺乳动物、运动型哺乳动物及哺乳宠物)的方法。

[0071] 如本文所用,术语“样品”指获自或来源于含有细胞和/或其他分子实体的受试者的组合物,该细胞和/或其他分子实体例如基于物理、生物化学、化学和/或生理特征表征、定量和/或鉴别。例示性样品为组织样品。

[0072] 术语“组织样品”指获自受试者组织的类似细胞的统称。组织样品来源可为来自新鲜、冷冻和/或防腐器官或组织样品或活检或抽出物的实体组织;血液或任何血液组分;体液,如大脑脊髓液、羊膜液、腹膜液、滑液或间质液;受试者妊娠或发育的任何时间的细胞。在一些实施方案中,组织样品为滑膜活检组织样品和/或滑液样品。在一些实施方案中,组织样品为滑液样品。组织样品还可为原代或经培养细胞或细胞系。任选地,组织样品获自疾病组织/器官。组织样品可含有自然界中不与组织天然互混的化合物,如防腐剂、抗凝剂、缓冲剂、固定剂、营养物、抗生素或其类似物。如本文所用,“对照样品”或“对照组织”指获自己知来源的样品、细胞或组织,或确信未罹患受试者所治疗的疾病的样品、细胞或组织。

[0073] 出于本文的目的,组织样品“切片”意为组织样品的一部分或块,如自实体组织样品切下的组织或细胞的薄片。

[0074] 本文所用的术语“癌症”指展现增殖及生长程度异常高的细胞群。癌症可为良性(还称为良性肿瘤)、恶化前或恶性。癌细胞可为实体癌细胞或白血病癌细胞。本文所用的术语“癌症生长”指包含癌症的细胞增殖或生长,其导致癌症尺寸或程度相应提高。

[0075] 癌症的实例包括但不限于癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤及白血病。更具体地,这样的癌症的非限制性实例包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、垂体癌、食道癌、星形细胞瘤、软组织肉瘤、非小细胞肺癌(包括鳞状细胞非小细胞肺癌)、肺腺癌、肺鳞状癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃肠癌、胰腺癌、神经胶母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、肾细胞癌、肝癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、脑癌、子宫内膜癌、睾丸癌、胆管癌、胆囊癌、胃癌、黑素瘤及多种类型的头颈癌(包括头颈部的鳞状细胞癌)。

[0076] 术语“复发性癌症”指癌症在先前治疗方案之后(随后存在癌症检测不到的一段时间)恢复。

[0077] 术语“渐进性癌症”为自治疗方案开始,尺寸增加或肿瘤扩散的癌症。在某些实施方案中,渐进性癌症为自治疗方案开始,尺寸增加或肿瘤扩散至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%的癌症。

[0078] “化疗剂”为适用于治疗癌症的化合物。化疗剂的实例包括但不限于烷基化剂,如噻替派(thiotepa)及Cytosan<sup>®</sup>环磷酰胺;烷基磺酸盐,如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶,如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa);乙烯亚胺及甲基三聚氰氨,包括六甲蜜胺(altretamine)、他胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)及三羟甲基三聚氰胺(trimethylololomelamine);多聚乙酰(acetogenins)(具体而言,布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成类似物拓朴替康(topotecan));苔藓虫素(bryostatin);海洋抑素(callystatin);CC-1065(包括其合成类

似物阿多来新 (adozelesin)、卡折来新 (carzelesin) 及比折来新 (bizelesin)；念珠藻环肽 (cryptophycins) (具体言的, 念珠藻环肽1及念珠藻环肽8)；海兔毒素 (dolastatin)；多卡米辛 (duocarmycin) (包括合成类似物KW-2189及CB1-TM1)；艾榴素 (eleutherobin)；水鬼蕉碱 (pancratistatin)；沙考地汀 (sarcodictyin)；海绵抑素 (spongistatin)；氮芥 (nitrogen mustards), 如苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、萘氮芥 (chlornaphazine)、氯磷酰胺 (cholophosphamide)、雌氮芥 (estramustine)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、二氯甲二乙胺、氧化二氯甲二乙氨盐酸盐、美法仑 (melphalan)、新氮芥 (novembichin)、芬司特瑞 (phenesterine)、泼尼氮芥 (prednimustine)、曲洛磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard)；亚硝基脲 (nitrosureas), 如卡莫司汀 (carmustine)、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine) 及雷莫司汀 (ranimustine)；抗生素, 如烯二炔抗生素 (例如卡奇霉素 (calicheamicin), 尤其是卡奇霉素  $\gamma$  1I 及卡奇霉素  $\omega$  1I (参见例如 Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994))；达内霉素 (dynemicin), 包括达内霉素A；双膦酸盐, 如氯屈膦酸盐 (clodronate)；埃斯培拉霉素 (esperamicin)；以及新抑癌蛋白发色团及相关色蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素 (阿克拉霉素)、放线菌素 (actinomycin)、安曲霉素 (authramycin)、偶氮丝氨酸 (azaserine)、博来霉素 (bleomycins)、放线菌素C、卡拉比辛 (carabycin)、洋红霉素 (carminomycin)、嗜癌菌素 (carzinophilin)、色霉素 (chromomycinis)、放线菌素d、道诺霉素 (daunorubicin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氨基-5-侧氧基-L-正亮氨酸、**Adriamycin<sup>®</sup>** 多柔比星 (doxorubicin) (包括吗啉基-多柔比星、氰基吗啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星及去氧多柔比星)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、伊达比星 (idarubicin)、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素 (mitomycins) (如丝裂霉素C)、霉酚酸 (mycophenolic acid)、诺加霉素 (nogalamycin)、橄榄霉素 (olivomycins)、培洛霉素 (peplomycin)、泼非霉素 (potfiromycin)、嘌呤霉素 (puromycin)、奎那霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑菌素 (streptonigrin)、链脲菌素 (streptozocin)、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司 (ubenimex)、净司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin)；抗代谢物, 如甲氨喋呤及5-氟尿嘧啶 (5-FU)；叶酸类似物, 如迪诺特宁 (denopterin)、甲氨喋呤 (methotrexate)、蝶罗呤 (pteropterin)、曲美沙特 (trimetrexate)；嘌呤类似物, 如氟达拉宾 (fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫米嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物, 如安西他滨 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、双去氧尿苷 (dideoxyuridine)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、依诺他滨 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine)；雄激素, 如卡鲁唑酮 (calusterone)、屈他雄酮丙酸酯 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane)、睾内酯 (testolactone)；抗肾上腺药物, 如氨鲁米特 (aminoglutethimide)、米托坦 (mitotane)、曲洛司坦 (trilostane)；叶酸补充剂, 如亚叶酸 (frolinic acid)；乙酰葡醛酯 (aceglatone)；醛磷酰胺糖苷 (aldophosphamide glycoside)；氨基乙酰丙酸 (aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶 (eniluracil)；安吡啶 (amsacrine)；贝斯布西 (bestrabucil)；比生群 (bisantrene)；艾达曲克 (edatraxate)；得弗伐氨 (defofamine)；秋水仙氨 (demecolcine)；地吡醌 (diaziquone)；艾弗鸟氨酸 (elfornithine)；依利醋铵 (elliptinium acetate)；埃坡霉素 (epothilone)；依托格鲁

(etoglucid); 硝酸镓; 羟脲 (hydroxyurea); 蘑菇多糖 (lentinan); 罗尼达宁 (lonidainine); 类美登素 (maytansinoids), 如美登素 (maytansine) 及氨基托辛 (ansamitocins); 丙脒腺 (mitoguazone); 米托蒽醌 (mitoxantrone); 莫比达摩 (mopidanmol); 硝拉维林 (nitraerine); 喷司他汀 (pentostatin); 凡那明 (phenamet); 吡柔比星 (pirarubicin); 洛索蒽醌 (losoxantrone); 鬼臼酸 (podophyllinic acid); 2-乙酰酰肼; 丙卡巴肼 (procarbazine); **PSK**<sup>®</sup> 多糖复合物 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 雷佐生 (razoxane); 根瘤菌素 (rhizoxin); 西佐喃 (sizofiran); 螺旋锗 (spirogermanium); 细交链孢菌酮酸 (tenuazonic acid); 三亚氨基醌 (triaziquone); 2,2',2''-三氯三乙氨; 单端孢霉烯 (trichothecenes) (具体而言, T-2毒素、弗纳库林A (verracurin A)、杆孢菌素A (roridin A) 及氨基吡啉 (anguidine)); 乌拉坦 (urethan); 长春地辛 (vindesine); 达卡巴嗪 (dacarbazine); 甘露氮芥 (mannomustine); 二溴甘露醇 (mitobronitol); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 哌泊溴烷 (pipobroman); 甲托辛 (gacytosine); 阿拉伯糖苷 (“Ara-C”)、环磷酰胺; 噻替派; 类紫杉醇, 例如 **Taxol**<sup>®</sup> 紫杉醇 (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、紫杉醇的不含十六醇聚氧乙烯醚且经白蛋白工程化的奈米粒子配制物 **Abraxane**<sup>®</sup> (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), 及 **Taxotere**<sup>®</sup> 多西他赛 (doxetaxel) (**Rhône-Poulenc Rorer**, Antony, France); 苯丁酸氮芥 (chlorambucil); **Gemzar**<sup>®</sup> 吉西他滨 (gemcitabine); 6-硫鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 甲氨喋呤; 铂类似物, 如顺铂 (cisplatin)、奥沙利铂 (oxaliplatin) 及卡铂 (carboplatin); 长春碱 (vinblastine); 铂; 依托泊苷 (etoposide) (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌 (mitoxantrone); 长春新碱 (vincristine); **Navelbine**<sup>®</sup> 长春瑞宾 (vinorelbine); 诺凡特龙 (novantrone); 替尼泊苷 (teniposide); 依达曲沙 (edatrexate); 道诺霉素 (daunomycin); 氨基喋呤; 希罗达 (xeloda); 伊班膦酸盐; 伊立替康 (irinotecan) (Camptosar, CPT-11) (包括伊立替康与5-FU及甲酰四氢叶酸的治疗方案); 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 类视黄素, 如视黄酸; 卡培他滨 (capecitabine); 康柏斯达汀 (combretastatin); 甲酰四氢叶酸 (LV); 奥沙利铂, 包括奥沙利铂治疗方案 (FOLFOX); PKC- $\alpha$ 、Raf、H-Ras的抑制剂、EGFR抑制剂 (例如埃罗替尼 (erlotinib) (**Tarceva**<sup>®</sup>)) 及减少细胞增殖的VEGF-A抑制剂, 以及上述任一种的药物上可接受的盐、酸或衍生物。

[0079] 其他非限制性例示性化疗剂包括调节或抑制对癌症的激素作用的抗激素剂, 如抗雌激素及选择性雌激素受体调节剂 (SERM), 包括例如他莫昔芬 (tamoxifen) (包括 **Nolvadex**<sup>®</sup> 他莫昔芬)、雷诺昔酚 (raloxifene)、曲洛昔芬 (droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、雷洛昔芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮 (onapristone) 及 **Fareston**<sup>®</sup> 托瑞米芬 (toremifene); 抑制酶芳香酶的芳香酶抑制剂, 其调节肾上腺腺体中的雌激素产生, 如4(5)-咪唑、氨格鲁米特 (aminoglutethimide)、**Megase**<sup>®</sup> 乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、**Aromasin**<sup>®</sup> 依西美坦 (exemestane)、福美斯坦 (formestane)、法屈唑 (fadrozole)、**Rivisor**<sup>®</sup> 伏罗唑 (vorozole)、**Femara**<sup>®</sup> 来曲唑 (letrozole) 及 **Arimidex**<sup>®</sup> 阿那曲唑 (anastrozole); 及抗雄激素, 如氟他胺 (flutamide)、尼鲁胺



(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin);以及曲沙他滨(troxacitabine)(1,3-二氧杂环戊烷核苷胞嘧啶类似物);反义寡核苷酸,具体而言,抑制异常细胞增殖中所牵涉的信号传导路径中的基因表达的,如PKC- $\alpha$ 、Raf及H-Ras;核糖核酸酶,如VEGF表达抑制剂(例如Angiozyme<sup>®</sup>核糖核酸酶)及HER2表达抑制剂;疫苗,如基因疗法疫苗,例如Allovectin<sup>®</sup>疫苗、Leuvectin<sup>®</sup>疫苗及Vaxid<sup>®</sup>疫苗;Proleukin<sup>®</sup> rIL-2;Lurtotecan<sup>®</sup> 1型拓扑异构酶抑制剂;Abarelix<sup>®</sup> rmRH;及上述任一种的药物上可接受的盐、酸或衍生物。

[0080] “抗血管生成剂”或“血管生成抑制剂”指直接或间接抑制血管生成、血小管生成或非所要的血管通透性的小分子量物质、多核苷酸(包括例如抑制RNA(RNAi或siRNA))、多肽、分离的蛋白质、重组蛋白质、抗体或其偶联物或融合蛋白。应理解,抗血管生成剂包括结合及阻断血管生成因子或其受体的血管生成活性的那些作用剂。举例而言,抗血管生成剂为血管生成剂的抗体或其他拮抗剂,例如VEGF-A的抗体(例如贝伐单抗(bevacizumab)(Avastin<sup>®</sup>))或VEGF-A受体的抗体(例如KDR受体或Flt-1受体)、抗PDGFR抑制剂,如Gleevec<sup>®</sup>(甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate))、阻断VEGF受体信号传导的小分子(例如PTK787/ZK2284、SU6668、Sutent<sup>®</sup>/SU11248(苹果酸舒尼替尼(sunitinib malate))、AMG706或例如国际专利申请WO 2004/113304中所述的那些物。抗血管生成剂还包括天然血管生成抑制剂,例如血管生长抑素、内皮生长抑素等。参见例如Klagsbrun及D'Amore(1991) *Annu.Rev.Physiol.* 53:217-39;Streit及Detmar(2003) *Oncogene* 22:3172-3179(例如表3列举恶性黑色素瘤的抗血管生成疗法);Ferrara及Alitalo(1999) *Nature Medicine* 5(12):1359-1364;Tonini等人(2003) *Oncogene* 22:6549-6556(例如表2列举已知抗血管生成因子);及Sato(2003) *Int.J.Clin.Oncol.* 8:200-206(例如表1列举临床试验中所用的抗血管生成剂)。

[0081] 如本文所用,“生长抑制剂”指体外或体内抑制细胞(如表达VEGF的细胞)生长的化合物或组合物。因此,生长抑制剂可为显著降低S期细胞(如表达VEGF的细胞)百分比的作用剂。生长抑制剂的实例包括但不限于阻断细胞周期进程(除S期以外之处)的作用剂,如诱发G1停滞及M期停滞的作用剂。经典M期阻断剂包括长春花(长春新碱及长春碱)、紫杉烷及II型拓扑异构酶抑制剂,如多柔比星、表柔比星、道诺霉素、依托泊苷及博来霉素。阻滞G1的那些作用剂还深入到S期阻滞,例如DNA烷基化剂,如他莫西芬、泼尼松(prednisone)、达卡巴嗪、甲基二(氯乙基)氨、顺铂、甲氨喋呤、5-氟尿嘧啶及阿糖胞苷。其他信息可见于Mendelsohn及Israel编, *The Molecular Basis of Cancer*, 第1章,标题为“Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs”Murakami等人(W.B.Saunders, Philadelphia, 1995), 例如第13页。紫杉烷(紫杉醇及多西他赛)为来源于紫杉树的抗癌药物。来源于欧洲紫杉的多西他赛(Taxotere<sup>®</sup>, Rhone-Poulenc Rorer)为紫杉醇(Taxol<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb)的半合成类似物。紫杉醇及多西他赛促进微管蛋白二聚物组装成微管且通过防止解聚合而稳定微管,从而抑制细胞中的有丝分裂。

[0082] 术语“抗肿瘤组合物”指适用于治疗癌症的包含至少一种活性治疗剂的组合物。治疗剂的实例包括但不限于例如化疗剂、生长抑制剂、细胞毒性剂、用于辐射疗法的作用剂、

抗血管生成剂、癌症免疫治疗剂、细胞凋亡剂、抗微管蛋白剂及治疗癌症的其他作用剂,如抗HER-2抗体、抗CD20抗体、表皮生长因子受体(EGFR)拮抗剂(例如酪氨酸激酶抑制剂)、HER1/EGFR抑制剂(例如埃罗替尼(Tarceva<sup>®</sup>))、血小板源生长因子抑制剂(例如Gleevec<sup>®</sup>(甲磺酸伊马替尼))、COX-2抑制剂(例如塞内昔布(celecoxib))、干扰素、CTLA4抑制剂(例如抗CTLA4抗体伊匹单抗(ipilimumab)(YERVOY<sup>®</sup>))、TIM3抑制剂(例如抗TIM3抗体)、细胞因子、结合至以下靶靶中的一种或多种的拮抗剂(例如中和抗体):ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR- $\beta$ 、BlyS、APRIL、BCMA、CTLA4、TIM3或VEGF受体、TRAIL/Apo2,及其他生物活性及有机化学剂等。本发明还包括其组合。

[0083] 当作用剂中和、阻断、抑制、消除、降低和/或干扰因子活性时,表示该作用剂可“拮抗”因子活性,包括当因子为配体时,该作用剂可结合至一种或多种受体。

[0084] 如本文所用,“治疗”指治疗性处理与预防性或防治性措施,其中目标为预防或减缓(减轻)靶向病理性病况或病症。在某些实施方案中,术语“治疗”涵盖针对哺乳动物(包括人)疾病的治疗剂的任何施用或应用,且包括抑制或减缓疾病或疾病进展;部分或完全缓解疾病,例如通过引起消退,或恢复或修补损失、遗失或有缺陷的功能;刺激低效过程;或促使疾病稳定期时的严重程度降低。术语“治疗”还包括降低任何表型特征的严重程度和/或降低彼特征的发生率、程度或可能性。需要治疗者包括已患该病症者以及倾向于患该病症者;或预防该病症者。

[0085] 术语“有效量”或“治疗有效量”指有效治疗受试者的疾病或病症的药物的量。在某些实施方案中,有效量指以必需的剂量及时间段有效实现所要治疗或预防结果的量。本发明的抗CSF1R抗体和/或免疫刺激剂的治疗有效量可根据如以下因素改变:受试者的疾病状态、年龄、性别及体重,及该或这些抗体诱发受试者出现所要响应的能力。治疗有效量涵盖抗体的治疗有益作用超过任何毒性或有害作用的量。在一些实施方案中,表述“有效量”指抗体有效治疗癌症的量。

[0086] “预防有效量”指以必要的剂量及时间段有效实现所要预防结果的量。通常但并非必需,因为在疾病之前或在疾病早期,在受试者中使用预防剂量,所以预防有效量将低于治疗有效量。

[0087] 与一种或多种其他治疗剂“组合”施用包括同时(并行)及以任何顺序连续(顺序)施用。

[0088] “药物上可接受的载剂”指本领域中已知的无毒固体、半固体或液体填补剂、稀释剂、囊封材料、配制助剂或载剂,其联合治疗剂使用,一起构成“药物组合物”施用受试者。药物上可接受的载剂在所用剂量及浓度下对接受者无毒且与配制物的其他成分相容。药物上可接受的载剂适于所用的配制物。举例而言,若治疗剂口服施用,则载剂可为凝胶胶囊。若治疗剂皮下施用,则理想的是,载剂对皮肤无刺激性且不引起注射部位反应。

[0089] 抗CSF1R抗体

[0090] 抗CSF1R抗体包括但不限于人源化抗体、嵌合抗体、小鼠抗体、人抗体及本文所述的包含重链和/或轻链CDR的抗体。

[0091] 例示性人源化抗体

[0092] 在一些实施方案中,提供结合CSF1R的人源化抗体。人源化抗体用作治疗分子,因

为人源化抗体减轻或消除对非人抗体的人免疫响应(如人抗小鼠抗体(HAMA)响应),其可导致对抗体治疗产生免疫响应,且降低治疗的有效性。

[0093] 非限制性例示性人源化抗体包括本文所述的huAb1至huAb16。非限制性例示性人源化抗体还包括包含选自huAb1至huAb16的抗体的重链可变区和/或选自huAb1至huAb16的抗体的轻链可变区的抗体。非限制性例示性人源化抗体包括包含选自SEQ ID NO:39至45的重链可变区和/或选自SEQ ID NO:46至52的轻链可变区的抗体。例示性人源化抗体还包括但不限于包含选自0301、0302及0311的抗体的重链CDR1、CDR2及CDR3和/或轻链CDR1、CDR2及CDR3的人源化抗体。

[0094] 在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含选自0301、0302及0311的抗体的重链CDR1、CDR2及CDR3和/或轻链CDR1、CDR2及CDR3。非限制性例示性人源化抗CSF1R抗体包括包含选自SEQ ID NO:15、16及17;SEQ ID NO:21、22及23;及SEQ ID NO:27、28及29的重链CDR1、CDR2及CDR3组的抗体。非限制性例示性人源化抗CSF1R抗体还包括包含选自SEQ ID NO:18、19及20;SEQ ID NO:24、25及26;及SEQ ID NO:30、31及32的轻链CDR1、CDR2及CDR3组的抗体。

[0095] 非限制性例示性人源化抗CSF1R抗体包括包含表1中的重链CDR1、CDR2及CDR3以及轻链CDR1、CDR2及CDR3组的抗体(所示SEQ ID NO;参见表8中的序列)。表1的每一列显示例示性抗体的重链CDR1、CDR2及CDR3以及轻链CDR1、CDR2及CDR3。

[0096] 表1:重链及轻链CDR

	重链			轻链			
Ab	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3	
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	
[0097]	0301	15	16	17	18	19	20
[0098]	0302	21	22	23	24	25	26
	0311	27	28	29	30	31	32

[0099] 其他例示性人源化抗体

[0100] 在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含可变区序列与选自SEQ ID NO:9、11、13及39至45的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的重链,且其中该抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,人源化抗-CSF1R抗体包含可变区序列与选自SEQ ID NO:10、12、14及46至52的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的轻链,且其中该抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含重链,该重链包含与选自SEQ ID NO:9、11、13及39至45的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的可变区序列;以及轻链,该轻链包含与选自SEQ ID NO:10、12、14及46至52的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的可变区序列;其中该抗体结合CSF1R。

[0101] 如本文所用,可使用例如电脑程序确定多肽是否例如与氨基酸序列至少95%相同。确定特测序列是否与参考序列例如95%相同时,在参考氨基酸序列的全长上计算同一性百分比。

[0102] 在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含本文所述的至少一个CDR。也就是说,在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含选自以下的至少一个CDR:本文所述的重链CDR1、本文所述的重链CDR2、本文所述的重链CDR3、本文所述的轻链CDR1、本文所述的轻链CDR2及本文所述的轻链CDR3。另外,在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含基于本文所述的CDR的至少一个突变CDR,其中突变CDR相对于本文所述的CDR包含1、2、3或4个氨基酸取代。在一些实施方案中,氨基酸取代中的一个或多个为保守氨基酸取代。本领域的技术人员可选择一种或多种适于特定CDR序列的保守氨基酸取代,其中适合的保守氨基酸取代预测不会显著改变包含突变CDR的抗体的结合特性。

[0103] 例示性人源化抗CSF1R抗体还包括与本文所述的抗体竞争结合至CSF1R的抗体。因此,在一些实施方案中,提供与选自Fab 0301、0302及0311的抗体;以及那些Fab的二价(也就是说具有两个重链及两个轻链)抗体型式竞争结合至CSF1R的人源化抗CSF1R抗体。

[0104] 例示性人源化抗体恒定区

[0105] 在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含一个或多个人恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA、IgG及IgD的同型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具有选自 $\kappa$ 及 $\lambda$ 的同型。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些这样的实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG4恒定区中的S241P突变。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG4恒定区及人 $\kappa$ 轻链。

[0106] 重链恒定区的选择可决定抗体是否将具有体内效应功能。在一些实施方案中,这样的效应功能包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和/或补体依赖性细胞毒性(CDC),且从而可杀死抗体所结合的细胞。在一些治疗方法(包括治疗一些癌症的方法)中,例如当抗体结合至支持肿瘤维持或生长的细胞时,可能需要杀死细胞。可支持肿瘤维持或生长的例示性细胞包括但不限于肿瘤细胞本身、帮助血管向肿瘤募集的细胞及提供支持或促进肿瘤生长或肿瘤存活的配体、生长因子或反受体的细胞。在一些实施方案中,当需要效应功能时,选择包含人IgG1重链或人IgG3重链的抗CSF1R抗体。

[0107] 抗体可通过任何方法人源化。非限制性例示性人源化方法包括例如以下文献中所述的方法:美国专利第5,530,101号、第5,585,089号、第5,693,761号、第5,693,762号、第6,180,370号;Jones等人,Nature 321:522-525(1986);Riechmann等人,Nature 332:323-27(1988);Verhoeyen等人,Science 239:1534-36(1988);及美国公开案US 2009/0136500。

[0108] 如上文所述,人源化抗体为非人可变区的框架区中的至少一个氨基酸已替换为来自人框架区相应位置的氨基酸的抗体。在一些实施方案中,非人可变区的框架区中的至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十五个或至少二十个氨基酸替换为来自一个或多个人框架区中的一个或多个相应位置的氨基酸。

[0109] 在一些实施方案中,用于取代的一些相应人氨基酸来自不同人免疫球蛋白基因的框架区。也就是说,在一些这样的实施方案中,一个或多个非人氨基酸可替换为来自第一人

抗体的人框架区或由第一人免疫球蛋白基因编码的相应氨基酸,一个或多个非人氨基酸可替换为来自第二人抗体的人框架区或由第二人免疫球蛋白基因编码的相应氨基酸,一个或多个非人氨基酸可替换为来自第三人抗体的人框架区或由第三人免疫球蛋白基因编码的相应氨基酸等。另外,在一些实施方案中,单个框架区(例如FR2)中用于取代的全部相应人氨基酸无需来自相同人框架。然而,在一些实施方案中,用于取代的全部相应人氨基酸均来自相同人抗体或由相同人免疫球蛋白基因编码。

[0110] 在一些实施方案中,通过用相应人框架区替换一个或多个全部框架区将抗体人源化。在一些实施方案中,选择与所替换的非人框架区具有最高同源度的人框架区。在一些实施方案中,这样的人源化抗体为CDR移植抗体。

[0111] 在一些实施方案中,在CDR移植之后,一个或多个框架氨基酸变回小鼠框架区中的相应氨基酸。在一些实施方案中,进行这样的“回复突变”以保留似乎促成一个或多个CDR的结构和/或可能涉及抗原接触和/或似乎涉及抗体的整体结构完整性的一个或多个小鼠框架氨基酸。在一些实施方案中,在CDR移植之后,对抗体的框架区作出十个或低于十个、九个或低于九个、八个或低于八个、七个或低于七个、六个或低于六个、五个或低于五个、四个或低于四个、三个或低于三个、两个或低于两个、一个或零个回复突变。

[0112] 在一些实施方案中,人源化抗体还包含人重链恒定区和/或人轻链恒定区。

#### [0113] 例示性嵌合抗体

[0114] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体为嵌合抗体。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含至少一个非人可变区及至少一个人恒定区。在一些这样的实施方案中,抗CSF1R抗体的全部可变区为非人可变区,且抗CSF1R抗体的全部恒定区为人恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体的一个或多个可变区为小鼠可变区。嵌合抗体的人恒定区无需与其替换的非人恒定区(若存在)为相同同型。嵌合抗体论述于例如美国专利第4,816,567号;及Morrison等人.Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-55(1984)中。

[0115] 非限制性例示性嵌合抗体包括包含选自0301、0302及0311的抗体的重链和/或轻链可变区的嵌合抗体。其他非限制性例示性嵌合抗体包括包含选自0301、0302及0311的抗体的重链CDR1、CDR2及CDR3和/或轻链CDR1、CDR2及CDR3的嵌合抗体。

[0116] 非限制性例示性嵌合抗CSF1R抗体包括包含以下重链及轻链可变区对的抗体:SEQ ID NO:9及10;SEQ ID NO:11及12;以及SEQ ID NO:13及14。

[0117] 非限制性例示性抗CSF1R抗体包括包含上文在表1中所示的一组重链CDR1、CDR2及CDR3以及轻链CDR1、CDR2及CDR3的抗体。

#### [0118] 其他例示性嵌合抗体

[0119] 在一些实施方案中,嵌合抗CSF1R抗体包含重链,该重链包含与选自SEQ ID NO:9、11、13及39至45的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的可变区序列,其中该抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,嵌合抗CSF1R抗体包含轻链,该轻链包含与选自SEQ ID NO:10、12、14及46至52的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的可变区序列,其中该抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,人源化抗CSF1R抗体包含重链,该重链包含与选自SEQ ID NO:9、11、13及39至45的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%

或至少99%相同的可变区序列;以及轻链,该轻链包含与选自SEQ ID NO:10、12、14及46至52的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的可变区序列;其中该抗体结合CSF1R。

[0120] 在一些实施方案中,嵌合抗CSF1R抗体包含本文所述的至少一个CDR。也就是说,在一些实施方案中,嵌合抗CSF1R抗体包含选自以下的至少一个CDR:本文所述的重链CDR1、本文所述的重链CDR2、本文所述的重链CDR3、本文所述的轻链CDR1、本文所述的轻链CDR2及本文所述的轻链CDR3。另外,在一些实施方案中,嵌合抗CSF1R抗体包含基于本文所述的CDR的至少一个突变CDR,其中突变CDR相对于本文所述的CDR包含1、2、3或4个氨基酸取代。在一些实施方案中,氨基酸取代中的一个或多个为保守氨基酸取代。本领域的技术人员可选择一种或多种适于特定CDR序列的保守氨基酸取代,其中适合的保守氨基酸取代预测不会显著改变包含突变CDR的抗体的结合特性。

[0121] 例示性嵌合抗CSF1R抗体还包括与本文所述的抗体竞争结合至CSF1R的嵌合抗体。因此,在一些实施方案中,提供与选自Fab 0301、0302及0311;以及那些Fab的二价(也就是说具有两个重链及两个轻链)抗体型式结合至CSF1R的嵌合抗CSF1R抗体。

[0122] 例示性嵌合抗体恒定区

[0123] 在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含一个或多个人恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA、IgG及IgD的同型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具有选自 $\kappa$ 及 $\lambda$ 的同型。在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些这样的实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG4恒定区中的S241P突变。在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG4恒定区及人 $\kappa$ 轻链。

[0124] 如上文所指出,是否需要效应功能可视抗体预定的特定治疗方法而定。因此,在一些实施方案中,当需要效应功能时,选择包含人IgG1重链恒定区或人IgG3重链恒定区的嵌合抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,当不需要效应功能时,选择包含人IgG4或IgG2重链恒定区的嵌合抗CSF1R抗体。

[0125] 例示性人抗体

[0126] 人抗体可通过任何适合方法制备。非限制性例示性方法包括在包含人免疫球蛋白基因座的转基因小鼠中产生人抗体。参见例如Jakobovits等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:2551-55(1993);Jakobovits等人,Nature 362:255-8(1993);Lonberg等人,Nature 368:856-9(1994);及美国专利第5,545,807号、第6,713,610号、第6,673,986号、第6,162,963号、第5,545,807号、第6,300,129号、第6,255,458号、第5,877,397号、第5,874,299号;及第5,545,806号。

[0127] 非限制性例示性方法还包括使用噬菌体展示文库制备人抗体。参见例如Hoogenboom等人,J.Mol.Biol.227:381-8(1992);Marks等人,J.Mol.Biol.222:581-97(1991);及PCT公开案第W0 99/10494号。

[0128] 在一些实施方案中,人抗CSF1R抗体结合至具有序列SEQ ID NO:1的多肽。例示性人抗CSF1R抗体还包括与本文所述的抗体竞争结合至CSF1R的抗体。因此,在一些实施方案中,提供与选自Fab 0301、0302及0311及那些Fab的二价(也就是说具有两个重链及两个轻链)抗体型式的抗体竞争结合至CSF1R的人抗CSF1R抗体。

[0129] 在一些实施方案中,人抗CSF1R抗体包含一个或多个恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA、IgG及IgD的同型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具有选自 $\kappa$ 及 $\lambda$ 的同型。在一些实施方案中,本文所述的人抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的人抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些这样的实施方案中,本文所述的人抗体包含人IgG4恒定区中的S241P突变。在一些实施方案中,本文所述的人抗体包含人IgG4恒定区及人 $\kappa$ 轻链。

[0130] 在一些实施方案中,当需要效应功能时,选择包含人IgG1重链恒定区或人IgG3重链恒定区的人抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,当不需要效应功能时,选择包含人IgG4或IgG2重链恒定区的人抗CSF1R抗体。

[0131] 其他例示性抗CSF1R抗体

[0132] 例示性抗CSF1R抗体还包括但不限于包含例如本文所述的一种或多种CDR序列的小鼠、人源化、人、嵌合及工程化抗体。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的重链可变区。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的轻链可变区。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的重链可变区及本文所述的轻链可变区。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的重链CDR1、CDR2及CDR3。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的轻链CDR1、CDR2及CDR3。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的重链CDR1、CDR2及CDR3及本文所述的轻链CDR1、CDR2及CDR3。

[0133] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301、0302及0311的抗体的重链可变区。非限制性例示性抗CSF1R抗体还包括包含选自人源化抗体huAb1至huAb16的抗体的重链可变区的抗体。非限制性例示性抗CSF1R抗体包括包含重链可变区的抗体,该重链可变区包含选自SEQ ID NO:9、11、13及39至45的序列。

[0134] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301、0302及0311的抗体的轻链可变区。非限制性例示性抗CSF1R抗体还包括包含选自人源化抗体huAb1至huAb16的抗体的轻链可变区的抗体。非限制性例示性抗CSF1R抗体包括包含轻链可变区的抗体,该轻链可变区包含选自SEQ ID NO:10、12、14及46至52的序列。

[0135] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301、0302及0311的抗体的重链可变区及轻链可变区。非限制性例示性抗CSF1R抗体还包括包含选自人源化抗体huAb1至huAb16的抗体的重链可变区及轻链可变区的抗体,非限制性例示性抗CSF1R抗体包括包含以下重链及轻链可变区对的抗体:SEQ ID NO:9及10;SEQ ID NO:11及12;以及SEQ ID NO:13及14;SEQ ID NO:39及40;SEQ ID NO:41及42;SEQ ID NO:43及44;SEQ ID NO:45及46;SEQ ID NO:47及48;SEQ ID NO:49及50;以及SEQ ID NO:51及52。非限制性例示性抗CSF1R抗体还包括包含以下重链及轻链对的抗体:SEQ ID NO:33及34;SEQ ID NO:35及36;以及SEQ ID NO:37及38。

[0136] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301、0302及0311的重链CDR1、CDR2及CDR3。非限制性例示性抗CSF1R抗体包括包含选自SEQ ID NO:15、16及17;SEQ ID NO:21、22及23;及SEQ ID NO:27、28及29的重链CDR1、CDR2及CDR3组的抗体。

[0137] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301、0302及0311的抗体的轻链CDR1、CDR2及CDR3。非限制性例示性抗CSF1R抗体还包括包含选自SEQ ID NO:18、19及20;SEQ ID NO:24、25及26;及SEQ ID NO:30、31及32的轻链CDR1、CDR2及CDR3组的抗体。

[0138] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自Fab 0301、0302及0311的抗体的重链CDR1、CDR2及CDR3及轻链CDR1、CDR2及CDR3。

[0139] 非限制性例示性抗CSF1R抗体包括包含上文在表1中所示的重链CDR1、CDR2及CDR3及轻链CDR1、CDR2及CDR3组的抗体。

[0140] 其他例示性抗体

[0141] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含重链,该重链包含与选自SEQ ID NO:9、11、13及39至45的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的可变区序列,其中该抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含轻链,该轻链包含与选自SEQ ID NO:10、12、14及46至52的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的可变区序列,其中该抗体结合CSF1R。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含重链,该重链包含与选自SEQ ID NO:9、11、13及39至45的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的可变区序列;以及轻链,该轻链包含与选自SEQ ID NO:10、12、14及46至52的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的可变区序列;其中该抗体结合CSF1R。

[0142] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的至少一个CDR。也就是说,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含选自以下的至少一个CDR:本文所述的重链CDR1、本文所述的重链CDR2、本文所述的重链CDR3、本文所述的轻链CDR1、本文所述的轻链CDR2及本文所述的轻链CDR3。另外,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含基于本文所述的CDR的至少一个突变CDR,其中突变CDR相对于本文所述的CDR包含1、2、3或4个氨基酸取代。在一些实施方案中,氨基酸取代中的一个或多个为保守氨基酸取代。本领域的技术人员可选择一种或多种适于特定CDR序列的保守氨基酸取代,其中适合的保守氨基酸取代预测不会显著改变包含突变CDR的抗体的结合特性。

[0143] 例示性抗CSF1R抗体还包括与本文所述的抗体竞争结合至CSF1R的抗体。因此,在一些实施方案中,提供与选自Fab 0301、0302及0311及那些Fab的二价(也就是说具有两个重链及两个轻链)抗体型式的抗体竞争结合至CSF1R的抗CSF1R抗体。

[0144] 例示性抗体恒定区

[0145] 在一些实施方案中,本文所述的抗体包含一个或多个人恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA、IgG及IgD的同型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具有选自 $\kappa$ 及 $\lambda$ 的同型。在一些实施方案中,本文所述的抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些这样的实施方案中,本文所述的抗体包含人IgG4恒定区中的S241P突变。在一些实施方案中,本文所述的抗体包含人IgG4恒定区及人 $\kappa$ 轻链。

[0146] 如上文所指出,是否需要效应功能可视抗体预定的特定治疗方法而定。因此,在一些实施方案中,当需要效应功能时,选择包含人IgG1重链恒定区或人IgG3重链恒定区的抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,当不需要效应功能时,选择包含人IgG4或IgG2重链恒定区的抗CSF1R抗体。

[0147] 例示性抗CSF1R重链可变区



[0148] 在一些实施方案中,提供抗CSF1R抗体重链可变区。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链可变区为小鼠可变区、人可变区或人源化可变区。

[0149] 抗CSF1R抗体重链可变区包含重链CDR1、FR2、CDR2、FR3及CDR3。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链可变区进一步包含重链FR1和/或FR4。非限制性例示性重链可变区包括但不限于具有选自SEQ ID NO:9、11、13及39至45的氨基酸序列的重链可变区。

[0150] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链可变区包括含有选自SEQ ID NO:15、21及27的序列的CDR1。

[0151] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链可变区包括含有选自SEQ ID NO:16、22及28的序列的CDR2。

[0152] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链可变区包括含有选自SEQ ID NO:17、23及29的序列的CDR3。

[0153] 非限制性例示性重链可变区包括但不限于包含选自SEQ ID NO:15、16及17;SEQ ID NO:21、22及23;以及SEQ ID NO:27、28及29的CDR1、CDR2及CDR3组的重链可变区。

[0154] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链包含与选自SEQ ID NO:9、11、13及39至45的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的可变区序列,其中重链与轻链一起能够形成结合CSF1R的抗体。

[0155] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链包含本文所述的至少一个CDR。也就是说,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链包含选自以下的至少一个CDR:本文所述的重链CDR1、本文所述的重链CDR2及本文所述的重链CDR3。另外,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体重链包含基于本文所述的CDR的至少一个突变CDR,其中突变CDR相对于本文所述的CDR包含1、2、3或4个氨基酸取代。在一些实施方案中,氨基酸取代中的一个或多个为保守氨基酸取代。本领域的技术人员可选择一种或多种适于特定CDR序列的保守氨基酸取代,其中适合的保守氨基酸取代预测不会显著改变包含突变CDR的重链的结合特性。

[0156] 在一些实施方案中,重链包含重链恒定区。在一些实施方案中,重链包含人重链恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA、IgG及IgD的同型。在一些实施方案中,人重链恒定区为IgG恒定区。在一些实施方案中,重链包含人IgG4重链恒定区。在一些这样的实施方案中,人IgG4重链恒定区包含S241P突变。

[0157] 在一些实施方案中,当需要效应功能时,重链包含人IgG1或IgG3重链恒定区。在一些实施方案中,当效应功能不太需要时,重链包含人IgG4或IgG2重链恒定区。

[0158] 例示性抗CSF1R轻链可变区

[0159] 在一些实施方案中,提供抗CSF1R抗体轻链可变区。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链可变区为小鼠可变区、人可变区或人源化可变区。

[0160] 抗CSF1R抗体轻链可变区包含轻链CDR1、FR2、CDR2、FR3及CDR3。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链可变区进一步包含轻链FR1和/或FR4。非限制性例示性轻链可变区包括具有选自SEQ ID NO:10、12、14及46至52的氨基酸序列的轻链可变区。

[0161] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链可变区包括含有选自SEQ ID NO:18、24及30的序列的CDR1。

[0162] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链可变区包括含有选自SEQ ID NO:19、25及31的序列的CDR2。

[0163] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链可变区包含选自SEQ ID NO:20、26及32的序列的CDR3。

[0164] 非限制性例示性轻链可变区包括但不限于包含选自SEQ ID NO:18、19及20;SEQ ID NO:24、25及26;以及SEQ ID NO:30、31及32的CDR1、CDR2及CDR3组的轻链可变区。

[0165] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链包含与选自SEQ ID NO:10、12、14及46至52的序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的可变区序列,其中轻链与重链一起能够形成结合CSF1R的抗体。

[0166] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链包含本文所述的至少一个CDR。也就是说,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链包含选自以下的至少一个CDR:本文所述的轻链CDR1、本文所述的轻链CDR2及本文所述的轻链CDR3。另外,在一些实施方案中,抗CSF1R抗体轻链包含基于本文所述的CDR的至少一个突变CDR,其中突变CDR相对于本文所述的CDR包含1、2、3或4个氨基酸取代。在一些实施方案中,氨基酸取代中的一个或多个为保守氨基酸取代。本领域的技术人员可选择一种或多种适于特定CDR序列的保守氨基酸取代,其中适合的保守氨基酸取代预测不会显著改变包含突变CDR的轻链的结合特性。

[0167] 在一些实施方案中,轻链包含人轻链恒定区。在一些实施方案中,人轻链恒定区选自人 $\kappa$ 及人 $\lambda$ 轻链恒定区。

[0168] 其他的例示性CSF1R结合分子

[0169] 在一些实施方案中,提供结合CSF1R的其他分子。这样的分子包括但不限于非典型骨架,如抗运载蛋白(anti-calins)、纤连蛋白、锚蛋白重复等。参见例如Hosse等人, Prot.Sci.15:14(2006);Fiedler,M.及Skerra,A.,“Non-Antibody Scaffolds,”第467-499页,于Handbook of Therapeutic Antibodies,Dubel,S.编,Wiley-VCH,Weinheim, Germany,2007。

[0170] 抗CSF1R抗体的例示性特性

[0171] 在一些实施方案中,具有上述结构的抗体以小于1nM的结合亲和力( $K_D$ )结合至CSF1R,阻断CSF1和/或IL-34与CSF1R的结合且抑制CSF1和/或IL-34诱导CSF1R磷酸化。

[0172] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体结合至CSF1R的胞外域(CSF1R-ECD)。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体具有小于1nM、小于0.5nM、小于0.1nM或小于0.05nM的针对CSF1R的结合亲和力( $K_D$ )。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体具有0.01nM与1nM之间、0.01与0.5nM之间、0.01与0.1nM之间、0.01与0.05nM之间或0.02与0.05nM之间的 $K_D$ 。

[0173] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断配体与CSF1R的结合。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断CSF1与CSF1R结合。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断IL-34与CSF1R的结合。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断CSF1及IL-34与CSF1R的结合。在一些实施方案中,阻断配体结合的抗体结合至CSF1R的胞外域。在一些实施方案中,当抗体使配体相对于CSF1R的可检测结合的量降低至少50%(使用例如美国专利第8,206,715B2号实施例7中所述的分析,该文献以引用的方式并入本文中用于任何目的)时,该抗体阻断配体与CSF1R的结合。在一些实施方案中,抗体使配体相对于CSF1R的可检测结合的量降低至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。在一些这样的实施方案中,据称抗体将配体结合阻断至少50%、至少60%、至少70%等。

[0174] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制配体诱导的CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制CSF1诱导CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制IL-34诱导CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制CSF1诱导及IL-34诱导的CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,当抗体使可检测的配体诱导的CSF1R磷酸化的量降低至少50% (使用例如美国专利第8,206,715B2号实施例6所述的分析,该专利以引用的方式并入本文中用于任何目的)时,抗体视为“抑制配体诱导的CSF1R磷酸化”。在一些实施方案中,抗体使可检测的配体诱导的CSF1R磷酸化的量降低至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。在一些这样的实施方案中,据称抗体将配体诱导的CSF1R磷酸化抑制至少至少50%、至少60%、至少70%等。

[0175] 在一些实施方案中,抗体抑制CSF1和/或IL-34存在下的单核细胞增殖和/或存活响应。在一些实施方案中,当抗体使CSF1和/或IL-34存在下的单核细胞增殖和/或存活响应的量降低至少50% (使用例如美国专利第8,206,715B2号实施例10所述的分析,该专利以引用的方式并入本文中用于任何目的)时,抗体视为“抑制单核细胞增殖和/或存活响应”。在一些实施方案中,抗体使CSF1和/或IL-34存在下的单核细胞增殖和/或存活响应的量降低至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。在一些这样的实施方案中,据称抗体至少将单核细胞增殖和/或存活响应抑制至少50%、至少60%、至少70%等。

[0176] 例示性免疫刺激剂

[0177] 免疫刺激剂可包括例如小分子药物、抗体或其片段,或其他生物制剂或小分子。生物免疫刺激剂的实施例包括但不限于抗体、抗体片段、受体或配体多肽片段(例如阻断受体-配体结合)、疫苗及细胞因子。在一方面中,抗体为单克隆抗体。在某些方面中,单克隆抗体为人源化或人抗体。

[0178] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含免疫刺激分子(包括共刺激分子)的激动剂,而在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含免疫抑制分子(包括共抑制分子)的拮抗剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含免疫细胞(如T细胞)上所发现的免疫刺激分子(包括共刺激分子)的激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含免疫细胞(如T细胞)上所发现的免疫抑制分子(包括共抑制分子)的拮抗剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含涉及先天性免疫的细胞(如NK细胞)上所发现的免疫刺激分子(包括共刺激分子)的激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含涉及先天性免疫的细胞(如NK细胞)上所发现的免疫抑制分子(包括共抑制分子)的拮抗剂。在一些实施方案中,该组合使所治疗受试者中的抗原特异性T细胞响应增强且/或增强受试者的先天性免疫响应。在一些实施方案中,相较于单独施用抗CSF1R抗体或免疫刺激剂,该组合使得动物癌症模型(如异种移植模型)中的抗肿瘤响应改善。在一些实施方案中,相较于单独施用抗CSF1R抗体或免疫刺激剂,该组合使得动物癌症模型(如异种移植模型)中产生协同响应。

[0179] 在某些实施方案中,免疫刺激剂靶向作为免疫球蛋白超家族(IgSF)成员的刺激或抑制分子。举例而言,免疫刺激剂可为靶向(或特异性地结合至)膜结合配体B7家族(包括B7-1、B7-2、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)及B7-H6)成员的作用剂,或特异性地结合至B7家族成员的共刺激或共抑制受体。免疫刺激剂可为靶向膜结合配体的TNF家族成员的作用剂,或特异性地结合至TNF家族成员的共刺激或共抑制受体。免疫刺激剂可靶向的例示性TNF及TNFR家族成员包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、GITR、GITRL、CD70、CD27L、

CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY及NGFR。免疫刺激剂可为靶向IgSF成员(如B7家族成员、B7受体家族成员、TNF家族成员或TNFR家族成员,如上述那些物)的作用剂,例如抗体。

[0180] 在一些实施方案中,免疫刺激剂可包含(i)抑制T细胞活化的蛋白质(例如免疫检查点抑制剂)的拮抗剂,如CTLA-4、LAG-3、TIM3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、B7-H3、B7-H4、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、TIM-4及ILT4且/或可包含(ii)刺激T细胞活化的蛋白质的激动剂,如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、CD40L、DR3及CD28H。

[0181] 在一些实施方案中,免疫刺激剂可包含抑制细胞因子或为细胞因子拮抗剂的作用剂,这些细胞因子抑制T细胞活化(例如IL-6、IL-10、TGF-β、VEGF及其他免疫抑制性细胞因子),且在一些实施方案中,免疫刺激剂可包含作为细胞因子激动剂的作用剂,这些细胞因子刺激T细胞活化(如IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及IFNα(例如细胞因子本身))。在一些实施方案中,免疫刺激剂可包含趋化因子拮抗剂,如CXCR2(例如MK-7123)、CXCR4(例如AMD3100)、CCR2或CCR4(莫加木珠单抗(mogamulizumab))。

[0182] 在一些实施方案中,免疫刺激剂可包括NK细胞上的抑制性受体的拮抗剂或NK细胞上的活化受体的激动剂。举例而言,抗CSF1R抗体可与KIR拮抗剂组合,任选连同至少一种其他免疫刺激剂(如CD40激动剂)一起。

[0183] 免疫刺激剂还可包括抑制TGF-β信号传导的作用剂、增强肿瘤抗原递呈的作用剂(例如树突状细胞疫苗、分泌GM-CSF的细胞疫苗、CpG寡核苷酸及咪喹莫特(imiquimod)),或增强肿瘤细胞免疫原性的疗法(例如葱环霉素)。

[0184] 免疫刺激剂还可包括某些疫苗,如靶向间皮素的疫苗或减毒的李斯特菌癌症疫苗,如CRS-207。

[0185] 免疫刺激剂还可包含耗乏或阻断Treg细胞的作用剂,如特异性结合至CD25的作用剂。

[0186] 免疫刺激剂还可包含抑制新陈代谢酶(如吲哚胺双加氧酶(indoleamine dioxygenase;IDO)、双加氧酶、精氨酸酶或氧化氮合成酶)的作用剂。

[0187] 免疫刺激剂还可包含抑制腺苷形成或抑制腺苷A2A受体的作用剂。

[0188] 免疫刺激剂还可包含逆转/防止T细胞失能或衰竭的作用剂及在肿瘤位点触发先天性免疫活化和/或发炎的作用剂。

[0189] 抗CSF1R抗体可与超过一种免疫刺激剂组合,如CD40激动剂与至少一种其他免疫刺激剂。抗CSF1R抗体,任选连同CD40激动剂一起,可与靶向免疫路径的多个元件的组合途径组合,如以下中的一种或多种:至少一种增强肿瘤抗原呈现的作用剂(例如树突状细胞疫苗、分泌GM-CSF的细胞疫苗、CpG寡核苷酸、咪喹莫特);至少一种抑制负向免疫调节的作用剂,例如通过抑制CTLA-4路径和/或耗乏或阻断Treg或其他免疫抑制细胞;刺激正向免疫调节的疗法,例如使用刺激CD-137、OX-40和/或GITR路径和/或刺激T细胞效应功能的激动剂;

至少一种全身性地提高抗肿瘤T细胞出现率的作用剂;耗乏或抑制Tregs(如肿瘤中的Tregs)的疗法,例如使用CD25拮抗剂(例如达利珠单抗(daclizumab))或通过离体抗CD25珠粒耗乏;至少一种影响肿瘤中的抑制性骨髓细胞的功能的作用剂;增强肿瘤细胞免疫原性的疗法(例如葱环霉素);过继性T细胞或NK细胞转移,包括经基因修饰的细胞,例如通过嵌合抗原受体修饰的细胞(CAR-T疗法);至少一种抑制新陈代谢酶(如吡哆氨双加氧酶(IDO)、双加氧酶、精氨酸酶或氧化氮合成酶)的作用剂;至少一种逆转/防止T细胞失能或衰竭的作用剂;在肿瘤位点触发先天性免疫活化和/或发炎的疗法;施用免疫刺激性细胞因子或阻断免疫抑制性细胞因子。

[0190] 举例而言,抗CSF1R抗体,任选与CD40激动剂一起,可联合以下使用:一种或多种连接正向共刺激受体的激动剂;一种或多种经由抑制性受体减弱信号传导的拮抗剂(阻断剂),如克服肿瘤微环境内的不同免疫抑止路径的拮抗剂;一种或多种全身性地增加抗肿瘤免疫细胞(如T细胞)出现率、耗乏或抑制Tregs(例如通过抑制CD25)的作用剂;一种或多种抑制代谢酶(如IDO)的作用剂;一种或多种逆转/防止T细胞失能或衰竭的作用剂;及一种或多种在肿瘤位点触发先天性免疫活化和/或发炎的作用剂。

[0191] 在一个实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含CTLA-4拮抗剂,如拮抗性CTLA-4抗体。适合的CTLA-4抗体包括例如YERVOY(伊匹单抗(ipilimumab))或曲美单抗(tremelimumab)。

[0192] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含LAG-3拮抗剂,如拮抗性LAG-3抗体。适合的LAG3抗体包括例如BMS-986016(W010/19570、W014/08218)或IMP-731或IMP-321(W008/132601、W009/44273)。

[0193] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含CD137(4-1BB)激动剂,如激动性CD137抗体。适合的CD137抗体包括例如优瑞路单抗(urelumab)及PF-05082566(W012/32433)。

[0194] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含GITR激动剂,如激动性GITR抗体。适合的GITR抗体包括例如TRX-518(W006/105021、W009/009116)、MK-4166(W011/028683)或W02015/031667中所揭示的GITR抗体。

[0195] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含OX40激动剂,如激动性OX40抗体。适合的OX40抗体包括例如MEDI-6383、MEDI-6469或MOXR0916(RG7888;W006/029879)。

[0196] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含CD27激动剂,如激动性CD27抗体。适合的CD27抗体包括例如瓦里木单抗(varlilumab)(CDX-1127)。

[0197] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含靶向B7H3的MGA271(W011/109400)。

[0198] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含KIR拮抗剂,如利瑞路单抗。

[0199] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含IDO拮抗剂。IDO拮抗剂包括例如INCB-024360(W02006/122150、W007/75598、W008/36653、W008/36642)、因多莫得(indoximod)、NLG-919(W009/73620、W009/1156652、W011/56652、W012/142237)或F001287。

[0200] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含Toll样受体激动剂,例如TLR2/4激动剂(例如卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin));TLR7激动剂(例如希托洛(Hiltonol)或咪喹莫特(Imiquimod));TLR7/8激动剂(例如雷西莫特(Resiquimod));或TLR9激动剂(例如CpG7909)。

[0201] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含TGF- $\beta$ 抑制剂,例如GC1008、LY2157299、TEW7197或IMC-TR1。

[0202] CD40激动剂及例示性CD40激动剂分子

[0203] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含CD40激动剂,任选与如本文所述的至少一种其他免疫刺激剂一起。细胞表面分子CD40为肿瘤坏死因子受体超家族成员且由抗原呈递细胞(如树突状细胞、B细胞、巨噬细胞及单核细胞)且还在其他细胞类型(包括免疫、造血、血管及上皮细胞)上以及多种肿瘤细胞上表达。在抗原呈递细胞中,CD40信号传导引起T细胞共刺激分子及诱导免疫响应所必需的其他关键免疫介体发生活化及上调。CD40激动剂为潜在癌症疗法,其经由抗肿瘤免疫活化与针对肿瘤细胞的直接细胞毒性作用引起肿瘤消退。CD40靶向疗法已经历针对晚期癌症患者的1期临床评估,且初步结果已显示功效而无较大毒性。

[0204] 就CD40而言,例如动物模型已显示树突状细胞上的CD40连接,引起介导肿瘤杀死的细胞毒性T淋巴细胞活化(Marzo等人,2000,J. Immunol.; Todryk等人,2001,J. Immunol. Methods.)。巨噬细胞上的CD40的活化引起杀肿瘤活性(Beatty等人,2011, Science),且由CD40刺激的抗原呈递细胞产生的细胞因子引起天然杀伤细胞活化,这对于肿瘤根除而言具有重要作用。鉴于抗肿瘤免疫响应的复杂性质,因此有效癌症疗法可能需要将多种免疫治疗剂组合。与此一致,在胰脏肿瘤模型中,CSF1R的小分子抑制作用显示与抗PD1免疫检查点阻断作用协同发生。参见Zhu等人,2014,Cancer Res., 74:5057-5069。因此,具有表达CSF1R的TAM的肿瘤可能对抗CSF1R抗体与CD40激动剂的组合疗法敏感。

[0205] 本发明的组合物及方法的例示性CD40激动剂包括例如增强CD40活性的抗CD40抗体。这样的抗体可为人源化抗体、嵌合抗体、小鼠抗体、人抗体及包含本文所述抗CD40抗体的重链和/或轻链CDR的抗体。

[0206] 多种激动剂抗CD40抗体在本领域中已知。非限制性例示性激动剂抗CD40抗体包括但不限于CP-870,893(Pfizer及VLST;EP 1 476 185 B1及US 专利第7,338,660号中的抗体21.4.1;还参见clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02225002);达西珠单抗(Seattle Genetics;本文中的SEQ ID NO:98及99;还参见美国专利第6,946,129号及美国专利第8,303,955号);R07009789(Roche;参见例如clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02304393);ADC-1013(Alligator Bioscience;美国公开案第2014/0348836号;还参见clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02379741);SEA-CD40(Seattle Genetics;包含SEQ ID NO:98及99的抗体的去海藻糖基化形式;还参见clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02376699);及Chi Lob7/4(Univ. Southampton;美国公开案第2009/0074711号;还参见clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01561911)。参见例如Vonderheide等人,2013,Clin Cancer Res 19:1035。

[0207] 例示性CD40激动剂还包括重组CD40L。

[0208] 例示性抗体偶联物

[0209] 在一些实施方案中,抗体结合至标记物和/或细胞毒性剂。如本文所用,标记物为促进检测抗体和/或促进检测抗体所结合的分子的部分。非限制性例示性标记物包括但不限于放射性同位素、荧光基团、酶基团、化学发光基团、生物素、抗原决定基标记物、金属结合标记物等。本领域的技术人员可根据预定应用来选择适合的标记物。

[0210] 如本文所用,细胞毒性剂为降低一种或多种细胞的增殖能力的部分。当细胞变得不太能够增殖(例如由于细胞经历细胞凋亡或以其他方式死亡)时,细胞增殖能力减弱,细胞不能完成细胞周期且/或不能分裂、细胞分化等。非限制性例示性细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素、毒素及化疗剂。本领域的技术人员可根据预定应用来选择适合细胞毒性。

[0211] 在一些实施方案中,标记物和/或细胞毒性剂使用化学方法体外与抗体结合。非限制性例示性化学结合方法在本领域中已知且可包括购自以下的服务、方法和/或试剂:例如 Thermo Scientific Life Science Research Produces(先前为Pierce;Rockford,IL)、普洛美(Prozyme)(Hayward,CA)、SACRI抗体服务(SACRI Antibody Services)(Calgary, Canada)、AbD Serotec(Raleigh,NC)等。在一些实施方案中,当标记物和/或细胞毒性剂为多肽时,标记物和/或细胞毒性剂可与至少一个抗体链一起由同一表达载体表达,以产生包含标记物和/或细胞毒性剂与抗体链融合的多肽。本领域的技术人员可根据预期应用选择将标记物和/或细胞毒性剂结合至抗体的适合方法。

[0212] 例示性前导序列

[0213] 为了大量表达及分泌一些分泌型蛋白质,可能需要来自异源蛋白质的前导序列。在一些实施方案中,前导序列选自分别为轻链及重链前导序列的SEQ ID NO:3及4。在一些实施方案中,采用异源前导序列的有利之处在于,由于在分泌过程中,前导序列在ER中移除,因此所得成熟多肽可保持不变。可能需要添加异源前导序列来表达及分泌一些蛋白质。

[0214] 某些例示性前导序列描述于例如新加坡国立大学生物化学系(Department of Biochemistry,National University of Singapore)所维护的线上前导序列资料库(online leader sequence Database)中。参见Choo等人,BMC Bioinformatics,6:249(2005);及PCT公开案第W0 2006/081430号。

[0215] 编码抗体的核酸分子

[0216] 提供包含多核苷酸的核酸分子,其编码抗体的一个或多个链。在一些实施方案中,核酸分子包含编码抗体的重链或轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,核酸分子包含编码抗体重链的多核苷酸及编码抗体轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,第一核酸分子包含编码重链的第一多核苷酸且第二核酸分子包含编码轻链的第二多核苷酸。

[0217] 在一些这样的实施方案中,重链及轻链由一个核酸分子表达,或以两个分别的多肽形式由两个分别的核酸分子表达。在一些实施方案中,如当抗体为scFv时,单一多核苷酸编码包含重链及轻链连接在一起的单一多肽。

[0218] 在一些实施方案中,编码抗体的重链或轻链的多核苷酸包含编码前导序列的核苷酸序列,该序列在翻译时位于重链或轻链的N末端。如上文所述,前导序列可为天然重链或轻链前导序列,或可为另一异源前导序列。

[0219] 核酸分子可使用本领域中已知的重组DNA技术建构。在一些实施方案中,核酸分子为适于在所选宿主细胞中表达的表达载体。

[0220] 抗体表达及纯化

[0221] 载体

[0222] 提供包含编码抗体重链和/或轻链的多核苷酸的载体。还提供包含编码抗体重链和/或轻链的多核苷酸的载体。这样的载体包括但不限于DNA载体、噬菌体载体、病毒载体、逆转录病毒载体等。在一些实施方案中,载体包含编码重链的第一多核苷酸序列及编码轻

链的第二多核苷酸序列。在一些实施方案中,重链及轻链以两种各别多肽形式由载体表达。在一些实施方案中,重链及轻链作为单一多肽的一部分表达,如抗体为scFv时。

[0223] 在一些实施方案中,第一载体包含编码重链的多核苷酸且第二载体包含编码轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,第一载体及第二载体以类似放入量(如类似摩尔量或类似质量)转染至宿主细胞中。在一些实施方案中,第一载体与第二载体以5:1与1:5之间的摩尔比或质量比转染至宿主细胞中。在一些实施方案中,编码重链的载体与编码轻链的载体使用1:1与1:5之间的质量比。在一些实施方案中,编码重链的载体与编码轻链的载体使用1:2质量比。

[0224] 在一些实施方案中,选择优化的载体以便CHO或源自CHO的细胞或NS0细胞表达多肽。例示性的这样的载体描述于例如Running Deer等人,Biotechnol.Prog.20:880-889(2004)中。

[0225] 在一些实施方案中,选择载体用于在包括人的动物中体内表达抗体重链和/或抗体轻链。在一些这样的实施方案中,多肽在以组织特异性方式起作用的启动子控制下表达。举例而言,肝脏特异性启动子描述于例如PCT公开案第WO 2006/076288号中。

[0226] 宿主细胞

[0227] 在多种实施方案中,抗体重链和/或轻链可表达于原核细胞中,如细菌细胞;或表达于真核细胞中,如真菌细胞(如酵母)、植物细胞、昆虫细胞及哺乳动物细胞。这样的表达可例如根据本领域中已知的方法进行。可用于表达多肽的例示性真核细胞包括但不限于COS细胞,包括COS 7细胞;293细胞,包括293-6E细胞;CHO细胞,包括CHO-S及DG44细胞;PER.C6®细胞(Crucell);及NS0细胞。在一些实施方案中,抗体重链和/或轻链可表达于酵母中。参见例如美国公开案第US 2006/0270045 A1号。在一些实施方案中,特定真核宿主细胞根据其对抗体重链和/或轻链产生所要翻译后修饰的能力加以选择。举例而言,在一些实施方案中,CHO细胞产生多肽,这些多肽的唾液酸化程度高于293细胞中所产生的相同多肽。

[0228] 向所要宿主细胞中引入一种或多种核酸可通过任何方法完成,包括但不限于磷酸钙转染、DEAE-聚葡萄糖介导的转染、阳离子脂质介导的转染、电穿孔、转导、感染等。非限制性例示性方法描述于例如Sambrook等人,Molecular Cloning,A Laboratory Manual,第3版Cold Spring Harbor Laboratory Press(2001)。核酸可根据任何适合方法短暂或稳定转染于所要宿主细胞中。

[0229] 在一些实施方案中,可根据任何适合方法,在已使用一种或多种编码多肽的核酸分子工程化或转染的动物中体内产生一种或多种多肽。

[0230] 抗体纯化

[0231] 抗体可通过任何适合方法纯化。这样的方法包括但不限于使用亲和基质或疏水性相互作用层析。适合的亲和配体包括结合抗体恒定区的抗原及配体。举例而言,蛋白质A、蛋白质G、蛋白质A/G,或抗体亲和管柱可用于结合恒定区及纯化抗体。疏水性相互作用层析法(例如丁基或苯基管柱)还可适于纯化一些多肽。本领域中已知许多纯化多肽的方法。

[0232] 无细胞产生抗体

[0233] 在一些实施方案中,抗体在无细胞系统中产生。非限制性例示性无细胞系统描述于例如Sitaraman等人,Methods Mol.Biol.498:229-44(2009);Spirin,Trends Biotechnol.22:538-45(2004);Endo等人,Biotechnol.Adv.21:695-713(2003)。



[0234] 治疗性组合物及方法

[0235] 癌症治疗方法

[0236] 在一些实施方案中,提供癌症治疗方法,包含施用有效量的抗CSF1R抗体及有效量的至少一种免疫刺激剂。在一些实施方案中,同时施用抗CSF1R抗体及至少一种免疫刺激剂。举例而言,治疗剂可一起输注或在大致相同的时间注射。在一些实施方案中,顺序施用抗CSF1R抗体及至少一种免疫刺激剂。举例而言,在一些实施方案中,在至少一种免疫刺激剂之前或之后顺序施用抗CSF1R抗体,使得两种治疗剂相隔30分钟、60分钟、90分钟、120分钟、3小时、6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、5天、7天或两周施用。

[0237] 在一些实施方案中,施用至少一种免疫刺激剂之前,施用至少一次、至少两次、至少三次剂量、至少五次剂量或至少十次剂量的抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,施用抗CSF1R抗体之前,施用至少一次剂量、至少两次剂量、至少三次剂量、至少五次剂量或至少十次剂量的至少一种免疫刺激剂。在一些实施方案中,在CSFR1抑制剂的第一个剂量之前的至少一天、两天、三天、五天或十天,或一周、两周、三周、五周、十二周或二十四周施用免疫刺激剂的最后剂量。在一些其他实施方案中,在至少一种免疫刺激剂的第一剂量之前的至少一天、两天、三天、五天或十天,或一周、两周、三周、五周、十二周或二十四周施用CSFR1抑制剂的最后剂量。在一些实施方案中,受试者已接受或正接受至少一种免疫刺激剂疗法,且将抗CSF1R抗体添加至治疗方案中。

[0238] 在一些实施方案中,提供选择患者接受抗CSF1R抗体与至少一种免疫刺激剂(如CD40激动剂)组合疗法的方法,包含确定患者中的TAMs和/或CD8+T细胞水平。在一些实施方案中,若患者的TAM水平较高,则选择患者进行组合疗法。在一些实施方案中,若患者的TAM及CD8+ T细胞水平较高,则选择患者进行组合疗法。若TAM或CD8+ T细胞水平比未患癌症的受试者中的水平高至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少75%或至少100%,则TAM或CD8+ T细胞水平视为“较高”。在一些实施方案中,若TAM或CD8+ T细胞水平比患有癌症的受试者中发现的中值水平高,则TAM或CD8+ T细胞水平视为“较高”。在一些实施方案中,若患者的TAM水平较高且CD8+ T细胞水平较低,则选择患者用于抗CSF1R抗体与至少一种免疫刺激剂(如CD40激动剂)的组合疗法。若CD8+ T细胞水平为患有癌症的受试者中所发现的中值水平或比其低,则CD8+ T细胞水平视为“较低”。在一些实施方案中,若CD8+ T细胞水平比未患癌症的受试者中的水平低至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少75%或至少100%,则CD8+ T细胞水平视为“较低”。在一些实施方案中,测定患者的TAM上的CSF1R表达。在一些实施方案中,若患者的TAM表达CSF1R,则选择患者进行组合疗法。在一些实施方案中,若患者的TAM表达CSF1R的水平升高,则选择患者进行组合疗法。在一些实施方案中,若CSF1R水平为发现于癌症受试者中的TAMS上所表达的CSF1R的中值水平或比其高,则患者的TAM视为表达CSF1R的量“升高”。在一些实施方案中,若患者的CSF1R表达显示与CD8+ T细胞的水平高度相关,则选择患者进行组合疗法。若表达相关度为癌症受试者中所发现的中值水平或比其高,则表达相关度视为“高”。

[0239] TAM、CSF1R表达、CD8+ T细胞和/或调节T细胞的水平可通过本领域中的方法测量。非例示性方法包括免疫组织化学(IHC)、荧光活化细胞分选(FACS)、蛋白质阵列及基因表达分析,如RNA测序、基因阵列及定量PCR。在一些实施方案中,一种或多种选自CSF1R、CD68、CD163、CD8及FoxP3的标记物可通过IHC、FACS或基因表达分析、针对肿瘤切片或来自肿瘤切

片的不连续细胞来检测。

[0240] 在一些实施方案中,癌症选自鳞状细胞癌、小细胞肺癌、垂体癌、食道癌、星形细胞瘤、软组织肉瘤、非小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃肠癌、胰腺癌、神经胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜或子宫癌、唾液腺癌、肾脏癌、肾癌、肝癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、脑癌、子宫内膜癌、睾丸癌、胆管癌、胆囊癌、胃癌、黑色素瘤及多种类型的头颈癌。在一些实施方案中,肺癌为非小细胞肺癌或肺鳞状细胞癌。在一些实施方案中,白血病为急性骨髓白血病或慢性淋巴细胞性白血病。在一些实施方案中,乳腺癌为乳腺侵袭性癌。在一些实施方案中,卵巢癌为浆液性囊腺癌。在一些实施方案中,肾脏癌为肾脏肾透明细胞癌。在一些实施方案中,结肠癌为结肠腺癌。在一些实施方案中,膀胱癌为膀胱尿道上皮癌。在一些实施方案中,癌症选自膀胱癌、宫颈癌(如鳞状细胞宫颈癌)、头部及颈部鳞状细胞癌、直肠腺癌、非小细胞肺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、结肠癌、卵巢癌(如浆液性上皮细胞卵巢癌)及黑色素瘤。

[0241] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断CSF1和/或IL-34与CSF1R的结合和/或抑制CSF1和/或IL-34诱导CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断CSF1及IL-34与CSF1R的结合和/或抑制CSF1和/或IL-34诱导CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含本文所述的选自huAb1至huAb16的抗体的CDR或可变区。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含huAb1的CDR或可变区。

[0242] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含T细胞活化抑制剂的拮抗剂,而在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含T细胞活化刺激剂的激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含CTLA4、LAG-3、半乳糖凝集素1、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD25、CD69、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、B7-H3、B7-H4、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM1、TIM3、TIM4、ILT4、IL-6、IL-10、TGF $\beta$ 、VEGF、KIR、LAG-3、腺苷A2A受体、PI3K $\delta$ 或IDO的拮抗剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD27、CD40、CD40L、DR3、CD28H、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、IFN $\alpha$ 、STING的激动剂,或Toll样受体激动剂,如TLR2/4激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含结合至膜结合蛋白质B7家族成员(如B7-1、B7-2、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)及B7-H6)的作用剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含结合至TNF受体家族成员的作用剂或结合至TNF受体家族成员(如CD40、CD40L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、EDA1、EDA2、TACI、APRIL、BCMA、LT $\beta$ R、LIGHT、DeR3、HVEM、VEGL/TL1A、TRAMP/DR3、TNFR1、TNF $\beta$ 、TNFR2、TNF $\alpha$ 、1 $\beta$ 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY或NGF $\beta$ )的共刺激或共抑制分子。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含拮抗或抑制细胞因子的作用剂,该细胞因子抑制T细胞活化,如IL-6、IL-10、TGF $\beta$ 、VEGF。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含刺激T细胞活化的细胞因子(如IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及IFN $\alpha$ )的激动剂。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含趋化因子拮抗剂,如CXCR2、CXCR4、CCR2或CCR4。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含抗体。在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂可包含疫苗,如间皮素靶向疫苗或减毒的李斯特菌癌症疫苗,如CRS-207。

[0243] 在一些实施方案中,至少一种免疫刺激剂包含CD40激动剂,例如抗CD40抗体。非限

制性例示性激动剂抗CD40抗体包括CP-870,893 (Pfizer及VLST);达西珠单抗 (Seattle Genetics);R07009789 (Roche);ACD-1013 (Alligator Bioscience);SEA-CD40 (Seattle Genetics);及Chi Lob 7/4 (Univ.Southampton)。在一些实施方案中,CD40激动剂为重组CD40L。

[0244] 施用途及载剂

[0245] 在多个实施方案中,抗体可通过多种途径体内施用,包括但不限于口服、动脉内、非肠胃、鼻内、静脉内、肌肉内、心内、室内、气管内、经颊、直肠、腹膜内、皮内、局部、经皮及鞘内,或植入或吸入。本发明组合物可配制成呈固体、半固体、液体或气态形式的制剂;包括但不限于片剂、胶囊、粉末、颗粒、软膏、溶液、栓剂、灌肠剂、注射剂、吸入剂及气溶胶。编码抗体的核酸分子可涂布于金微粒上且通过颗粒轰击装置或“基因枪”皮内递送,如文献(参见例如Tang等人,Nature 356:152-154 (1992))中所述。可根据目标应用选择适当的配制物及施用途。

[0246] 在多种实施方案中,包含抗体的组合物使用广泛多种的药物上可接受的载剂、以配制物形式提供(参见例如Gennaro,Remington:The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons:Drugfacts Plus,第20版(2003);Ansel等人,Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版,Lippencott Williams and Wilkins(2004);Kibbe等人,Handbook of Pharmaceutical Excipients,第3版,Pharmaceutical Press(2000))。可使用药物上可接受的多种载剂,包括媒剂、佐剂及稀释剂。此外,还可使用药物上可接受的多种辅助物质,如pH调节剂及缓冲剂、张力调节剂、稳定剂、湿润剂及其类似物。非限制性例示性载剂包括生理盐水、缓冲生理盐水、右旋糖、水、丙三醇、乙醇及其组合。

[0247] 在多种实施方案中,包含抗体的组合物可通过将其在水性或非水性溶剂(如植物油或其他油、合成的脂族酸甘油酯、较高碳数的脂族酸酯,或丙二醇)中溶解、悬浮或乳化来配制以用于注射(包括皮下施用);且必要时,使用已知添加剂,如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂及防腐剂。在多种实施方案中,组合物可针对吸入来配制,例如使用可接受的加压推进剂,如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气及其类似物。在多种实施方案中,组合物还可配制成持续释放的微胶囊,如使用可生物降解或不可生物降解聚合物。非限制性例示性可生物降解配制物包括聚乳酸-乙醇酸聚合物。非限制性例示性不可生物降解配制物包括聚甘油脂肪酸酯。制备这样的配制物的某些方法描述于例如EP 1 125 584 A1中。

[0248] 本发明还提供包含一个或多个容器的药物包装及试剂盒,其各自含有一个或多个剂量的抗体或抗体组合。在一些实施方案中,提供单位剂型,其中单位剂型含有预定量的包含抗体或抗体组合且具有或不具有一种或多种其他作用剂的组合物。在一些实施方案中,这样的单位剂型于注射用的单次使用预装药注射器中供应。在多个实施方案中,单位剂型中所含的组合物可包含生理盐水、蔗糖或其类似物;缓冲液,如磷酸盐或其类似物;且/或在稳定及有效pH范围内配制。或者,在一些实施方案中,组合物可以冻干粉末形式提供,该冻干粉末可在添加适当液体(例如无菌水)时复原。在一些实施方案中,组合物包含一种或多种抑制蛋白质聚集的物质,包括但不限于蔗糖及精氨酸。在一些实施方案中,本发明的组合物包含肝素和/或蛋白聚糖。

[0249] 药物组合物以有效治疗或预防特定适应症的量施用。治疗有效量通常取决于所治

疗受试者的体重、其生理或健康状况、所治疗病况的延伸情况或所治疗受试者的年龄。一般而言,可以每剂量约10 $\mu$ g/kg至约100mg/kg体重的量施用抗体。在一些实施方案中,可以每剂量约50 $\mu$ g/kg至约5mg/kg体重的量施用抗体。在一些实施方案中,可以每剂量约100 $\mu$ g/kg至约10mg/kg体重的量施用抗体。在一些实施方案中,可以每剂量约100 $\mu$ g/kg至约20mg/kg体重的量施用抗体。在一些实施方案中,可以每剂量约0.5mg/kg至约20mg/kg体重的量施用抗体。

[0250] 需要时,可向受试者施用抗体组合物。本领域的技术人员(如主治医师)可基于以下考虑因素确定施用频率:所治疗病况、所治疗受试者的年龄、所治疗病况的严重程度、所治疗受试者的一般健康状态及其类似因素。在一些实施方案中,向受试者施用有效剂量的抗体一次或多次。在多种实施方案中,一月一次、小于一月一次(如每两个月一次或每三个月一次)向受试者施用有效剂量的抗体。在其他实施方案中,超过每月一次(如每三周一次、每两周一次或每周一次)施用有效剂量的抗体。在一些实施方案中,每1、2、3、4或5周一次施用有效剂量的抗体。在一些实施方案中,每周两次或三次施用有效剂量的抗体。施用受试者至少一次有效剂量的抗体。在一些实施方案中,有效剂量的抗体可施用多次,包括历时至少一个月、至少六个月或至少一年。

[0251] 其他组合疗法

[0252] 上述治疗组合可单独施用或联合其他治疗方式施用。其可在其他治疗方式(例如手术、化疗、放疗或施用生物制剂,如另一治疗性抗体)之前、实质上同时或之后提供。在一些实施方案中,癌症在选自手术、化疗及放疗或其组合的疗法之后复发或进展。

[0253] 治疗癌症时,组合可联合一种或多种其他抗癌剂(如化疗剂、生长抑制剂、抗癌疫苗(如基因疗法疫苗)、抗血管生成剂和/或抗肿瘤性组合物)施用。可与本发明的抗体组合使用的化疗剂、生长抑制剂、抗癌疫苗、抗血管生成剂及抗肿瘤性组合物的非限制性实例提供于本文的“定义”下。

[0254] 在一些实施方案中,抗炎症药(如类固醇或非类固醇抗炎症药(NSAID))可联合该组合施用。

## 实施例

[0255] 下文所述的实施例仅意欲说明本发明,且不应视为以任何方式限制本发明。这些实施例并非意欲表示下述实验为所进行的所有实验或唯一实验。已努力确保关于所用数量(例如量、温度等)的准确度,但应说明存在一些实验性误差及偏差。除非另外指示,否则份数为重量份,分子量为重量平均分子量,温度为摄氏度,且压力为大气压或近大气压。

[0256] 实施例1:人源化抗CSF1R抗体

[0257] 先前开发了多种人源化抗CSF1R抗体。参见例如PCT公开案第W0 2011/140249号。

[0258] 图1(重链)及图2(轻链)中显示与亲本嵌合抗体可变区的序列及人受体可变框架区的序列比对的人源化重链可变区及人源化轻链可变区中的每一者的序列。人源化可变区序列相对于人受体可变框架区序列的变化加有方框。各可变区的各CDR显示于加方框区中,且在加方框序列上方标记为“CDR”。

[0259] 下表8显示抗体huAb1至huAb16的人源化重链及人源化轻链的完全序列。那些抗体中的每一者的人源化重链及人源化轻链的名称及SEQ ID NO显示于表3中。

[0260] 表3:huAb1至huAb16的人源化重链和轻链

人源化抗体	人源化的 HC	SEQ ID NO	人源化的 LC	SEQ ID NO
huAb1	h0301-H0	53	h0301-L0	60
huAb2	h0301-H1	54	h0301-L0	60
huAb3	h0301-H2	55	h0301-L0	60
huAb4	h0301-H0	53	h0301-L1	61
huAb5	h0301-H1	54	h0301-L1	61
huAb6	h0301-H2	55	h0301-L1	61
huAb7	h0302-H1	56	h0302-L0	62
huAb8	h0302-H1	56	h0302-L1	63
huAb9	h0302-H1	56	h0302-L2	64
huAb10	h0302-H2	57	h0302-L0	62
huAb11	h0302-H2	57	h0302-L1	63
huAb12	h0302-H2	57	h0302-L2	64
huAb13	h0311-H1	58	h0311-L0	65
huAb14	h0311-H1	58	h0311-L1	66
huAb15	h0311-H2	59	h0311-L0	65
huAb16	h0311-H2	59	h0311-L1	66

[0263] 如上文所述,测试16种人源化抗体与人、食蟹猴及小鼠CSF1R ECD的结合。参见例如PCT公开案第WO 2011/140249号。发现抗体结合至人与食蟹猴CSF1R ECD,但不结合至小鼠CSF1R ECD。还发现人源化抗体阻断CSF1与IL-34与人及食蟹猴CSF1R的结合且抑制CSF1诱导及IL-34诱导CHO细胞中所表达的人CSF1R磷酸化。参见例如PCT公开案第WO 2011/140249号。

[0264] 预先测定结合至人CSF1R ECD的 $k_a$ 、 $K_D$ 及 $K_D$ 且显示于表4中。参见例如PCT公开案第WO 2011/140249号。

[0265] 表4:人源化抗体针对人CSF1R的结合亲和力

	huAb	$k_a$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )	$K_d$ ( $s^{-1}$ )	$K_D$ (Nm)
[0266]	huAb 0301-L0H0	$3.22 \times 10^6$	$1.11 \times 10^{-3}$	0.35
	huAb 0301-L0H1	$3.56 \times 10^6$	$1.22 \times 10^{-3}$	0.34
	huAb 0301-L0H2	$2.32 \times 10^6$	$6.60 \times 10^{-4}$	0.28
	huAb 0301-L1H0	$3.29 \times 10^6$	$1.15 \times 10^{-3}$	0.35
	huAb 0301-L1H1	$2.87 \times 10^6$	$9.21 \times 10^{-4}$	0.32
	huAb 0301-L1H2	$2.95 \times 10^6$	$7.42 \times 10^{-4}$	0.25
	huAb 0302-L0H1	$3.54 \times 10^6$	$3.69 \times 10^{-3}$	1.04
	huAb 0302-L1H1	$3.47 \times 10^6$	$4.04 \times 10^{-3}$	1.17
	huAb 0302-L2H1	$1.60 \times 10^6$	$9.14 \times 10^{-4}$	0.57
	huAb 0302-L0H2	$3.40 \times 10^6$	$1.79 \times 10^{-3}$	0.53
	huAb 0302-L1H2	$2.71 \times 10^6$	$1.53 \times 10^{-3}$	0.56
	[0267]	huAb 0302-L2H2	$1.84 \times 10^6$	$8.40 \times 10^{-4}$
huAb 0311-L0H1		$1.22 \times 10^6$	$5.40 \times 10^{-4}$	0.44
huAb 0311-L1H1		$1.32 \times 10^6$	$6.64 \times 10^{-4}$	0.50
huAb 0311-L0H2		$1.34 \times 10^6$	$4.73 \times 10^{-4}$	0.35
huAb 0311-L1H2		$1.51 \times 10^6$	$6.09 \times 10^{-4}$	0.40

[0268] 实施例2:使用组合疗法增强抗肿瘤活性

[0269] 按每个笼中5只动物来圈养6-8周龄的雌性C57BL/6小鼠,让其随意获得食物及水。小鼠在到达饲养室之后适应至少3天。对小鼠称重且在肿瘤细胞系接种之前对其侧腹刮毛。

[0270] 鼠类结肠腺癌细胞系MC38在37°C及5%CO<sub>2</sub>下在RPMI+10%FBS+2mM L-麸酰胺酸+抗生素/抗霉菌素中培养。将细胞以5百万个细胞/ml的浓度悬浮于50%/v DPBS及50%/v基质胶(Matrigel)中。使用27G1/2针,将100 $\mu$ l细胞溶液(50万个细胞)植入每只小鼠的右侧腹上。通过使用18G针及注射器且通过轻微涡旋防止细胞沉降至管底。使用异氟烷将小鼠麻醉以减少紧张且允许更精确的肿瘤细胞植入。使用电子卡尺测量每个肿瘤的长度(L)及宽度(W)且使用 $V = (L \times W^2) / 2$ 计算肿瘤体积(V)。一旦平均肿瘤体积达到约105mm<sup>3</sup>,则如下文所述将小鼠分组且给药,。

[0271] 分组及给药

[0272] 将小鼠分成以下各组且根据下述给药时程,向嵌合大鼠施用抗小鼠CSF1R抗体(小鼠IgG1;称为“cmFPA008”)和/或抗CD40抗体FGK45(Bio X Cell;参见Rolink等人,1996, Immunity 5:319-330)。

[0273] • 对照:鼠类IgG,30mg/kg,i.p.1x/wk,第0天开始。大鼠IgG 100 $\mu$ g,i.p.,第0天。

[0274] • huAb1:抗CSF1R抗体,30mg/kg,i.p.1x/wk,第0天开始。大鼠IgG100 $\mu$ g,i.p.,第0天。

[0275] • 抗CD40(高):抗CD40抗体,100 $\mu$ g i.p.,第0天。鼠类IgG,30mg/kg,i.p.1x/wk,第0天开始。

[0276] • 组合(高):抗CSF1R抗体,30mg/kg,i.p.1x/wk,第0天开始,抗CD40,100 $\mu$ g i.p.,第0天。

[0277] • 抗CD40(低):抗CD40抗体,30 $\mu$ g i.p.,第0天。鼠类IgG,30mg/kg,i.p.1x/wk,第0天开始。

[0278] • 组合(低):抗CSF1R抗体,30mg/kg,i.p.1x/wk,第0天开始,抗CD40,30 $\mu$ g i.p.,第0天。

[0279] 给药时程及分组情况显示于表5中:

[0280] 表5:研究剂量和分组

分组	治疗#1: 嵌合 Ab1	剂量 (mg/kg, 时程)	治疗 #2: 抗 CD40	剂量 (mg/kg, 时程)	小鼠 (n)	
[0281]	1	30, 1x 周(qw)	大鼠 IgG	在第 0 天 100 $\mu$ g	10	
	2				抗 CSF1R 抗体	10
	3		鼠类 IgG	在第 0 天 100 $\mu$ g	10	
	4		抗 CSF1R 抗体		10	
	5		鼠类 IgG	抗 CD40 抗体	在第 0 天 30 $\mu$ g	10
	6		抗 CSF1R 抗体			10

[0282] 若观测到以下征兆中的任一种,则在研究结束之前将动物无痛处死。

[0283] • 体重减轻等于或大于初始体重的15%。

[0284] • 观测到肿瘤溃烂。

[0285] • 小鼠呈现濒死状态。

[0286] • 个别肿瘤体积等于或大于初始体重的10%

[0287] 收集血浆用于药物动力学(PK)分析。研究最后一天,经由心内放血来收集全血,且分离出血浆用于PK分析(生物分析组)。自每一组收集至少五(5)个肿瘤用于以下分析。通过胶原蛋白酶处理来产生肿瘤单细胞分离株,且利用FACS检查免疫细胞在肿瘤中的浸润情况。还在液氮中快速冷冻肿瘤切片且在-80 $^{\circ}$ C储存以用于蛋白质及mRNA提取。将肿瘤切片包埋在最佳切片温度化合物(Optimum Cutting Temperature compound;OCT)中且在-80 $^{\circ}$ C储存。肿瘤切片还在10%缓冲福马林中放置过夜,且随后于次日转移至70%乙醇中。

[0288] 此实验的结果显示于图3及图4中。如图3中所示,抗CSF1R抗体与抗CD40抗体(高)的组合引起早期肿瘤消退,随后引起肿瘤停滞。抗CSF1R抗体与抗CD40抗体(低)的组合还展现比任一种单独疗法更大的功效。图4显示(A)第11天及(B)第13天的个体肿瘤体积。表6显示在第11天及第13天使用单向ANOVA所得的肿瘤体积统计资料。抗CSF1R抗体与抗CD40抗体(高)的组合显示比任一种单独疗法显著更佳的功效。

[0289] 表6:肿瘤体积统计学分子

分组	第 11 天			第 13 天		
	平均值 TV±SD	%TGI	p-值	平均值 TV±SD	%TGI	p-值
IgG/IgG	729.3 ± 183.8	0.00	-	942.4 ± 278.3	0.00	-
抗 CSF1R 抗体/IgG 比 组合(低)	579.2 ± 87.87	20.58	0.0037	710.0 ± 80.05	24.66	0.0004
[0290] IgG/抗 CD40 抗体(低)比 组合(低)	452.5 ± 111.9	37.95	0.5888 ns	645.2 ± 162.0	31.53	0.0139
IgG/抗 CD40 抗体(高)比 组合(高)	450.8 ± 105.6	38.18	< 0.0001	650.6 ± 151.5	30.96	< 0.0001
组合(高) 比 抗 CSF1R 抗体/IgG	157.4 ± 55.00	78.41	< 0.0001	223.3 ± 98.32	76.31	< 0.0001

[0291] 图5显示研究中所有动物的体重(每周测量至少两次)。任何群组中均未观测到相对于对照组的显著不同体重。

[0292] 序列表

[0293] 表10提供本文所述的某些序列。除非另外指示,否则显示不具有前导序列的全部多肽及抗体。

[0294] 表10:序列和说明



SEQ ID NO	说明	序列	
1	hCSF1R (全长, 无前导序列)	IPVIEPSVPE LVVKGPGATVT LRCVGNNGSVE WDGPPSPHWT LYS DGSSS IIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPARPWN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVM SI SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYS CV ASNVOGKHST SMFFRVVESA YLNLSSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPQNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVSGS SWAFI PISAGATHP PDEFLETPVV VACMSIMALL LLLLLLLLYK YKQKPKYQVR WKIIESYEGN SYTFIDPTQL PYNEKWEFPR NNLQFGKTLG AGAFGKVVEA TAFGLGKEDA VLKVAVKMLK STAHADKEA LMSELKIMSH LGQHENIVNL LGACTHGGPV LVITEYCCYG DLLNFLRRKA EAMLG PSLSP GDPEGGVDY KNIHLEKKYV RRD SGFSSQ VDTYVEMRPV STSSNDSFSE QDLDKEDGRP LELRDL LHFS SQVAQGM AFL ASKNCIHRDV AARNVLLTNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNARLPV KWMAPESIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGI LVNSKFYKLV KDG YQMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH RPTFQQICSF LQEQAQEDRR ERDYTNLPSS SRSGSGSSS SELEEESSSE HLTCCEQGDI AQPLLQPNNY QFC	
[0295]	2	hCSF1R (全长, +前导序列)	MGPVLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL VVKPGATVTL RCVGNNGSVEW DGPPSPHWT YSDGSSS ILS TNNATFQNTG TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKDPARPWNV LAQEVVV FED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRVRGRPLMR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QSQDYQCSAL MGRKVM SIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASSVD VNFDFVFLQHN NTKLAIPQQS DFHNNRYQKV LTLNLNDQVDF QHAGNYS CV A SNVQGKHSTS MFFRVVESAY LNLSSSEQNL IQEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRY SFLARNPGGWR ALTFELTLR PEVSVIWT F INGSGTLLCA ASGYQPQNV T WLQCSGHTDR CDEAQVLQVW DDPYPEVLSQ EPFHKVTVQS LLTVETLEHN QTYECRAHNS VSGS SWAFIP ISAGATHPP DEFLTPVVV ACMSIMALL LLLLLLLLYK YKQKPKYQVRW KIIIESYEGNS YTFIDPTQLP YNEKWEFPRN NLQFGKTLGA GAFGKVVEAT AFGLGKEDAV LKVAVKMLKS TAHADKEAL MSELKIMSHL GQHENIVNLL GACTHGGPVL VITEYCCYGD LLNFLRRKAE AMLG PSLSPG QDPEGGVDYK NIHLEKKYVR RDSGFSSQV DTYVEMRPVS TSSNDSFSEQ DLDKEDGRPL ELRDL LHFS QVAQGM AFLA SKNCIHRDVA ARNVLLTNGH VAKIGDFGLA R DIMNDSNYI VKGNARLPVK WMAPESIFDC VYTVQSDVWS YGILLWEIFS LGLNPYPGIL VNSKFYKLVK DGYQMAQPAF APKNIYSIMQ ACWALEP THR PTFQQICSF L QEQAQEDRRE RDYTNLPSSS RSGSGSSS ELEEESSEH LTCCEQGDIA QPLLQPNNYQ FC
5	hCSF1R ECD.506	IPVIEPSVPE LVVKGPGATVT LRCVGNNGSVE WDGPPSPHWT LYS DGSSS IIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPARPWN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVM SI SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYS CV ASNVOGKHST SMFFRVVESA YLNLSSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPEVSVIWT FINGSGTLLC	

		AASGYQPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAH
6	hCSF1R ECD.506-Fc	IPVIEPSVPE LVVVKPGATVT LRCVGNNGSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPPARPWN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMIS SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DNVFDFVLOH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYSKV ASNVQGHST SMFFRVVESA YLNLSSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHEPK SSDKHTCTCP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
7	cynoCSF1R ECD (具有前 导序列)	MGPGVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPPEL VVKPGETVTL RCVGNNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTYR TYRCTEPPGD LGGSAAIHLY VKDPPARPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGRKVMSSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDFVLOHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLQGVDF QHAGNYSKVA SNVQGHST MFFRVVESAY LDLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWT INSGTLLCA ASGYQPQPNVT WLQCAGHTDR CDEAQVLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VSGSGWAFIP ISAGAR
8	cynoCSF1R ECD-Fc (具 有前导序列)	MGPGVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPPEL VVKPGETVTL RCVGNNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTYR TYRCTEPPGD LGGSAAIHLY VKDPPARPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGRKVMSSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDFVLOHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLQGVDF QHAGNYSKVA SNVQGHST MFFRVVESAY LDLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWT INSGTLLCA ASGYQPQPNVT WLQCAGHTDR CDEAQVLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VSGSGWAFIP ISAGARGSEP KSSDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPK KDTLMISRTPE EVTVVVDVSH HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTISK KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPVL LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
3	轻链前导序 列	METDTLLLWV LLLWVPGSTG
4	重链前导序 列	MAVLGLLLCL VTFPSCVLS
9	Fab 0301 重 链可变区	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTSTVTV SS
10	Fab 0301 轻 链可变区	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCHLSNEDLS TFGGGTKLEI K
11	Fab 0302 重 链可变区	EIQVQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFS DFNHIVVKQK PGQGLEWIGY INPYTDVTVY NEKFKGKATL TSDRSSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF

[0296]

[0297]

		DGTFDYALDY WGQGTSITVS S
12	Fab 0302 轻链可变区	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTRLEI K
13	Fab 0311 重链可变区	EIQLQQSGPD LMKPGASVKM SCKASGYIFT DYNMHVVKQN QGKSLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGKGTTLTV SS
14	Fab 0311 轻链可变区	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGD SHMNWY QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI K
15	0301 重链 CDR1	GYTFTDNYMI
16	0301 重链 CDR2	DINPYNGGTT FNQKFKG
17	0301 重链 CDR3	ESPYFSNLYV MDY
18	0301 轻链 CDR1	KASQSVDYDG DNYMN
19	0301 轻链 CDR2	AASNLES
20	0301 轻链 CDR3	HLSNEDLST
21	0302 重链 CDR1	GYTFSDFNIH
22	0302 重链 CDR2	YINPYTDVTV YNEKFKG
23	0302 重链 CDR3	YFDGTFDYAL DY
24	0302 轻链 CDR1	RASESVDNYG LSFMN
25	0302 轻链 CDR2	TASNLES
26	0302 轻链 CDR3	QQSKELPWT
27	0311 重链 CDR1	GYIFTDYNMH
28	0311 重链 CDR2	EINPNNGVVV YNQKFKG
29	0311 重链 CDR3	ALYHSNFGWY FDS
30	0311 轻链 CDR1	KASQSVDYDG DSHMN
31	0311 轻链 CDR2	TASNLES
32	0311 轻链 CDR3	QQGNEDPWT
33	cAb 0301	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES

	重链	PYFSNLYVMD VKDYFPEPVT KTYTCNVDPK DTLMISRTPE TYRVVSVLTV YTLPPSQEEM DSDGSFFLYS	YWGQGTSTVTV VSWNSGALTS PSNTKVDKRV VTCVVVDVSQ LHQDWLNGKE TKNQVSLTCL RLTVDKSRWQ	SSASTKGPSV GVHTFPAVLQ ESKYGPPCPP EDPEVQFNWY YKCKVSNKGL VKGFYPSDIA EGNVFSCSVM	FPLAPCSRST SSGLYSLSV CPAPEFLGGP VDGVEVHNAK PSSIEKTISK VEWESNGQPE HEALHNHYTQ	SESTAALGCL VTVPSSSLGT SVFLFPPKPK TKPREEQFNS AKGQPREPQV NNYKTTTPVL KSLSLSLGK
34	cAb 0301 轻链	NIVLTQSPAS LIYAASNLES TFGGGTKLEI QWKVDNALQS THQGLSSPVT	LAVSLGQRAT GIPARFSGSG KRTVAAPSVF GNSQESVTEQ KSFNRGEC	ISCKASQSVD SGTDFTLNH IFPPSDEQLK DSKDSTYSLS	YDGDNYMNWY PVEEEDAATY SGTASVVCLL STLTLSKADY	QQKPGQPPKL YCHLSNEDLS NNFYPREAKV EKHKVYACEV
35	cAb 0302 重链	EIQLLQSGPE INPYTDVTY DGTDFDYALDY KDYFPEPVT TYTCNVDPK TLMISRTPEV YRVVSVLTVL TLPPSQEEMT SDGSFFLYSR	LVKPGASVKM NEKFKGKATL WGQGTSTVTS SWNSGALTSV SNTKVDKRV TCVVVDVSQE HQDWLNGKEY KNQVSLTCLV LTVDKSRWQE	SCKASGYTFS TSDRSSSTAY SASTKGPSVF VHTFPAVLQ SKYGPPCPPC DPEVQFNWYV KCKVSNKGLP KGFYPSDIAV GNVFSCSVMH	DFNIHWVKQK MDLSSLTSED PLAPCSRSTS SGLYSLSVSV PAPEFLGGPS DGVEVHNAKT SSIEKTISKA EWESNGQPEN EALHNHYTQK	PGQGLEWIGY SAVYYCASYF ESTAALGCLV TVPSSSLGTK VFLFPPKPKD KPREEQFNST KGQPREPQVY NYKTTTPVLD SLSLSLGLK
36	cAb 0302 轻链	DVVVTQTPAS LIYTASNLES TFGGGTRLEI QWKVDNALQS THQGLSSPVT	LAVSLGQRAT GIPARFSGGG KRTVAAPSVF GNSQESVTEQ KSFNRGEC	ISCRASESVD SRTDFTLTID IFPPSDEQLK DSKDSTYSLS	NYGLSFMNWF PVEADDAATY SGTASVVCLL STLTLSKADY	QQKPGQPPKL FCQQSKELPW NNFYPREAKV EKHKVYACEV
37	cAb 0311 重链	EIQLLQSGPD INPNNGVVVY YHSNFGWYFD VKDYFPEPVT KTYTCNVDPK DTLMISRTPE TYRVVSVLTV YTLPPSQEEM DSDGSFFLYS	LMKPGASVKM NQKFKGTTLT SWGKGTTLTV VSWNSGALTS PSNTKVDKRV VTCVVVDVSQ LHQDWLNGKE TKNQVSLTCL RLTVDKSRWQ	SCKASGYIFT TVDKSSSTAY SSASTKGPSV GVHTFPAVLQ ESKYGPPCPP EDPEVQFNWY YKCKVSNKGL VKGFYPSDIA EGNVFSCSVM	DYNMHVVKQN MDLHSLTSED FPLAPCSRST SSGLYSLSV CPAPEFLGGP VDGVEVHNAK PSSIEKTISK VEWESNGQPE HEALHNHYTQ	QGKSLEWMGE SAVYYCTRAL SESTAALGCL VTVPSSSLGT SVFLFPPKPK TKPREEQFNS AKGQPREPQV NNYKTTTPVL KSLSLSLGK
38	cAb 0311 轻链	DIVLTQSPAS LIYTASNLES TFGGGTRLEI QWKVDNALQS THQGLSSPVT	LAVSLGQRAT GIPARFSGSG KRTVAAPSVF GNSQESVTEQ KSFNRGEC	ISCKASQSVD SGADFTLTIH IFPPSDEQLK DSKDSTYSLS	YDGDSSHMNWY PVEEEDAATY SGTASVVCLL STLTLSKADY	QQKPGQPPKL YCQQGNEDPW NNFYPREAKV EKHKVYACEV
39	h0301-H0 重链可变区	QVQLVQSGAE INPYNGGTTF PYFSNLYVMD	VKKPGSSVKV NQKFKGRVTI YWGQGTSLTV	SCKASGYTFT TADKSTSTAY SS	DNYMIWVRQA MELSSLRSED	PGQGLEWMGD TAVYYCARES
40	h0301-H1 重链可变区	QVQLVQSGAE INPYNGGTTF PYFSNLYVMD	VKKPGSSVKV NQKFKGRVTI YWGQGTSLTV	SCKASGYTFT TADKSTSTAY SS	DNYMIWVRQA MELSSLRSED	PGQGLEWMGD TAVYYCARES
41	h0301-H2 重链可变区	QVQLVQSGAE INPYNGGTTF PYFSNLYVMD	VKKPGSSVKV NQKFKGRATL YWGQGTSLTV	SCKASGYTFT TADKSTSTAY SS	DNYMIWVRQA MELSSLRSED	PGQGLEWIGD TAVYYCARES
42	H0302-H1 重链可变区	QVQLVQSGAE INPYTDVTY DGTDFDYALDY	VKKPGSSVKV NEKFKGRVTI WGQGTSLTVS	SCKASGYTFS TSDKSTSTAY S	DFNIHWVRQA MELSSLRSED	PGQGLEWMGY TAVYYCASYF
43	H0302-H2 重链可变区	QVQLVQSGAE INPYTDVTY DGTDFDYALDY	VKKPGSSVKV NEKFKGRATL WGQGTSLTVS	SCKASGYTFS TSDKSTSTAY S	DFNIHWVRQA MELSSLRSED	PGQGLEWIGY TAVYYCASYF
44	H0311-H1 重链可变区	QVQLVQSGAE INPNNGVVVY	VKKPGSSVKV NQKFKGRVTI	SCKASGYIFT TVDKSTSTAY	DYNMHVVRQA MELSSLRSED	PGQGLEWMGE TAVYYCTRAL

[0298]

	链可变区	YHSNFGWYFD SWGQGTLLVTV SS
45	H0311-H2 重链可变区	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVVYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLLVTV SS
46	h0301-L0 轻链可变区	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
47	h0301-L1 轻链可变区	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
48	H0302-L0 轻链可变区	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWX QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI K
49	H0302-L1 轻链可变区	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWX QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI K
50	H0302-L2 轻链可变区	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI K
51	H0311-L0 轻链可变区	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSKASQSVD YDGDSHMNWX QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI K
52	H0311-L1 轻链可变区	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSKASQSVD YDGDSHMNWX QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI K
[0299]	h0301-H0 重链	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVVYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
54	h0301-H1 重链	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVVYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
55	h0301-H2 重链	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVVYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
56	H0302-H1 重链	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNHWVRQA PGQGLEWMGY INPYTDVTVY NEKFKGRVTI TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVVYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV VTPSSSLGK

[0300]

		TYTCNVDHKP SNTKVDKRV E SKYGPPCPP PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGGK
57	H0302-H2 重链	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNHWRVQA PGQGLEWIGY INPYTDVTVY NEKFKGRATL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLLTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSV TVPSSSLGTLK TYTCNVDHKP SNTKVDKRV E SKYGPPCPP PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGGK
58	H0311-H1 重链	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWRVQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLLTV SASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SGLYSLSSV TVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGGK
59	H0311-H2 重链	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWRVQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLLTV SASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SGLYSLSSV TVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGGK
60	h0301-L0 轻链	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSV D YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
61	h0301-L1 轻链	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSV D YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
62	H0302-L0 轻链	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
63	H0302-L1 轻链	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
64	H0302-L2 轻链	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC

65	H0311-L0 轻链	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSV D YGDGSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
66	H0311-L1 轻链	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSV D YGDGSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
67	人CSF1	EEVSEYCSHM IGSGLHLSLQ RLIDSQMETS CQITFEFVDQ EQLKDPVCYL KKAFLLVQDI MEDTMRFRDN TPNAIAIVQL QELSLRLKSC FTKDYEEHDK ACVRTFYETP LQLLEKVKV FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFAECSSQG HERQSEGS
68	人IL-34	NEPLEMWPLT QNEECTVTGF LRDKLQYRSR LQYMKHYFPI NYKISVPYEG VFRIANVTRL QRAQVSEREL RYLWVLSLSATESVQDVLL EGHPSWKYLQ EVQTLNLLVQ QGLTDVEVSP KVESVLSLLN APGNLKLVR PKALLDNCFR VMELLYCSCC KQSSVLNWD CEVPSQSCS PEPSLQYAAT QLYPPPWPSP SSPPHSTGSV RVPVRAQGEGL LP
69	人受体A FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
70	人受体A FR2	WVRQAPGQGL EWMG
71	人受体A FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSED TAVYYC AR
72	人受体A FR4	WGQGLVTVS S
73	人受体B FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
74	人受体B FR2	WVRQAPGQGL EWMG
75	人受体B FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSED TAVYYC AR
76	人受体B FR4	WGQGLVTVSS
77	人受体C FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
78	人受体C FR2	WVRQAPGQGL EWMG
79	人受体C FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSED TAVYYC AR
80	人受体C FR4	WGQGLVTVS S
81	人受体D FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
82	人受体D FR2	WYQQKPGQAP RLLIY
83	人受体D FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
84	人受体D FR4	FGGGTKVEIK
85	人受体E FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
86	人受体E FR2	WYQQKPGQAP RLLIY
87	人受体E FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
88	人受体E FR4	FGGGTKVEIK
89	人受体F FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
90	人受体F FR2	WYQQKPGQAP RLLIY
91	人受体F FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
92	人受体F FR4	FGGGTKVEIK

[0301]

93	mCSF1R ECD-Fc	APVIEPSGPE LVVEPGETVT LRCVSNNGSVE WDGPISPYWT LDPESPGSTL TTRNATFKNT GTYRCTELED PMAGSTTIHL YVKDPAHSWN LLAQEVTVVE GQEAVLPLCLI TDPALKDSVS LMRGGGRQVL RKTVYFFSPW RGFIIRKAKV LDSNTYVCKT MVNGRESTST GIWLKVNVRVH PEPPQIKLEP SKLVIRIRGEA AQIVCSATNA EVGFNVILKR GDTKLEIPLN SDFQDNYYKK VRALSLNAVD FQDAGIYSCV ASNDVGTRTA TMNFQVVESA YLNLTSSEQSL LQEVSVGDSL ILTVHADAYP SIQHYNWYTL GPFEDDQRKL EFITQRAIYR YTFKLFLNRV KASEAGQYFL MAQNKAGWNN LTFELTLRYP PEVSVTWMPV NGSDVLFCDV SGYPQPSVTW MECRGHTDRC DEAAALQVWN DTHPEVLSQK PFDKVI IQSQ LPIGTLKHNH TYFCKTHNSV GNSSQYFRAV SLGQSKQEPK SSDKHTTCP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPVVL DSDGSSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNYHTQ KSLSLSPGK
94	人 IgG4 S241P	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMSRTPEVT CVVVDVSEQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	人 Igk	RTVAAPSDFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYLSLS TLTLTKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
[0302]	人 CD40 前 体(具有信号 序列) UniProtKB/S wiss-Prot: P25942.1, 04- MAR-2015	MVRLPLQCVL WGCLLTAVHP EPPTACREKQ YLINSQCCSL CQPGQKLVSD CTEFTETECL PCGESEFLDT WNRETHCHQH KYCDPNLGLR VQQKGTSETD TICTCEEGWH CTSEACESCV LHRSCSPGFG VKQIATGVSD TICEPCPVGF FSNVSSAFEK CHPWTSCETK DLVVQQAGTN KTDVVCVGPQD RLRALVVIPI IFGILFAILL VLVFIKKVAK KPTNKAPHPK QEPQEINFPD DLPGSNTAAP VQETLHGCP VTQEDGKESR ISVQERQ
97	人 CD40 (成 熟的, 无信 号序列)	EPPTACREKQ YLINSQCCSL CQPGQKLVSD CTEFTETECL PCGESEFLDT WNRETHCHQH KYCDPNLGLR VQQKGTSETD TICTCEEGWH CTSEACESCV LHRSCSPGFG VKQIATGVSD TICEPCPVGF FSNVSSAFEK CHPWTSCETK DLVVQQAGTN KTDVVCVGPQD RLRALVVIPI IFGILFAILL VLVFIKKVAK KPTNKAPHPK QEPQEINFPD DLPGSNTAAP VQETLHGCP VTQEDGKESR ISVQERQ
98	达西珠单抗 重链	EVQLVDSGGG LVQPGGSLRL SCAASGYSFT GYYIHWRQA PGKLEWVAR VIPNAGGTSY NQKFKGRFTL SVDNSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCAREG IYWWGQGTIV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLV SVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFI PSDIAVEWES NGQPENNYKT TTPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKLSLSL SPGK
99	达西珠单抗 轻链	DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRSSQSLV HSNNGTFLHW YQQKPGKAPK LLIYTVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YFCSQTHHP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWVKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSPV TKSFNREGC

[0303] 本申请还涉及以下项:

[0304] 1. 一种治疗受试者中癌症的方法, 其包括向所述受试者施用抗CSF1R抗体及至少一种免疫刺激剂, 所述至少一种免疫刺激剂选自属于以下类别中的一种或多种的作用剂:

[0305] a. 免疫刺激分子的激动剂, 所述免疫刺激分子包括共刺激分子, 如T细胞或NK细胞上所发现的免疫刺激分子;

[0306] b. 免疫抑制分子的拮抗剂, 所述免疫抑制分子包括共抑制分子, 如T细胞或NK细胞



上所发现的免疫刺激分子；

[0307] c. 以下的拮抗剂：LAG-3、半乳糖凝集素1、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD25、CD69、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、B7-H3、B7-H4、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM1、TIM3、TIM4、ILT4、IL-6、IL-10、TGF $\beta$ 、VEGF、KIR、LAG-3、腺苷A2A受体、PI3K $\delta$ 或IDO；

[0308] d. 以下的激动剂：B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD27、CD40、CD40L、DR3、CD28H、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、IFN $\alpha$ 、STING，或Toll样受体激动剂，如TLR2/4激动剂；

[0309] e. 结合至膜结合蛋白质B7家族成员的作用剂，所述B7家族成员如B7-1、B7-2、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA) 及B7-H6；

[0310] f. 结合至TNF受体家族成员的作用剂或结合至TNF受体家族成员的共刺激或共抑制分子，所述TNF受体家族成员如CD40、CD40L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、EDA1、EDA2、TACI、APRIL、BCMA、LT $\beta$ R、LIGHT、DeR3、HVEM、VEGL/TL1A、TRAMP/DR3、TNFR1、TNF $\beta$ 、TNFR2、TNF $\alpha$ 、1 $\beta$ 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY或NGF $\beta$ ；

[0311] g. 拮抗或抑制细胞因子的作用剂，所述细胞因子抑制T细胞活化，所述细胞因子如IL-6、IL-10、TGF $\beta$ 、VEGF；

[0312] h. 刺激T细胞活化的细胞因子的激动剂，所述细胞因子如IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及IFN $\alpha$ ；及

[0313] i. 趋化因子的拮抗剂，所述趋化因子如CXCR2、CXCR4、CCR2或CCR4。

[0314] 2. 如项1的方法，其中所述至少一种免疫刺激剂包含CD40激动剂，如抗CD40抗体，且任选包含至少一种其他的如项1 (a) - (h) 的免疫刺激剂。

[0315] 3. 如项2的方法，其中所述CD40激动剂包含抗CD40抗体，所述抗CD40抗体包含选自下列抗体的CDR：CP-870,893；达西珠单抗 (dacetuzumab)；SEA-CD40；ADC-1013；R07009789；及Chi Lob 7/4。

[0316] 4. 如项3的方法，其中所述抗CD40抗体包含选自下列抗体的重链及轻链可变区：CP-870,893；达西珠单抗；SEA-CD40；ADC-1013；R07009789；及Chi Lob 7/4。

[0317] 5. 如项4的方法，其中所述抗CD40抗体选为选自下列的抗体：CP-870,893；达西珠单抗；SEA-CD40；ADC-1013；R07009789；及Chi Lob 7/4。

[0318] 6. 如项2的方法，其中所述CD40激动剂包含重组CD40L。

[0319] 7. 如前述项中任一项的方法，其中所述抗CSF1R抗体与所述至少一种免疫刺激剂同时或顺序施用。

[0320] 8. 如前述项中任一项的方法，其中所述抗CSF1R抗体与所述至少一种免疫刺激剂同时施用。

[0321] 9. 如项7的方法，其中至少一种免疫刺激剂的一次或多次剂量在施用抗CSF1R抗体之前施用。

[0322] 10. 如项7的方法，其中所述抗CSF1R抗体的一次或多次剂量在施用免疫刺激剂之前施用。

[0323] 11. 如前述项中任一项的方法，其中所述癌症选自非小细胞肺癌、黑色素瘤、头颈

部鳞状细胞癌、卵巢癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma)、肺癌、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、结肠癌、乳腺癌、骨癌、皮肤癌、子宫癌、胃癌 (gastric cancer)、胃癌 (stomach cancer)、淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、前列腺癌、间皮瘤及肾癌。

[0324] 12. 如前述项中任一项的方法, 其中所述癌症在选自手术、化疗、放疗或其组合的疗法之后复发或进展。

[0325] 13. 如前述项中任一项的方法, 其中所述抗CSF1R抗体阻断CSF1和/或IL-34与CSF1R的结合。

[0326] 14. 如前述项中任一项的方法, 其中所述抗CSF1R抗体在体外抑制配体诱导的CSF1R磷酸化。

[0327] 15. 如前述项中任一项的方法, 其中所述抗体选自:

[0328] a) 包括含有序列SEQ ID NO:39的重链及含有序列SEQ ID NO:46的轻链的抗体;

[0329] b) 包含重链及轻链的抗体, 所述重链包含具有序列SEQ ID NO:15的重链(HC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:16的HC CDR2及具有序列SEQ ID NO:17的HC CDR3, 所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:18的轻链(LC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:19的LC CDR2及具有序列SEQ ID NO:20的LC CDR3; 及

[0330] c) 包括含有序列SEQ ID NO:53的重链及含有序列SEQ ID NO:60的轻链的抗体。

[0331] 16. 如项15的方法, 其中所述抗体为人源化抗体。

[0332] 17. 如项15或16的方法, 其中所述抗体选自Fab、Fv、scFv、Fab'及(Fab')<sub>2</sub>。

[0333] 18. 一种包含抗CSF1R抗体及至少一种免疫刺激剂的组合物, 所述至少一种免疫刺激剂选自属于以下类别中的一种或多种的作用剂:

[0334] a. 免疫刺激分子的激动剂, 所述免疫刺激分子包括共刺激分子, 如T细胞或NK细胞上所发现的免疫刺激分子;

[0335] b. 免疫抑制分子的拮抗剂, 所述免疫抑制分子包括共抑制分子, 如T细胞或NK细胞上所发现的免疫刺激分子;

[0336] c. 以下的拮抗剂: LAG-3、半乳糖凝集素1、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD25、CD69、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、B7-H3、B7-H4、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM1、TIM3、TIM4、ILT4、IL-6、IL-10、TGFβ、VEGF、KIR、LAG-3、腺苷A2A受体、PI3Kδ或IDO;

[0337] d. 以下的激动剂: B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD27、CD40、CD40L、DR3、CD28H、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、IFNα、STING, 或Toll样受体激动剂, 如TLR2/4激动剂;

[0338] e. 结合至膜结合蛋白质B7家族成员的作用剂, 所述B7家族成员如B7-1、B7-2、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA) 及B7-H6;

[0339] f. 结合至TNF受体家族成员的作用剂或结合至TNF受体家族成员的共刺激或共抑制分子, 所述TNF受体家族成员如CD40、CD40L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、EDA1、EDA2、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DeR3、HVEM、VEGL/TL1A、TRAMP/DR3、TNFR1、TNFβ、TNFR2、TNFα、1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY或NGFβ;

- [0340] g.拮抗或抑制细胞因子的作用剂,所述细胞因子抑制T细胞活化,所述细胞因子如IL-6、IL-10、TGFβ、VEGF;
- [0341] h.刺激T细胞活化的细胞因子的激动剂,所述细胞因子如IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21及IFNα;及
- [0342] i.趋化因子的拮抗剂,所述趋化因子如CXCR2、CXCR4、CCR2或CCR4。
- [0343] 19.如项18的组合物,其中所述至少一种免疫刺激剂包含CD40激动剂,如抗CD40抗体,且任选进一步包含至少一种其他的如项18(a)-(h)的免疫刺激剂。
- [0344] 20.如项19的组合物,其中所述CD40激动剂包含抗CD40抗体,所述抗CD40抗体包含选自下列抗体的CDR:CP-870,893;达西珠单抗(dacetuzumab);SEA-CD40;ADC-1013;R07009789;及Chi Lob 7/4。
- [0345] 21.如项20的组合物,其中所述CD40激动剂包含抗CD40抗体,所述抗CD40抗体包含选自下列抗体的重链及轻链可变区:CP-870,893;达西珠单抗;SEA-CD40;ADC-1013;R07009789;及Chi Lob 7/4。
- [0346] 22.如项21的组合物,其中所述抗CD40抗体为选自下列的抗体:CP-870,893;达西珠单抗;SEA-CD40;ADC-1013;R07009789;及Chi Lob7/4。
- [0347] 23.如项19的组合物,其中所述CD40激动剂包含重组CD40L。
- [0348] 24.如项18至23中任一项的组合物,其中所述抗CSF1R抗体选自:
- [0349] a)包括含有序列SEQ ID NO:39的重链及含有序列SEQ ID NO:46的轻链的抗体;
- [0350] b)包含重链及轻链的抗体,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:15的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:16的HC CDR2及具有序列SEQ ID NO:17的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:18的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:19的LC CDR2及具有序列SEQ ID NO:20的LC CDR3;及
- [0351] c)包括含有序列SEQ ID NO:53的重链及含有序列SEQ ID NO:60的轻链的抗体。
- [0352] 25.如项24的组合物,其中所述抗CSF1R抗体为人源化抗体。
- [0353] 26.如项24或25的组合物,其中所述抗CSF1R抗体选自Fab、Fv、scFv、Fab'及(Fab')<sub>2</sub>。
- [0354] 27.如项18至26中任一项的组合物,其中所述抗CSF1R抗体及所述至少一种免疫刺激剂各自分别存在于单独的隔室或容器中。
- [0355] 28.如项18至26中任一项的组合物,其中所述抗CSF1R抗体与所述至少一种免疫刺激剂混合或配制在一起。
- [0356] 29.如项18至28中任一项的组合物,其用于治疗癌症。
- [0357] 30.如项18至28中任一项的组合物的用途,其用于制备治疗癌症的药物。
- [0358] 31.如项29或30的组合物或用途,其中所述癌症选自非小细胞肺癌、黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌、卵巢癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、霍奇金氏淋巴瘤、肺癌、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、结肠癌、乳腺癌、骨癌、皮肤癌、子宫癌、胃癌(gastric cancer)、胃癌(stomach cancer)、淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、前列腺癌、间皮瘤及肾癌。

## 序列表

<110> 戊瑞治疗有限公司  
 <120> 癌症组合疗法  
 <130> 01134-0044-00PCT  
 <150> US 62/146,766  
 <151> 2015-04-13  
 <150> US 62/190,945  
 <151> 2015-07-10  
 <160> 99  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 953  
 <212> PRT  
 <213> 人(Homo sapiens)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(953)  
 <223> hCSF1R (全长, 无前导序列)  
 <400> 1

```

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly
1           5           10           15
Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
           20           25           30
Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
           35           40           45
Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg
           50           55           60
Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
65           70           75           80
Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val
           85           90           95
Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
           100          105          110
Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro
           115          120          125
Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
           130          135          140
Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
  
```

145	150	155	160
Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val			
	165	170	175
Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu			
	180	185	190
Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser			
	195	200	205
Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys			
	210	215	220
Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys			
225	230	235	240
Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn			
	245	250	255
Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met			
	260	265	270
Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln			
	275	280	285
Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val			
	290	295	300
Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu			
305	310	315	320
Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr			
	325	330	335
Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu			
	340	345	350
Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly			
	355	360	365
Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu			
	370	375	380
Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys			
385	390	395	400
Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser			
	405	410	415
Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp			
	420	425	430
Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr			
	435	440	445
Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr			
	450	455	460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile  
 465 470 475 480  
 Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu Phe Leu Phe  
 485 490 495  
 Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu Leu Leu Leu  
 500 505 510  
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro Lys Tyr Gln  
 515 520 525  
 Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe  
 530 535 540  
 Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro Arg  
 545 550 555 560  
 Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys  
 565 570 575  
 Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp Ala Val Leu  
 580 585 590  
 Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala Asp Glu Lys  
 595 600 605  
 Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu Gly Gln His  
 610 615 620  
 Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly Gly Pro Val  
 625 630 635 640  
 Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu  
 645 650 655  
 Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser Pro Gly Gln  
 660 665 670  
 Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu Glu Lys Lys  
 675 680 685  
 Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val Asp Thr Tyr  
 690 695 700  
 Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser Phe Ser Glu  
 705 710 715 720  
 Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu Arg Asp Leu  
 725 730 735  
 Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser  
 740 745 750  
 Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Thr  
 755 760 765  
 Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile

770	775	780
Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val		
785	790	795
Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr Thr Val Gln		800
	805	810
Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu		815
	820	825
Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys Phe Tyr Lys		830
	835	840
Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe Ala Pro Lys		845
	850	855
Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu Pro Thr His		860
865	870	875
Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu Gln Ala Gln		880
	885	890
Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser Arg		895
	900	905
Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Glu Ser Ser		910
	915	920
Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro Leu		925
	930	935
Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys		940
945	950	
<210> 2		
<211> 972		
<212> PRT		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (1) .. (972)		
<223> hCSF1R (全长, + 前导序列)		
<400> 2		
Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His		
1	5	10
Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val		
	20	25
Lys Pro Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val		
	35	40
Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly		45

50	55	60
Ser Ser Ser Ile Leu	Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly	
65	70	75
Thr Tyr Arg Cys Thr	Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala	80
	85	90
Ile His Leu Tyr Val	Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala	95
	100	105
Gln Glu Val Val Val	Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu	110
	115	120
Leu Thr Asp Pro Val	Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg	125
	130	135
Gly Arg Pro Leu Met	Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His	140
	145	150
Gly Phe Thr Ile His	Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln	155
	165	170
Cys Ser Ala Leu Met	Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg	160
	180	185
Leu Lys Val Gln Lys	Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val	175
	195	200
Pro Ala Glu Leu Val	Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys	205
	210	215
Ser Ala Ser Ser Val	Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn	220
	225	230
Asn Thr Lys Leu Ala	Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg	235
	245	250
Tyr Gln Lys Val Leu	Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His	240
	260	265
Ala Gly Asn Tyr Ser	Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser	255
	275	280
Thr Ser Met Phe Phe	Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser	285
	290	295
Ser Glu Gln Asn Leu	Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn	300
	305	310
Leu Lys Val Met Val	Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp	315
	325	330
Thr Tyr Leu Gly Pro	Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala	320
	340	345
Asn Ala Thr Thr Lys	Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu	335
	355	360
		365



Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg  
 370 375 380  
 Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr  
 385 390 395 400  
 Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr  
 405 410 415  
 Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu  
 420 425 430  
 Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln  
 435 440 445  
 Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His  
 450 455 460  
 Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn  
 465 470 475 480  
 Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp  
 485 490 495  
 Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu  
 500 505 510  
 Phe Leu Phe Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu  
 515 520 525  
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro  
 530 535 540  
 Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser  
 545 550 555 560  
 Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu  
 565 570 575  
 Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala  
 580 585 590  
 Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp  
 595 600 605  
 Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala  
 610 615 620  
 Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu  
 625 630 635 640  
 Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly  
 645 650 655  
 Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu  
 660 665 670  
 Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser

675	680	685
Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu		
690	695	700
Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val		
705	710	715
Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser		
725	730	735
Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu		
740	745	750
Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe		
755	760	765
Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val		
770	775	780
Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala		
785	790	795
Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg		
805	810	815
Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr		
820	825	830
Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile		
835	840	845
Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys		
850	855	860
Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe		
865	870	875
Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu		
885	890	895
Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu		
900	905	910
Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser		
915	920	925
Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu		
930	935	940
Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala		
945	950	955
Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys		
965	970	

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：轻链前导序列

<400> 3

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
 1                   5                   10                   15  
 Gly Ser Thr Gly  
                   20

<210> 4

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：重链前导序列

<400> 4

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

<210> 5

<211> 487

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：hCSF1R ECD.506

<400> 5

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

100	105	110
Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro		
115	120	125
Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr		
130	135	140
Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala		
145	150	155
160	165	170
Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val		
175	180	185
Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu		
190	195	200
Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser		
205	210	215
Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys		
220	225	230
Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys		
235	240	245
Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn		
250	255	260
Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met		
265	270	275
Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln		
280	285	290
Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val		
295	300	305
Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu		
310	315	320
Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr		
325	330	335
Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu		
340	345	350
Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly		
355	360	365
Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu		
370	375	380
Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys		
385	390	395
400	405	410
Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser		
415		

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp  
 420 425 430  
 Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr  
 435 440 445  
 Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr  
 450 455 460  
 Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile  
 465 470 475 480  
 Pro Ile Ser Ala Gly Ala His  
 485

<210> 6

<211> 719

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: hCSF1R ECD.506-Fc

<400> 6

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp  
 20 25 30  
 Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser  
 35 40 45  
 Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg  
 50 55 60  
 Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu  
 65 70 75 80  
 Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val  
 85 90 95  
 Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp  
 100 105 110  
 Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro  
 115 120 125  
 Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr  
 130 135 140  
 Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val  
 165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu  
 180 185 190  
 Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser  
 195 200 205  
 Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys  
 210 215 220  
 Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys  
 225 230 235 240  
 Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn  
 245 250 255  
 Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met  
 260 265 270  
 Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln  
 275 280 285  
 Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val  
 290 295 300  
 Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr  
 325 330 335  
 Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu  
 340 345 350  
 Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly  
 355 360 365  
 Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu  
 370 375 380  
 Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys  
 385 390 395 400  
 Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser  
 405 410 415  
 Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp  
 420 425 430  
 Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr  
 435 440 445  
 Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr  
 450 455 460  
 Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile  
 465 470 475 480  
 Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His

	485		490		495
Thr Cys Pro	Pro Cys Pro Ala Pro	Glu Leu Leu Gly Gly	Pro Ser Val		
	500		505		510
Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys	Asp Thr Leu Met Ile	Ser Arg Thr		
	515		520		525
Pro Glu Val	Thr Cys Val Val Val	Asp Val Ser His Glu	Asp Pro Glu		
	530		535		540
Val Lys Phe	Asn Trp Tyr Val Asp	Gly Val Glu Val His	Asn Ala Lys		
545		550		555	560
Thr Lys Pro	Arg Glu Glu Gln Tyr	Asn Ser Thr Tyr Arg	Val Val Ser		
	565		570		575
Val Leu Thr	Val Leu His Gln Asp	Trp Leu Asn Gly Lys	Glu Tyr Lys		
	580		585		590
Cys Lys Val	Ser Asn Lys Ala Leu	Pro Ala Pro Ile Glu	Lys Thr Ile		
	595		600		605
Ser Lys Ala	Lys Gly Gln Pro Arg	Glu Pro Gln Val Tyr	Thr Leu Pro		
	610		615		620
Pro Ser Arg	Asp Glu Leu Thr Lys	Asn Gln Val Ser Leu	Thr Cys Leu		
625		630		635	640
Val Lys Gly	Phe Tyr Pro Ser Asp	Ile Ala Val Glu Trp	Glu Ser Asn		
	645		650		655
Gly Gln Pro	Glu Asn Asn Tyr Lys	Thr Thr Pro Pro Val	Leu Asp Ser		
	660		665		670
Asp Gly Ser	Phe Phe Leu Tyr Ser	Lys Leu Thr Val Asp	Lys Ser Arg		
	675		680		685
Trp Gln Gln	Gly Asn Val Phe Ser	Cys Ser Val Met His	Glu Ala Leu		
	690		695		700
His Asn His	Tyr Thr Gln Lys Ser	Leu Ser Leu Ser Pro	Gly Lys		
705		710		715	
<210>	7				
<211>	506				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	合成的: cynoCSF1R ECD (with 前导序列)				
<400>	7				
Met Gly Pro	Gly Val Leu Leu Leu Leu	Val Val Thr Ala Trp His			
1		5		10	15
Gly Gln Gly	Ile Pro Val Ile Glu Pro	Ser Gly Pro Glu Leu Val	Val		

	20		25		30														
Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Val	Gly	Asn	Gly	Ser	Val				
	35						40				45								
Glu	Trp	Asp	Gly	Pro	Ile	Ser	Pro	His	Trp	Thr	Leu	Tyr	Ser	Asp	Gly				
	50					55					60								
Pro	Ser	Ser	Val	Leu	Thr	Thr	Thr	Asn	Ala	Thr	Phe	Gln	Asn	Thr	Arg				
65					70					75					80				
Thr	Tyr	Arg	Cys	Thr	Glu	Pro	Gly	Asp	Pro	Leu	Gly	Gly	Ser	Ala	Ala				
				85				90						95					
Ile	His	Leu	Tyr	Val	Lys	Asp	Pro	Ala	Arg	Pro	Trp	Asn	Val	Leu	Ala				
				100				105						110					
Lys	Glu	Val	Val	Val	Phe	Glu	Asp	Gln	Asp	Ala	Leu	Leu	Pro	Cys	Leu				
	115							120						125					
Leu	Thr	Asp	Pro	Val	Leu	Glu	Ala	Gly	Val	Ser	Leu	Val	Arg	Leu	Arg				
	130							135						140					
Gly	Arg	Pro	Leu	Leu	Arg	His	Thr	Asn	Tyr	Ser	Phe	Ser	Pro	Trp	His				
145					150					155					160				
Gly	Phe	Thr	Ile	His	Arg	Ala	Lys	Phe	Ile	Gln	Gly	Gln	Asp	Tyr	Gln				
				165					170						175				
Cys	Ser	Ala	Leu	Met	Gly	Ser	Arg	Lys	Val	Met	Ser	Ile	Ser	Ile	Arg				
				180					185						190				
Leu	Lys	Val	Gln	Lys	Val	Ile	Pro	Gly	Pro	Pro	Ala	Leu	Thr	Leu	Val				
	195								200						205				
Pro	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Ile	Arg	Gly	Glu	Ala	Ala	Gln	Ile	Val	Cys				
	210														220				
Ser	Ala	Ser	Asn	Ile	Asp	Val	Asp	Phe	Asp	Val	Phe	Leu	Gln	His	Asn				
225					230						235				240				
Thr	Thr	Lys	Leu	Ala	Ile	Pro	Gln	Arg	Ser	Asp	Phe	His	Asp	Asn	Arg				
				245							250				255				
Tyr	Gln	Lys	Val	Leu	Thr	Leu	Ser	Leu	Gly	Gln	Val	Asp	Phe	Gln	His				
				260											270				
Ala	Gly	Asn	Tyr	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Asn	Val	Gln	Gly	Lys	His	Ser				
				275											285				
Thr	Ser	Met	Phe	Phe	Arg	Val	Val	Glu	Ser	Ala	Tyr	Leu	Asp	Leu	Ser				
						295									300				
Ser	Glu	Gln	Asn	Leu	Ile	Gln	Glu	Val	Thr	Val	Gly	Glu	Gly	Leu	Asn				
305					310										320				
Leu	Lys	Val	Met	Val	Glu	Ala	Tyr	Pro	Gly	Leu	Gln	Gly	Phe	Asn	Trp				
				325											335				



Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala  
 340 345 350  
 Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu  
 355 360 365  
 Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg  
 370 375 380  
 Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr  
 385 390 395 400  
 Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr  
 405 410 415  
 Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu  
 420 425 430  
 Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln  
 435 440 445  
 Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln  
 450 455 460  
 Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn  
 465 470 475 480  
 Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp  
 485 490 495  
 Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg  
 500 505

<210> 8

<211> 740

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: cynoCSF1R ECD-Fc (with 前导序列)

<400> 8

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

Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala			
	85	90	95
Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala			
	100	105	110
Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu			
	115	120	125
Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg			
	130	135	140
Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His			
	145	150	155
Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln			
	165	170	175
Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg			
	180	185	190
Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val			
	195	200	205
Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys			
	210	215	220
Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn			
	225	230	235
Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg			
	245	250	255
Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His			
	260	265	270
Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser			
	275	280	285
Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser			
	290	295	300
Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn			
	305	310	315
Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp			
	325	330	335
Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala			
	340	345	350
Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu			
	355	360	365
Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg			
	370	375	380
Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr			

385		390		395		400									
Pro	Pro	Glu	Val	Ser	Val	Ile	Trp	Thr	Ser	Ile	Asn	Gly	Ser	Gly	Thr
		405		410		415									
Leu	Leu	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Pro	Gln	Pro	Asn	Val	Thr	Trp	Leu
		420		425		430									
Gln	Cys	Ala	Gly	His	Thr	Asp	Arg	Cys	Asp	Glu	Ala	Gln	Val	Leu	Gln
		435		440		445									
Val	Trp	Val	Asp	Pro	His	Pro	Glu	Val	Leu	Ser	Gln	Glu	Pro	Phe	Gln
		450		455		460									
Lys	Val	Thr	Val	Gln	Ser	Leu	Leu	Thr	Ala	Glu	Thr	Leu	Glu	His	Asn
465				470		475									480
Gln	Thr	Tyr	Glu	Cys	Arg	Ala	His	Asn	Ser	Val	Gly	Ser	Gly	Ser	Trp
				485		490									495
Ala	Phe	Ile	Pro	Ile	Ser	Ala	Gly	Ala	Arg	Gly	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser
				500		505									510
Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
				515		520									525
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
				530		535									540
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
545						550									560
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
						565									575
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
						580									590
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
						595									605
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
						610									620
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
625						630									640
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
						645									655
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
						660									670
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
						675									685
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
						690									700

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 705                                    710                                    715                                    720  
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
     725                                    730                                    735  
 Ser Pro Gly Lys  
     740

<210> 9

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: Fab 0301 重链可变区

<400> 9

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

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: Fab 0301 轻链可变区

<400> 10

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1                                    5                                    10                                    15  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

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

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 121

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的: Fab 0302 重链可变区

&lt;400&gt; 11

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

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 合成的: Fab 0302 轻链可变区

<400> 12

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

<210> 13

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: Fab 0311 重链可变区

<400> 13

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

<210> 14  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成的: Fab 0311 轻链可变区  
 <400> 14  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
                   20                   25                   30  
 Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
                   35                   40                   45  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
                   50                   55                   60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile His  
 65                   70                   75                   80  
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn  
                   85                   90                   95  
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
                   100                   105                   110

<210> 15  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成的: 0301 重链CDR1  
 <400> 15  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Ile  
 1                   5                   10

<210> 16  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成的: 0301 重链CDR2  
 <400> 16  
 Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe Lys  
 1                   5                   10                   15

Gly

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：0301 重链CDR3

<400> 17

Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr

1                                5                                10

<210> 18

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：0301 轻链CDR1

<400> 18

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr Met Asn

1                                5                                10                                15

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：0301 轻链CDR2

<400> 19

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1                                5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：0301 轻链CDR3

<400> 20

His Leu Ser Asn Glu Asp Leu Ser Thr

1                                5

<210> 21

<211> 10



<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 0302 重链CDR1

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe Asn Ile His

1                    5                    10

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 0302 重链CDR2

<400> 22

Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 0302 重链CDR3

<400> 23

Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 0302 轻链CDR1

<400> 24

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Leu Ser Phe Met Asn

1                    5                    10                    15

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：0302 轻链CDR2

<400> 25

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1                    5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：0302 轻链CDR3

<400> 26

Gln Gln Ser Lys Glu Leu Pro Trp Thr

1                    5

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：0311 重链CDR1

<400> 27

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Asn Met His

1                    5                    10

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：0311 重链CDR2

<400> 28

Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 29

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：0311 重链CDR3

<400> 29

Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser

1                    5                    10

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 0311 轻链CDR1

<400> 30

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser His Met Asn

1                    5                    10                    15

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 0311 轻链CDR2

<400> 31

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1                    5

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 0311 轻链CDR3

<400> 32

Gln Gln Gly Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1                    5

<210> 33

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: cAb 0301重链

<400> 33

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

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Tyr Met Ile Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Glu Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

	325		330		335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr					
	340		345		350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr					
	355		360		365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu					
	370		375		380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu					
385		390		395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys					
	405		410		415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu					
	420		425		430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly					
	435		440		445
Lys					
<210> 34					
<211> 218					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成的: cAb 0301轻链					
<400> 34					
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly					
1	5		10		15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp					
	20		25		30
Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro					
	35		40		45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala					
	50		55		60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His					
65		70		75	80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn					
	85		90		95
Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg					
	100		105		110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln					
	115		120		125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215  
 <210> 35  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成的: cAb 0302重链  
 <400> 35  
 Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe  
 20 25 30  
 Asn Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 120 125  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala  
 130 135 140  
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 185 190  
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
 195 200 205  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser  
 225 230 235 240  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 245 250 255  
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro  
 260 265 270  
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 275 280 285  
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 290 295 300  
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 305 310 315 320  
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr  
 325 330 335  
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 340 345 350  
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 355 360 365  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 370 375 380  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 385 390 395 400  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405 410 415  
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 420 425 430  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 36  
 <211> 218  
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: cAb 0302轻链

<400> 36

```

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

```

<210> 37

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: cAb 0311重链

<400> 37



Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Met Lys Pro Gly Ala  
1                   5                   10                   15  
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
                  20                   25                   30  
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Met  
          35                   40                   45  
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe  
          50                   55                   60  
Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65                   70                   75                   80  
Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
                  85                   90                   95  
Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp  
          100                   105                   110  
Gly Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
          115                   120                   125  
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
          130                   135                   140  
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145                   150                   155                   160  
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
                  165                   170                   175  
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
          180                   185                   190  
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
          195                   200                   205  
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
          210                   215                   220  
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225                   230                   235                   240  
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
                  245                   250                   255  
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
          260                   265                   270  
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
          275                   280                   285  
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
          290                   295                   300  
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys			
	325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
	340	345	350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
	355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
	370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys			
	405	410	415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
	420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly			
	435	440	445
Lys			
<210> 38			
<211> 218			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的: cAb 0311轻链			
<400> 38			
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly			
1	5	10	15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp			
	20	25	30
Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
	35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala			
	50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile His			
65	70	75	80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn			
	85	90	95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg			
	100	105	110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 39

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: h0301-H0 重链可变区

<400> 39

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

<210> 40

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: h0301-H1 重链可变区

<400> 40

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

<210> 41

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: h0301-H2 重链可变区

<400> 41

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

	85	90	95
Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp			
	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210> 42			
<211> 121			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的: H0302-H1 重链可变区			
<400> 42			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe			
	20	25	30
Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
	35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe			
	50	55	60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210> 43			
<211> 121			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的: H0302-H2 重链可变区			
<400> 43			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe			
	20	25	30

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

<210> 44

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0311-H1 重链可变区

<400> 44

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

<210> 45

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0311-H2 重链可变区

<400> 45

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

<210> 46

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: h0301-L0 轻链可变区

<400> 46

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

	100	105	110
<210> 47			
<211> 111			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的: h0301-L1 轻链可变区			
<400> 47			
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp			
	20	25	30
Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro			
	35	40	45
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala			
	50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
65	70	75	80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn			
	85	90	95
Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	110

<210> 48			
<211> 111			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的: H0302-L0 轻链可变区			
<400> 48			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr			
	20	25	30
Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro			
	35	40	45
Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala			
	50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
65	70	75	80



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

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                                   100                                  105                                  110

<210> 49

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0302-L1 轻链可变区

<400> 49

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

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

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

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

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

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

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                                   100                                  105                                  110

<210> 50

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: H0302-L2 轻链可变区

<400> 50

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys		
	85	90
Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
	100	105
		110

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的: H0311-L0 轻链可变区

&lt;400&gt; 51

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

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的: H0311-L1 轻链可变区

&lt;400&gt; 52

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp		
	20	25
		30

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

<210> 53

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: h0301-H0重链

<400> 53

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190  
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
195 200 205  
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
210 215 220  
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240  
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255  
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
260 265 270  
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285  
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300  
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320  
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335  
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350  
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365  
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380  
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400  
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415  
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430  
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

Lys

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 449

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的: h0301-H1重链

&lt;400&gt; 54

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser																			
1				5					10										15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn				20				25											30
Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met				35				40											45
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe				50				55											60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr				65				70											80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				85				90											95
Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp				100				105											110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro				115				120											125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr				130				135											140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr				145				150											160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro				165				170											175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr				180				185											190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp				195				200											205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr				210				215											220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro				225				230											240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser				245				250											255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp				260				265											270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn				275				280											285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445

Lys  
 <210> 55  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成的: h0301-H2重链  
 <400> 55

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

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

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

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

	85	90	95
Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp			
	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
	115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
	130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
	165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
	180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp			
	195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr			
	210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys			
	325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
	340	345	350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
	355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
	370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445  
 Lys  
 <210> 56  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成的: H0302-H1重链  
 <400> 56  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe  
 20 25 30  
 Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 120 125  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala  
 130 135 140  
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160  
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 185 190  
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His



195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly		
210	215	220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro		
260	265	270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
385	390	395
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser		
405	410	415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
435	440	445
<210> 57		
<211> 448		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的: H0302-H2重链		
<400> 57		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe			
	20	25	30
Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe			
	50	55	60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
	115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala			
	130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
145	150	155	160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
	165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
	180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His			
	195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly			
	210	215	220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
	245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro			
	260	265	270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
	275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
	290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr  
 325 330 335  
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 340 345 350  
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 355 360 365  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 370 375 380  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 385 390 395 400  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405 410 415  
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 420 425 430  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 58  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成的: H0311-H1重链  
 <400> 58  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435	440	445
Lys		
<210> 59		
<211> 449		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的: H0311-H2重链		
<400> 59		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
1                   5                   10                   15		
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr		
20                   25                   30		
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35                   40                   45		
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe		
50                   55                   60		
Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65                   70                   75                   80		
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85                   90                   95		
Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp		
100                   105                   110		
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115                   120                   125		
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130                   135                   140		
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145                   150                   155                   160		
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165                   170                   175		
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180                   185                   190		
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195                   200                   205		
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210                   215                   220		
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225                   230                   235                   240		

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445

Lys

<210> 60

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: h0301-L0轻链

<400> 60

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

35	40	45	
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala			
50	55	60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
65	70	75	80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn			
85	90	95	
Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			
100	105	110	
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			
115	120	125	
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			
130	135	140	
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
145	150	155	160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
165	170	175	
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
180	185	190	
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
195	200	205	
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		
<210> 61			
<211> 218			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的: h0301-L1轻链			
<400> 61			
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp			
20	25	30	
Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro			
35	40	45	
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala			
50	55	60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			

65	70	75	80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn			
	85	90	95
Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			
	100	105	110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			
	115	120	125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			
	130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
145	150	155	160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
	165	170	175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
	180	185	190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
	195	200	205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	210	215	
<210> 62			
<211> 218			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的: H0302-L0轻链			
<400> 62			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr			
	20	25	30
Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro			
	35	40	45
Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala			
	50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
65	70	75	80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys			
	85	90	95
Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			



	100		105		110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln					
	115		120		125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr					
	130		135		140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser					
145		150		155	160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr					
	165		170		175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys					
	180		185		190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro					
	195		200		205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
	210		215		
<210> 63					
<211> 218					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成的: H0302-L1轻链					
<400> 63					
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
1	5		10		15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr					
	20		25		30
Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro					
	35		40		45
Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala					
	50		55		60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser					
65		70		75	80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys					
	85		90		95
Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg					
	100		105		110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln					
	115		120		125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr					

130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
145	150	155
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
	165	170
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
	180	185
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
	195	200
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		205
	210	215
<210> 64		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的: H0302-L2轻链		
<400> 64		
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr		
	20	25
Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
	35	40
Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		
	50	55
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys		
	85	90
Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
	100	105
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
	115	120
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
	130	135
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
145	150	155
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		

	165		170		175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys					
	180		185		190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro					
	195		200		205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
	210		215		
<210> 65					
<211> 218					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成的: H0311-L0轻链					
<400> 65					
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
1	5		10		15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp					
	20		25		30
Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro					
	35		40		45
Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala					
	50		55		60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser					
65	70		75		80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn					
	85		90		95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg					
	100		105		110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln					
	115		120		125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr					
	130		135		140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser					
145	150		155		160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr					
	165		170		175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys					
	180		185		190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro					

195	200	205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 66		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成的: H0311-L1轻链		
<400> 66		
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp		
	20	25
Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
	35	40
Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		
	50	55
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn		
	85	90
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
	100	105
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
	115	120
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
	130	135
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
145	150	155
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
	165	170
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
	180	185
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
	195	200
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 67		

<211> 158  
 <212> PRT  
 <213> 人(Homo sapiens)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1) .. (158)  
 <223> 人CSF1  
 <400> 67  
 Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln  
                   20                    25                    30  
 Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys  
                   35                    40                    45  
 Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr  
                   50                    55                    60  
 Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu  
                   85                    90                    95  
 Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln  
                   100                    105                    110  
 Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu  
                   115                    120                    125  
 Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala  
                   130                    135                    140  
 Glu Cys Ser Ser Gln Gly His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser  
 145                    150                    155

<210> 68  
 <211> 222  
 <212> PRT  
 <213> 人(Homo sapiens)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1) .. (222)  
 <223> 人IL-34  
 <400> 68  
 Asn Glu Pro Leu Glu Met Trp Pro Leu Thr Gln Asn Glu Glu Cys Thr  
 1                    5                    10                    15

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

<210> 69

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体A FR1

<400> 69

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser  
 20 25

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体A FR2

<400> 70

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1                    5                    10

<210> 71

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体A FR3

<400> 71

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1                    5                    10                    15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

                  20                    25                    30

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体A FR4

<400> 72

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1                    5                    10

<210> 73

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体B FR1

<400> 73

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

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

                  20                    25

<210> 74

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体B FR2

<400> 74

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1                    5                    10

<210> 75

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体B FR3

<400> 75

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1                    5                    10                    15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

                  20                    25                    30

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体B FR4

<400> 76

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1                    5                    10

<210> 77

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体C FR1

<400> 77

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

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

                  20                    25



<210> 78

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体C FR2

<400> 78

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1                    5                    10

<210> 79

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体C FR3

<400> 79

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1                    5                    10                    15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

                  20                    25                    30

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体C FR4

<400> 80

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1                    5                    10

<210> 81

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：人受体D FR1

<400> 81

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的：人受体D FR2

&lt;400&gt; 82

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的：人受体D FR3

&lt;400&gt; 83

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的：人受体D FR4

&lt;400&gt; 84

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的：人受体E FR1

&lt;400&gt; 85

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 人受体E FR2

<400> 86

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1

5

10

15

<210> 87

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 人受体E FR3

<400> 87

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1

5

10

15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 人受体E FR4

<400> 88

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1

5

10

<210> 89

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 人受体F FR1

<400> 89

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys			
	20		
<210> 90			
<211> 15			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的：人受体F FR2			
<400> 90			
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr			
1	5	10	15
<210> 91			
<211> 32			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的：人受体F FR3			
<400> 91			
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr			
1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys			
	20	25	30
<210> 92			
<211> 10			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的：人受体F FR4			
<400> 92			
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
1	5	10	
<210> 93			
<211> 719			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成的：mCSF1R ECD-Fc			
<400> 93			

Ala Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val Glu Pro Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Ser Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp  
                   20                    25                    30  
 Gly Pro Ile Ser Pro Tyr Trp Thr Leu Asp Pro Glu Ser Pro Gly Ser  
                   35                    40                    45  
 Thr Leu Thr Thr Arg Asn Ala Thr Phe Lys Asn Thr Gly Thr Tyr Arg  
                   50                    55                    60  
 Cys Thr Glu Leu Glu Asp Pro Met Ala Gly Ser Thr Thr Ile His Leu  
 65                    70                    75                    80  
 Tyr Val Lys Asp Pro Ala His Ser Trp Asn Leu Leu Ala Gln Glu Val  
                   85                    90                    95  
 Thr Val Val Glu Gly Gln Glu Ala Val Leu Pro Cys Leu Ile Thr Asp  
                   100                    105                    110  
 Pro Ala Leu Lys Asp Ser Val Ser Leu Met Arg Glu Gly Gly Arg Gln  
                   115                    120                    125  
 Val Leu Arg Lys Thr Val Tyr Phe Phe Ser Pro Trp Arg Gly Phe Ile  
                   130                    135                    140  
 Ile Arg Lys Ala Lys Val Leu Asp Ser Asn Thr Tyr Val Cys Lys Thr  
 145                    150                    155                    160  
 Met Val Asn Gly Arg Glu Ser Thr Ser Thr Gly Ile Trp Leu Lys Val  
                   165                    170                    175  
 Asn Arg Val His Pro Glu Pro Pro Gln Ile Lys Leu Glu Pro Ser Lys  
                   180                    185                    190  
 Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Thr  
                   195                    200                    205  
 Asn Ala Glu Val Gly Phe Asn Val Ile Leu Lys Arg Gly Asp Thr Lys  
                   210                    215                    220  
 Leu Glu Ile Pro Leu Asn Ser Asp Phe Gln Asp Asn Tyr Tyr Lys Lys  
 225                    230                    235                    240  
 Val Arg Ala Leu Ser Leu Asn Ala Val Asp Phe Gln Asp Ala Gly Ile  
                   245                    250                    255  
 Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Asp Val Gly Thr Arg Thr Ala Thr Met  
                   260                    265                    270  
 Asn Phe Gln Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Thr Ser Glu Gln  
                   275                    280                    285  
 Ser Leu Leu Gln Glu Val Ser Val Gly Asp Ser Leu Ile Leu Thr Val  
                   290                    295                    300  
 His Ala Asp Ala Tyr Pro Ser Ile Gln His Tyr Asn Trp Thr Tyr Leu

305		310		315		320									
Gly	Pro	Phe	Phe	Glu	Asp	Gln	Arg	Lys	Leu	Glu	Phe	Ile	Thr	Gln	Arg
		325		330		335									
Ala	Ile	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Phe	Lys	Leu	Phe	Leu	Asn	Arg	Val	Lys	Ala
		340		345		350									
Ser	Glu	Ala	Gly	Gln	Tyr	Phe	Leu	Met	Ala	Gln	Asn	Lys	Ala	Gly	Trp
		355		360		365									
Asn	Asn	Leu	Thr	Phe	Glu	Leu	Thr	Leu	Arg	Tyr	Pro	Pro	Glu	Val	Ser
		370		375		380									
Val	Thr	Trp	Met	Pro	Val	Asn	Gly	Ser	Asp	Val	Leu	Phe	Cys	Asp	Val
385		390		395		400									
Ser	Gly	Tyr	Pro	Gln	Pro	Ser	Val	Thr	Trp	Met	Glu	Cys	Arg	Gly	His
		405		410		415									
Thr	Asp	Arg	Cys	Asp	Glu	Ala	Gln	Ala	Leu	Gln	Val	Trp	Asn	Asp	Thr
		420		425		430									
His	Pro	Glu	Val	Leu	Ser	Gln	Lys	Pro	Phe	Asp	Lys	Val	Ile	Ile	Gln
		435		440		445									
Ser	Gln	Leu	Pro	Ile	Gly	Thr	Leu	Lys	His	Asn	Met	Thr	Tyr	Phe	Cys
		450		455		460									
Lys	Thr	His	Asn	Ser	Val	Gly	Asn	Ser	Ser	Gln	Tyr	Phe	Arg	Ala	Val
465		470		475		480									
Ser	Leu	Gly	Gln	Ser	Lys	Gln	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His
		485		490		495									
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
		500		505		510									
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
		515		520		525									
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
		530		535		540									
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
545		550		555		560									
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
		565		570		575									
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
		580		585		590									
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
		595		600		605									
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
		610		615		620									

Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
625					630					635					640
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
			645						650						655
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
			660					665						670	
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
		675						680					685		
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
	690						695				700				
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
705					710									715	
<210>	94														
<211>	327														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成的: 人IgG4 S241P														
<400>	94														
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1			5					10						15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
			35				40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70					75				80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85					90					95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
				100					105					110	
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			115						120				125		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
						135						140			
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145					150					155					160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
 165 170 175  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205  
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285  
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 325

- <210> 95
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> 人(Homo sapiens)
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (1) .. (107)
- <223> 人Ig?
- <400> 95

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



Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 65                           70                           75                           80  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
                           85                           90                           95  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   100                           105  
 <210> 96  
 <211> 277  
 <212> PRT  
 <213> 人 (Homo sapiens)  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1) .. (277)  
 <223> 人CD40前体 (具有信号序列)  
 <400> 96  
 Met Val Arg Leu Pro Leu Gln Cys Val Leu Trp Gly Cys Leu Leu Thr  
 1                           5                           10                           15  
 Ala Val His Pro Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu  
                   20                           25                           30  
 Ile Asn Ser Gln Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val  
                   35                           40                           45  
 Ser Asp Cys Thr Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu  
                   50                           55                           60  
 Ser Glu Phe Leu Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His  
 65                           70                           75                           80  
 Lys Tyr Cys Asp Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr  
                           85                           90                           95  
 Ser Glu Thr Asp Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr  
                   100                           105                           110  
 Ser Glu Ala Cys Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly  
                   115                           120                           125  
 Phe Gly Val Lys Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu  
                   130                           135                           140  
 Pro Cys Pro Val Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys  
 145                           150                           155                           160  
 Cys His Pro Trp Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln  
                   165                           170                           175  
 Ala Gly Thr Asn Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu  
                   180                           185                           190

Arg Ala Leu Val Val Ile Pro Ile Ile Phe Gly Ile Leu Phe Ala Ile  
 195 200 205  
 Leu Leu Val Leu Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Thr Asn  
 210 215 220  
 Lys Ala Pro His Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Pro Asp  
 225 230 235 240  
 Asp Leu Pro Gly Ser Asn Thr Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu His  
 245 250 255  
 Gly Cys Gln Pro Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile Ser  
 260 265 270  
 Val Gln Glu Arg Gln  
 275

<210> 97

<211> 257

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(257)

<223> 人CD40 (成熟的,无前导序列)

<400> 97

Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu Ile Asn Ser Gln  
 1 5 10 15  
 Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val Ser Asp Cys Thr  
 20 25 30  
 Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu Ser Glu Phe Leu  
 35 40 45  
 Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His Lys Tyr Cys Asp  
 50 55 60  
 Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr Ser Glu Thr Asp  
 65 70 75 80  
 Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr Ser Glu Ala Cys  
 85 90 95  
 Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly Phe Gly Val Lys  
 100 105 110  
 Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu Pro Cys Pro Val  
 115 120 125  
 Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys Cys His Pro Trp  
 130 135 140

Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln Ala Gly Thr Asn  
 145 150 155 160  
 Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu Arg Ala Leu Val  
 165 170 175  
 Val Ile Pro Ile Ile Phe Gly Ile Leu Phe Ala Ile Leu Leu Val Leu  
 180 185 190  
 Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Thr Asn Lys Ala Pro His  
 195 200 205  
 Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Pro Asp Asp Leu Pro Gly  
 210 215 220  
 Ser Asn Thr Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu His Gly Cys Gln Pro  
 225 230 235 240  
 Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile Ser Val Gln Glu Arg  
 245 250 255

Gln

<210> 98

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：达西珠单抗重链

<400> 98

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

130	135	140
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu		
145	150	155
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu		
	165	170
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr		
	180	185
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val		
	195	200
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
225	230	235
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
	245	250
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe		
	260	265
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
275	280	285
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
290	295	300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
305	310	315
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
	325	330
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
	340	345
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		
	355	360
		365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
370	375	380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
385	390	395
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
	405	410
		415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
	420	425
		430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	

<210> 99  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成的：达西珠单抗轻链  
 <400> 99  
 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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
                   20                   25                   30  
 Asn Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala  
                   35                   40                   45  
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
                   50                   55                   60  
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 65                   70                   75                   80  
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Ser Gln Thr  
                   85                   90                   95  
 Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                   100                   105                   110  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
                   115                   120                   125  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
                   130                   135                   140  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 145                   150                   155                   160  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
                   165                   170                   175  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
                   180                   185                   190  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
                   195                   200                   205  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210                   215





Ab ID	L/H	M	CDRH3													Seq											
CAB0301	人受体 A	M	S	L	L	E	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	69-72
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	73-76
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	77-80
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	81
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	82
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	83
CAB0302	人受体 B	M	S	L	L	E	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	84
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	85
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	86
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	87
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	88
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	89
CAB0311	人受体 C	M	S	L	L	E	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	90
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	91
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	92
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	93
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	94
			S	L	L	R	S	E	D	S	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	R	N	O	T	Y	Y	S	95

图1C  
128



地址 ID	L/E	地址	数据	地址 ID	L/E	地址	数据	地址 ID	L/E	地址	数据
CAD0101	非本	人受体 D	...	CAD0101	非本	人受体 D	...	CAD0101	非本	人受体 D	...
Ab1	h0301-LOH9	...	...	Ab1	h0301-LOH9	...	...	Ab1	h0301-LOH9	...	...
Ab2	h0301-LOH1	...	...	Ab2	h0301-LOH1	...	...	Ab2	h0301-LOH1	...	...
Ab3	h0301-LOH2	...	...	Ab3	h0301-LOH2	...	...	Ab3	h0301-LOH2	...	...
Ab4	h0301-L1H0	...	...	Ab4	h0301-L1H0	...	...	Ab4	h0301-L1H0	...	...
Ab5	h0301-L1H1	...	...	Ab5	h0301-L1H1	...	...	Ab5	h0301-L1H1	...	...
Ab6	h0301-L1H2	...	...	Ab6	h0301-L1H2	...	...	Ab6	h0301-L1H2	...	...
CAD0102	非本	人受体 E	...	CAD0102	非本	人受体 E	...	CAD0102	非本	人受体 E	...
Ab7	h0302-LOH1	...	...	Ab7	h0302-LOH1	...	...	Ab7	h0302-LOH1	...	...
Ab8	h0302-L1H1	...	...	Ab8	h0302-L1H1	...	...	Ab8	h0302-L1H1	...	...
Ab9	h0302-LOH1	...	...	Ab9	h0302-LOH1	...	...	Ab9	h0302-LOH1	...	...
Ab10	h0302-LOH2	...	...	Ab10	h0302-LOH2	...	...	Ab10	h0302-LOH2	...	...
Ab11	h0302-L1H2	...	...	Ab11	h0302-L1H2	...	...	Ab11	h0302-L1H2	...	...
Ab12	h0302-LOH2	...	...	Ab12	h0302-LOH2	...	...	Ab12	h0302-LOH2	...	...
CAD0311	非本	人受体 F	...	CAD0311	非本	人受体 F	...	CAD0311	非本	人受体 F	...
Ab13	h0311-LOH1	...	...	Ab13	h0311-LOH1	...	...	Ab13	h0311-LOH1	...	...
Ab14	h0311-L1H1	...	...	Ab14	h0311-L1H1	...	...	Ab14	h0311-L1H1	...	...
Ab15	h0311-LOH2	...	...	Ab15	h0311-LOH2	...	...	Ab15	h0311-LOH2	...	...
Ab16	h0311-L1H2	...	...	Ab16	h0311-L1H2	...	...	Ab16	h0311-L1H2	...	...

图2A



Ab ID	Seq	CDRL3	SEQ ID NO
CD301 人受体 D Ab1 h0301-L0H0 Ab2 h0301-L0H1 Ab3 h0301-L0H2 Ab4 h0301-L1H0 Ab5 h0301-L1H1 Ab6 h0301-L1H2	107	Q L S R E D L S T	107
	108	H L S R E D L S T	108
	109	Q L S R E D L S T	109
	110	H L S R E D L S T	110
	111	Q L S R E D L S T	111
	112	H L S R E D L S T	112
CD302 人受体 E Ab7 h0302-L0H1 Ab8 h0302-L1H1 Ab9 h0302-L2H1 Ab10 h0302-L0H2 Ab11 h0302-L1H2 Ab12 h0302-L2H2	113	Q L S R E D L S T	113
	114	H L S R E D L S T	114
	115	Q L S R E D L S T	115
	116	H L S R E D L S T	116
	117	Q L S R E D L S T	117
	118	H L S R E D L S T	118
CD311 人受体 F Ab13 h0311-L0H1 Ab14 h0311-L1H1 Ab15 h0311-L0H2 Ab16 h0311-L1H2	119	Q L S R E D L S T	119
	120	H L S R E D L S T	120
	121	Q L S R E D L S T	121
	122	H L S R E D L S T	122
	123	Q L S R E D L S T	123
	124	H L S R E D L S T	124

图2C

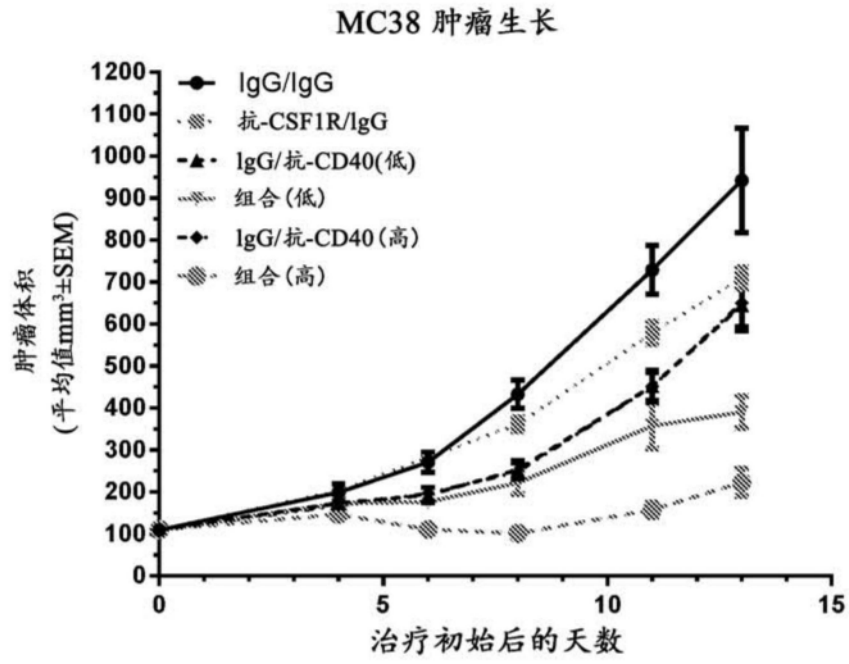


图3

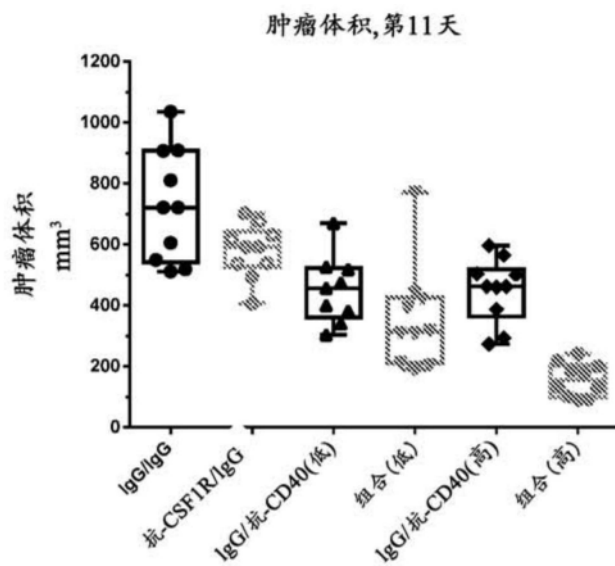


图4A

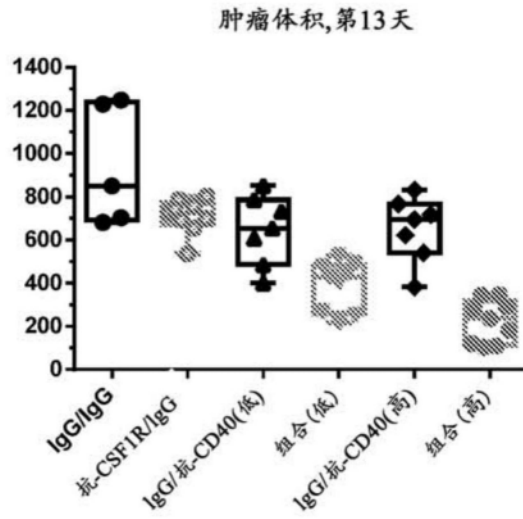


图4B

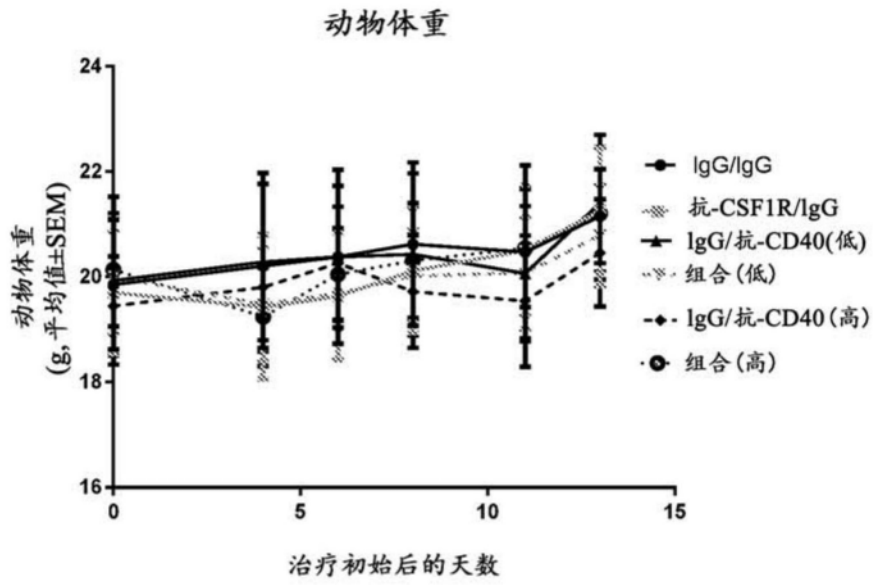


图5