



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101222926 B

(45) 授权公告日 2013.07.17

(21) 申请号 200680021634.9 *A61K 31/675* (2006.01)
(22) 申请日 2006.04.14 *A61K 31/665* (2006.01)
(30) 优先权数据 *A61K 31/4745* (2006.01)
60/671,654 2005.04.15 US *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61P 35/00* (2006.01)
2007.12.17 审查员 王晶晶
(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2006/014163 2006.04.14
(87) PCT申请的公布数据
W02006/113483 EN 2006.10.26
(73) 专利权人 默沙东公司
地址 美国新泽西州
(72) 发明人 Y·王 M·刘 Y·王
J·A·佩奇特 W·R·比肖普
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 郭文洁 梁谋
(51) Int. Cl.
C12N 5/12 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)

权利要求书3页 说明书58页
序列表78页

(54) 发明名称
用于治疗或预防癌症的方法和组合物

(57) 摘要
本发明涉及用于治疗多种癌症的组合物和方法。使用其的治疗组合和方法也包括在本申请中。

1. 分离的抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗人受治疗者中下述病症的药物中的用途,所述病症选自成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤和骨肉瘤,所述抗体包含(i)免疫球蛋白轻链,其包含如下氨基酸序列:

MSPSQLIGFL LLWVPASRGE IVLTQSPGTL SVSPGERATL SCRASQSIGS

SLHWYQQKPGQAPRLLIKYA SQSLSGIPDR FSGSGSGTDF TLTISRLEPE

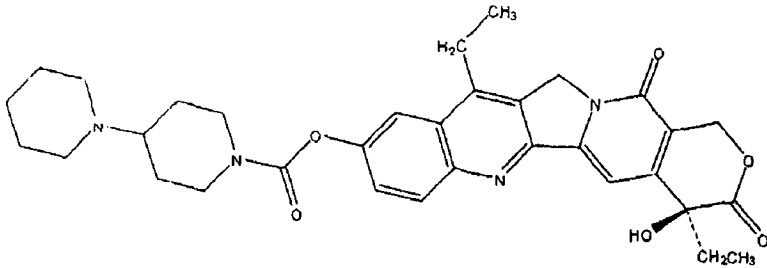
DFAVYYCHQS SRLPHTFGQGTKVEIKRT (SEQ ID NO :8);和

免疫球蛋白重链,其包含如下氨基酸序列:

MEFGLSWVFLVAITLKGVQCEVQLVQSGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLEWISVIDT
RGATYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO :
10)。

2. 权利要求1的用途,其中所述抗体或片段与一种或多种额外的抗癌化学治疗剂联合给药。

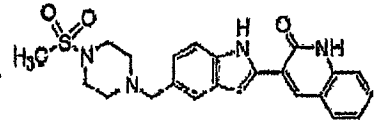
3. 权利要求2的用途,其中所述额外的化学治疗剂是选自



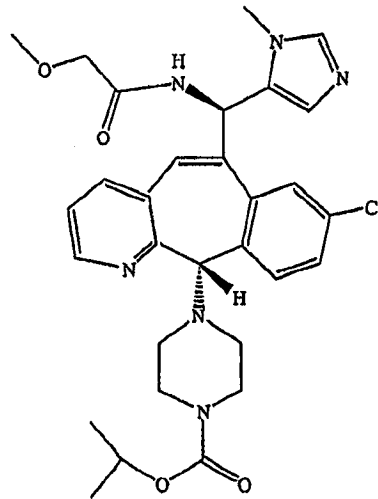
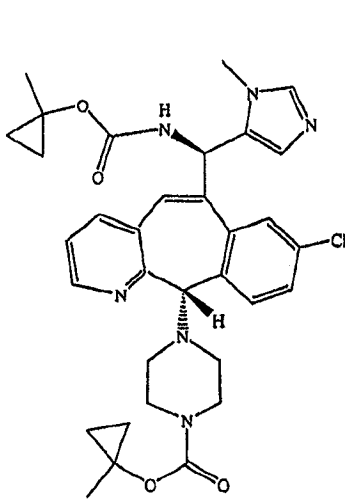
依托泊苷、吉西他滨、多柔

比星、多柔比星脂质体制剂、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、Seliciclib、PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、喜树碱、伊立替康、FOLFOX 给药方案、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、亚叶酸、他莫昔芬、枸橼酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、

来曲唑、DES(己烯雌酚)、雌二醇、贝伐单抗、CHIR-258、



3-[5-(甲磺酰哌嗪甲基)-吡啶]-喹诺酮、Vatalanib、AG-013736、VEGF trap、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、扑酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、雷洛昔芬、卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、甲地孕酮、CP-724714、TAK-165、erlotinib、Lapatanib、Canertinib、ABX-EGF 抗体、西妥昔单抗、EKB-569、PKI-166、lonafarnib、



BMS-214662、

tipifarnib、阿米斯丁、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲古抑菌素 A、FK-228、sorafenib malate、KRN951、氨鲁米特、安吡啶、阿那格雷、阿纳托司唑、天冬酰胺酶、卡介苗 (BCG)、博来霉素、乙基酰胺、白消安、卡铂、卡氮芥、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、环磷酰胺、去乙酰环丙氯地孕酮、阿糖胞苷、氮烯咪胺、更生霉素、柔红霉素、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟羟甲睾酮、氟他胺、羟基脲、去甲氧基柔红霉素、异环磷酰胺、Imatinib、甲酰四氢叶酸、醋酸亮丙瑞林、左咪唑、洛莫司汀、氮芥、美法仑、巯基嘌呤、巯乙磺酸钠、氨甲蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、善得定、氨羟二磷酸二钠、戊糖苷、光辉霉素、吡非尔钠、甲基苄肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲霉素、替尼泊苷、睾酮、沙立度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、维甲酸、去乙酰长春酰胺、13- 顺式 - 视黄酸、苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌氮芥、六甲密胺、5- 氟脱氧尿苷、5- 脱氧尿苷、阿糖胞苷、6- 巯基嘌呤、脱氧柯福霉素、骨化三醇、戊柔比星、光辉霉素、长春碱、长春瑞滨、托泊替康、丙亚胺、马马司他、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮他丁、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素 -12、IM862、血管他丁、vitaxin、屈洛昔芬、idoxyfene、螺内酯、非那司提、西咪替丁、曲妥单抗、地尼白介素、diftitox、吉非替尼、bortezimib、紫杉醇、紫杉萜、埃博霉素 B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4- 羟泰米芬、pipendoxifene、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、碘昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、托泊替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、西罗莫司、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、flavopiridol、UCN-01、PD166285、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α n-3、干扰素 α n-1、复合干扰素、干扰素 α -2c、聚乙二醇化的干扰素 α -2a、聚乙二醇化的干扰素 α -2b、帕洛诺司琼、aprepitant、可他敏、安他乐、甲氧氯普胺、劳拉西洋、阿普唑仑、氟派啶醇、达哌啶醇、屈大麻酚、地塞米松、甲基氢化泼尼松、丙氯拉嗪、谷尼色创、奥坦西隆、多拉司琼和托吡西隆中的一种或多种。

4. 权利要求 2 的用途，其中所述抗体或片段与额外的抗癌治疗剂制备成同时给药。
5. 权利要求 2 的用途，其中所述抗体或片段与额外的抗癌治疗剂制备成不同时给药。
6. 权利要求 1 的用途，其中受治疗者是儿童。
7. 权利要求 1 的用途，其中所述抗体或片段是单克隆抗体。
8. 权利要求 1 的用途，其中所述抗体或片段是重组抗体。
9. 权利要求 7 的用途，其中所述免疫球蛋白轻链可变区与免疫球蛋白轻链 κ 链恒定区

连接,并且其中所述免疫球蛋白重链可变区与免疫球蛋白重链 γ -1 链恒定区连接。

10. 权利要求 1 的用途,其中所述药物制备成以约 1-约 20mg 抗体/kg 体重对受治疗者给药。

11. 权利要求 1 的用途,其中所述药物制备成以约 400mg 抗体/m² 对受治疗者给药。

12. 权利要求 9 的用途,其中所述药物制备成以约 1-约 20mg 抗体/kg 体重对受治疗者给药。

13. 权利要求 9 的用途,其中所述药物制备成以约 400mg 抗体/m² 对受治疗者给药。

14. 权利要求 9 的用途,其中所述病症是骨肉瘤。

15. 权利要求 12 的用途,其中所述病症是骨肉瘤。

16. 权利要求 13 的用途,其中所述病症是骨肉瘤。

17. 权利要求 1 的用途,其中所述抗体或片段与西妥昔单抗、伊立替康、sorafenib、西罗莫司、贝伐单抗、善得定、替莫唑胺、紫杉醇、紫杉萜、环磷酰胺、奥沙利铂、卡铂、顺铂或 aprepitant 联合给药。

18. 权利要求 9 的用途,其中所述药物包含单克隆抗体与药学上可接受的载体,所述载体包括水、蔗糖和乙酸钠。

19. 用于治疗人受治疗者中病症的分离的抗体或其抗原结合片段,所述病症选自成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤和骨肉瘤,所述抗体包含 (i) 免疫球蛋白轻链,其包含如下氨基酸序列:

MSPSQLIGFL LLWVPASRGE IVLTQSPGTL SVSPGERATL SCRASQSIGS

SLHWYQQKPGQAPRLLIKYA SQSLSGIPDR FSGSGGTDF TLTISRLEPE

DFAVYYCHQS SRLPHTFGGQTKVEIKRT (SEQ ID NO :8) ;和

免疫球蛋白重链,其包含如下氨基酸序列:

MEFGLSWVFLVA ILKGVQCEVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLEWISVIDT
RGATYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFYGMDVWGQTTVTVSS (SEQ ID NO :
10)。

20. 权利要求 19 的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。

21. 权利要求 20 的单克隆抗体,其中所述免疫球蛋白轻链可变区与免疫球蛋白 κ 轻链恒定区连接,并且其中所述免疫球蛋白重链可变区与免疫球蛋白 γ -1 重链恒定区连接。

22. 权利要求 21 的单克隆抗体,其中所述病症是骨肉瘤。

23. 权利要求 21 的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体在包含药学上可接受的载体的药物制剂中,所述载体包括水、蔗糖和乙酸钠。

24. 权利要求 21 的单克隆抗体,其中所述抗体与额外的抗癌化学治疗剂联合。

25. 权利要求 24 的单克隆抗体,其中所述额外的抗癌化学治疗剂选自西妥昔单抗、伊立替康、sorafenib、西罗莫司、贝伐单抗、善得定、替莫唑胺、紫杉醇、紫杉萜、环磷酰胺、奥沙利铂、卡铂、顺铂或 aprepitant。

用于治疗或预防癌症的方法和组合物

[0001] 本申请要求 2005 年 4 月 15 日提交的美国临时专利申请号 60/671,654 的权益,其全文在此并入作为参考。

发明领域

[0002] 本发明涉及用于治疗或预防癌症的组合物和方法。

[0003] 发明背景

[0004] 胰岛素样生长因子,又称生长调节素,包括胰岛素样生长因子 -I (IGF-I) 和胰岛素样生长因子 -II (IGF-II) (Klapper, 等, (1983) *Endocrinol.* 112 :2215 和 Rinderknecht, 等, (1978) *Febs. Lett.* 89 :283)。这些生长因子通过与称为胰岛素样生长因子 -I 受体 (IGF1R 或 IGFRI) 的共同受体结合 (Sepp-Lorenzino, (1998) *Breast Cancer Research and Treatment* 47 :235), 而对包括肿瘤细胞在内的许多细胞类型发挥促有丝分裂作用 (Macaulay, (1992) *Br. J. Cancer* 65 :311)。IGFs 与 IGF1R 的相互作用可通过触发受体上酪氨酸残基的自磷酸化, 从而激活受体 (Butler, 等, (1998) *Comparative Biochemistry and Physiology* 121 :19)。IGF1R 一旦激活, 就会反过来磷酸化细胞内靶标, 从而激活细胞信号传导通路。这种受体激活作用对于刺激肿瘤细胞生长和存活是必需的。因此, 抑制 IGF1R 的活性是治疗或预防人类癌症和其他增生性疾病的一种有价值的潜在方法。

[0005] 因此, 对于治疗或预防某些癌症, 抑制 IGF1R 的疗法是有用的。对于治疗或预防癌症, 抗 -IGF1R 抗体是有用的疗法。本领域已知几种抗 -IGF1R 抗体 (参见如 WO 03/100008 ; WO 2002/53596 ; WO 04/71529 ; W003/106621 ; US2003/235582 ; WO 04/83248 ; WO 03/59951 ; WO 04/87756 或 WO 2005/16970)。在本领域中还知道其他小分子 IGF1R 抑制剂。

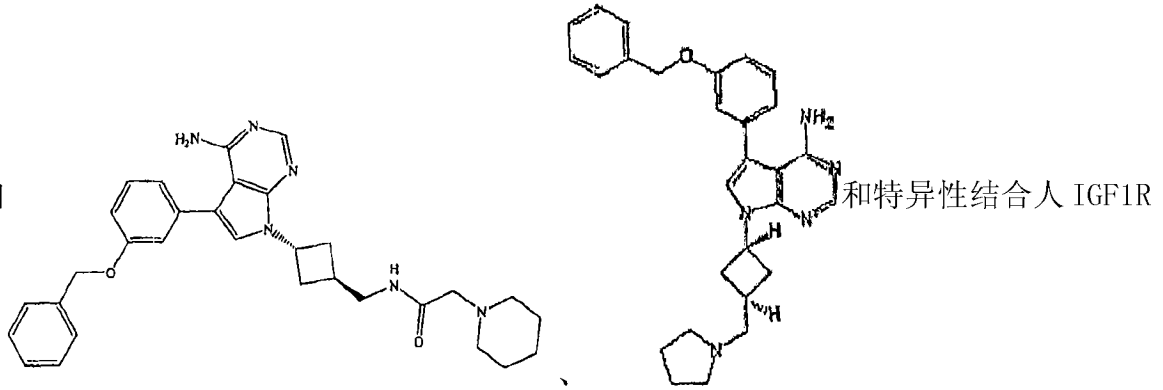
[0006] 尽管本领域已知的 IGF1R 抑制剂可用于治疗或预防某些癌症, 但在本领域中仍然需要用于治疗或预防其他癌症例如成神经细胞瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤和小儿癌症的治疗组合物或方法。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明通过提供在治疗或预防多种癌症方面具有高效, 在治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌和其他小儿癌症方面特别有效的 IGF1R 抑制剂及其组合解决了该需要。

[0009] 本发明提供了一种用于治疗或预防受治疗者医学病症的方法, 所述医学病症选自成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、胰腺癌和小儿癌症, 包括施用治疗有效量的一种或多种 IGF1R 抑制剂或其药物组合物于受治疗者。在一个实施方案中, IGF1R 抑制

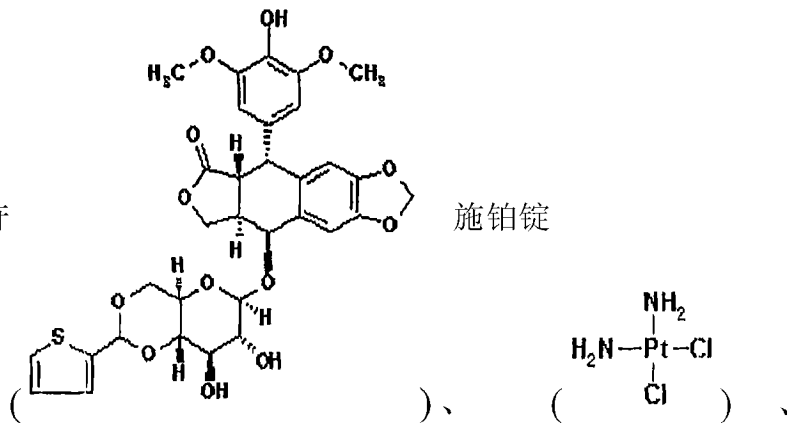
剂选自



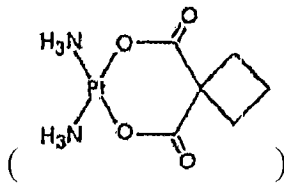
的分离的抗体。在一个实施方案中,抗体包含:

[0010] (a) 包含 SEQ ID NO:2 的第 20-128 位氨基酸的轻链可变区和包含 SEQ ID NO:10 或 12 的第 20-137 位氨基酸的重链可变区;(b) 包含 SEQ ID NO:4 的第 20-128 位氨基酸的轻链可变区和包含 SEQ ID NO:10 或 12 的第 20-137 位氨基酸的重链可变区;(c) 包含 SEQ ID NO:6 的第 20-128 位氨基酸的轻链可变区和包含 SEQ ID NO:10 或 12 的第 20-137 位氨基酸的重链可变区;(d) 包含 SEQ ID NO:8 的第 20-128 位氨基酸的轻链可变区和包含 SEQ ID NO:10 或 12 的第 20-137 位氨基酸的重链可变区;或在此所列的任何其他 IGF1R 抑制剂,例如,在以下“IGF1R 抑制剂”一节中所列的。在一个实施方案中,IGF1R 抑制剂与一种或多种额外的抗癌化学治疗剂或其药物组合物联合给药。在一个实施方案中,额外

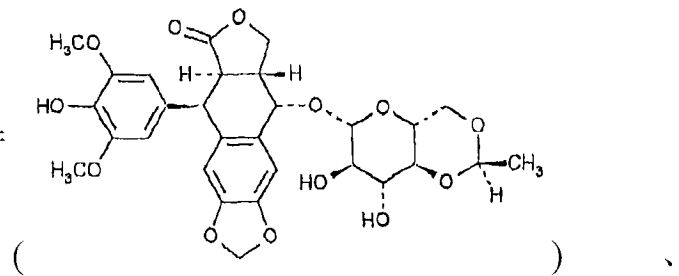
的抗癌化学治疗剂选自替尼泊苷

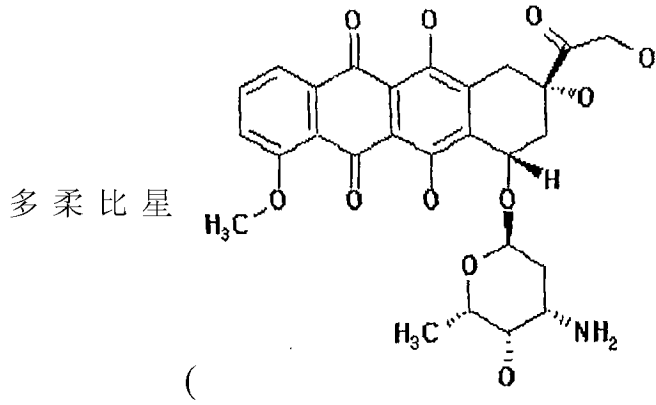


卡铂

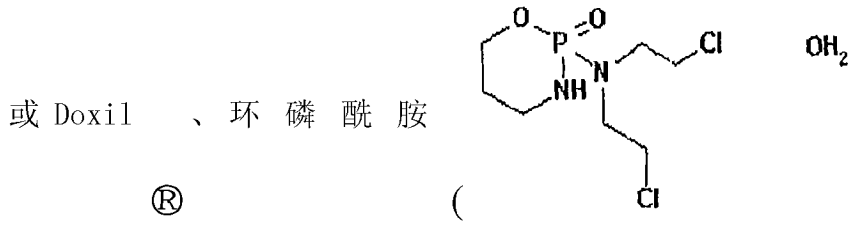


依托泊苷

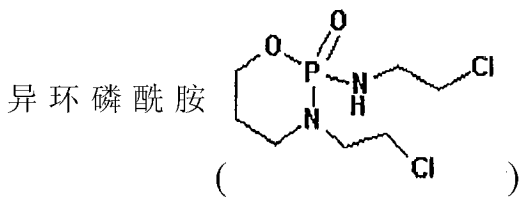
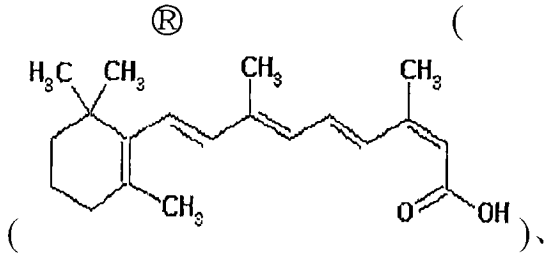




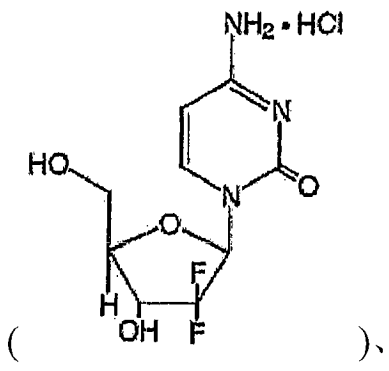
其任何脂质体剂型例如 Caelyx



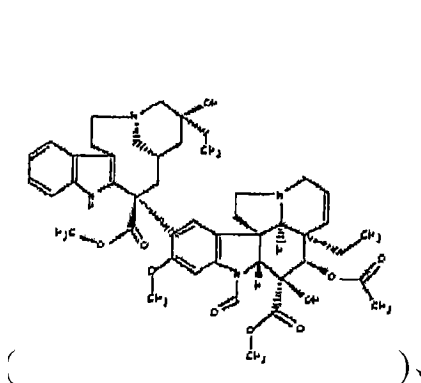
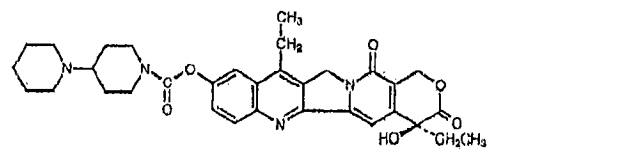
13-顺式-视黄酸



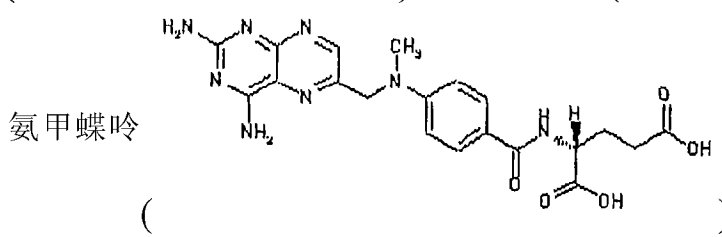
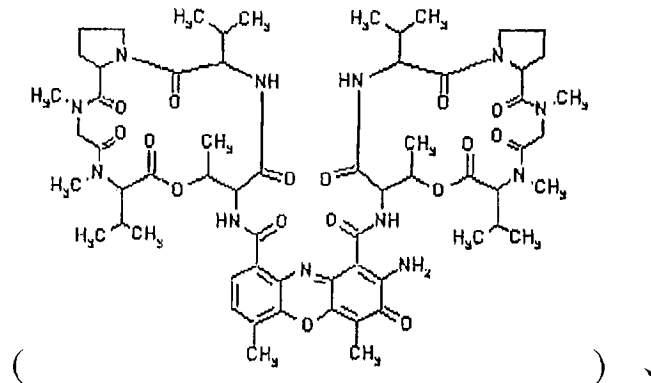
吉西他滨



伊立替康 ()、长春新碱



更生霉素



和在此所列的任何其他化学治疗剂，

例如，在以下“额外的化学治疗剂”一节中所列的。在一个实施方案中，在此所列的任何

抗-IGF1R 抗体的剂量在约 1-20mg/kg 体重或约 40-1000mg/m² 范围内。在一个实施方案中, IGF1R 抑制剂与额外的抗癌治疗剂同时给药。在一个实施方案中, IGF1R 抑制剂与额外的抗癌治疗剂不同时给药。在一个实施方案中, 抗体包含 IgG 恒定区。在一个实施方案中, 受治疗者为人(如儿童)。在一个实施方案中, IGF1R 抑制剂与抗癌治疗操作联合施用。在一个实施方案中, 抗癌治疗操作为外科肿瘤切除术和 / 或抗癌放射治疗。

[0011] 发明详述

[0012] 本发明包括用于治疗或预防癌症的组合物和方法, 所述癌症包括成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤和小儿癌症。可通过施用 IGF1R 抑制剂例如抗-IGF1R 抗体治疗或预防癌症。抗体可与额外的化学治疗剂例如抗癌化学治疗剂如在此所列的任何一种抗癌化学治疗剂联合给药。

[0013] IGF1R 抑制剂

[0014] 术语“IGF1R 抑制剂”或“IGF1R 拮抗剂”等包括降低 IGF1R 表达、配体结合(如与 IGF-1 和 / 或 IGF-2 结合)、激酶活性(如自磷酸化活性)或任何其他生物活性(如不依赖贴壁细胞生长的介导)以及降低为管理人员(例如研究人员、医生或兽医)所寻求的、引起组织、系统、受治疗者或患者生物学或医学反应的磷酸-IRS-1 水平的任何物质, 所述磷酸-IRS-1 水平降低包括任何可测的癌症(如肿瘤生长)的病征、症状和 / 或临床标记的缓解和 / 或任何程度的癌症(如成神经细胞瘤横纹肌肉瘤维耳姆斯瘤、骨肉瘤或小儿癌症)转移进展的预防、减缓或中断。

[0015] 在本发明的一个实施方案中, 在根据本发明的方法中可施用于患者的 IGF1R 抑制剂为任何特异性结合人胰岛素样生长因子-1 受体(如 IGF1R) 的分离的抗体或其抗原结合片段(如单克隆抗体(如完整的人单克隆抗体)、多克隆抗体、双特异性抗体、Fab 抗体片段、F(ab)₂ 抗体片段、Fv 抗体片段(如 VH 或 VL)、单链 Fv 抗体片段、dsFv 抗体片段、人源化抗体、嵌合抗体或抗独特型抗体), 例如披露于 Burtrum 等 CancerResearch 63 : 8912-8921 (2003) ; 法国专利申请 FR2834990, FR2834991 和 FR2834900 以及 PCT 申请公开号 WO 03/100008 ; WO 03/59951 ; W004/71529 ; WO 03/106621 ; WO 04/83248 ; WO 04/87756, WO 05/16970 ; 和 WO 02/53596 任何一篇中的任何一种抗体或其抗原结合片段。

[0016] 在本发明的一个实施方案中, 在根据本发明的方法中施用于患者的 IGF1R 抑制剂为包含成熟的 19D12/15H12 轻链 -C、D、E 或 F 和成熟的 19D12/15H12 重链 -A 或 B 的分离的抗胰岛素样生长因子-1 受体 (IGF1R) 抗体。在本发明的一个实施方案中, 在根据本发明的方法中施用于患者的 IGF1R 抑制剂为特异性结合 IGF1R 的分离的抗体, 其包含 19D12/15H12 轻链 -C、D、E 或 F 和 / 或 19D12/15H12 重链 -A 或 B 的一个或多个互补决定区 (CDRs) (如所有的 3 个轻链 CDRs 以及所有的 3 个重链 CDRs)。

[0017] 本发明某些抗体链的氨基酸和核苷酸序列如下所示。打点下划线字体表示信号肽。实线下划线字体表示 CDRs。无格式字体表示构架区。

[0018] 成熟片段缺少信号肽。

[0019] 修饰的 19D12/15H12 轻链 -C (SEQ ID NO : 1)

[0020]

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

[0021] AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GAC TCT CTG TCT GTG ACT CCA

[0022] GGC GAG AGA GTC ACC ATC ACC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC
 [0023] TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG TCT CCA AAG CTT CTC ATC AAG
 [0024] TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG GTC CCC TCG AGG TTC AGT GGC AGT GGA
 [0025] TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGC CTC GAG GCT GAA GAT GCT
 [0026] GCA GCG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA
 [0027] GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACG

[0028] (SEQ ID NO :2)

[0029]

M S P S Q L I G F L L L W V P A S

[0030] R...GE I V L T Q S P D S L S V T P

[0031] G E R V T I T C R A S Q S I G S S

[0032] L H W Y Q Q K P G Q S P K L L I K

[0033] Y A S Q S L S G V P S R F S G S G

[0034] S G T D F T L T I S S L E A E D A

[0035] A A Y Y C H Q S S R L P H T F G Q

[0036] G T K V E I K R T

[0037] 修饰的 19D12/15H12 轻链 -D (SEQ ID NO :3)

[0038]

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

[0039] AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GAC TCT CTG TCT GTG ACT CCA

[0040] GGC GAG AGA GTC ACC ATC ACC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC

[0041] TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG TCT CCA AAG CTT CTC ATC AAG

[0042] TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG GTC CCC TCG AGG TTC AGT GGC AGT GGA

[0043] TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGC CTC GAG GCT GAA GAT TTC

[0044] GCA GTG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA

[0045] GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACG

[0046] (SEQ ID NO :4)

[0047]

M S P S Q L I G F L L L W V P A S

[0048] R...GE I V L T Q S P D S L S V T P

[0049] G E R V T I T C R A S Q S I G S S

[0050] L H W Y Q Q K P G Q S P K L L I K

[0051] Y A S Q S L S G V P S R F S G S G

[0052] S G T D F T L T I S S L E A E D F

[0053] A V Y Y C H Q S S R L P H T F G Q

[0054] G T K V E I K R T

[0055] 修饰的 19D12/15H12 轻链 -E (SEQ ID NO :5)

[0056]

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

[0057] AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GGT ACC CTG TCT GTG TCT CCA

[0058] GGC GAG AGA GCC ACC CTC TCC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC
 [0059] TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG GCT CCA AGG CTT CTC ATC AAG
 [0060] TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG ATC CCC GAT AGG TTC AGT GGC AGT GGA
 [0061] TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGA CTG GAG CCT GAA GAT GCT
 [0062] GCA GCG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA
 [0063] GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACA

[0064] (SEQ ID NO :6)

[0065]

M S P S Q L I G F L L L W V P A S

[0066] R...gE I V L T Q S P G T L S V S P
 [0067] G E R A T L S C R A S Q S I G S S
 [0068] L H W Y Q Q K P G Q A P R L L I K
 [0069] Y A S Q S L S G I P D R F S G S G
 [0070] S G T D F T L T I S R L E P E D A
 [0071] A A Y Y C H Q S S R L P H T F G Q
 [0072] G T K V E I K R T

[0073] 修饰的 19D12/15H12 轻链 -F (SEQ ID NO :7)

[0074]

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

[0075] AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GGT ACC CTG TCT GTG TCT CCA
 [0076] GGC GAG AGA GCC ACC CTC TCC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC
 [0077] TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG GCT CCA AGG CTT CTC ATC AAG
 [0078] TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG ATC CCC GAT AGG TTC AGT GGC AGT GGA
 [0079] TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTC
 [0080] GCA GTG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA
 [0081] GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACA

[0082] (SEQ ID NO :8)

[0083]

M S P S Q L I G F L L L W V P A S

[0084] R...gE I V L T Q S P G T L S V S P
 [0085] G E R A T L S C R A S Q S I G S S
 [0086] L H W Y Q Q K P G Q A P R L L I K
 [0087] Y A S Q S L S G I P D R F S G S G
 [0088] S G T D F T L T I S R L E P E D F
 [0089] A V Y Y C H Q S S R L P H T F G Q
 [0090] G T K V E I K R T

[0091] 修饰的 19D12/15H12 重链 -A (SEQ ID NO :9)

[0092]

ATG CAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA AAA GGT GTC

[0093] CAG TGT GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA AAG CCT GGG

[0094] GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TTT
 [0095] GCT ATG CAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG ATA TCA
 [0096] GTT ATT GAT ACT CGT GGT GCC ACA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA
 [0097] TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC
 [0098] AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACT GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA CTG GGG AAC
 [0099] TTC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC

[0100] TCA

[0101] (SEQ ID NO :10)

[0102]

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

[0103] Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly
 [0104] Gly Ser Leu Arg Leu Ser cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 [0105] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
 [0106] Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 [0107] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
 [0108] Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn
 [0109] Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 [0110] Ser

[0111] 修饰的 19D12/15H12 重链 -B (SEQ ID NO :11)

[0112]

ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA AAA GGT GTC

[0113] CAG TGT GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCC GGG
 [0114] GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TTT
 [0115] GCT ATG CAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG ATA TCA
 [0116] GTT ATT GAT ACT CGT GGT GCC ACA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA
 [0117] TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC
 [0118] AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACT GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA CTG GGG AAC
 [0119] TTC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC

[0120] TCA

[0121] (SEQ ID NO :12)

[0122]

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

[0123] Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 [0124] Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 [0125] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
 [0126] Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 [0127] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
 [0128] Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn
 [0129] Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

[0130] Ser

[0131] 包含可操作地连接 CMV 启动子的 15H12/19D12 轻链和重链的质粒已于 2003 年 5 月 21 日保藏在美国典型培养物保藏中心 (ATCC);10801University Boulevard;Manassas, Virginia 20110-2209。质粒的保藏名称和 ATCC 保藏编号列于如下:

[0132] CMV 启动子 -15H12/19D12 LCC(κ)-

[0133] 保藏名称:“15H12/19D12LCC(κ)”;

[0134] ATCC 保藏编号:PTA-5217

[0135] CMV 启动子 -15H12/19D12LCD(κ)-

[0136] 保藏名称:“15H12/19D12LCD(κ)”;

[0137] ATCC 保藏编号:PTA-5218

[0138] CMV 启动子 -15H12/19D12LCE(κ)-

[0139] 保藏名称:“15H12/19D12LCE(κ)”;

[0140] ATCC 保藏编号:PTA-5219

[0141] CMV 启动子 -15H12/19D12LCF(κ)-

[0142] 保藏名称:“15H12/19D12LCF(κ)”;

[0143] ATCC 保藏编号:PTA-5220

[0144] CMV 启动子 -15H12/19D12HCA(γ 4)-

[0145] 保藏名称:“15H12/19D12HCA(γ 4)”

[0146] ATCC 保藏编号:PTA-5214

[0147] CMV 启动子 -15H12/19D12HCB(γ 4)-

[0148] 保藏名称:“15H12/19D12HCB(γ 4)”

[0149] ATCC 保藏编号:PTA-5215

[0150] CMV 启动子 -15H12/19D12HCA(γ 1)-

[0151] 保藏名称:“15H12/19D12HCA(γ 1)”;

[0152] ATCC 保藏编号:PTA-5216

[0153] 一旦授予专利,对使用保藏在 ATCC 中的质粒的所有限制将会解除。本发明包括包含抗 -IGF1R 抗体及其抗原结合片段的方法和组合物(如任何在此所披露的),所述抗 -IGF1R 抗体及其抗原结合片段包含任何位于 ATCC 保藏的任何前述质粒中的重免疫球蛋白轻链和/或重链或其成熟片段。

[0154] 在一个实施方案中,“特异性”结合人 IGF1R 的抗体的结合具有约 10^{-8} M 或 10^{-7} M 或更低的 Kd;或在本发明的一个实施方案中,具有通过 Biacore 测定法测定的约 1.28×10^{-10} M 或更低的 Kd,或具有通过 KinExA 测定法测定的约 2.05×10^{-12} 或更低的 Kd。在另一个实施方案中,“特异性”结合人 IGF1R 的抗体排他性地与人 IGF1R 结合而不与其他蛋白结合。

[0155] 在本发明的一个实施方案中,在根据本发明的方法中施用于患者的 IGF1R 抑制剂包含任何列于公布的国际申请号 WO 2002/53596 中的免疫球蛋白轻链和/或免疫球蛋白重链,其全文在此并入作为参考。例如,在一个实施方案中,抗体包含含有选自列于 WO 2002/53596 中的 SEQ ID N0s:2、6、10、14、18、22、47 和 51 的氨基酸序列的轻链可变区和/或含有选自列于 WO 2002/53596 中的 SEQ ID N0s:4、8、12、16、20、24、45 和 49 的氨基酸序列的重链可变区。在一个实施方案中,抗体包含选自 WO 2002/53596 中的抗体 2.12.1;2.13.2;

2.14.3 ;3.1.1 ;4.9.2 和 4.17.3 的重链和 / 或轻链。

[0156] 在本发明的一个实施方案中,在根据本发明的方法中能施用于患者的 IGF1R 抑制剂包含任何列于公布的国际申请号 WO 2003/59951 中的免疫球蛋白轻链和 / 或免疫球蛋白重链,其全文在此并入作为参考。例如,在一个实施方案中,抗体包含含有选自列于 WO 2003/59951 中的 SEQ ID NOs :54、61 和 65 的氨基酸序列的轻链可变区和 / 或含有选自列于 WO2003/59951 中的 SEQ ID NOs :69、75、79 和 83 的氨基酸序列的重链可变区。

[0157] 在本发明的一个实施方案中,在根据本发明的方法中能施用于患者的 IGF1R 抑制剂包含任何列于公布的国际申请号 WO 2004/83248 中的免疫球蛋白轻链和 / 或免疫球蛋白重链,其全文在此并入作为参考。例如,在一个实施方案中,抗体包含含有选自列于 WO 2004/83248 中的 SEQ ID NOs :109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141 和 143 的氨基酸序列的轻链可变区和 / 或含有选自列于 WO 2004/83248 中的 SEQ ID NOs :108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140 和 142 的氨基酸序列的重链可变区。在一个实施方案中,抗体包含选自 WO 2004/83248 中的 PINT-6A1 ;PINT-7A2 ;PINT-7A4 ;PINT-7A5 ;PINT-7A6 ;PINT-8A1 ;PINT-9A2 ;PINT-11A1 ;PINT-11A2 ;PINT-11A3 ;PINT-11A4 ;PINT-11A5 ;PINT-11A7 ;PINT-12A1 ;PINT-12A2 ;PINT-12A3 ;PINT-12A4 和 PINT-12A5 的轻链和 / 或重链。

[0158] 在本发明的一个实施方案中,在根据本发明的方法中能施用于患者的 IGF1R 抑制剂包含任何列于公布的国际申请号 WO 2003/106621 中的免疫球蛋白轻链和 / 或免疫球蛋白重链,其全文在此并入作为参考。例如,在一个实施方案中,抗体包含含有选自列于 WO 2003/106621 中的 SEQ ID NOs :8-12、58-69、82-86、90、94、96、98 的氨基酸序列的轻链可变区和 / 或含有选自列于 WO 2003/106621 中的 SEQ ID NOs :7、13、70-81、87、88、92 的氨基酸序列的重链可变区。

[0159] 在本发明的一个实施方案中,在根据本发明的方法中能施用于患者的 IGF1R 抑制剂包含任何列于公布的国际申请号 WO 2004/87756 中的免疫球蛋白轻链和 / 或免疫球蛋白重链,其全文在此并入作为参考。例如,在一个实施方案中,抗体包含含有列于 WO 2004/87756 中的 SEQ ID NO :2 的氨基酸序列的轻链可变区和 / 或含有列于 WO 2004/87756 中的 SEQ ID NO :1 的氨基酸序列的重链可变区。

[0160] 在本发明的一个实施方案中,在根据本发明的方法中能施用于患者的 IGF1R 抑制剂包含任何列于公布的国际申请号 WO 2005/16970 中的免疫球蛋白轻链和 / 或免疫球蛋白重链,其全文在此并入作为参考。例如,在一个实施方案中,抗体包含含有列于 WO 2005/16970 中的 SEQ ID NO :6 或 10 的氨基酸序列的轻链可变区和 / 或含有列于 WO 2005/16970 中的 SEQ ID NO :2 的氨基酸序列的重链可变区。

[0161] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗 -IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含含有选自如下的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变区:

[0162] 1 grlgqawrsl rlscaasgft fsdymswir qapgglewv syisssgstr

[0163] 51 dyadvkgrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycvr dgvettfyy

[0164] 101 yygmdvwgqg ttvtvssast kgpsvfplap csrstsesta algclvkdyf

[0165] 151 pepvtvswns galtsgvhtf psca

[0166] (SEQ ID NO :13)

[0167] 1 vqllesgggl vqpggslrls ctasgftfss yamnwvrqap gkglewvsai
 [0168] 51 sgsrgtffya dsvkgrftis rdnsrttlyl qmnsraedt avyycakdlg
 [0169] 101 wsdsyyyyyg mdvwgqgttv tvss
 [0170] (SEQ ID NO :14)
 [0171] 1 gpplvkpset lsltctvsgg sisnyywwi rqpagkglew igriytsdsp
 [0172] 51 nynpslksrv tmsvdtsknq fsklksvta adtavyycaav tifgwiifd
 [0173] 101 ywgqgtlvttv ss
 [0174] (SEQ ID NO :15)
 [0175] 1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsa
 [0176] 51 isgsrgityy adsvkgrfti srdnsksntly lqmnsraed tavyycaadl
 [0177] 101 gygdfyyyyy gmdvwgqgtt vtvss
 [0178] (SEQ ID NO :16)
 [0179] 1 pglvkpsetl sltctvsggs issyywwir qppgkglewi gyiyygstn
 [0180] 51 ynpslksrvt isvdtksnqf slklssvtaa dtavyycart ysssfiyygm
 [0181] 101 dvwgqgtttv vss
 [0182] (SEQ ID NO :17)
 [0183] 1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsg
 [0184] 51 itgsrgstyy adsvkgrfti srdnsksntly lqmnsraed tavyycaadp
 [0185] 101 gttvimswfd pwgqgtlvttv ss
 [0186] (SEQ ID NO :18)
 [0187] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含含有选自如下的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变区:
 [0188] 1 asvgdrvtft crasqdirrd lgwyqqkpgk apkrliyaas rlqsgvpsrf
 [0189] 51 sgsrgsteft ltisslqped fatyyclqhn nyprtfqgt eveiirtvaa
 [0190] 101 psvfifppsd eqlksqtasv vcllnfypr eakvqw
 [0191] (SEQ ID NO :19)
 [0192] 1 diqmtqfpss lsasvgdrvt itcrasqgir ndlgwyqqk gkapkrliya
 [0193] 51 asrlhrgvps rfsgsgsgte ftltisslqp edfatyyclq hnsypscsgq
 [0194] 101 gtkleik
 [0195] (SEQ ID NO :20)
 [0196] 1 sslsasvgdr vtftcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv
 [0197] 51 psrfsgsgsg tefltissl qpedfatyye lqhnyprtf ggteveiir
 [0198] (SEQ ID NO :21)
 [0199] 1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqgir sdlgwfqqk gkapkrliya
 [0200] 51 asklhrgvps rfsgsgsgte ftltisrlqp edfatyyclq hnsypltfgg
 [0201] 101 gtkveik
 [0202] (SEQ ID NO :22)
 [0203] 1 gdrvtitera sqsistflnw yqqkpgkapk llihvasslq ggvsrfsrgs
 [0204] 51 gsgtdftlti sslqpedfat yycqqsynap ltfgggkve ik

[0205] (SEQ ID NO :23)

[0206] 1 ratlscrasq svrgrylawy qqkpgqaprl liygassrat gipdrfsgsg

[0207] 51 sgtdfthtis rlepedfavf ycqqygsspr tfgqgkvei k

[0208] (SEQ ID NO :24)

[0209] 在本发明的一个实施方案中,抗-IGF1R 抗体包含免疫球蛋白轻链、或其成熟片段(即缺少信号序列)、或其可变区,包含氨基酸序列:

[0210] 1 mdmrvpaql1 gllllwfpga rediqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasgq

[0211] 51 irndlgwyqq kpgkapkrli yaasslgsgv psrfsgsgsg teftltissl

[0212] 101 qpedfatyye lqhnsypwtf gggtkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg

[0213] 151 tasvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstylsst

[0214] 201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;

[0215] (SEQ ID NO :25)

[0216] 1 mdmrvpaql1 gllllwfpga rediqmtqsp sslsasvgdr vtftcrasqd

[0217] 51 irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsgsgsg teftltissl

[0218] 101 qpedfatyye lghnnyprtf gggteveiir tvaapsvfif ppsdeqlksg

[0219] 151 tasvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstylsst

[0220] 201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;

[0221] (SEQ ID NO :26)

[0222] 1 mdmrvpaql1 gllllwfpga rediqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasgq

[0223] 51 irndlgwyqq kpgkapkrli yaasslqsgv psrfsgsgsg teftltissl

[0224] 101 qpedfatyye lqhnsyptf gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg

[0225] 151 tasvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstylsst

[0226] 201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;

[0227] (SEQ ID NO :27)

[0228] 或

[0229] 1 mdmrvpaql1 gllllwfpga rediqmtqfp sslsasvgdr vtitcrasgq

[0230] 51 irndlgwyqq kpgkapkrli yaasrlhrqy psrfsgsgsg teftltissl

[0231] 101 qpedfatyye lqhnsypcf gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg

[0232] 151 tasvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstylsst

[0233] 201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

[0234] (SEQ ID NO :28)。在本发明的一个实施方案中,信号序列为 SEQ ID NOs :25-28 的第 1-22 位氨基酸。在本发明的一个实施方案中,成熟的可变区为下划线的。在本发明的一个实施方案中,CDRs 为粗体/斜体字排字的。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含如上所述的一个或多个 CDRs(如 3 个轻链 CDRs)。

[0235] 在本发明的一个实施方案中,抗-IGF1R 抗体包含免疫球蛋白重链或其成熟片段(即缺少信号序列)、或其可变区,包含氨基酸序列:

[0236] 1 mefglswvfl vaiikgvqcq yqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd

[0237] 51 yymswirgap gkglewsvyi sssgstiyva dsvkgrftis rdnaknsllyl

[0238] 101 qmnsdraedt avyycarvlr flewllyyyy vvgmdvwgqg ttvtvssast

[0239] 151 kgpsvfplap csrstsesta algclvkdyf pepvtvswns galtsgvhtf
[0240] 201 pavlqssgly slssvvtvps snfgtqytyc nvdhkpsntk vdkterkcc
[0241] 251 vecppcpapp vagpsvflfp pkpkdtlmis rtpevtcvvv dvshedpevq
[0242] 301 fnwyvdgvev hnaktkpree qfnstfrvvs vltvvhqdwI ngkeykckvs
[0243] 351 nkglpapieK tisktkgqpr epqvytlpps reemtknqvs ltclvkgfyp
[0244] 401 sdiavewesn gqpennyktt ppmlsdsgsf flyskltvdk srwqqgnvfs
[0245] 451 csvmhealhn hytqkslsls pgk ;
[0246] (SEQ ID NO :29)
[0247] 1 mefglswvfl vaiikgvqce aqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd
[0248] 51 yymswirqap gkglewvysi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknsllyl
[0249] 101 qmnsIraedt avyycvrdgv ettfyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkqp
[0250] 151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
[0251] 201 lqssglysls svvtvpssnf gtqytycnvd hkpsntkvdk tverkcvec
[0252] 251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvds hedpevqfnw
[0253] 301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkq
[0254] 351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
[0255] 401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
[0256] 451 mhealhnhyt qkslsIspgk ;
[0257] (SEQ ID NO :30)
[0258] 1 mefglswlfl vailkgvqce vqllesgggl vqpggslrls caasgftfss
[0259] 51 yamswvrqap gkglewvsai sgsggstyya dsvkgrftis rdnskntlyl
[0260] 101 qmnsIraedt avyycakgys sgwyyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkqp
[0261] 151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
[0262] 201 lqssglysls svvtvpssnf gtqytycnvd hkpsntkvdk tverkcvec
[0263] 251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvds hedpevqfnw
[0264] 301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkq
[0265] 351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
[0266] 401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
[0267] 451 mhealhnhyt qkslsIspgk ;
[0268] (SEQ ID NO :31)
[0269] 或
[0270] 1 mefglswlfl vailkgvqce vqllesgggl vqpggslrls ctasgftfss
[0271] 51 yamnswvrqap gkglewvsal sgsggttfya dsvkgrftis rdnsrttlyl
[0272] 101 qmnsIraedt avyycakdlg wdsyyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkqp
[0273] 151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
[0274] 201 lqssglysls svvtvpssnf gtqytycnvd hkpsntkvdk tverkcvec
[0275] 251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvds hedpevqfnw
[0276] 301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkq
[0277] 351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi

[0278] 401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv

[0279] 451 mhealthnhyt qkslslspgk

[0280] (SEQ ID NO :32)。在本发明的一个实施方案中,信号序列为 SEQ ID NOs :29-32 的第 1-19 位氨基酸。在本发明的一个实施方案中,成熟可变区为下划线的。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗 -IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含如上所述的一个或多个 CDRs(如 3 个轻链 CDRs)。

[0281] 在本发明的一个实施方案中,抗 -IGF1R 抗体包含分别与含有 SEQ ID NOs :13-18 任一的氨基酸序列的重链可变区配对的含有 SEQ ID NOs :19-24 任一的氨基酸序列的轻链可变区。在本发明的一个实施方案中,抗 -IGF1R 抗体包含与含有 SEQ ID NOs :29 或 30 任一的氨基酸序列的重链可变区配对的含有 SEQ ID NOs :25 或 26 任一的氨基酸序列的成熟轻链可变区。在本发明的一个实施方案中,抗 -IGF1R 抗体包含与含有 SEQ ID NOs :31 或 32 任一的氨基酸序列的重链可变区配对的含有 SEQ ID NOs :27 或 28 任一的氨基酸序列的成熟轻链可变区。

[0282] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗 -IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含 2.12.1fx 的免疫球蛋白重链 (SEQ ID NO :33) 或成熟片段或可变区 (在本发明的一个实施方案中,前导序列是下划线的;在本发明的一个实施方案中,CDRs 为粗体 / 斜体字排字的) :

[0283] 1 mefglswvfl vaiikgvqcq vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd

[0284] 51 ymswirqap gkglewvsi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknslyl

[0285] 101 qmslraedt avyycardgv ettfyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkqp

[0286] 151 svfplapcsr stsestaalg clvkdytpep vtvswnsgal tsgvhtfpav

[0287] 201 lqssglysls svvtvpssnf gtqytycnvd hkpsntkvdk tverkkcvec

[0288] 251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw

[0289] 301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkq

[0290] 351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi

[0291] 401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv

[0292] 451 mhealthnhyt qkslslspgk

[0293] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗 -IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含 2.12.1fx (SEQ ID NO :33) 的第 20-470 位氨基酸。

[0294] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗 -IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含 2.12.1fx 的成熟免疫球蛋白重链可变区 (SEQ ID NO :33 的第 20-144 位氨基酸;SEQ ID NO :34) :

[0295] q vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd ymswirqap gkglewvsi sssgstrdya

[0296] dsvkgrfris rdnaknslyl qmslraedt avyycardgv ettfyyyyyg mdvwgqgttv tvss

[0297] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗 -IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含 2.12.1fx 的免疫球蛋白轻链 (SEQ ID NO :35) 或成熟片段或可变区 (在本发明的一个实施方案中前导序列是下划线的;在本发明的一个实施方案中,CDRs 为粗体 / 斜体字排字的) :

[0298] 1 mdmrvpqall gllllwfpga rcdiqmtqsp sslsasvqdr vtiterasqd

[0299] 51 irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsgsgsg teftltissl

[0300] 101 qpedfatyye lqhnyprtf gqgkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg

[0301] 151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstylsst

[0302] 201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

[0303] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含 2.12.1fx(SEQ ID NO:35) 的第 23-236 位氨基酸。

[0304] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含 2.12.1fx 的成熟免疫球蛋白轻链可变区 (SEQ ID NO:35 的第 23-130 位氨基酸;SEQ ID NO:36) :

[0305] diqmtqsp sssasvgr vtitcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsgsgsg

[0306] teftltissl qpedfatyye lqhnyprtf gqgkveikr

[0307] 在本发明的一个实施方案中,抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含或由包含或由 2.12.1fx(SEQ ID NO:35) 的第 23-236 位氨基酸组成的免疫球蛋白链轻链和包含或由 2.12.1fx(SEQ ID NO:33) 的第 20-470 氨基酸位组成的免疫球蛋白链重链组成。

[0308] 在本发明的一个实施方案中,抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含如上所述的一个或多个 2.12.1fxCDRs (如 3 个轻链 CDRs 和 / 或 3 个重链 CDRs)。

[0309] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含人源化的 7C10 免疫球蛋白轻链可变区;变型 (version)1 (SEQ ID NO:37) :

[0310] 1 dvvmtqspls lpvtpgepas iscrssqsiv hsnqntylqw ylkpgqspq

[0311] 51 lliykvsnrl ygvprdfsgs gsgtdftlki srveaedvgv yycfqgshvp

[0312] 101 wtfqgqtkve ik

[0313] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含人源化的 7C10 免疫球蛋白轻链可变区;变型 2 (SEQ ID NO:38) :

[0314] 1 divmtqspls lpvtpgepas iscrssqsiv hsnqntylqw ylkpgqspq

[0315] 51 lliykvsnrl ygvprdfsgs gsgtdftlki srveaedvgv yycfqgshvp

[0316] 101 wtfqgqtkve ik

[0317] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含人源化的 7C10 免疫球蛋白重链可变区;变型 1 (SEQ ID NO:39) :

[0318] 1 qvqlqespgg lvkpsetlsl tctvsgysit ggylwnwirq ppgkglewmg

[0319] 51 yisydgtnny kpslkdriti srdtksngfs lklssvtaad tavyycaryg

[0320] 101 rvffdywgqg tlvtvss

[0321] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含人源化的 7C10 免疫球蛋白重链可变区;变型 2 (SEQ ID NO:40) :

[0322] 1 qvqlqespgg lvkpsetlsl tctvsgysit ggylwnwirq ppgkglewig

[0323] 51 yisydgtnny kpslkdrti srdtksnqfs lklssvtaad tavyycaryg

[0324] 101 rvffdywgqg tlvtvss

[0325] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含人源化的 7C10 免疫球蛋白重链可变区;变型 3 (SEQ ID NO:41) :

[0326] 1 qvqlqespgg lvkpsetlsl tctvsgysis ggylwnwirq ppgkglewig

[0327] 51 yisydgtyny kpslkdrvti svdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg

[0328] 101 rvffdywgqg tlvtvss

[0329] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含 A12 免疫球蛋白重链可变区 (SEQ ID NO:42):

[0330] 1 evqlvqsgae vkkpgssvkv sckasggtfs syaiswvrqa pgqglewmgg

[0331] 51 iipifgtany aqkfqgrvti tadkststay melsslrsed tavyycarap

[0332] 101 lrflewstqd hyyyyymdw gkgttvtvss

[0333] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含 A12 免疫球蛋白轻链可变区 (SEQ ID NO:43):

[0334] 1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgdsrlsy yaswyqqkpg qapvlviyvk

[0335] 51 nnrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycnsr dnsdnrlifg

[0336] 101 ggkltvls

[0337] 或

[0338] (SEQ ID NO:105):

[0339] 1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgdsrlsy yatwyqqkpg qapilviyge

[0340] 51 nkrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycksr dgsgqhlvfg

[0341] 101 ggkltvlg

[0342] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含 1A 免疫球蛋白重链可变区 (SEQ ID NO:44):

[0343] 1 evqlvqsggg lvhpggslrl scagsgftfr nyamywvrqa pgkglewvsa

[0344] 51 igsgggtyya dsvkgrftis rdnaknslyl qmnsraedm avyycarapn

[0345] 101 wgsdafdiwg qgtmvtvss

[0346] ;任选地包括一个或多个如下突变:R30、S30、N31、S31、Y94、H94、D104、E104。

[0347] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含 1A 免疫球蛋白轻链可变区 (SEQ ID NO:45):

[0348] 1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqgis swlawyqqk ekapksliya

[0349] 51 asslqsgvps rfsgsgsgtd ftltisslqp edfatyyccq ynsypptfpg

[0350] 101 gtkvdik

[0351] ;任选地包括一个或多个如下突变:P96、I96、P100、Q100、R103、K103、V104、L104、D105、E105。

[0352] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含单链抗体 (fv)8A1 (SEQ ID NO:46):

[0353] 1 evqlvqsgae vkkpgealti sckpggynff nywigwvrqm pgkglewngi

[0354] 51 iyptdsdtry spsfqqvvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi

[0355] 101 rycpgrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg gsgsgggsgg ggseltqdp

[0356] 151 avsvalgqv ritcqdslr syyaswyqqk pgqapvlviy gknnrpsgip

[0357] 201 drfsgssgn tasltitgaq aedeaddyen srdssgnhvv fgggkltvll

[0358] 251 g

[0359] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含单

链抗体 (fv)9A2(SEQ ID NO :47) :

[0360] 1 qvqlvqsgae vrkpgasvkv scktsgytfr nydinwvrqa pgqglewmgr

[0361] 51 isghygnthd aqkfqgrftm tkdtststay melrsltfdd tavyycarsq

[0362] 101 wnvdywgrgt lvtvssgggg sgggsgggg salnfmaltqp hsvsespgkt

[0363] 151 vtisctrssg siasnyvqwy qqrpgssptt vifednrrps gvpdrfsgsi

[0364] 201 dtssnsaslt isglktedea dyycqsfdst nlvfvfgggtk vtvlg

[0365] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含单链抗体 (fv)11A4(SEQ ID NO :48) :

[0366] 1 evqllesggg lvqpqgsrlr scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsa

[0367] 51 isgsggstyy adsvkgrfti srdnsknly lqmnsraed tavyycassp

[0368] 101 yssrwysfdp wgqgtmvtvs sgggsgggg sggggsalsy eltqppsvsv

[0369] 151 spgqtatite sgddlgnkyv swyqqkpgqs pvlviyqdtk rpsgiperfs

[0370] 201 gsnsngiatl tisgtqavde adyycqwdt gtvvfgggtk ltvlg

[0371] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含单链抗体 (fv)7A4(SEQ ID NO :49) :

[0372] 1 evqlvqsgae vkkpgeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkdlewmgi

[0373] 51 iyptdsdtry spsfqgqvti svdksistay lqwsslkask tamycarsi

[0374] 101 rycpgrrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg gssgggsgg gsseltqdp

[0375] 151 avsvalgqtv ritcrgdslr nyaswyqqk pgqapvlviy gknnrpsgip

[0376] 201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeaddyen srdssgnhmv fgggkltvl

[0377] 251 g

[0378] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含单链抗体 (fv)11A1(SEQ ID NO :50) :

[0379] 1 evqlvesggg vvqpgrslr scaasgftfs dfamhwvrqi pgkglewlsg

[0380] 51 lrhdgstayy agsvkgrfti srdnsrntvy lqmnsraed tatyycvtgs

[0381] 101 gssghafpv wkggtlvtvs sgggsgggg sggggsalsy vltqppsasg

[0382] 151 tpgqrvtisc sgsnsnigty tvnwfqqlpg tapklliysn nqrpsgvpdr

[0383] 201 fsgsksgtsa slaisglqse deaddycaaw ddslnpvgf ggtkvtvl

[0384] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含单链抗体 (fv)7A6(SEQ ID NO :51)

[0385] 1 evqlvqsgae vkkpgeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkglewmgi

[0386] 51 iyptdsdtry spsfqgqvti svdksistay lqwsslkask tamycarsi

[0387] 101 rycpgrrcys gyygmdvwgq gtlvtvssgg gssgggsgg gsseltqdp

[0388] 151 avsvalgqtv ritcrgdslr sytwnfqk pgqapllvy aknnrpsgip

[0389] 201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeaddyen srdssgnhmv fgggkltvl

[0390] 251 g

[0391] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段(如免疫球蛋白重链或轻链)包含一个或多个选自如下的互补决定区(CDR) :

[0392] sywmh(SEQ ID NO :52) ;

- [0393] einpsngrtnynekfkr (SEQ ID NO :53) ;
- [0394] grpdyygsskwyfdv (SEQ ID NO :54) ;
- [0395] rssqsivhsnvntyle (SEQ ID NO :55) ;
- [0396] kvsnrfs (SEQ ID NO :56) ;和
- [0397] fqgshvppt (SEQ ID NO :57) 。
- [0398] 在本发明的一个实施方案中,本发明的抗-IGF1R 抗体或其抗原结合片段包含选自如下的免疫球蛋白重链可变区 :
- [0399] 1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
- [0400] 51 inpsngrtny ngkfqgkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
- [0401] 101 pdyygsskwy fdvwwggttv tvs
- [0402] (SEQ ID NO :58) ;
- [0403] 1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sylmhwikqr pgrglewigr
- [0404] 51 idpnnvvtkf nekfkskatl tvdkpsstay melssltsed savyycarya
- [0405] 101 ycrpmdywgq gttvtvss
- [0406] (SEQ ID NO :59) ;
- [0407] 1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
- [0408] 51 inpsngrtny nekfkkratl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
- [0409] 101 pdyygsskwy fdvwwggttv tvs
- [0410] (SEQ ID NO :60) ;
- [0411] 1 qvqlqqsgae lmkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
- [0412] 51 ilpgsggthy nekfkkgkatf tadvkssstay mqlssltsed savyycargh
- [0413] 101 syyfydydw gqgtsvtvss
- [0414] (SEQ ID NO :61) ;
- [0415] 1 qvqlqqpgsv lvrpgasvkl sckasgytft sswihwakqr pgqglewige
- [0416] 51 ihpnsgrtny nekfkkgkatl tvdtssstay vdlssltsed savyycarwr
- [0417] 101 ygspyyfdyw gqgttlvtvss
- [0418] (SEQ ID NO :62) ;
- [0419] 1 qvqlqqpgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgrglewigr
- [0420] 51 idpnsrgtky nekfkskatl tvdkpsstay mqlssltsed savyycaryd
- [0421] 101 yygssyfdyw gqgttlvtvss
- [0422] (SEQ ID NO :63) ;
- [0423] 1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
- [0424] 51 inpsngrtny nqkfqgkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
- [0425] 101 pdyygsskwy fdvwwggttv tvs
- [0426] (SEQ ID NO :64) ;
- [0427] 1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
- [0428] 51 inpsngrtny nekfkkratl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
- [0429] 101 pdyygsskwy fdvwwggttv tvss
- [0430] (SEQ ID NO :65) ;

- [0431] 1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
 [0432] 51 inpsngrtny nqkfqgkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
 [0433] 101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvss
 [0434] (SEQ ID NO :66) ;
 [0435] 1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgrglewigr
 [0436] 51 idpnsngtky nekfkskatl tvdkpsstay mqlssltsed savyycaryd
 [0437] 101 yygssyfdyw gqgttvsvss
 [0438] (SEQ ID NO :67) ;
 [0439] 1 qiqlqqsgpe lvrpgasvki sckasgytft dyvihvwkqr pgeglewigw
 [0440] 51 iypgsgntky nekfkkgkatl tvdtssstay mqlssltsed savyfcargg
 [0441] 101 kfamdywgqg tsvtvss
 [0442] (SEQ ID NO :68) ;
 [0443] 1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhvwkqr pgqglewige
 [0444] 51 inpsngrtny nekfkkrkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
 [0445] 101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss
 [0446] (SEQ ID NO :69) ;
 [0447] 1 qiqlqqsgpe lvkpgasvki sckasgytft dyyinwmkqk pgqglewigw
 [0448] 51 idpgsgntky nekfkkgkatl tvdtssstay mqlssltsed tavyfcarek
 [0449] 101 ttyyyamdyw gqgtsvtvsa
 [0450] (SEQ ID NO :70) ;
 [0451] 1 vqlqqsgael mkpgasvkis ckasgytfsd ywiewvkqrp ghglewigei
 [0452] 51 lpgsgstnyh erfkgkatft adtssstaym qlnsltseds gvyyclhgny
 [0453] 101 dfdgwgqggtt ltvss
 [0454] (SEQ ID NO :71) ;和
 [0455] 1 qvqllesgae lmkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
 [0456] 51 ilpgsggthy nekfkkgkatf tadkssntay mqlssltsed savyycargh
 [0457] 101 syyfydgdyw gqgtsvtvss
 [0458] (SEQ ID NO :72) ;
 [0459] 和 / 或选自如下的免疫球蛋白轻链可变区 :
 [0460] 1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hnnngntylew ylqkpgqspq
 [0461] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqgshvp
 [0462] 101 ftfsggkcle ikr
 [0463] (SEQ ID NO :73) ;
 [0464] 1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
 [0465] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
 [0466] 101 ptfgggkcle ikr
 [0467] (SEQ ID NO :74) ;
 [0468] 1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
 [0469] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp

[0470] 101 ptfgggkkle ikr
[0471] (SEQ ID NO :75) ;
[0472] 1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspk
[0473] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0474] 101 ptfgggkkle ikr
[0475] (SEQ ID NO :76) ;
[0476] 1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspr
[0477] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfggshvp
[0478] 101 ptfgggkkle ikr
[0479] (SEQ ID NO :77) ;
[0480] 1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqxiv hsnvntylew ylkpgqspk
[0481] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqgshvp
[0482] 101 xtfgggkkle ikr
[0483] (SEQ ID NO :78) ;
[0484] 1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspk
[0485] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0486] 101 ptfgggkkle ikr
[0487] (SEQ ID NO :79) ;
[0488] 1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspr
[0489] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0490] 101 ptfgggkkle ikr
[0491] (SEQ ID NO :80) ;
[0492] 1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspk
[0493] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0494] 101 ptfgggkkle ikr
[0495] (SEQ ID NO :81) ;
[0496] 1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hsnvntylew ylkpgqspq
[0497] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqgshvp
[0498] 101 ftfgsgkkle ikr
[0499] (SEQ ID NO :82) ;
[0500] 1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrfsqsiv hsnvntylew ylksgqspk
[0501] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqgshvp
[0502] 101 rtfgggkkle ikr
[0503] (SEQ ID NO :83) ;
[0504] 1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspk
[0505] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0506] 101 ptfgggkkle ikr
[0507] (SEQ ID NO :84) ;
[0508] 1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspk

[0509] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0510] 101 ptfgggtkle ikr
[0511] (SEQ ID NO :85) ;
[0512] 1 elvmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hsnngtyldw flqkpgqspk
[0513] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqgshvp
[0514] 101 ptfgggtkle ikr
[0515] (SEQ ID NO :86) ;
[0516] 1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspk
[0517] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0518] 101 ptfgggtkle ikr
[0519] (SEQ ID NO :87) ;
[0520] 1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspr
[0521] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0522] 101 ptfgggtkle ikr
[0523] (SEQ ID NO :88) ;
[0524] 1 dvlmtqtpls lsvslgdqas iscrssqsiv hstgntylew ylkpgqspk
[0525] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqashap
[0526] 101 rtfgggtkle ikr
[0527] (SEQ ID NO :89) ;
[0528] 1 dvlmtqtpls lpvslgdqas isckssqsiv hssgntyfew ylkpgqspk
[0529] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqgship
[0530] 101 ftfgsgtkle ikr
[0531] (SEQ ID NO :90) ;
[0532] 1 dieltqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnngtyldw ylkpgqspk
[0533] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgi yycfqgshvp
[0534] 101 ytfgggtkle ikr
[0535] (SEQ ID NO :91) ;
[0536] 1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspk
[0537] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0538] 101 ptfgggtkle ikr
[0539] (SEQ ID NO :92) ;
[0540] 1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspr
[0541] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0542] 101 ptfgggtkle ikr
[0543] (SEQ ID NO :93) ;
[0544] 1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpgqspk
[0545] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0546] 101 ptfgggtkle ikr
[0547] (SEQ ID NO :94) ;

[0548] 1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
[0549] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
[0550] 101 ptfgggkcle ikr
[0551] (SEQ ID NO :95) ;
[0552] 1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrsnqtil lsdgdtylew ylqkpgqspk
[0553] 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqgshvp
[0554] 101 ptfgggkcle ikr
[0555] (SEQ ID NO :96) ;
[0556] 1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hsnvntylew ylqkpgqspk
[0557] 51 lliykvtnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqgshvp
[0558] 101 ytfgggkcle ikr
[0559] (SEQ ID NO :97) ;和
[0560] 1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
[0561] 51 lliysissrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srvqaedlgv yycfqgshvp
[0562] 101 ytfgggkcle ikr
[0563] (SEQ ID NO :98) 。

[0564] 本发明的范围包括其中施用其中抗体的可变区与任何免疫球蛋白恒定区连接的抗胰岛素样生长因子受体-1 (IGFR) 抗体于患者的方法。在一个实施方案中,轻链可变区与 κ 链恒定区连接。在一个实施方案中,重链可变区与 γ 1、 γ 2、 γ 3 或 γ 4 链恒定区连接。在本发明的实施方案中,在此所列的任何免疫球蛋白可变区可与任何上述恒定区连接。

[0565] 此外,本发明的范围包括任何抗体或抗体片段,所述抗体或抗体片段包含任何通过 Chothia 等, *J. Mol. Biol.* 186 :651-663 (1985) ;Novotny 和 Haber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 :4592-4596 (1985) 或 Kabat, E. A. 等, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md. , (1987) 中所列的任何方法鉴定的在此所列的任何免疫球蛋白轻链或免疫球蛋白重链的一个或多个 CDRs (3 个轻链 CDRs 和 / 或 3 个重链 CDRs) 和 / 或构架区。

[0566] 在本发明的一个实施方案中,在此使用的术语“单克隆抗体”指从一群基本上同质的抗体中所得到的抗体,即除了有可能天然发生的微量突变之外,包含此群抗体的单一抗体都是相同的。单克隆抗体是高度特异的,仅针对单一的抗原位点。单克隆抗体的优势在于它们能通过杂交瘤细胞培养来合成,基本上不会被其他免疫球蛋白所污染。修饰语“单克隆”表明了抗体作为一群基本上同质的抗体中的一员的特性,而不解释为需要用某种特定方法来产生抗体。如上所述,根据本发明所使用的单克隆抗体可用 Kohler, 等, (1975) *Nature* 256 :495 首先描述的杂交瘤法制备。

[0567] 在本发明的一个实施方案中,多克隆抗体是一种与一种或多种其他不相同的抗体一起产生的或在其存在之下产生的抗体。一般而言,多克隆抗体是在几种产生不相同的抗体的其他 B- 淋巴细胞存在下,从某一 B- 淋巴细胞中产生的。多克隆抗体通常直接获得自经免疫接种的动物。

[0568] 在本发明的一个实施方案中,双特异性或双功能抗体是一种具有两个不同的重链 / 轻链对和两个不同的结合位点的人工杂交抗体。双特异性抗体可通过多种方法制备,包

括杂交瘤融合或 Fab' 片段交联。参见如 Songsivilai, 等, (1990) Clin. Exp. Immunol. 79 : 315-321, Kostelny, 等, (1992) J Immunol. 148 :1547-1553。此外, 双特异性抗体可形成为“双抗体”(Holliger, 等, (1993) PNAS USA 90 :6444-6448) 或“Janusins”(Traunecker, 等, (1991) EMBO J. 10 :3655-3659 和 Traunecker, 等, (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7 :51-52)。

[0569] 在本发明的一个实施方案中, 术语“完全人抗体”指一种仅含有人免疫球蛋白的蛋白序列的抗体。如果在小鼠、小鼠细胞或来源于小鼠细胞的杂交瘤中产生, 全人抗体可含有小鼠的糖链。同样地, “小鼠抗体”指一种仅含有小鼠免疫球蛋白序列的抗体。

[0570] 本发明包括“嵌合抗体”, 一种包含与来自另一种人或非人物种(如小鼠、马、兔、狗、牛、鸡)的抗体区(如恒定区)融合或嵌合的本发明的可变区的抗体。这些抗体可用于在非人物种中调节 IGF1R 的表达或活性。

[0571] “单链 Fv”或“sFv”抗体片段具有抗体的 V_H 和 V_L 区, 其中这些区以单条多肽链形式存在。一般而言, sFv 多肽在 V_H 和 V_L 区之间进一步含有多肽接头, 该多肽接头能使 sFv 形成抗原结合所需要的结构。所描述的用于产生单链抗体的技术(U. S. 专利号 5, 476, 786 ; 5, 132, 405 和 4, 946, 778) 能适合用于产生抗 -IGF1R- 特异性单链抗体。对 sFv 的综述参见 Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg 和 Moore 编. Springer-Verlag, N. Y., pp. 269-315(1994)。

[0572] 在本发明的一个实施方案中, “二硫键稳定的 Fv 片段”和“dsFv”指含有通过二硫键连接的重链可变区 (V_H) 和轻链可变区 (V_L) 的免疫球蛋白。

[0573] 在本发明范围内的抗体的抗原结合片段还包括可通过例如胃蛋白酶对 IgG 酶切割所产生的 $F(ab)_2$ 片段。Fab 片段可通过例如用二硫苏糖醇或巯基乙胺还原 $F(ab)_2$ 来产生。Fab 片段是通过二硫桥键与 V_H-C_H 链连接的 V_L-C_L 链。 $F(ab)_2$ 片段是通过两个二硫桥键依次连接的两个 Fab 片段。 $F(ab)_2$ 分子的 Fab 部分包括二硫桥键位于其之间的 F_c 区部分。

[0574] F_V 片段是 V_L 或 V_H 区。

[0575] 取决于其重链恒定区的氨基酸序列, 免疫球蛋白可以分为不同的类。至少有五大类免疫球蛋白: IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM, 其中的几类可进一步分为亚类(同种型), 如 IgG-1、IgG-2、IgG-3 和 IgG-4; IgA-1 和 IgA-2。如在此所讨论的, 任何这样的抗体或其抗原结合片段都落入本发明范围内。

[0576] 本发明的抗 -IGF1R 抗体还可与化学物部分缀合。化学物部分尤其可以是聚合物、放射性核素或细胞毒素因子。化学物部分优选是增加抗体分子在受治疗者体内半衰期的聚合物。适合的聚合物包括但不限于聚乙二醇 (PEG) (如具有 2kDa、5kDa、10kDa、12kDa、20kDa、30kDa 或 40kDa 分子量的 PEG)、葡聚糖和单甲基聚乙二醇 (mPEG)。Lee, 等, (1999) (Bioconj. Chem. 10 :973-981) 披露了 PEG 缀合的单链抗体。Wen, 等, (2001) (Bioconj. Chem. 12 :545-553) 披露了用连接有放射性金属螯合剂(二亚乙基三胺五乙酸 (DTPA)) 的 PEG 缀合抗体。

[0577] 本发明的抗体和抗体片段还可缀合有标记物, 例如 ^{99}Tc 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 ^{32}P 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 、 ^{131}I 、 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{51}Cr 、 ^{57}Co 、 ^{226}Ra 、 ^{60}Co 、 ^{59}Fe 、 ^{57}Se 、 ^{152}Eu 、 ^{67}Cu 、 ^{217}Bi 、 ^{211}At 、 ^{212}Pb 、 ^{47}Sc 、 ^{109}Pd 、 ^{234}Th 和 ^{40}K 、 ^{157}Gd 、 ^{55}Mn 、 ^{52}Tr 和 ^{56}Fe 。

[0578] 本发明的抗体和抗体片段还可与荧光或化学发光标记缀合, 包括荧光团例如稀土螯合物、荧光素及其衍生物、罗丹明及其衍生物、异硫氰酸酯、藻红蛋白、藻蓝蛋白、别藻蓝

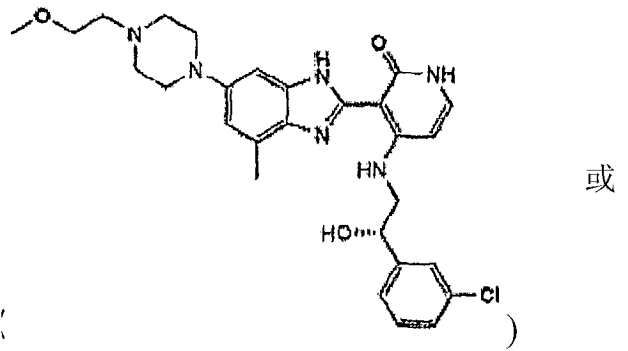
蛋白、邻苯二醛、荧光胺、¹⁵²Eu、丹酰、伞形酮、虫荧光素、鲁米诺标记、异鲁米诺标记、芳香族吡啶酯标记、咪唑标记、吡啶盐标记、草酸酯标记、水母发光蛋白标记、2,3-二氢酞嗪二酮、生物素 / 抗生物素蛋白、自旋标记合稳定的自由基。

[0579] 抗体和抗体片段还可与细胞毒素因子缀合,例如白喉毒素、绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 外毒素 A 链、蓖麻毒素 A 链、相思豆毒蛋白 A 链、莨菪根毒素 A 链、α-八叠球菌、油桐 (*Aleurites fordii*) 蛋白及化合物 (如脂肪酸)、石竹素蛋白、*Phytolacca americana* 蛋白 PAPI、PAPII 和 PAP-S、苦瓜 (*Momordica charantia*) 抑制物、泻果素、巴豆毒素、肥皂草 (*Saponaria officinalis*) 抑制物、丝林霉素 (*mitogellin*)、局限曲菌素 (*restrictocin*)、酚霉素和依诺霉素。

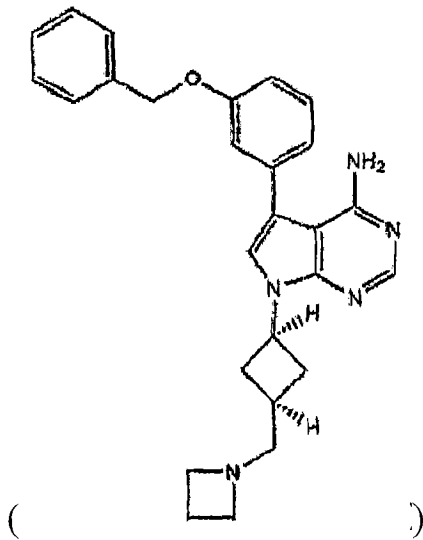
[0580] 可以使用任何本领域已知的方法将本发明的抗体分子与各种部分缀合,包括 Hunter, 等, (1962) *Nature* 144 :945 ;David, 等, (1974) *Biochemistry* 13 :1014 ;Pain, 等, (1981) *J. Immunol. Meth.* 40 :219 ;和 Nygren, J. , (1982) *Histochem. and Cytochem.* 30 :407 所描述的那些方法。用于缀合抗体的方法是常用的,本领域对此非常熟悉。

[0581] 在本发明的一个实施方案中, IGF1R 抑制剂

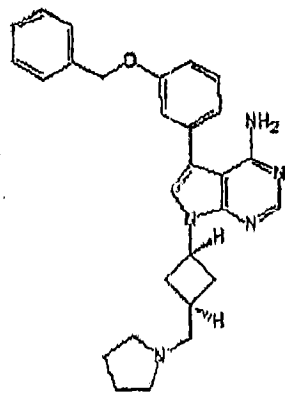
是 B M S - 5 7 7 0 9 8



AEW-541



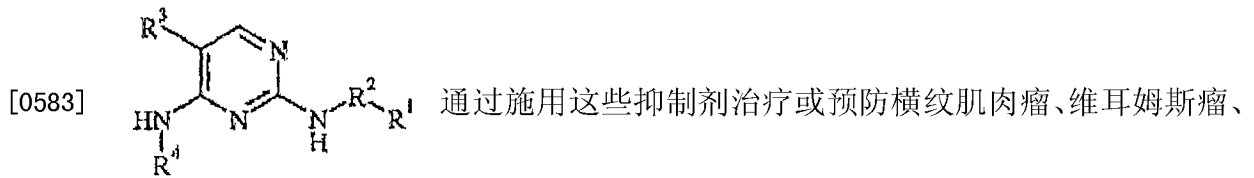
或



通过施用这些抑制剂治疗

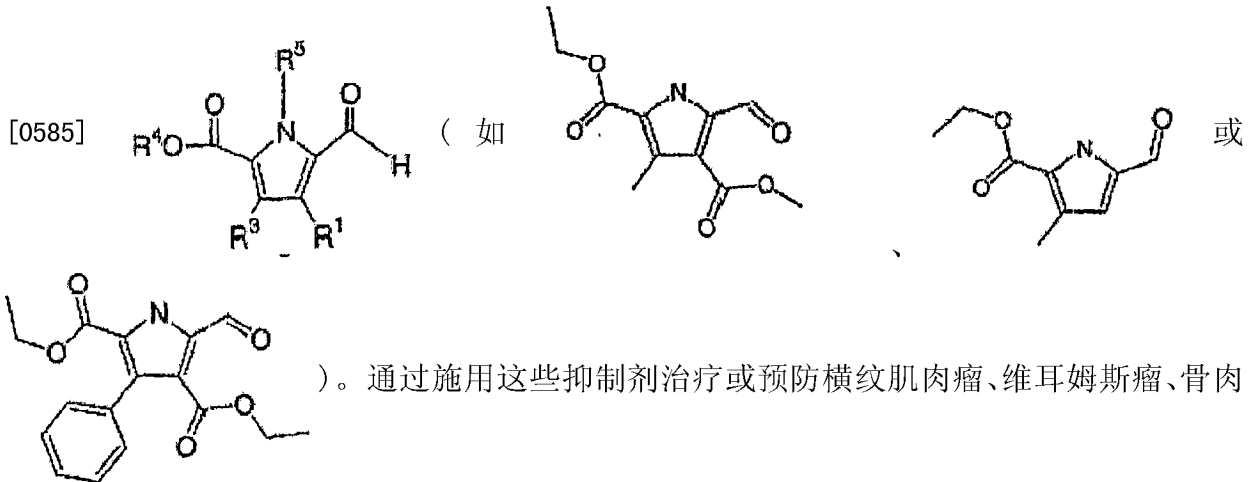
或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0582] 在本发明的一个实施方案中, IGF1R 抑制剂是列于 WO 03/48133 中的任何一种嘧啶衍生物,例如包含核心结构:



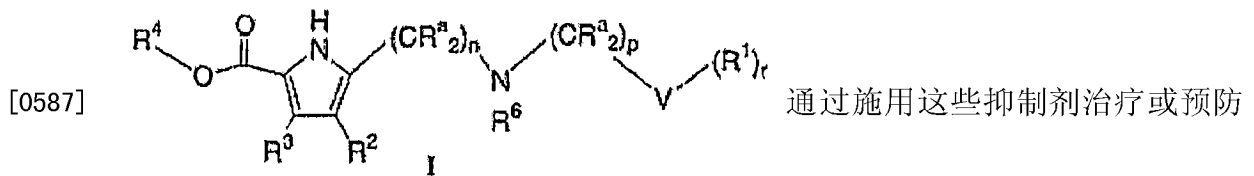
骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0584] 在本发明的一个实施方案中，IGF1R 抑制剂是列于 WO 03/35614 中的任何一种酪氨酸激酶抑制剂，例如包含核心结构：



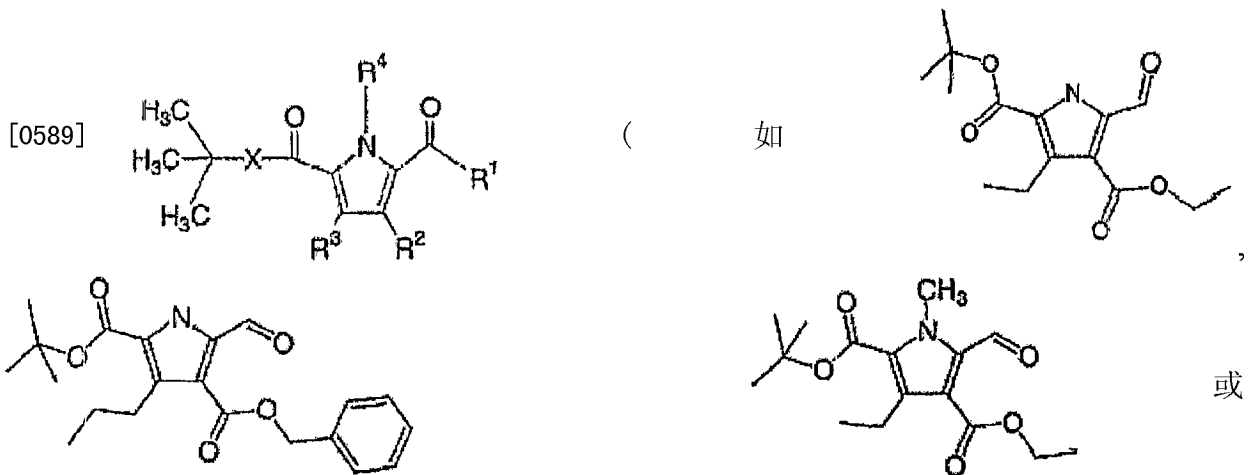
瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

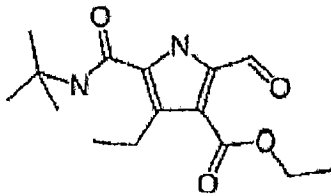
[0586] 在本发明的一个实施方案中，IGF1R 抑制剂是列于 WO 03/35615 中的任何一种酪氨酸激酶抑制剂，例如包含核心结构：



横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0588] 在本发明的一个实施方案中，IGF1R 抑制剂是列于 WO 03/35616 中的任何一种酪氨酸激酶抑制剂，例如包含核心结构：

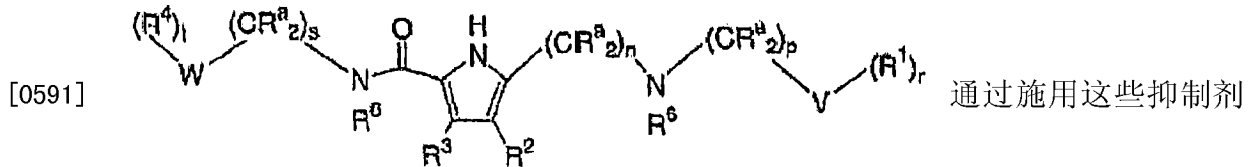




)。通过施用这些抑制剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉

瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

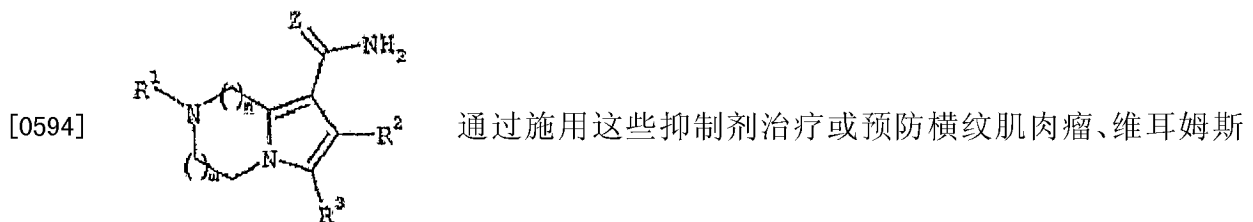
[0590] 在本发明的一个实施方案中, IGF1R 抑制剂是列于 WO 03/35619 中的任何一种酪氨酸激酶抑制剂, 例如包含核心结构:



治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

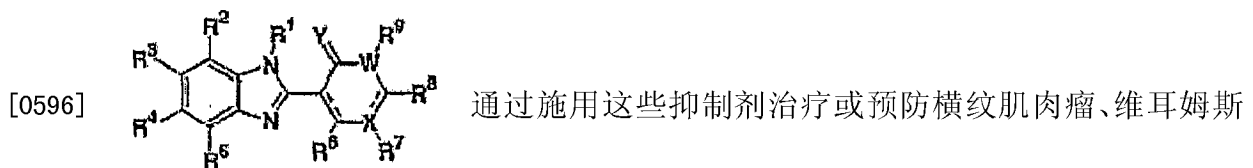
[0592] 在本发明的一个实施方案中, IGF1R 抑制剂是还抑制如 VEGF-2R、Kit、FLT3 和 / 或 PDGFR 的多靶点激酶抑制剂, 例如, SU-11248(如 sunitinib malate) 或 Bay43-9006(sorafenib)。通过施用这些抑制剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0593] 在本发明的一个实施方案中, IGF1R 抑制剂是列于 WO 03/24967 中的任何一种化合物, 例如包含核心结构:



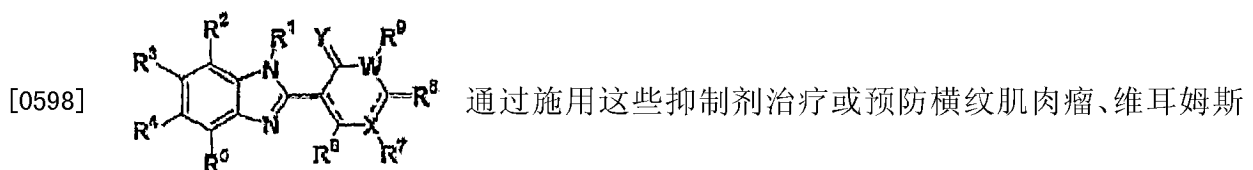
瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0595] 在本发明的一个实施方案中, IGF1R 抑制剂是列于 WO 04/30625 中的任何一种化合物, 例如包含核心结构:



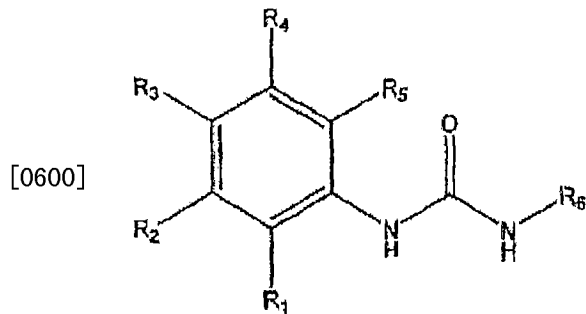
瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0597] 在本发明的一个实施方案中, IGF1R 抑制剂是列于 WO 04/30627 中的任何一种化合物, 例如包含核心结构:



瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0599] 在本发明的一个实施方案中, IGF1R 抑制剂是列于 WO 00/35455 中的任何一种杂芳基-芳基脲, 例如包含核心结构:

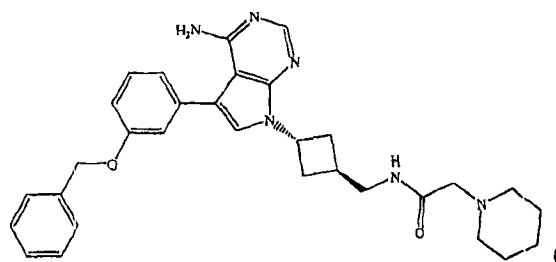


通过施用这些抑制剂治疗或预防横纹肌肉瘤、

维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0601] 在本发明的一个实施方案中, IGF1R 抑制剂是列于 WO 03/27246 中的任何一种肽。通过施用这些抑制剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0602] 在本发明的一个实施方案中, IGF1R 抑制剂是



或 PCT 申请公开号 W002/92599 中所披露的任何

4-氨基-5-苯基-7-环丁基-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物。通过施用这些抑制剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0603] 抗体的产生

[0604] 任何适合的方法可用于激发具有期望生物学特性的抗体以抑制 IGF1R。期望由多种哺乳动物宿主例如小鼠、啮齿动物、灵长类动物、人等制备单克隆抗体 (mAbs)。对于制备这样的单克隆抗体的技术描述可见于如 Stites, 等 (编) BASIC AND CLINICAL IMMUNOLOGY (第 4 版) Lange Medical Publications, Los Altos, CA 及其中所有用的参考文献; Harlow 和 Lane (1988) ANTIBODIES: A LABORATORY MANUAL CSH Press; Goding (1986) MONOCLONAL ANTIBODIES: PRINCIPLES AND PRACTICE (第 2 版) Academic Press, New York, NY。因此, 可通过多种本领域技术人员熟悉的技术获得单克隆抗体。代表性地, 来自期望抗原免疫的动物的脾细胞通常通过骨髓瘤细胞融合得以无限增殖化。参见 Kohler 和 Milstein (1976) Eur. J. Immunol. 6: 511-519。无限增殖化的备选方法包括用 EB 病毒、癌基因或反转录病毒转化, 或其他本领域已知的方法。参见如 Doyle, 等 (编辑, 1994 和定期的增刊) CELL AND TISSUE CULTURE: LABORATORY PROCEDURES, John Wiley and Sons, New York, NY。筛选产生对抗原具有期望特异性和亲和力的抗体的由单个无限增殖化细胞产生的克隆, 并可通过多种技术提高这样的细胞所产生的单克隆抗体的产量, 包括注射入脊椎动物宿主的腹腔内。或者, 根据例如 Huse, 等 (1989) Science 246: 1275-1281 所概述的常规实

验方法,通过筛选人 B 细胞 DNA 文库分离编码单克隆抗体或其结合片段的 DNA 序列。

[0605] 其他适合的技术包括在噬菌体或类似的载体中选择抗体文库。参见如 Huse 等, *Science* 246 :1275-1281(1989) ;和 Ward 等, *Nature* 341 :544-546(1989)。本发明的多肽和抗体可带有或不带有修饰使用,包括嵌合或人源化的抗体。通常,多肽和抗体可通过共价或非共价连接提供可检测信号的物质得以标记。已知多种标记和缀合技术,并为学术和专利文献所广泛报道。适合的标记包括放射性核素、酶、底物、辅因子、抑制剂、荧光部分、化学发光部分、磁性颗粒等。教导使用上述标记的专利包括 U. S. 专利号 3, 817, 837 ;3, 850, 752 ;3, 939, 3 50 ;3, 996, 345 ;4, 277, 437 ;4, 275, 149 和 4, 366, 241。同样,可产生重组免疫球蛋白,参见 Cabilly U. S. 专利号 4, 816, 567 ;和 Queen 等 (1989) *Proc. Nat' l Acad. Sci. USA* 86 :10029-10033 ;或在转基因小鼠中制备,参见 Mendez 等 (1997) *Nature Genetics* 15 :146-156。更多产生嵌合的、人源化的和人抗体的方法为本领域众所周知。参见如颁发给 Queen 等的 U. S. 专利号 5, 530, 101, 颁发给 Winter 等的 U. S. 专利号 5, 225, 539, 颁发给 Boss 等的 U. S. 专利号 4, 816, 397, 所有全文都在此并入作为参考。

[0606] 可用作为宿主用于本发明抗体表达的哺乳动物细胞系是本领域众所周知的,并包括多种可获得自美国典型培养物保藏中心 (ATCC) 的无限增殖化细胞系。这些细胞系包括,尤其是中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞、NS0、SP2 细胞、HeLa 细胞、幼仓鼠肾 (BHK) 细胞、猴肾细胞 (COS)、人肝细胞癌细胞 (如 Hep G2)、A549 细胞、3T3 细胞、HEK-293 细胞和多种其他细胞系。哺乳动物宿主细胞包括人、小鼠、大鼠、狗、猴、猪、山羊、牛、马和仓鼠细胞。通过测定哪种细胞系具有高表达水平,选择具有特别优选的细胞系。其他可使用的细胞系为昆虫细胞系例如 Sf9 细胞、两栖动物细胞、细菌细胞、植物细胞和真菌细胞。当重组表达载体编码重链或其抗原结合部分时,将轻链和 / 或其抗原结合部分导入哺乳动物宿主细胞中,通过培养宿主细胞足以在宿主细胞中表达抗体或更优选地足以将抗体分泌到宿主细胞所生长的培养基中的一段时间来产生抗体。

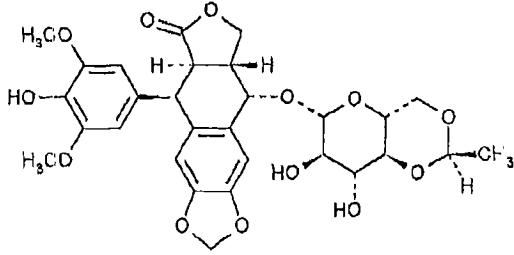
[0607] 可利用标准的蛋白纯化方法从培养基中回收抗体。此外,可利用多种已知技术增加本发明抗体 (或其中的其他部分) 在生产细胞系中的表达。例如,在某些条件下谷氨酰胺合成酶基因表达系统 (GS 系统) 是用于增加表达的常用手段。该 GS 系统讨论于欧洲专利号 0 216 846、0 256 055 和 0 323 997 以及欧洲专利申请号 89303964.4 有关的全部或部分内容中。

[0608] 很可能通过不同的细胞系或转基因动物表达的抗体彼此之间会具有不同的糖基化。然而,所有在此提供的核酸分子编码的抗体,或包含在此提供的氨基酸序列的抗体都是本发明的一部分,与抗体的糖基化无关。

[0609] 额外的化学治疗剂

[0610] 本发明的范围包含了含有与额外的化学治疗剂结合的本发明的 IGF1R 抑制剂的组合物,以及通过施用与额外的化学治疗剂 (如额外的抗癌化学治疗剂或止吐剂) 结合的 IGF1R 抑制剂用于治疗成神经细胞瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、小儿癌症或胰腺癌的方法。额外的化学治疗剂包含任何引起所施用个体有益生理反应的治疗剂 ;例如,其中治疗剂缓解或消除了所施用的受治疗者疾病症状或病因。额外的化学治疗剂包括任何抗癌化学治疗剂。抗癌治疗剂是任何例如缓解或消除所施用的受治疗者癌症症状或病因的治疗剂。

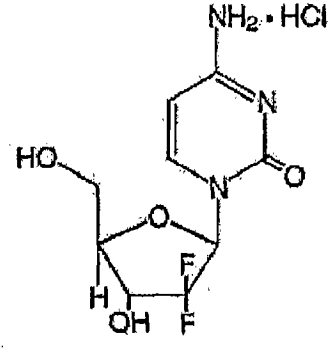
[0611] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与依托泊苷 (VP-16;



结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防

横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0612] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与吉西他滨

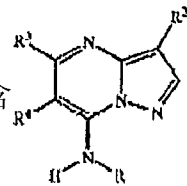


结合

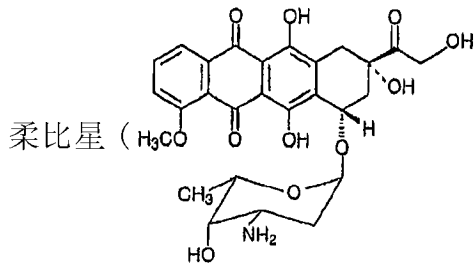
的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0613] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与公布的 U.S. 专利申请号

U. S. 2004/0209878A1 中所披露的任何化合物 (如包含



代表的核心结构) 或多

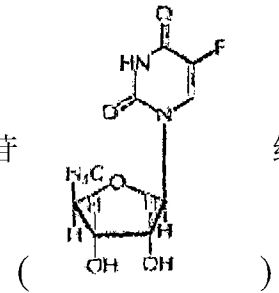


柔比星 () 包括 Caelyx 或 Doxil (盐酸多柔比星脂质体注射

®

剂;Ortho Biotech Products L.P ;Raritan,NJ) 结合的 IGF1R 抑制剂。Doxil ® 包含处于 STEALTH ® 脂质体载体中的多柔比星, 该载体由 N-(羰基 - 甲氧基聚乙二醇 2000)-1,2-二硬脂酰 -sn- 甘油基 -3- 磷酸乙醇胺钠盐 (MPEG-DSPE); 完全氢化的大豆卵磷脂 (HSPC) 和胆甾醇组成。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

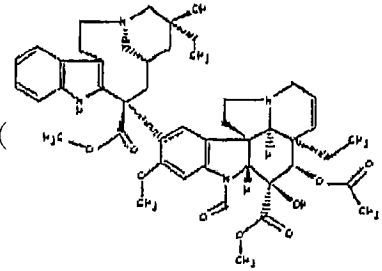
[0614] 在本发明的一个实施方案中,提供了与5'-脱氧-5-氟尿苷



结

合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

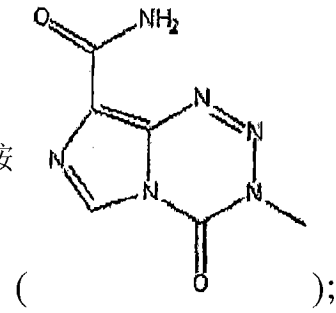
[0615] 在本发明的一个实施方案中,提供了与长春新碱



结

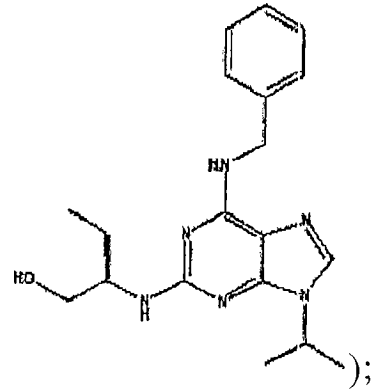
合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0616] 在本发明的一个实施方案中,提供了与替莫唑胺



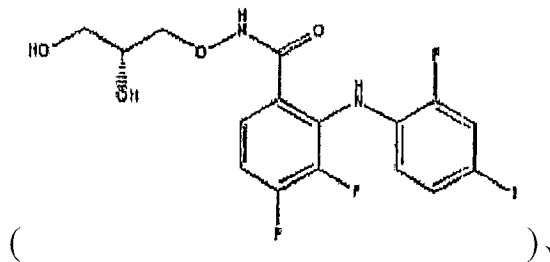
任何的

CDK 抑制剂例如 ZK-304709、Seliciclib (R-roscovitine)



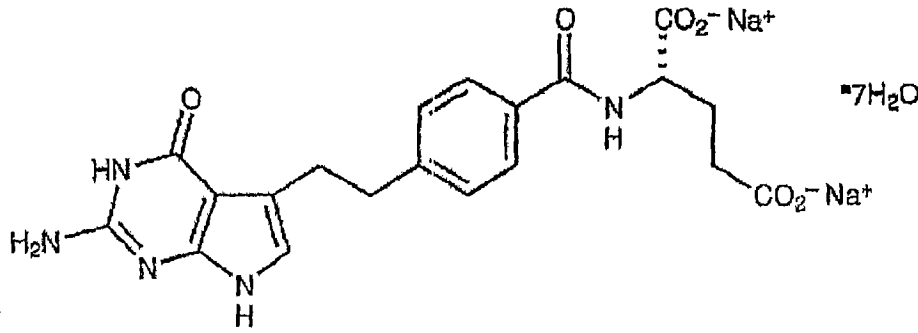
任何

的 MEK 抑制剂例如 PD0325901



AZD-6244 ; 卡培他

滨 (5'-脱氧-5-氟-N-[(戊氧基)羰基]-胞苷);或 L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-二钠盐七水混合物

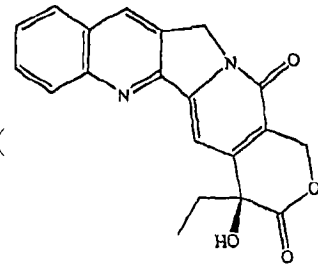


培美曲塞二钠七水

(;

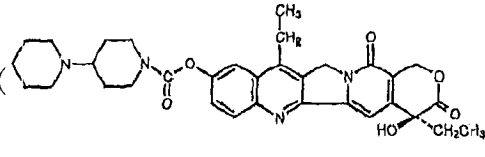
混合物) 结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0617] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与喜树碱 (



Stork

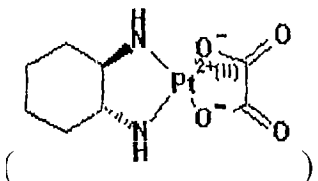
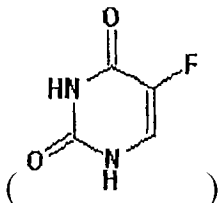
等, J. Am. Chem. Soc. 93(16) :4074-4075 (1971) ;Beisler 等, J. Med. Chem. 14(11) :

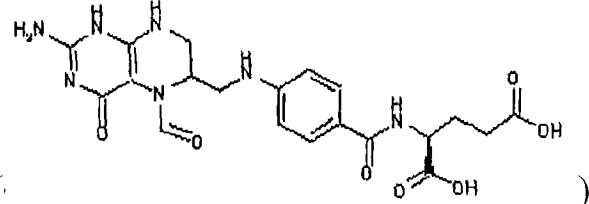
1116-1117(1962)) 或伊立替康 ( 作为 Camptosar 销

®

售的 ;Pharmacia & Upjohn Co. ;Kalamazoo, MI) 结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

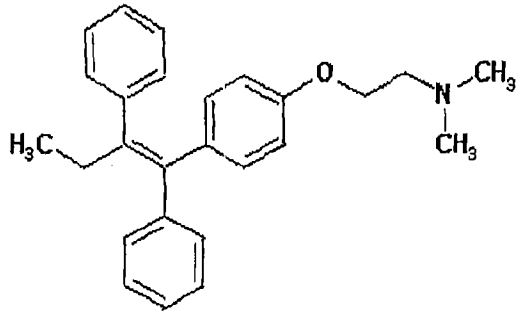
[0618] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与 FOLFOX 给药方案 (奥沙

利铂 ) 与输注的氟尿嘧啶  以及亚叶酸

() 联用) (Chaouche 等, Am. J. Clin. Oncol. 23(3) :

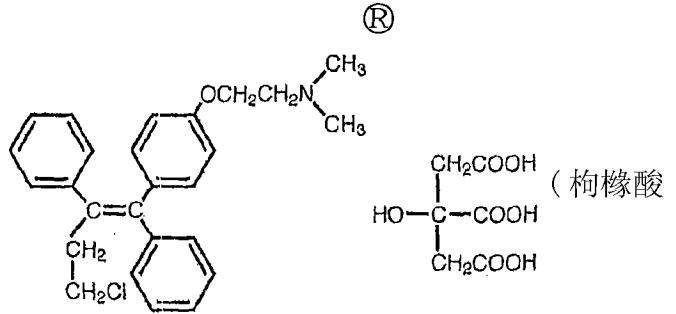
288-289(2000) ; de Gramont 等, J. Clin. Oncol. 18(16) :2938-2947(2000)) 结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0619] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与抗雌激素药例如



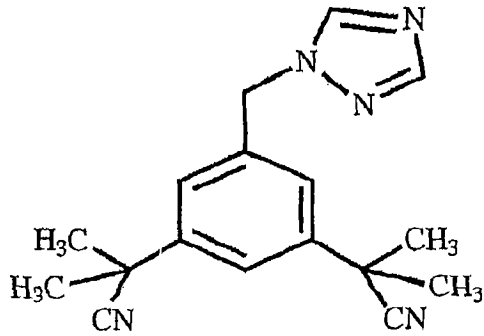
(他莫昔芬; 作为 Nolvadex 售自 AstraZeneca

Pharmaceuticals LP; Wilmington, DE) 或



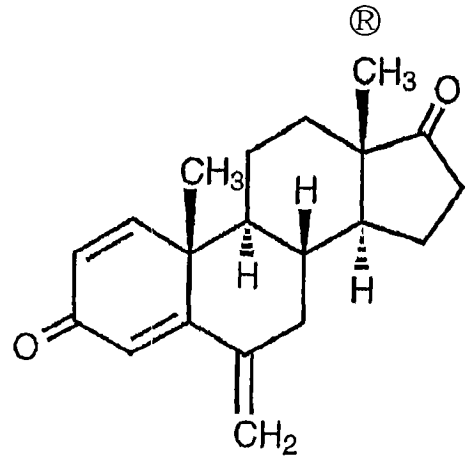
托瑞米芬; 作为 Fareston[®] 售自 Shire US, Inc; Florence, KY) 结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0620] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与芳香酶抑制剂例如

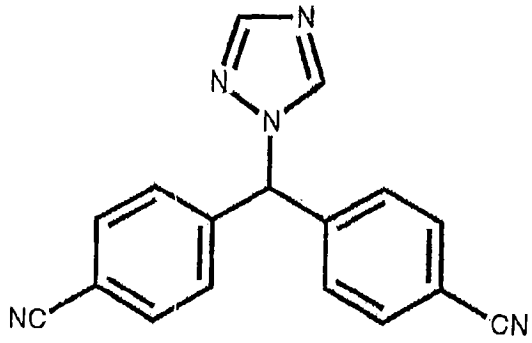


(阿那曲唑 (anastrozole); 作为 Arimidex 售自

AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington, DE)、



(依西美坦; 作为 Aromasin[®] 售自 Pharmacia Corporation; Kalamazoo, MI) 或

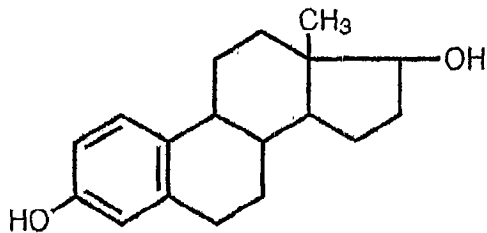


(来曲唑; 作为 Femara 售自 Novartis

®

Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJ) 结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0621] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与雌激素例如 DES(己烯雌酚)、

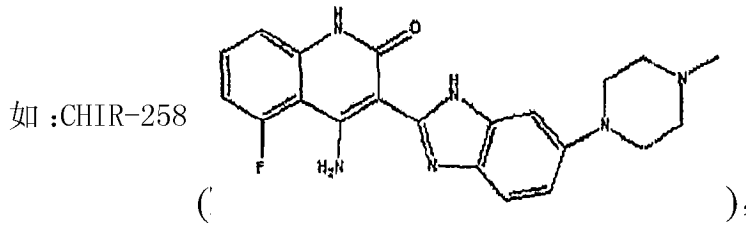


(雌二醇; 作为 Estrol 售自 WarnerChilcott,

®

Inc.; Rockaway, NJ) 或结合激素 (作为 Premarin ® 售自 WyethPharmaceuticals Inc.; Philadelphia, PA) 结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

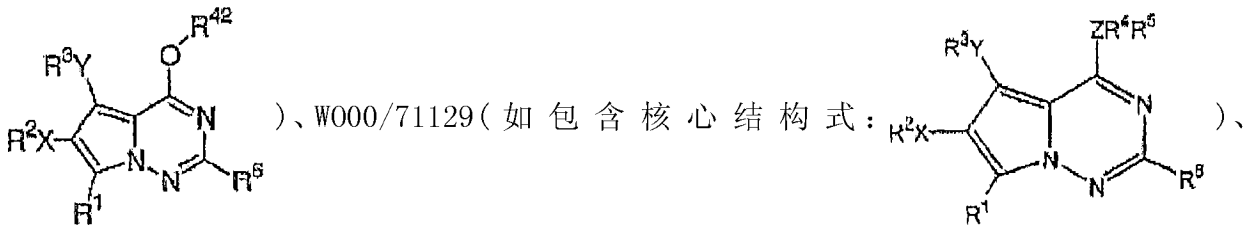
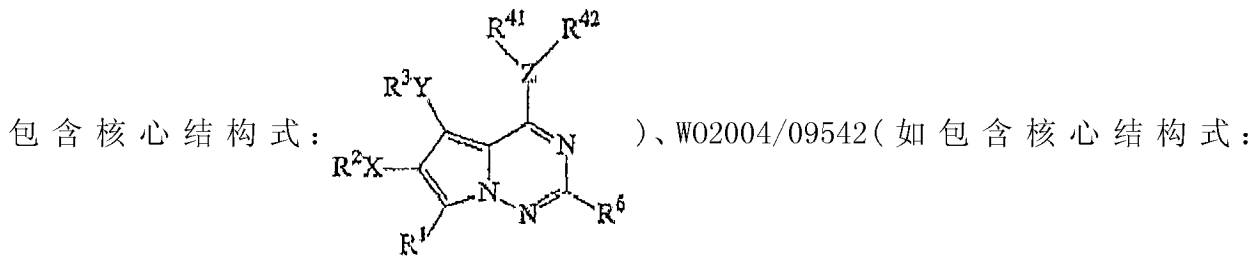
[0622] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与抗血管生成剂包括贝伐单抗 (Avastin™; Genentech; San Francisco, CA)、抗-VEGFR-2 抗体 IMC-1C11、其他 VEGFR 抑制剂例

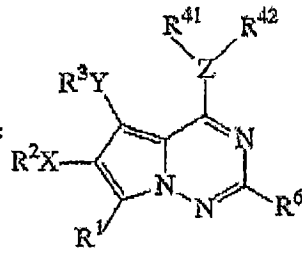


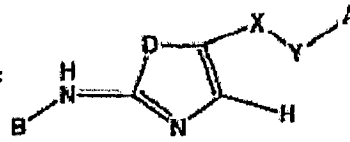
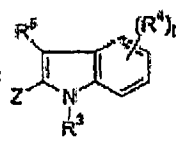
如: CHIR-258

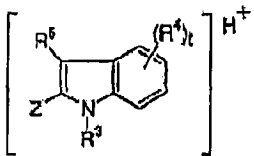
任何一种列于 W02004/13145 (如

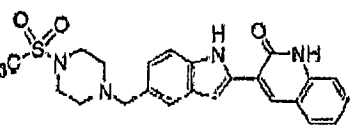
(

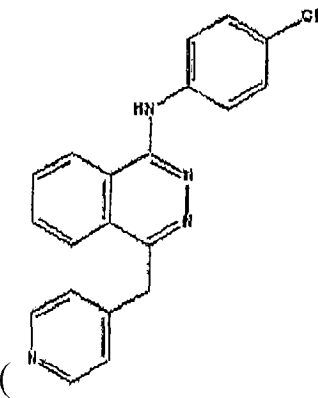


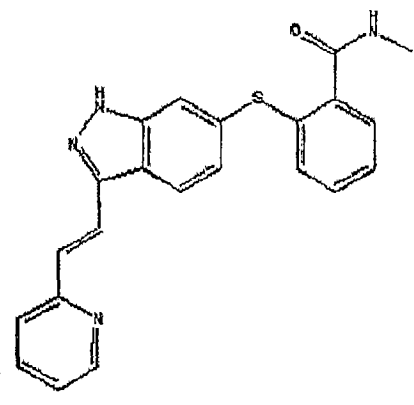
W02004/09601 (如包含核心结构式: )、W02004/01059 (如包含核

心结构式: )、W001/29025 (如包含核心结构式: )

)、W002/32861 (如包含核心结构式:  A⁻) 或列于 W003/88900 (如包

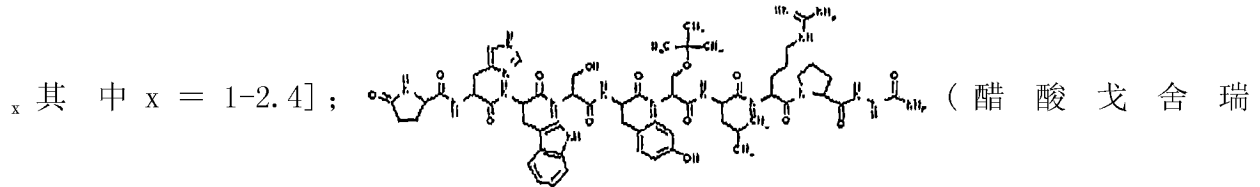
含核心结构式: ) 的抑制剂; 3-[5-(甲磺酰哌嗪甲基)-吡

啉]-喹诺酮; Vatalanib  (PTK/ZK ; CPG-79787 ; ZK-222584)、

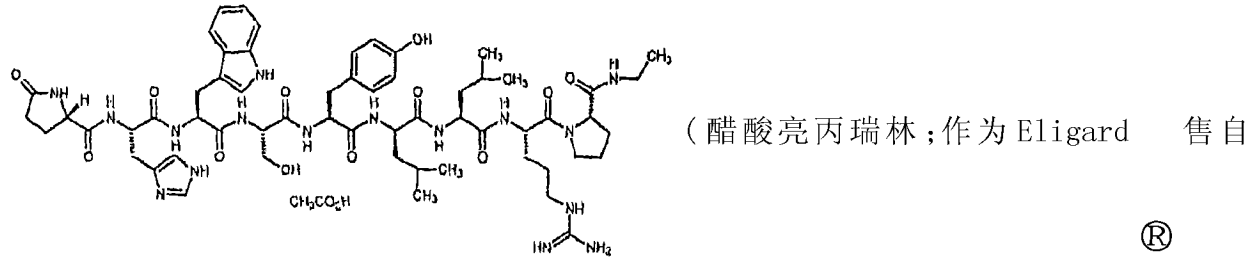
AG-013736  和 VEGF trap (AVE-0005) (一种包含 VEGF 受体

1 和 2 部分的可溶性诱饵受体) 结合 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

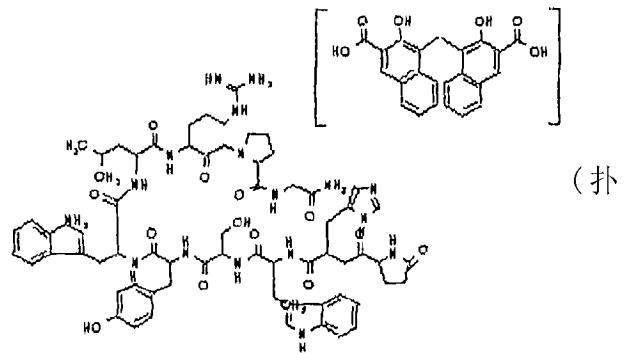
[0623] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与 LHRH (促黄体 (生成) 激素 - 释放激素) 激动剂例如 [D-Ser(Bu t)6, Azgly 10] 的醋酸盐 (焦 -Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ 醋酸盐 [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ • (C₂H₄O₂)



林; 作为 Zoladex [®] 售自 AstraZeneca UK Limited;Macclesfield, England)、

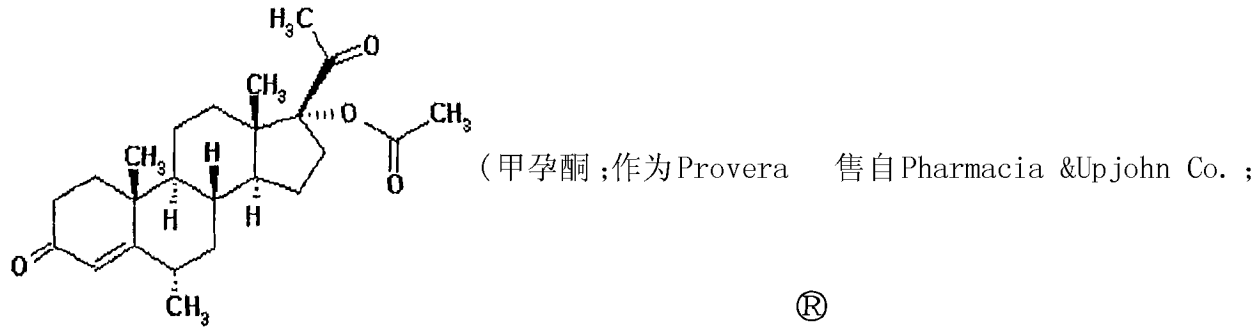


Sanofi-Synthelabo Inc. ;New York,NY) 或

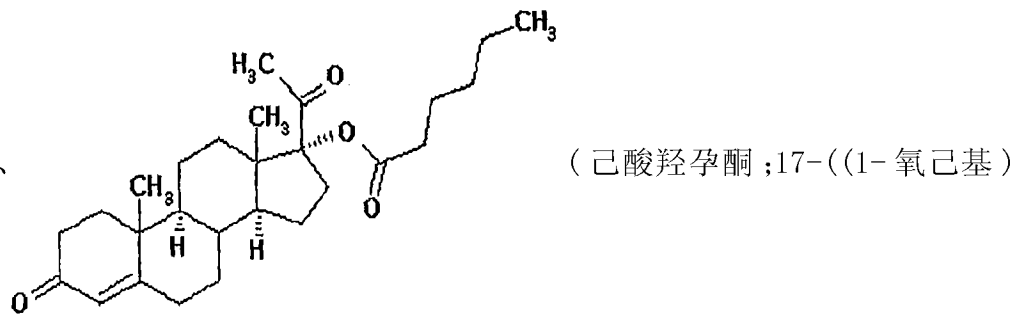


酸曲普瑞林;作为 Trelstar [®] 售自 Pharmacia Company, Kalamazoo, MI) 结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0624] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与促孕剂例如



Kalamazoo, MI)、

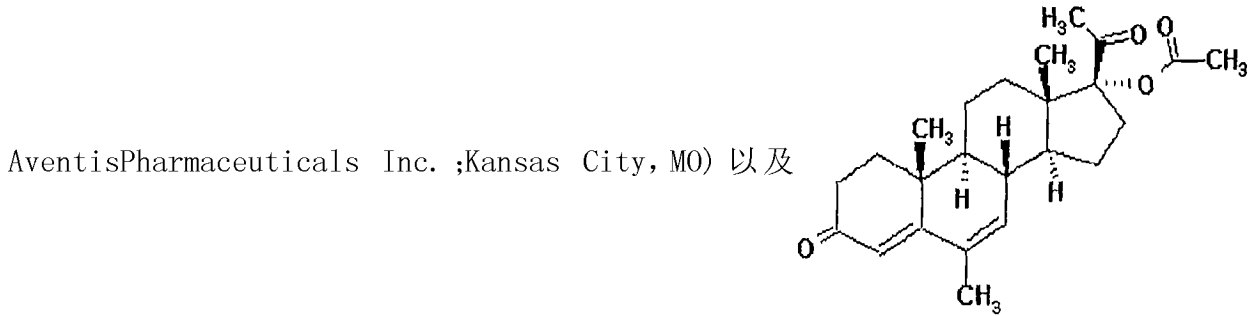
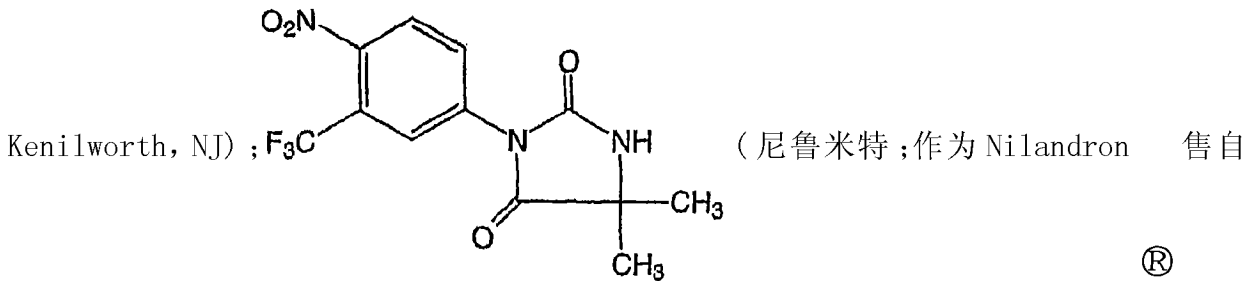
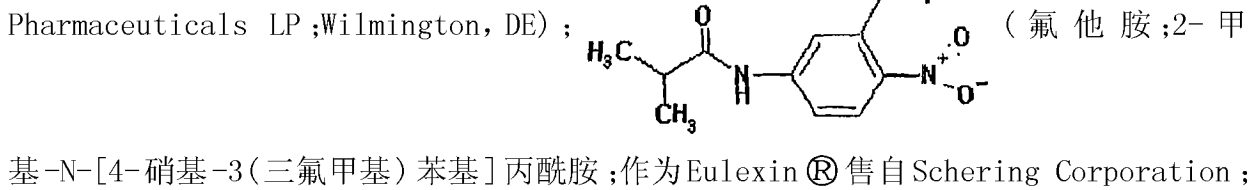
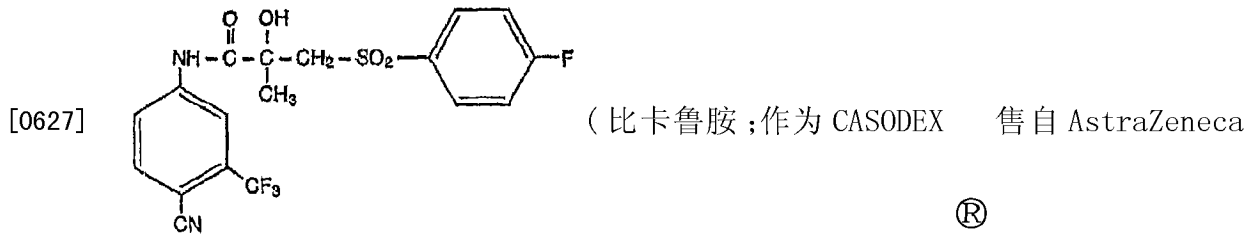


氧) 孕酮-4-烯-3,20-二酮;)、甲地孕酮或黄体酮结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0625] 在本发明的一个实施方案中,提供了与选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 例

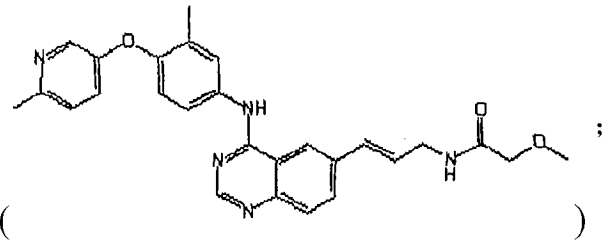


[0626] 在本发明的一个实施方案中,提供了与包括但不限于:

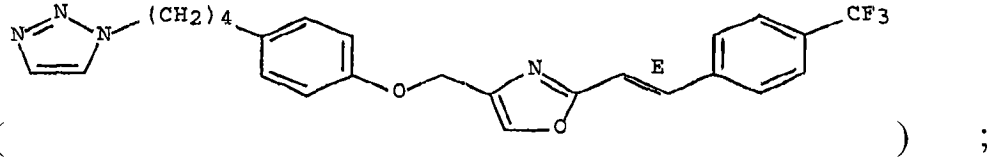


[0628] 在本发明的一个实施方案中,提供了与一种或多种对抗 EGF 受体或 HER2 功

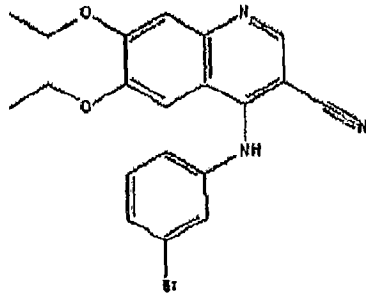
能的抑制剂,包括但不限于CP-724714



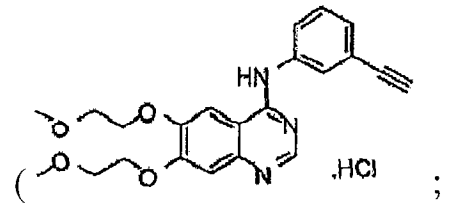
TAK-165



HKI-272

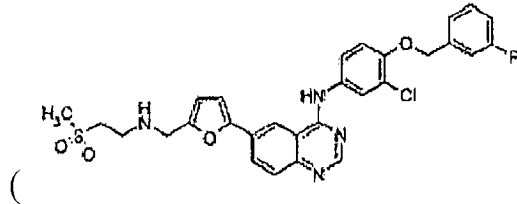


OSI-774



erlotinib, Hidalgo 等, J. Clin. Oncol. 19(13):3267-3279(2001),

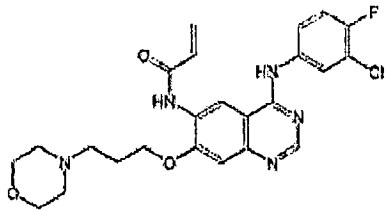
Lapatanib



GW2016;Rusnak 等, Molecular

Cancer Therapeutics 1:85-94(2001);N-{3-氯-4-[(3-氟苯甲基)氧]苯基}-6-[5-({2-(甲磺酰)乙基}氨基)甲基]-2-呋喃基]-4-喹啉胺;PCT申请号 W099/35146), Canertinib(CI-1033;

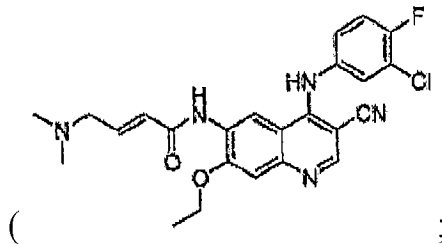
[0629]



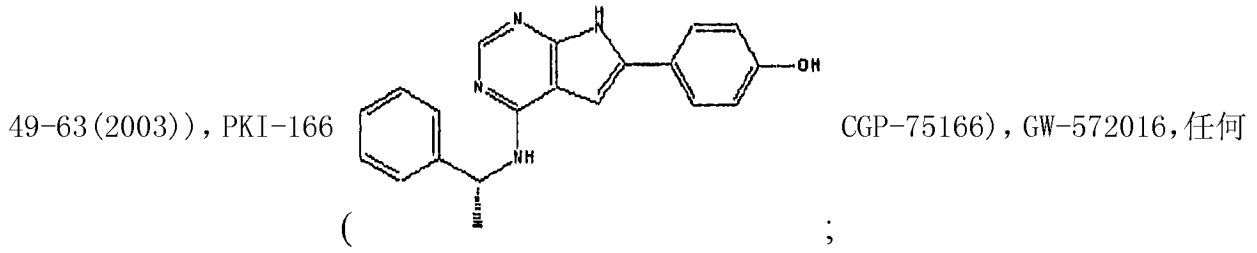
Erlichman 等, Cancer Res. 61(2):739-48(2001);

Smail1 等, J. Med. Chem. 43(7):1380-97(2000), ABX-EGF 抗体 (Abgenix, Inc-Fremont, CA;Yang 等,Cancer Res. 59(6):1236-43(1999);Yang 等,Crit Rev Oncol Hematol. 38(1):17-23(2001)), erbitux(U. S. 专利号 6,217,866;IMC-C225, 西妥昔单抗;Imclone;New

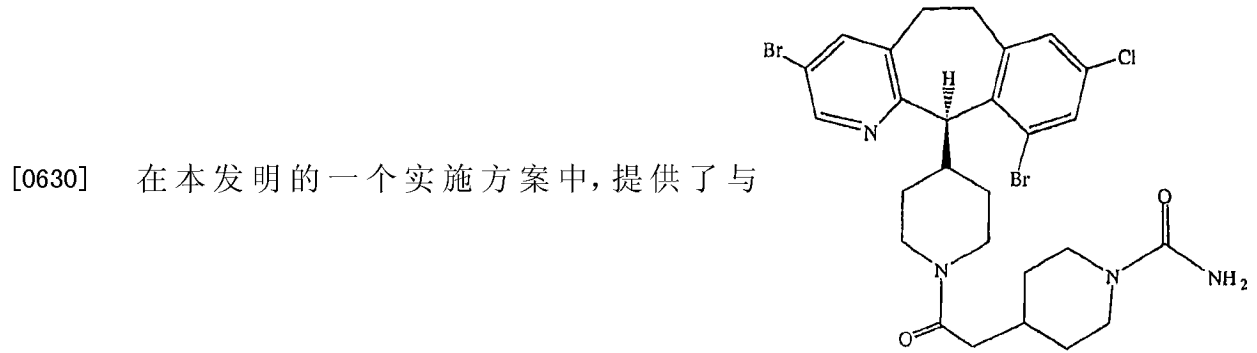
York, NY), EKB-569



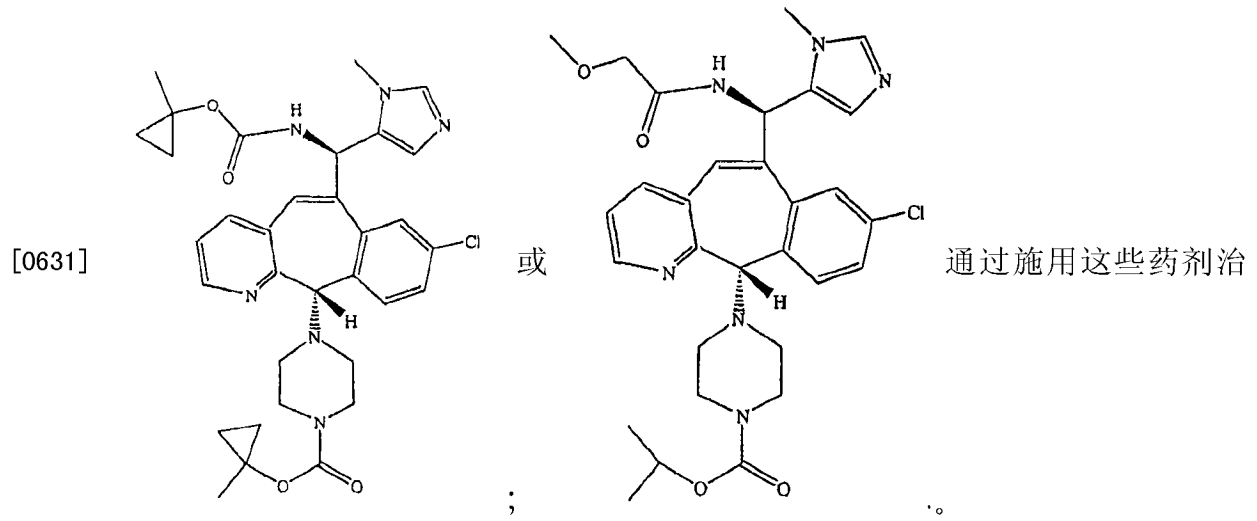
Wissner 等, J. Med. Chem. 46(1):



抗-EGFR 抗体以及任何抗-HER2 抗体结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

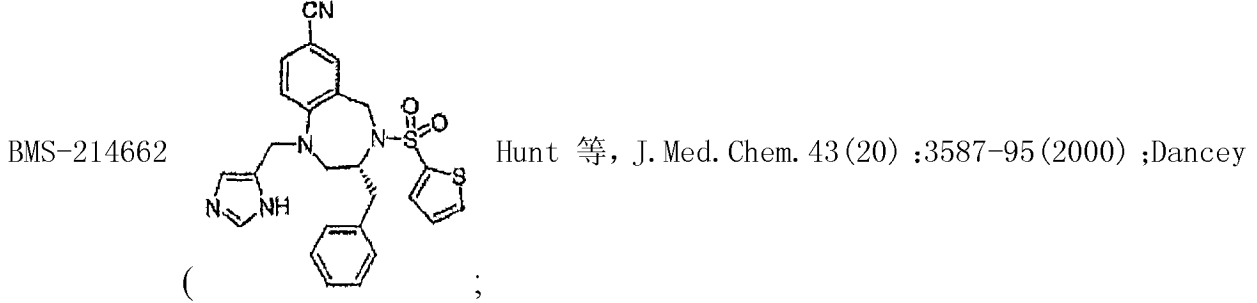


(lonafarnib ;Sarasar™ ;Schering-Plough ;Kenilworth, NJ) 结合的 IGF1R 抑制剂。在另一个实施方案中,提供了与 IGF1R 抑制剂结合的一种或多种以下 FPT 抑制剂:



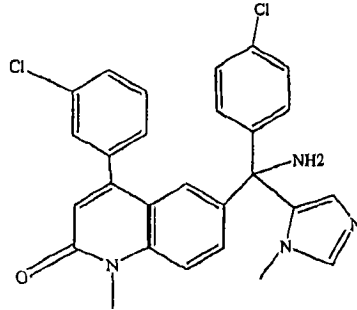
疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0632] 其他能被提供与 IGF1R 抑制剂结合的 FPT 抑制剂包括



等, Curr. Pharm. Des. 8 :2259-2267 (2002) ;(R)-7- 氰基 -2,3,4,5- 四氢 -1-(1H- 咪

唑-4-基甲基)-3-(苯基甲基)-4-(2-噻吩基磺酰)-1H-1,4-苯并二氮卓)) 和 R155777 (tipifarnib ; Garner 等, Drug Metab. Dispos. 30(7) :823-30(2002) ; Dancy 等, Curr. Pharm. Des. 8 :2259-2267(2002) ; (B)-6-[氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-甲基]-4-(3-氯苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮) ;
[0633]



[0634] 作为 Zarnestra™ 销售的 ; Johnson & Johnson ; New Brunswick, NJ)。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0635] 在本发明的一个实施方案中, 提供了与 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ (阿

米斯丁) ; (NVP-LAQ824 ; Atadja 等, Cancer Research

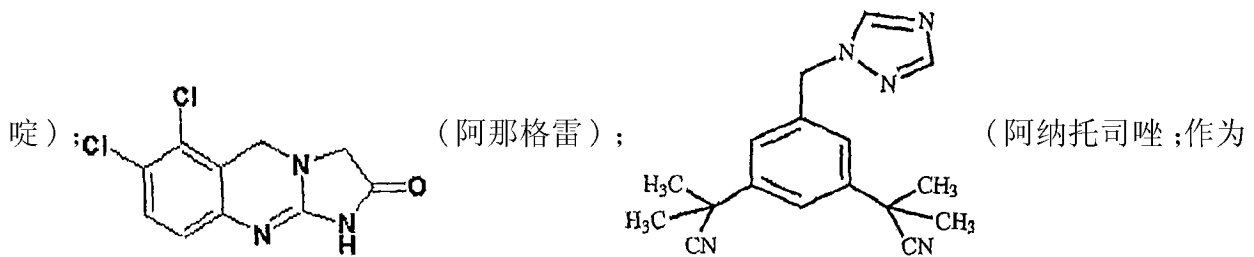
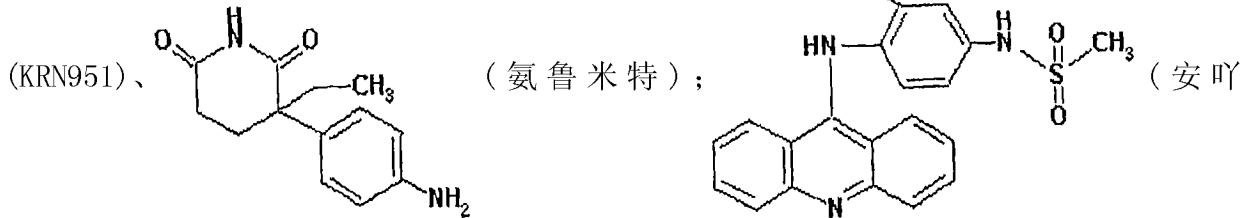
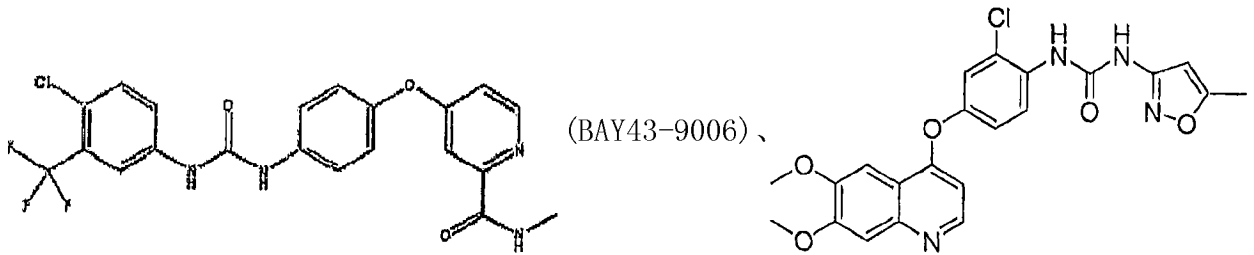
64 :689-695(2004))、 (辛二酰苯胺异羟肟酸,

(丙戊酸 ; Michaelis 等, Mol. Pharmacol. 65 :520-527(2004))、

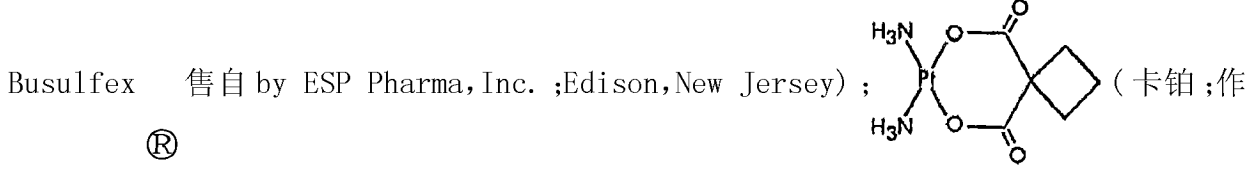
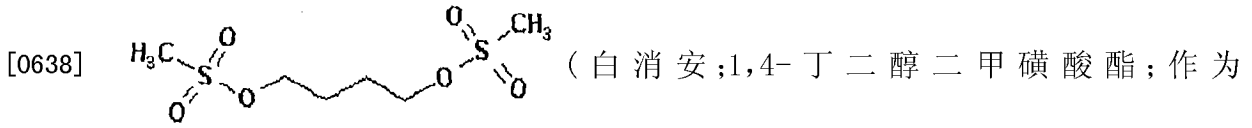
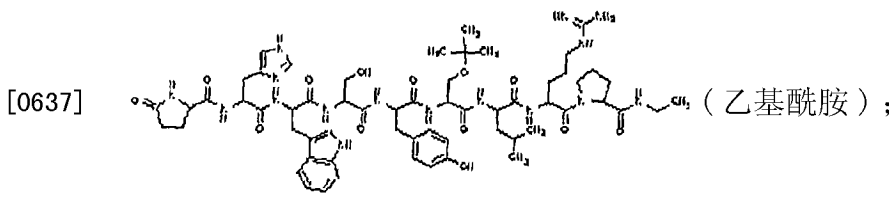
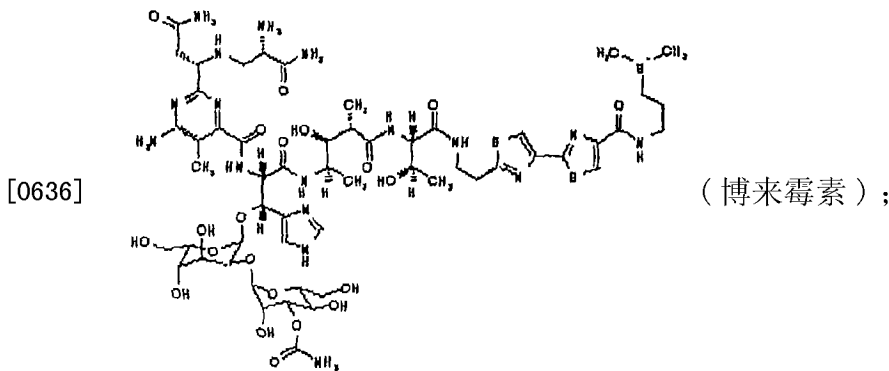
(曲古抑菌素 A)、 (FK-228 ;

Furumai 等, Cancer Research 62 :4916-4921(2002))、 (SU11248 ; Mendel 等, Clin. Cancer Res. 9(1) :327-37(2003))、

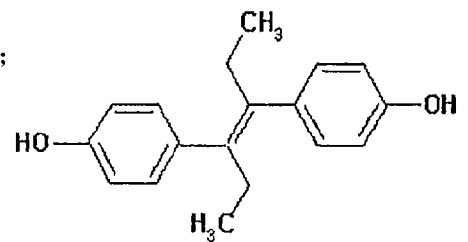
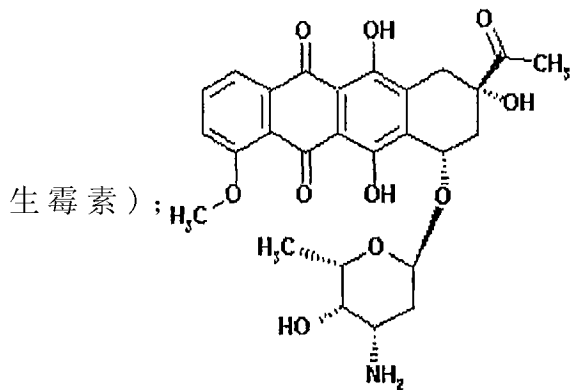
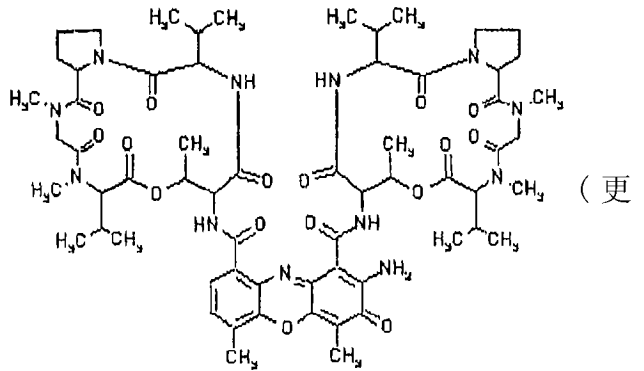
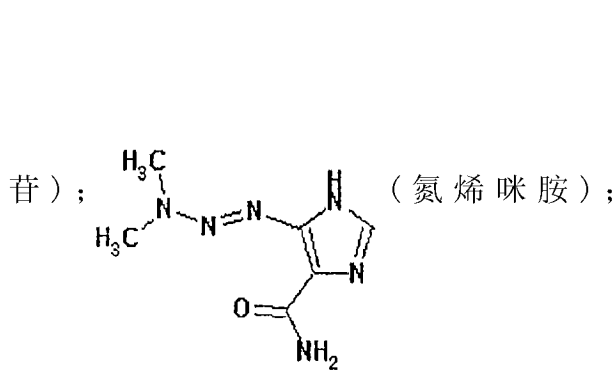
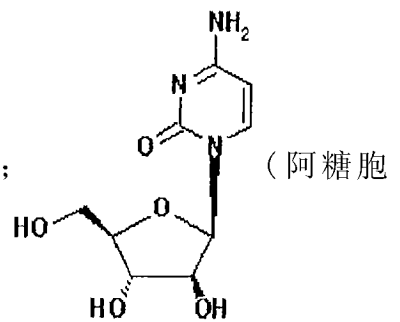
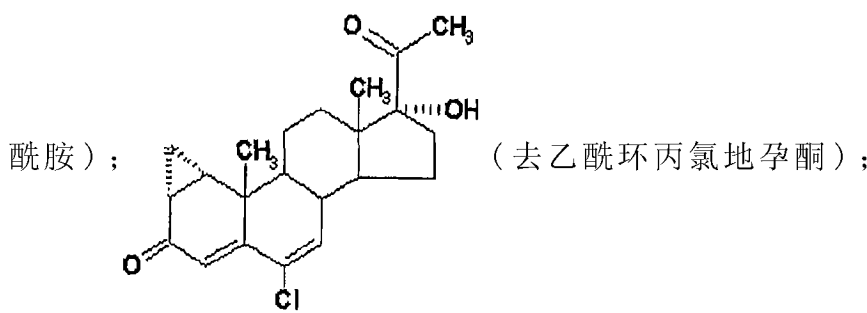
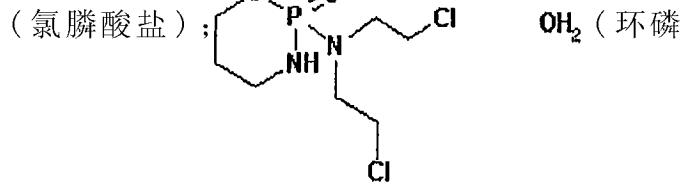
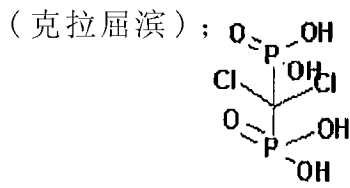
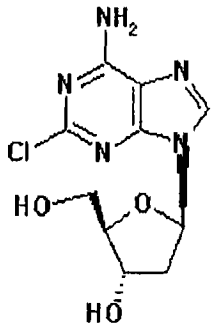
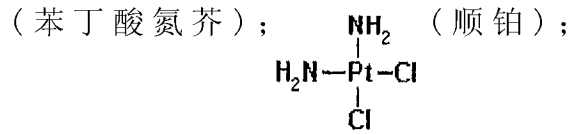
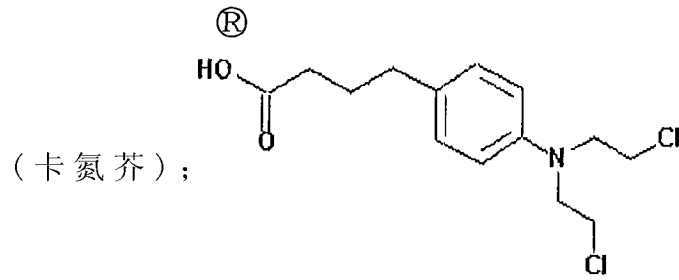
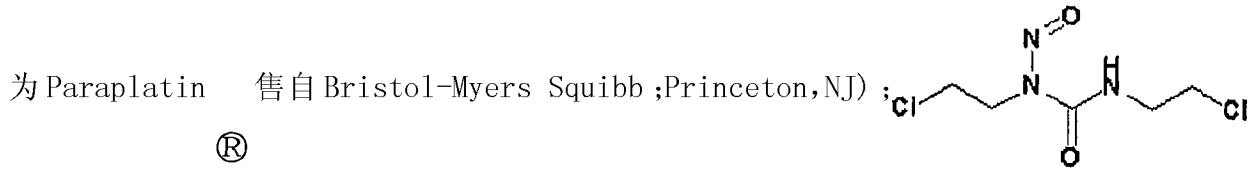
(SU11248 ; Mendel 等, Clin. Cancer Res. 9(1) :327-37(2003))、

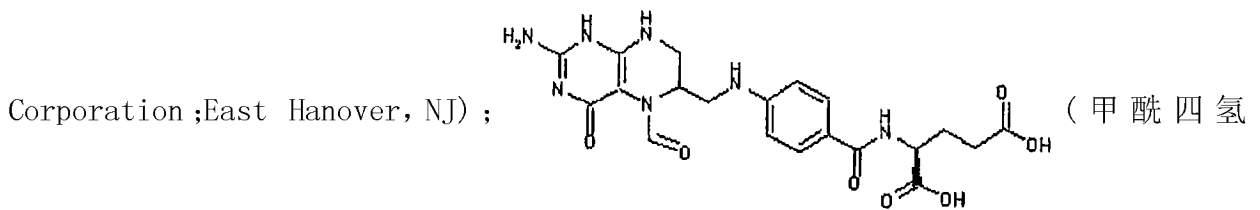
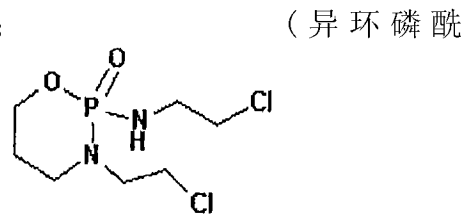
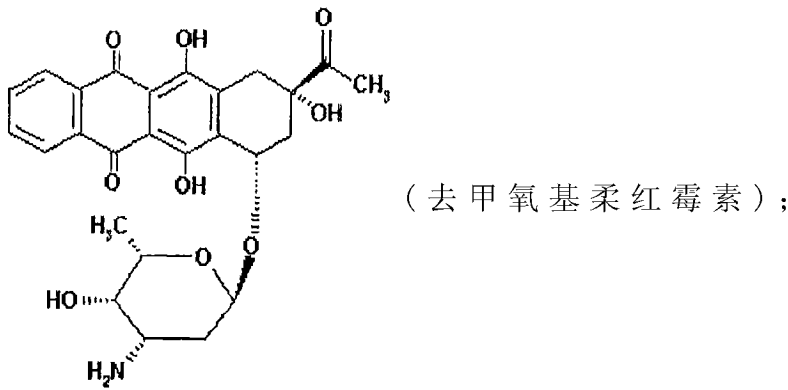
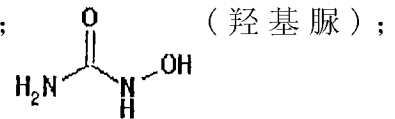
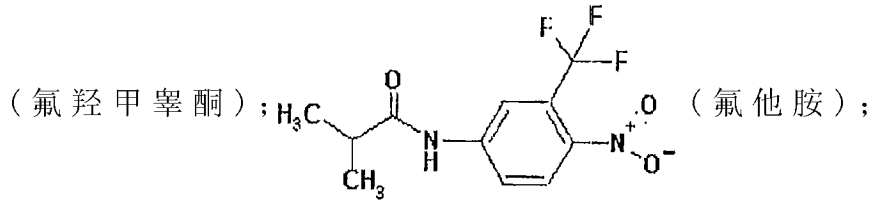
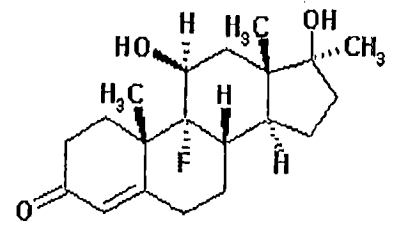
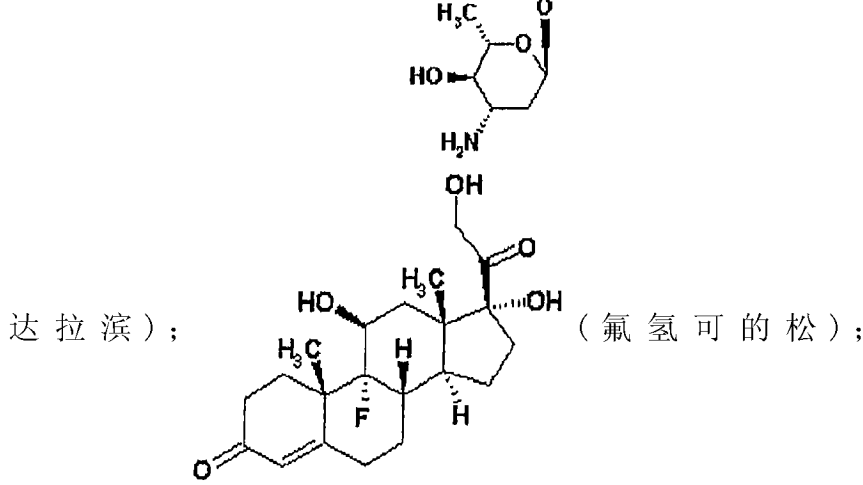
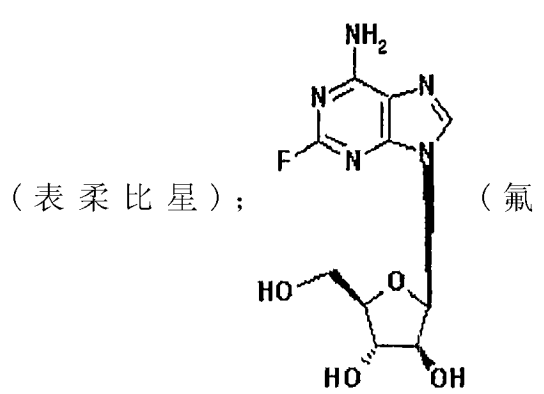
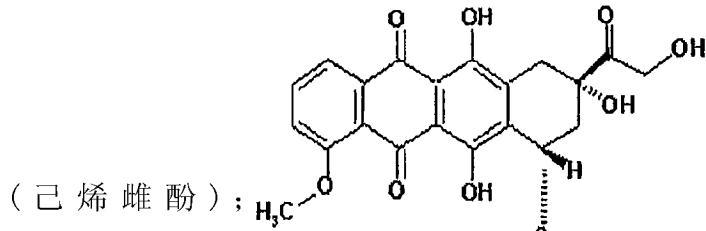


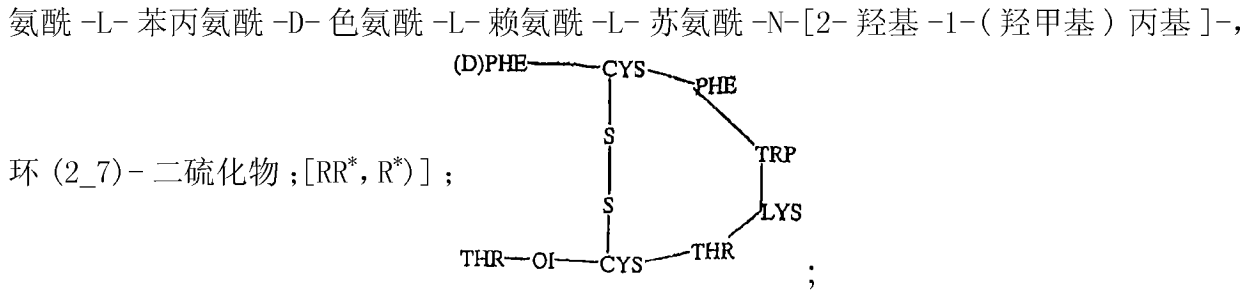
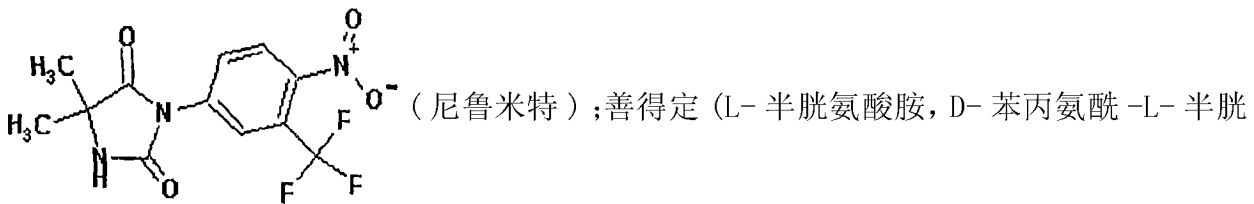
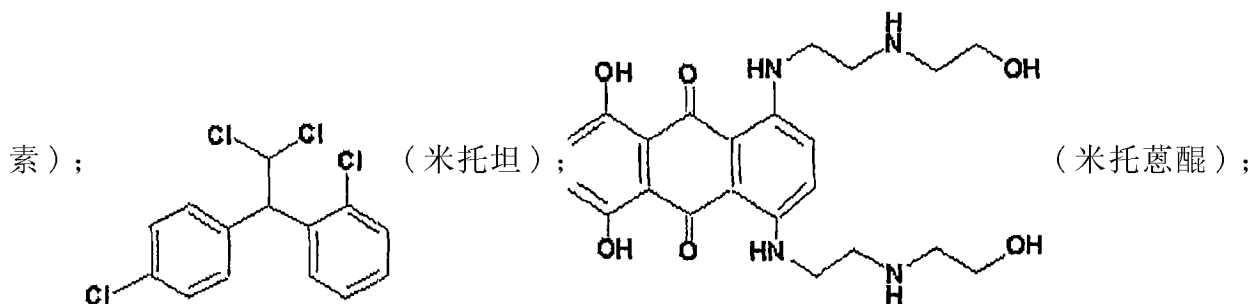
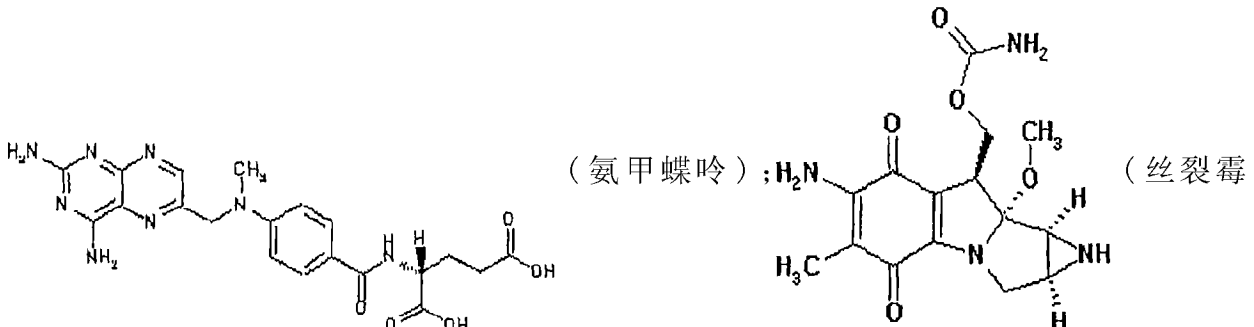
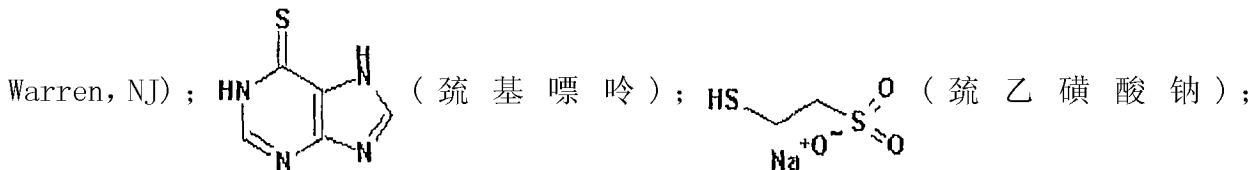
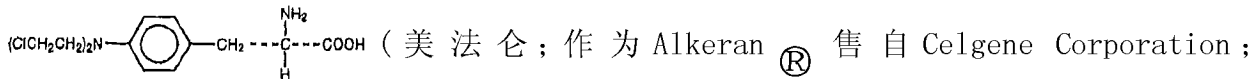
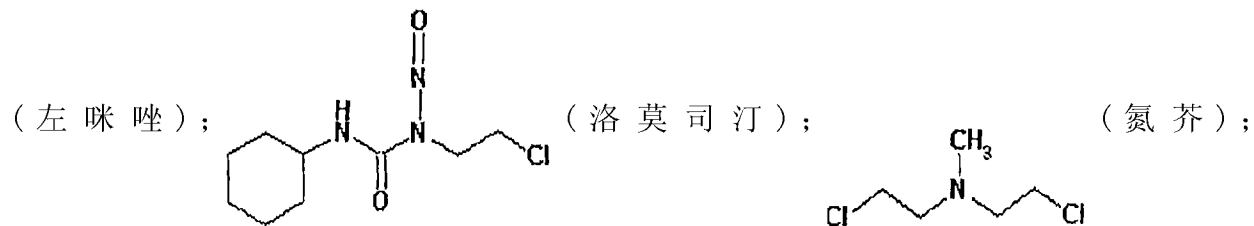
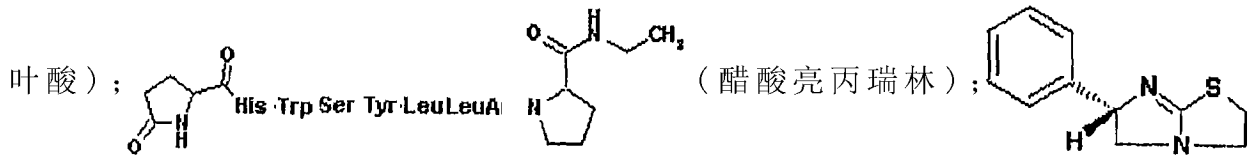
Arimidex 售自 AstraZeneca Pharmaceuticals LP ;Wilmington, DE) ;天冬酰胺酶 ;卡介苗 (BCG) 疫苗 (Garrido 等, Cytobios. 90 (360) :47-65 (1997)) ；



®

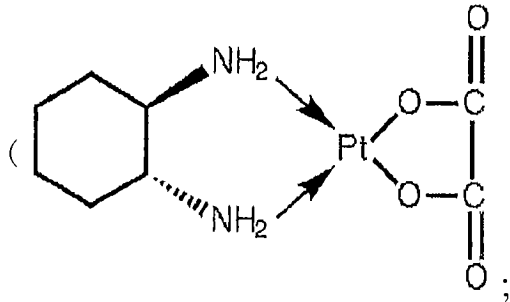




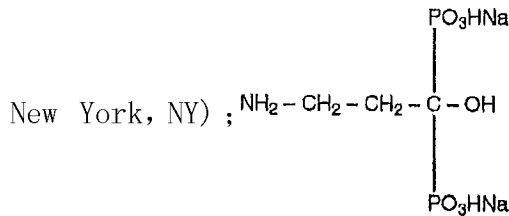


[0639] Katz 等, Clin Pharm. 8(4):255-73(1989); 作为 Sandostatin

LAR [®] Depot 销售的;Novartis Pharm. Corp ;E. Hanover, NJ); 奥沙利铂



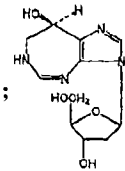
作为 Eloxatin[™] 售自 Sanofi-SynthelaboInc ;



New York, NY); NH₂-CH₂-CH₂-C-OH · 5H₂O (氨羟二磷酸二钠;作为 Aredia 售

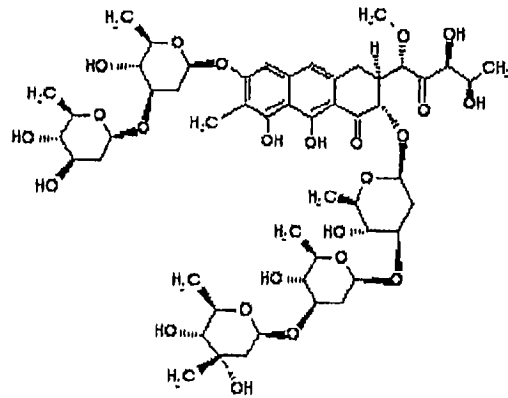
[®]

自 Novartis Pharmaceuticals Corporation ;East Hanover, NJ);



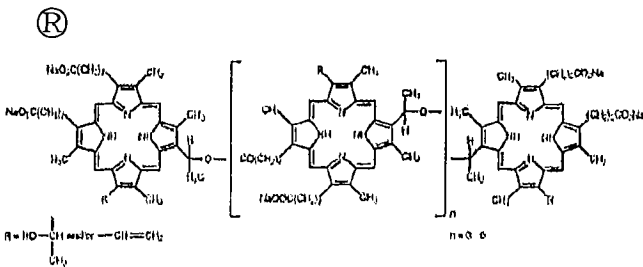
(戊糖苷;作

为 Nipent 售自 Supergen ;Dublin, CA);



(光辉

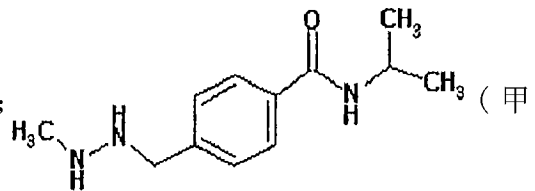
霉素);



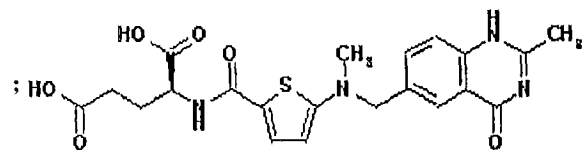
(卟菲尔钠;作为 Photofrin

[®]

售自 Axcan Scandipharm Inc. ;Birmingham, AL);

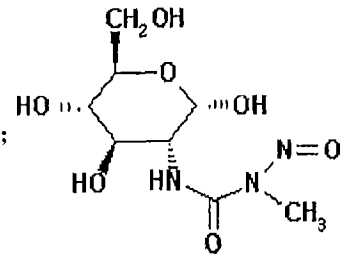


基苯肼);



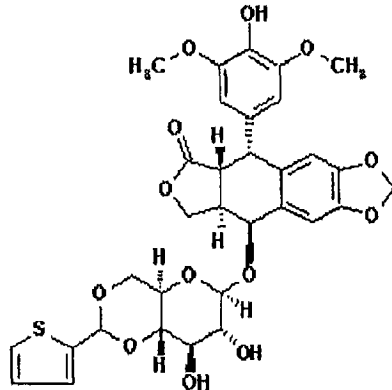
(雷替曲塞);利妥昔单抗(作为

Rituxan 售自 Genentech, Inc.; South San Francisco, CA);

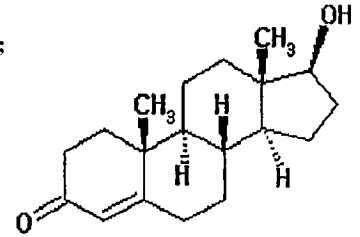


®

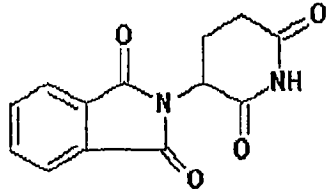
(链脲霉素);



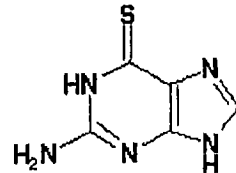
(替尼泊昔);



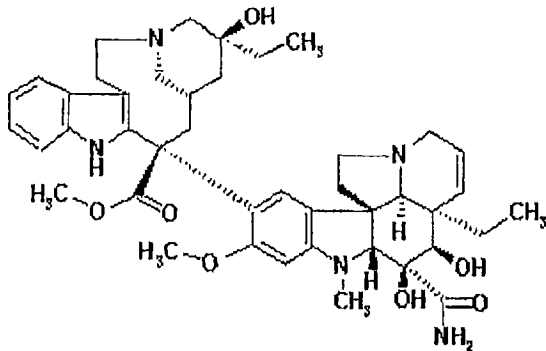
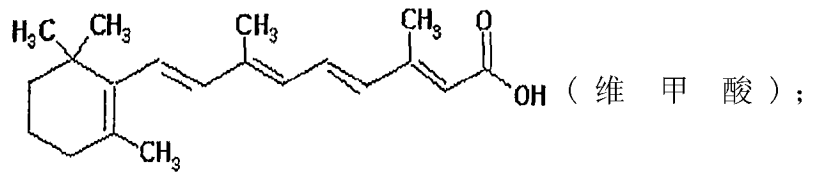
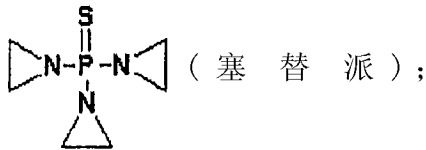
(睾酮);



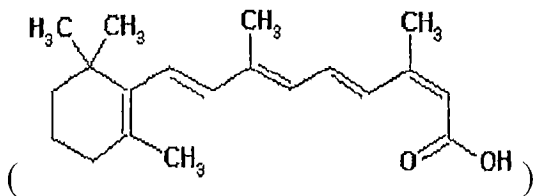
(沙立度胺);



(硫鸟嘌呤);



(去乙酰长春酰胺)或13-顺式-视黄酸



结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预

防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0640] 在本发明的一个实施方案中,提供了与一种或多种任一的:苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌氮芥、六甲密胺、5-氟脱氧尿苷、5-脱氧尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、脱氧柯福霉素、骨化三醇、戊柔比星、光辉霉素、长春碱、长春瑞滨、托泊替康、丙亚胺、马马

司他、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮他丁、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素-12、IM862、血管他丁、vitaxin、屈洛昔芬、idoxyfene、螺内酯、非那司提、西咪替丁、曲妥单抗、地尼白介素、difitox、吉非替尼、bortezimib、紫杉醇、紫杉萜、埃博霉素 B、BMS-247550(参见例如 Lee 等, Clin. Cancer Res. 7 :1429-1437(2001))、BMS-310705、屈洛昔芬(3-羟泰米芬)、4-羟泰米芬、pipendoxifene、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬(CP-336156)、碘昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、托泊替康、PTK787/ZK 222584(Thomas 等, Semin Oncol. 30(3Suppl 6) :32-8(2003))、人源化抗-VEGF 抗体贝伐单抗、VX-745(Haddad, Curr Opin. Investig. Drugs 2(8) :1070-6(2001))、PD 184352(Sebolt-Leopold, 等 Nature Med. 5 :810-816(1999))、雷帕霉素、CCI-779(Sehgal 等, Med. Res. Rev. , 14 :1-22(1994) ;Elit, Curr. Opin. Investig. Drugs 3(8) :1249-53(2002))、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646(Vlahos 等, J. Biol. Chem. 269(7) :5241-5248(1994))、渥曼青霉素、BAY-43-9006、(Wilhelm 等, Curr. Pharm. Des. 8 :2255-2257(2002))、ZM336372、L-779,450、Lowinger 等, Curr. Pharm Des. 8 :2269-2278(2002) 中披露的任何 Raf 抑制剂;flavopmdol(L86-8275/HMR 1275 ;Senderowicz, Oncogene19(56) :6600-6606(2000)) 或 UCN-01(7-羟基十字孢碱; Senderowicz, Oncogene 19(56) :6600-6606(2000)) 结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0641] 在本发明的一个实施方案中,提供了与一种或多种列于披露了苯乙烯基取代的杂芳基 EGFR 抑制剂的 U. S. 专利 5,656,655 中;列于披露了双单和/或二环芳基杂芳基碳环和杂碳环 EGFR 及 PDGFR 抑制剂的 U. S. 专利 5,646,153 中;列于披露了抑制 EGFR 的三环嘧啶化合物的 U. S. 专利 5,679,683 中;列于披露了具有受体酪氨酸激酶抑制活性的喹啉衍生物的 U. S. 专利 5,616,582 中;列于披露了具有抑制 EGFR 结构的化合物的 Fry 等, Science 265 1093-1095(1994)(参见 Fry 等的图 1) 中;列于披露了抑制 EGFR 的杂芳基乙烯二基或杂芳基乙烯二基芳基化合物的 U. S. 专利 5,196,446 中;列于披露了抑制受体-PD166285 的 EGFR、PDGFR 和 FGFR 家族的称为 PD166285(鉴定为 6-(2,6-二氯苯基)-2-(4-(2-二氨基乙氧基)苯基氨基)-8-甲基-8H-吡啶并(2,3-d)嘧啶-7-酮)的化合物的 Panek, 等, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 283 :1433-1444(1997) 中的任一化合物结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0642] 在本发明的一个实施方案中,提供了与一种或多种任一的:聚乙二醇化或未聚乙二醇化的干扰素 α -2a、聚乙二醇化或未聚乙二醇化的干扰素 α -2b、聚乙二醇化或未聚乙二醇化的干扰素 α -2c、聚乙二醇化或未聚乙二醇化的干扰素 α n-1、聚乙二醇化或未聚乙二醇化的干扰素 α n-3 以及聚乙二醇化、未聚乙二醇化的复合干扰素或白蛋白-干扰素- α 结合的 IGF1R 抑制剂。通过施用这些药剂治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法落入本发明范围内。

[0643] 在此使用的术语“干扰素 α ”意指抑制细胞增殖和调节免疫应答的高同种特异性蛋白家族。代表性的适合的干扰素- α 包括但不限于重组干扰素 α -2b、重组干扰素 α -2a、重组干扰素 α -2c、 α 2 干扰素、干扰素 α -n1(INS)、纯化的天然 α 干扰素混合物、复合 α

干扰素例如描述于 U. S. 专利号 4, 897, 471 和 4, 695, 623 (尤其是其实施例 7、8 或 9) 中的那些、或干扰素 α -n3、天然 α 干扰素混合物。

[0644] 干扰素 α -2a 作为 ROFERON-A[®] 售自 Hoffmann-La Roche (Nutley, N. J)。

[0645] 干扰素 α -2b 作为 INTRON-A[®] 售自 Schering Corporation (Kenilworth, NJ)。干扰素 α -2b 的制造描述于例如 U. S. 专利号 4, 530, 901 中。

[0646] 干扰素 α -n3 是一种作为 ALFERON N INJECTION[®] 售自 Hemispherx Biopharma, Inc. (Philadelphia, PA) 的天然干扰素混合物。

[0647] 干扰素 α -n1 (INS) 是一种作为 WELLFERON[®] 售自 Glaxo-Smith-Kline (Research Triangle Park, NC) 的天然干扰素混合物。

[0648] 复合干扰素作为 INFERGEN[®] 售自 Intermune, Inc. (Brisbane, CA)。

[0649] 干扰素 α -2c 作为 BEROFOR[®] 售自 Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc. (Ridgefield, CT)。

[0650] 纯化的天然干扰素混合物作为 SUMIFERON[®] 售自 Sumitomo ;Tokyo, Japan。

[0651] 在此使用的术语“聚乙二醇化的干扰素 α ”意指聚乙二醇修饰的干扰素 α 缀合物, 优选干扰素 α -2a 和 α -2b 缀合物。优选的聚乙二醇-干扰素 α -2b 缀合物为 PEG 12000-干扰素 α -2b。在此使用的短语“12,000 分子量聚乙二醇缀合的干扰素 α ”和“PEG 12000-IFN α ”包括诸如根据国际申请号 W0 95/13090 的方法制备的并在干扰素 α -2a 或 -2b 氨基和具有 12000 的平均分子量的聚乙二醇之间包含尿烷键的缀合物。聚乙二醇化的干扰素 α (PEG 12000-IFN- α -2b) 可获得自 Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N. J。

[0652] 可通过将 PEG 聚合物连接到干扰素 α -2b 分子赖氨酸残基的 ϵ 氨基上制备优选的 PEG 12000-干扰素 α -2b。可通过尿烷键将一个 PEG 12000 分子缀合到 IFN α -2b 分子的游离氨基上。该缀合物特征在于连接有分子量 12000 的 PEG。PEG 12000-IFN α -2b 缀合物可配制为冻干粉未用于注射。

[0653] 聚乙二醇化的干扰素 α -2b 作为 PEG-INTRON[®] 售自 Schering Corporation (Kenilworth, NJ)。

[0654] 聚乙二醇化的干扰素 α -2a 作为 PEGASYS[®] 售自 Hoffmann-La Roche (Nutley, N. J)。

[0655] 可通过将干扰素 α 偶联至水溶性聚合物制备其他干扰素 α 缀合物。这样的聚合物的非限制性目录包括另外的聚环氧烷均聚物例如聚丙二醇、聚氧乙烯化多元醇、它们的共聚物以及嵌段共聚物。作为基于聚环氧烷的聚合物的替代物, 可有效地使用非抗原性物质例如葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酰胺、聚乙烯醇、基于碳水化合物的聚合物等。这样的干扰素 α 聚合物缀合物描述于例如 U. S. 专利号 4, 766, 106、U. S. 专利号 4, 917, 888、欧洲专利申请号 0 236 987 或 0 593 868 或国际申请号 W0 95/13090 中。

[0656] 可在灭菌注射用水中使用诸如 Tris-HCl、醋酸盐或磷酸盐例如磷酸氢二钠 / 磷酸二氢钠缓冲液的适当缓冲液, 和药学上可接受的赋形剂 (如蔗糖), 载体 (如人血浆蛋白), 毒性剂 (toxicity agents) (如 NaCl), 防腐剂 (如 thimerosal、甲酚或苯甲醇) 以及

表面活性剂（如吐温或聚山梨醇酯）配制适合于肠胃外给药的聚乙二醇化的干扰素 α 的药物组合物。聚乙二醇化的干扰素 α 可作为冻干粉末在 2° -8°C 下冷藏。当在 2° -8°C 之间贮藏并在重建的 24 小时内使用时，重建的水溶液是稳定的。参见例如 U.S. 专利号 4,492,537 ;5,762,923 和 5,766,582。重建的水溶液还可以预装填的、多剂量注射器例如用于递送诸如胰岛素的药物的那些注射器的形式贮藏。代表性的适合的注射器包括包含放置于笔型注射器中的预装填的管形瓶的系统，例如可获得自 Novo Nordisk 的 NOVOLET[®] Novo Pen 或可获得自 Schering Corporation, Kenilworth, NJ 的 REDIPEN[®]。其他注射器系统包括包含玻璃药筒的笔型注射器，该玻璃药筒含有处于分离隔室中的稀释剂和冻干的聚乙二醇化的干扰素 α 粉末。

[0657] 本发明的范围还包括包含与一种或多种其他抗癌化学治疗剂（如在此所述的）结合的以及，任选地（即含有或不含有）与一种或多种止吐剂结合的 IGF1R 抑制剂的组合物，所述止吐剂包括但不限于帕洛诺司琼（作为 Aloxi 售自 MGI Pharma）、aprepitant（作为 Emend 售自 Merck and Co. ;Rahway, NJ）、可他敏（作为 Benadryl[®] 售自 Pfizer ;New York, NY）、安他乐（作为 Atarax[®] 售自 Pfizer ;New York, NY）、甲氧氯普胺（作为 Reglan[®] 售自 AH Robins Co. ;Richmond, VA）、劳拉西泮（作为 Ativan[®] 售自 Wyeth ;Madison, NJ）、阿普唑仑（作为 Xanax[®] 售自 Pfizer ;New York, NY）、氟派啶醇（作为 Haldol[®] 售自 Ortho-McNeil ;Raritan, NJ）、达哌啶醇（Inapsine[®]）、屈大麻酚（作为 Marinol[®] 售自 Solvay Pharmaceuticals, Inc. ;Marietta, GA）、地塞米松（作为 Decadron[®] 售自 Merck and Co. ;Rahway, NJ）、甲基氢化泼尼松（作为 Medrol[®] 售自 Pfizer ;New York, NY）、丙氯拉嗪（作为 Compazine[®] 售自 Glaxosmithkline ;Research Triangle Park, NC）、谷尼色创（作为 Kytril[®] 售自 Hoffmann-La Roche Inc. ;Nutley, NJ）、奥坦西隆（作为 Zofran[®] 售自 Glaxosmithkline ;Research Triangle Park, NC）、多拉司琼（作为 Anzemet[®] 售自 Sanofi-Aventis ;New York, NY）、托吡西隆（作为 Navoban[®] 售自 Novartis ;East Hanover, NJ）。

[0658] 包含止吐剂的组合物被用于预防或治疗恶心——一种抗癌化学治疗中常见的副作用。因此，本发明还包括了通过施用任选地与一种或多种其他化学治疗剂（如在此中所述的）结合的以及任选地与一种或多种止吐剂结合的 IGF1R 抑制剂治疗或预防受治疗者癌症的方法。

[0659] 本发明进一步包含了一种通过施用与诸如外科肿瘤切除术或抗癌放射治疗的治疗操作结合的；任选地与如上所述的额外的化学治疗剂和/或止吐剂结合的 IGFR 抑制剂治疗或预防任何病期或类型的成神经细胞瘤、维耳姆斯瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的方法。

[0660] 治疗方法和给药

[0661] 本发明包括利用包含任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂以及药理学上可接受的载体的药物组合物治疗或预防横纹肌肉瘤、维耳姆斯瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤或任何小儿癌症的方法。包含与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂以及药理学上可接受的载体的药物组合物也落入本发明范围内。可使用任何药学领域众所周知的方法制备药

物组合物；参见如 Gilman 等（编）(1990) The Pharmacological Bases of Therapeutics, 第 8 版, Pergamon Press ; A. Gennaro (编), Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania. ; Avis, 等, (编) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Dekker, New York ; Lieberman, 等, (编) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Dekker, New York ; 和 Lieberman, 等, (编) (1990), Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Dekker, New York.

[0662] 术语“成神经细胞瘤”包括所有类型和病期的成神经细胞瘤。成神经细胞瘤是一种称为神经嵴细胞的特殊神经细胞的癌症。成神经细胞瘤可出现在体内任何部位,但通常出现在肾上腺中。因此,本发明包括治疗或预防受治疗者所有类型和病期的成神经细胞瘤的方法,包括施用治疗有效量的任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂于受治疗者。一种表达 TRK-A 神经营养因子受体的成神经细胞瘤是超二倍体的,并易于自发消退。另一种表达 TRK-B 神经营养因子受体的成神经细胞瘤得到了额外的染色体,17q; 丢失了 14q 杂合性; 是染色体组不稳定的。在第三种成神经细胞瘤中,染色体 1p 丢失, N-MYC 基因得到扩增 (Maris 等, *J Clin Oncol* 17(7) :2264-79 (1999) ; Lastowska 等, *J. Clin. Oncol.* 19(12) :3080-90 (2001)。

[0663] 术语“横纹肌肉瘤”包括所有类型和病期的横纹肌肉瘤。因此,本发明包括治疗或预防受治疗者所有类型和病期的横纹肌肉瘤的方法,包括施用治疗有效量的任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂于受治疗者。例如,横纹肌肉瘤的亚型包括: 胚胎性横纹肌肉瘤、小泡型横纹肌肉瘤、未分化的横纹肌肉瘤、葡萄状横纹肌肉瘤和多形型横纹肌肉瘤。一般而言,胚胎性横纹肌肉瘤 (ERMS) 易于在头颈区域、膀胱、阴道以及前列腺和睾丸之中及其周围出现。这些通常感染婴幼儿。一般而言,小泡型横纹肌肉瘤 (ARMS) 更常出现在躯干、手臂和腿的大肌肉中,且通常感染年长的儿童或青少年。该类型称为小泡型是因为恶性肿瘤细胞形成小的空腔或小泡。一般而言,葡萄样横纹肌肉瘤 (一种胚胎性横纹肌肉瘤亚型) 出现在身体开口的粘膜表面下,且通常在诸如阴道、膀胱和鼻孔的区域中观察到。代表性地,其特征在于形成息肉状葡萄样肿瘤块,且其在组织学上证明了恶性肿瘤细胞存在于大量的粘液样基质中。一般而言,多形型横纹肌肉瘤经常出现在 30-50 岁的患者中。其细胞不规则地排列且大小不同,因此呈现多形特征。不常出现横纹。

[0664] 术语“骨肉瘤”包括所有类型和病期的骨肉瘤。因此,本发明包括治疗或预防受治疗者所有类型和病期的骨肉瘤的方法,包括施用治疗有效量的任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂于受治疗者。例如,三种类型的骨肉瘤包括高度骨肉瘤例如成骨细胞骨肉瘤、成软骨细胞骨肉瘤、成纤维细胞骨肉瘤、混合型骨肉瘤、小细胞骨肉瘤、毛细血管扩张型骨肉瘤和高度表面骨肉瘤; 中度骨肉瘤例如骨膜骨肉瘤; 以及低度骨肉瘤例如骨膜外骨肉瘤和髓内低度骨肉瘤。

[0665] 术语“胰腺癌”或“胰腺癌”包括所有类型和病期的胰腺癌。因此,本发明包括治疗或预防受治疗者所有类型和病期的胰腺癌的方法,包括施用治疗有效量的任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂于受治疗者。例如,三种类型的胰腺癌包括胰腺癌、囊腺癌和腺泡细胞癌。

[0666] 术语“受治疗者”或“患者”包括任何生物体,优选哺乳动物 (如灵长类动物、狗、马、大鼠、小鼠、猫、兔) 以及最优选人。在一个实施方案中,“受治疗者”或“患者”为儿童

(如 18 岁或更小,例如小于 1、1.2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 岁)。在一个实施方案中,“受治疗者”或“患者”是成人。

[0667] “小儿癌症”包括任何在儿童中发生的癌症(如任何在此提及的癌症以及脑瘤、颅咽管瘤、Ewing 氏肉瘤、肝癌,淋巴瘤(何杰金或非何杰金)、成神经管细胞瘤、视网膜成神经细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、维尔姆斯氏癌(维耳姆斯瘤)、卵巢癌、胰腺癌、良性前列腺增生症、乳腺癌、前列腺癌、骨癌、肺癌、结肠直肠癌、子宫颈癌、滑膜肉瘤、与转移性类癌瘤相关的腹泻、肠道血管活性肽分泌瘤)。

[0668] 本发明的 IGF1R 抑制剂还可施用于小儿患者以治疗或预防 IGF1R 介导的非癌病症,例如肢端肥大症、巨人症、牛皮癣、动脉粥样硬化、血管平滑肌再狭窄、不适当的微脉管增生、类风湿性关节炎、Grave 氏病、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、桥本氏甲状腺炎、重症肌无力、自身免疫性甲状腺炎或 Bechet 氏病。

[0669] 使用常规的药学上可接受的赋形剂和添加剂以及常规技术,可制备含有任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂的药物组合物。这样的药学上可接受的赋形剂和添加剂包括无毒的可配伍的填料、粘合剂、崩解剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、调味剂、增稠剂、着色剂、乳化剂等。所有的给药途径都考虑在内,包括但不限于肠胃外(如皮下、静脉内、腹膜内、肌内)和非肠胃外(如经口、经皮、鼻内、眼内、舌下、吸入、直肠和局部)给药。

[0670] 血管注射剂可制备为常规形式,如液体溶液或混悬液、在注射前适合溶解或混悬于液体中的固体形式或乳状液。血管注射剂、溶液和乳状液还可含有一种或多种赋形剂。赋形剂例如水、盐水、葡萄糖、甘油或乙醇。此外,如果需要的话,待给药的药物组合物还可含有少量无毒辅助物质例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、稳定剂、增溶剂和其他这样的试剂,例如醋酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯和环糊精。

[0671] 在一个实施方案中,在肠胃外给药的制剂中使用的药学上可接受的载体包括含水载体、无水载体、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉药、悬浮和分散剂、乳化剂、掩蔽或螯合剂以及其他药学上可接受的物质。

[0672] 含水载体的例子包括氯化钠注射液、林格注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸盐林格注射液。无水肠胃外给药的药物的载体包括植物来源的固定油类、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。必须以抑细菌或抑真菌浓度添加到包装于多剂量容器中的肠胃外注射用制剂中的抗微生物剂包括苯酚或甲酚、汞制剂、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸甲和丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵和氯化苄乙氧铵。等渗剂包括氯化钠和葡萄糖。缓冲剂包括磷酸盐和柠檬酸盐。抗氧化剂包括硫酸氢钠。局部麻醉药包括盐酸普鲁卡因。悬浮和分散剂包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。乳化剂包括吐温 80(TWEEN-80)。金属离子的掩蔽或螯合剂包括 EDTA。药学载体还包括用于水可混溶的载体的乙醇、聚乙二醇和丙二醇;以及用于 pH 调节的氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。

[0673] 在一个实施方案中,用于肠胃外给药的制剂可包括准备好用于注射的灭菌溶液,只在使用前准备好与溶剂结合的无菌干燥的可溶性产物例如冻干粉末,包括皮下注射用片剂,准备好用于注射的灭菌混悬剂,在使用前准备好与载体结合的无菌干燥的不溶性产物以及灭菌乳状液。溶液可以是含水的或无水的。

[0674] 在此还考虑了植入使恒定水平的剂量得以保持的缓释或持续释放系统。简言之,

将活性剂（如任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂）分散在固体内基质中，如为外部的高分子膜所围绕的聚甲基丙烯酸甲酯、聚丁基丙烯酸甲酯、增塑或未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚乙二醇对苯二甲酸酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙烯基乙酸酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水聚合物例如丙烯酸合甲基丙烯酸的酯类水凝胶、胶原、交联的聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯，如不溶于体液中的聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙烯基乙酸酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、具有乙酸乙烯酯的乙烯基氧化物共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯离子交联聚合物、丁基橡胶氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯基氧乙醇共聚物。在释放率控制步骤中化合物通过外部的高分子膜扩散。在这样的肠胃外给药的组合物中所包含的活性化合物的百分数主要取决于其特性以及任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂的活性和受治疗者的需要。

[0675] 可调节任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂的浓度使得注射提供产生期望药理学效应的有效量。如下所讨论的，精确的剂量取决于本领域已知的患者或动物的年龄、体重和状况。

[0676] 在一个实施方案中，单位剂量肠胃外给药的制剂包装于安瓿、管形瓶或带有针头的注射器中。如本领域已知并得以实践的，所有用于肠胃外给药的制剂必须是无菌的。

[0677] 在一个实施方案中，任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂被配制为冻干粉末，其可重建为溶液、乳状液和其他混合液用于给药。该粉末还可重建并配制为固体或凝胶。

[0678] 在一个实施方案中，通过在适合的溶剂中溶解任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂或其药学上可接受的衍生物，制备无菌冻干粉末。溶剂可含有改善稳定性的赋形剂或其他粉末或制备自粉末的重建溶液的药理学成分。可以使用的赋形剂包括但不限于葡萄糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他适合的试剂。溶剂还可含有缓冲剂例如柠檬酸盐、磷酸钠或磷酸钾或本领域技术人员已知的其他这样的缓冲剂，在一个实施方案中，在中性 pH 附近。在本领域技术人员已知的标准条件下，随后对溶液的过滤除菌以及在此之后的冻干提供了所需的剂型。在一个实施方案中，所得到的溶液应按比例分装到管形瓶中用于冻干。每个管形瓶可含有单一剂量或多个剂量的任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂。冻干粉末可贮藏在适当的条件下，例如在约 4°C 至室温下。

[0679] 该冻干粉末与注射用水的重建提供了供肠胃外给药使用的剂型。在一个实施方案中，为了重建，将冻干粉末添加到无菌水或其他适合的载体中。确切的量取决于所选择的要使用的疗法。这样的量可凭经验确定。

[0680] 通过使用如含有去水山梨糖醇三油酸酯或油酸以及例如三氯氟甲烷、二氯氟甲烷、二氯四氟乙烷或任何其他生物学上相容的气体推进剂的气溶胶；还有可能使用含有以粉末形式存在的单独的或与赋形剂结合的任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂的系统，可提供吸入给药。

[0681] 在一个实施方案中，任选地与额外的化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂配制为用于

口服给药的固体剂量形式,在一个实施方案中,配制为胶囊或片剂。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有一种或多种以下成分,或类似性质的化合物:粘合剂;润滑剂;稀释剂;助流剂;崩解剂;着色剂;甜味剂;增香剂;润湿剂;催吐剂涂层和膜包衣。粘合剂的例子包括微晶纤维素、黄耆胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、糖蜜、聚乙烯吡咯烷、聚烯吡酮、交聚维酮、蔗糖和淀粉糊。润滑剂包括滑石粉、淀粉、硬脂酸镁或硬脂酸钙、石松子和硬脂酸。稀释剂包括例如乳糖、蔗糖、淀粉、高岭土、盐、甘露糖醇和磷酸二钙。助流剂包括但不限于胶体二氧化硅。分解剂包括交联羧甲醚纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、海藻酸、玉米淀粉、土豆淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂和羧甲基纤维素。着色剂包括例如任何一种经检定批准的水溶性FD和C染料,其混合物;和混悬于水合氧化铝上的水不溶性FD和C染料。甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露糖醇和人造甜味剂例如糖精,以及多种喷雾干燥的调味剂。芳香剂包括提取自植物例如果实的天然香料和产生快感的化合物的合成混合物,例如但不限于薄荷油和水杨酸甲酯。润湿剂包括1,2-丙二醇单硬脂酸酯、去水山梨糖醇单油酸酯、二甘醇单硬脂酸酯和聚氧乙烯月桂醚。催吐剂涂层包括脂肪酸、脂肪、蜡、虫胶、加氨虫胶和乙酸纤维素酞酸盐。薄膜包衣包括羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和苯二甲酸醋酸纤维素。

[0682] 剂量和给药

[0683] 本发明的方法包括施用任选地与额外的化学治疗剂结合的IGF1R抑制剂或其药物组合物。代表性地,当有可能时按照 Physicians' DeskReference 2003 (Physicians' Desk Reference, 第57版); Medical Economics Company; ISBN: 1563634457; 第57版 (November 2002) 中所列的经批准药剂的产品信息页中程序表以及本领域众所周知的治疗方案,进行这样的药剂的给药和剂量。

[0684] 术语“治疗有效量”或“治疗有效剂量”意指为管理人员(例如研究人员、医生或兽医)所寻求的会引起组织、系统、受治疗者或宿主生物学或医学反应的本发明组合物(如IGF1R抑制剂,例如抗-IGF1R抗体)的量或剂量,所述生物学或医学反应包括任何可测量的诸如成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、胰腺癌或任何小儿癌症的癌症病征、症状和/或临床标记(如肿瘤生长)的缓解,和/或任何程度的癌症进展或转移的阻止、减缓或中断。例如,在一个实施方案中,任何抗-IGF1R抗体;例如,包含(a)包含SEQ ID NO:2的第20-128位氨基酸的轻链可变区和包含SEQ ID NO:10或12的第20-137位氨基酸的重链可变区;(b)包含SEQ ID NO:4的第20-128位氨基酸的轻链可变区和包含SEQ ID NO:10或12的第20-137位氨基酸的重链可变区;(c)包含SEQ ID NO:6的第20-128位氨基酸的轻链可变区和包含SEQ ID NO:10或12的第20-137位氨基酸的重链可变区;或(d)包含SEQ ID NO:8的第20-128位氨基酸的轻链可变区和包含SEQ ID NO:10或12的第20-137位氨基酸的重链可变区的抗体或其抗原结合片段;或在此提及的任何其他抗-IGF1R抗体的“治疗有效剂量”为约40-约1000mg/m²(如约50mg/m²、60mg/m²、70mg/m²、80mg/m²、90mg/m²、100mg/m²、约200mg/m²、约300mg/m²、约400mg/m²、约500mg/m²、约600mg/m²或约700mg/m²)或1-20mg/kg体重(如约1mg/kg体重、约2mg/kg体重、约3mg/kg体重、约4mg/kg体重、约5mg/kg体重、约6mg/kg体重、约7mg/kg体重、约8mg/kg体重、约9mg/kg体重、约10mg/kg体重、约11mg/kg体重、约12mg/kg体重、约13mg/kg体重、约14mg/kg体重、约15mg/kg体重、约16mg/kg体重、约17mg/kg体重、约18mg/kg体重、约19mg/kg体重、约20mg/kg体重),每周一次。

[0685] 可调节剂量范围以提供所期望的最佳反应（如治疗性反应）。例如，可以施用单一剂量、也可在一段时间内施用几个分开的剂量、或者根据治疗情况的紧急程度成比例地减少或增加剂量。例如，根据患者的年龄、体重、身高、既往病史、现在的给药方法以及可能的交叉反应、变态反应、感受性和不利的副作用，本领域一般技术水平的从业人员（如医生或兽医）可决定或调节剂量。尤其有益的是将肠胃外给药的组合物配制为单位剂量的形式，以易于施用并使剂量一致。

[0686] 本领域一般技术水平的医生或兽医可容易地决定并开出所需药物组合物的有效量。例如，医生和兽医可从低于为达到期望的治疗效果的剂量，开出药物组合物中所使用的本发明的抗体或抗原结合片段，并逐步提高剂量，直到获得期望效果。可通过例如测定受治疗者中正接受处理的肿瘤是否缩小或停止生长，来确定本发明抗体或组合的给定剂量或治疗用药法的有效性。肿瘤大小可容易地得到测定，例如，在手术操作中通过 X-射线、磁共振成像 (MRI) 或目视观察。还可通过利用胸苷 PET 扫描来测定肿瘤大小和增殖（参见例如，Wells 等, Clin. Oncol. 8 :7-14(1996)）。一般而言，胸苷 PET 扫描包括注射放射性示踪剂，例如 [2-¹¹C]-胸苷，然后对患者身体进行 PET 扫描 (Vander Borgh 等, Gastroenterology 101 :794-799, 1991 ;Vander Borgh 等, J. Radiat. Appl. Instrum. Part A, 42 :103-104(1991))。其他可使用的示踪剂包括 [¹⁸F]-FDG (18-氟去氧葡萄糖)、[¹²⁴I] IUdR (5-[¹²⁴I] 碘 -2' -脱氧尿苷)、[⁷⁶Br]BrdUrd (溴脱氧尿苷)、[¹⁸F]FLT (3' -脱氧 -3' 氟胸苷) 或 [¹¹C]FMAU (2' -氟 -5- 甲基 -1-β-D-阿拉伯呋喃糖尿嘧啶)。

[0687] 例如，医生或兽医可通过多种方法监测成神经细胞瘤进展，进而相应地改变给药方案。监测成神经细胞瘤的方法包括，例如，CT 扫描（如监测肿瘤大小）、MRI 扫描（如监测肿瘤大小）、胸部 X-射线检查（如监测肿瘤大小）、骨扫描、骨髓活体组织检查（如检查转移到骨髓中）、激素试验（如肾上腺素的激素水平）、全血检查 (CBC)（如检查贫血或其他异常）、在尿和血液中检验儿茶酚胺类（成神经细胞瘤肿瘤标记物）、用于检查高香草酸 (HMA) 或香草扁桃酸 (VMA) 水平（成神经细胞瘤标记物）的 24 小时尿检验以及 MIBG 扫描（扫描注射的 I¹²³- 标记的间碘 β 胍 (metaiodobeta guanidine) ;如检测肾上腺肿瘤)。

[0688] 例如，医生或兽医可通过多种方法监测横纹肌肉瘤进展，进而相应地改变给药方案。监测横纹肌肉瘤的方法包括，例如肿瘤活组织检查、CT 扫描（如监测肿瘤大小）、MRI 扫描（如监测肿瘤大小）、胸部 CT 扫描（如监测转移）、骨扫描（如监测转移）、骨髓活组织检查（如监测转移）、腰椎穿刺（如检查转移到脑中）以及彻底的身体检查。

[0689] 例如，医生或兽医可通过多种方法监测骨肉瘤进展，进而相应地改变给药方案。监测骨肉瘤的方法包括，例如，侵袭区或胸部的 X-射线检查（如检查波及肺）、侵袭区的 CT 扫描、血液检查（如测定碱性磷酸酶水平）、胸部 CT 扫描以查看癌症是否波及到肺、切开活组织检查、或骨扫描以查看癌症是否波及到其他的骨。

[0690] 例如，医生或兽医可通过多种方法监测胰腺癌进展，进而相应地改变给药方案。监测胰腺癌的方法包括血液检查以检查肿瘤标记物 CA19-9 和 / 或癌胚抗原 (CEA)、上胃肠道系统（如吞钡检查）、内窥镜超声检查术；内窥镜逆行性胆胰管造影术（胰管和胆管的 x-射线检查）；经皮经肝胆管造影术（胆管的 x-射线检查）、腹部超声成像、腹部 CT 扫描。

[0691] 本发明的组合物和方法包括任选地与一种或多种化学治疗剂结合的 IGF1R 抑制剂。术语“与 结合”指本发明组合的组分可配制为用于同时给药的单一组合物，或

可单独配制为两种或多种组合物（如试剂盒）。此外，本发明组合的每种组分可在不同于其他组分施用时间的时间内施用于受治疗者；例如，在给定的一段时间内，以一定的间隔不同时（如单独或依次）施用每种组分。此外，单独的组分可通过相同或不同的途径（如经口、由静脉内、皮下）施用于受治疗者。

[0692] **实施例**

[0693] 本发明意在举例说明本发明，并不受限于此。任何披露于下的方法或组合物都落入本发明范围内。

[0694] **实施例 1: 抗体 19D12 对体内肿瘤生长的作用**

[0695] 将肿瘤细胞与基质胶 (Matrigel) (1 : 1 细胞 : 凝胶) 一起皮下接种在无胸腺的裸小鼠右肋腹部。在这些实验中，每只小鼠皮下接种与常规基质胶以 1 : 1 混合的 5×10^6 个细胞。用卡尺测量肿瘤大小并将数据输入 labcat 程序中。将具有 100mm^3 平均大小的小鼠分为一组。肿瘤大小和体重每周测量两次。

[0696] 在此所列数据显示所测试的癌细胞对所测定的 19D12 抗-IGF1R 抗体（包含 SEQ ID NO :8 的第 20-128 位氨基酸的轻链可变区和包含 SEQID NO :10 的第 20-137 位氨基酸的重链可变区）具有异乎寻常的高水平敏感性。特别是，在所测试的癌症中该抗体在相对低的剂量水平下能高效抑制肿瘤生长。

[0697] 抗体处理启动的细节和时间概述于下表 1 中。

[0698] 表 1. 小鼠接种和治疗概要

细胞系	#接种的细胞/小鼠	接种后启动处理的天数
SK-N-AS	5×10^6 与基质胶	18
SK-N-MC	5×10^6 与基质胶	19
SK-N-FI	6×10^6 细胞 + 基质胶	34
SJCRH30	7×10^6 细胞, 无基质胶	13
Hs700T	4×10^6 细胞与基质胶	10

[0700] 在这些实验中，小鼠每周给药两次，以所示频度腹膜内 (i. p.) 施用抗体 19D12 和化学治疗剂。处理后肿瘤大小和小鼠体重每周测量两次。

[0701] 在这些实验中使用环磷酰胺、施铂锭或吉西他滨（健择 (gemzar)）的处理概述于下表 2 中。

[0702] 表 2. 给予小鼠的化学治疗处理概要

处理	剂量	给药
环磷酰胺	100 mpk, 2x/wk	i.p.
环磷酰胺	100 mpk, 1x/wk	i.p.
施铂锭	2 mpk, 2x/wk	i.p.
健择	100 mpk, 2x/wk	i.p.

[0704] mpk = 毫克 / 公斤体重

[0705] wk = 周

[0706] 下表 3 显示了在所示的抗体或环磷酰胺剂量下，所观察到的接种 SK-N-AS 成神经细胞瘤细胞的小鼠中的肿瘤大小。

[0707] 表 3. 处理对小鼠中成神经细胞瘤肿瘤生长的影响

[0708]

03 IGFR-09 SK-N-AS 成神经细胞瘤19D12与环磷酰胺疗效比较				
n=10 肿瘤平均大小 (mm ³)				
天数	-1	4	7	11
IgG1 对照	140	514	852	2159
0.004 mg 19D12/IgG1	142	335	568	1314
0.02 mg 19D12/IgG1	137	231	307	547
0.1 mg 19D12/IgG1	135	249	321	615
0.5 mg 19D12/IgG1	123	205	273	492
100 mpk 环磷酰胺	122	257	227	111
平均标准误差				
天数	-1	4	7	11
IgG1 对照	25	158	243	601
0.004 mg 19D12/IgG1	20	40	67	169
0.02 mg 19D12/IgG1	20	46	73	139
0.1 mg 19D12/IgG1	11	32	43	92
0.5 mg 19D12/IgG1	18	47	62	103
100 mpk 环磷酰胺	19	66	66	41

[0709] 下表 4 显示了在所示的抗体或施铂锭剂量下,所观察到的接种 SK-N-MC 成神经细胞瘤细胞的小鼠中的肿瘤大小。

[0710] 表 4. 处理对小鼠中成神经细胞瘤肿瘤生长的影响

[0711]

04 IGFR-13 SK-N-MC (成神经细胞瘤) 19D12 与施铂锭疗效研究比较									
n=10 肿瘤平均大小 (mm ³)									
天数	0	2	6	9	13	16	20	23	24
载体对照	92	153	204	272	358	436	551	665	665
0.004 mg 19D12	89	120	146	177	212	235	292	331	331
0.02 mg 19D12	97	122	151	189	222	248	292	344	344
0.1 mg 19D12	89	115	144	193	226	245	282	335	335
0.5 mg 19D12	83	107	133	173	210	234	264	317	317
施铂锭 2 mpk	99	131	174	212	264	288	299	352	352
平均标准误差									
天数	0	2	6	9	13	16	20	23	24
载体对照	11	23	30	45	56	71	86	102	102
0.004 mg 19D12	9	11	17	24	38	44	52	61	61
0.02 mg 19D12	11	16	22	40	54	66	83	107	107
0.1 mg 19D12	7	13	24	42	52	61	70	83	83
0.5 mg 19D12	10	13	15	24	35	46	59	81	81
施铂锭 2 mpk	12	22	35	51	86	93	99	131	131

[0712] 下表 5 显示了在所示的抗体剂量下,所观察到的接种 SK-N-FI 成神经细胞瘤细胞的小鼠中的肿瘤大小。

[0713] 表 5. 处理对小鼠中成神经细胞瘤肿瘤生长的影响

[0714]

04 IGFR-20 SK-N-FI (成神经细胞瘤) 19D12 疗效研究 n=10							
肿瘤平均大小 (mm ³)							
天数	0	5	8	12	15	19	22
IgG1 对照	157	247	377	518	635	872	1181
0.02 mg 19D12	150	181	204	207	217	237	290
0.1 mg 19D12	151	164	146	154	141	154	170
1 mg 19D12	155	161	128	126	118	117	122
平均标准误差							
天数	0	5	8	12	15	19	22
IgG1 对照	18	27	44	66	106	169	246
0.02 mg 19D12	17	28	37	34	44	59	97
0.1 mg 19D12	16	22	17	30	35	46	53
1 mg 19D12	20	22	17	18	26	27	23

[0715] 下表 6 显示了在所示的抗体和 / 或环磷酰胺剂量下, 所观察到的接种 SJCRH30 横纹肌肉瘤细胞的小鼠中的肿瘤大小。

[0716] 表 6. 处理对小鼠中横纹肌肉瘤肿瘤生长的影响

[0717]

05 IGFR-01 SJCRH30 (横纹肌肉瘤) 19D12和 环磷酰胺疗效研究 n=10							
肿瘤平均大小 (mm ³)							
天数	0	4	7	11	14	18	18
载体对照	72	142	339	606	863	1118	1118
0.02 mg 19D12	74	144	337	534	714	926	926
0.1 mg 19D12	74	126	232	372	520	681	681
1 mg 19D12	75	103	183	284	442	562	562
100 mpk 环磷酰胺	75	125	232	347	591	733	733
1 mg 19D12 + 100 mpk 环磷酰胺	73	91	142	234	358	484	484
平均标准误差							
天数	0	4	7	11	14	18	18
载体对照	2	10	19	47	68	98	98
0.02 mg 19D12	3	10	25	30	30	64	64
0.1 mg 19D12	2	8	6	23	32	43	43
1 mg 19D12	3	7	10	14	21	30	30
100 mpk 环磷酰胺	3	10	22	33	49	67	67
1 mg 19D12 + 100 mpk 环磷酰胺	3	6	15	21	35	31	31

[0718] 下表 7 显示了在所示的抗体和 / 或化学治疗剂剂量下, 所观察到的接种 Hs700T 恶性胰腺细胞的小鼠中的肿瘤大小。

[0719] 表 7. 处理对小鼠中胰腺肿瘤生长的影响

04 IGFR-16 Hs700T (胰腺) 19D12和健择 组合疗效研究											
n=10 肿瘤平均 大小 (mm ³)											
天数	0	4	7	11	14	18	21	26	29	33	36
载体对照	76	95	109	144	200	263	288	380	443	529	631
0.1 mg 19D12	74	86	89	98	123	165	187	272	335	371	415
0.5 mg 19D12	75	70	69	71	93	115	137	239	249	282	334
1 mg 19D12	77	80	85	81	99	128	152	231	280	312	305
5 mpk 施铂锭	79	87	96	99	100	107	113	155	175	185	173
100 mpk 健择	77	86	98	105	119	148	166	249	284	324	368
1 mg 19D12 + 健择	78	81	80	79	83	89	94	122	150	177	201
平均标准 误差											
天数	0	4	7	11	14	18	21	26	29	33	36
载体对照	4	7	9	20	30	42	52	82	99	127	169
0.1 mg 19D12	3	9	11	12	16	22	25	39	57	68	75
0.5 mg 19D12	3	6	7	8	12	14	18	43	40	62	83
1 mg 19D12	4	6	10	11	17	22	31	42	54	67	57
5 mpk 施铂锭	4	9	9	10	10	12	14	18	21	26	25
100 mpk 健择	4	8	12	16	19	26	34	58	60	77	84
1 mg 19D12 + 健择	5	9	9	9	12	16	19	22	29	41	47

[0721] 实施例 2 :在 SJSA-1 异种移植模型中针对骨肉瘤的抗 -IGF1R 疗效

[0722] 这些数据证实了本发明的 IGF1R 抑制剂例如抗 -IGF1R 抗体对于治疗患者骨肉瘤是有用的。

[0723] 将约 7 百万个 SJSA-1 骨肉瘤细胞皮下接种到每只雌性裸小鼠 (品系 NU/NU, 来自 Charles River, 年龄 ~ 6 周大, 平均重量 ~ 20 克) 的胁腹部。对于表 8 中所列的实验, 当异种移植肿瘤达到约 100mm³ 的平均大小时, 在接种后第 18 天启动给药。在研究期间以每只小鼠 0.02mg、0.1 或 0.5mg 的剂量每周两次腹膜内给予抗 -IGF1R 抗体 (19D12 轻链 F/ 重链 A (如上所示)), 与此同时以 100mpk 的剂量总共注射 3 次每周两次腹膜内给予细胞毒素环磷酰胺。用卡尺每周测量两次异种移植肿瘤大小, 并通过 LabCat 程序用电子学的方法收集数据。表 8 中的数据证实了在该模型中显著的抗 -IGF1R- 依赖的骨肉瘤肿瘤生长抑制。

[0724] 对于表 9 中所列的实验, 在接种后第 15 天启动给药。以每只小鼠 0.04mg 或 0.1mg 的剂量每周两次腹膜内给予抗 -IGF1R 抗体 (LCF/HCA), 与此同时以 50mpk 或 100mpk 的剂量每周一次腹膜内给予细胞毒素环磷酰胺。用卡尺每周测量两次异种移植肿瘤大小, 并通过 LabCat 程序用电子学的方法收集数据。表 9 中的数据包括在一段时间内观察到的肿瘤体积, 并证实了抗 -IGF1R- 依赖的肿瘤体积消退。

[0725] 表 8. 抗 -IGF1R 处理减小骨肉瘤肿瘤体积

[0726] 05-IGFR-12SJSA-1

[0727] 平均 n = 10 肿瘤尺寸 mm³

[0728]

组 \ 天数	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31	35	38
载体对照	98	141	435	946	1622							
0.02 mg 19D12	98	121	197	272	423	675						
0.1 mg 19D12	96	121	144	231	378	431	1037					
0.5 mg 19D12	98	103	122	115	262	435	690					
100 mpk 环磷酰胺	96	111	102	59	140	172	302	586	972			
0.1 mg 19D12 + 100 mpk 环磷酰胺	98	97	78	29	58	70	113	167	272	373	693	956
0.5 mg 19D12 + 100 mpk 环磷酰胺	98	93	68	25	46	60	100	161	242	303	602	952

[0729] 平均标准误差

[0730]

组 \ 天数	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31	35	38
载体对照	1	6	29	80	95							
0.02 mg 19D12	3	6	26	33	51	73						
0.1 mg 19D12	2	4	15	44	65	65	130					
0.5 mg 19D12	2	7	20	30	67	103	200					
100 mpk 环磷酰胺	2	8	14	12	31	41	69	134	194			
0.1 mg 19D12 + 100 mpk 环磷酰胺	3	5	10	7	13	15	28	41	79	91	175	202
0.5 mg 19D12 + 100 mpk 环磷酰胺	2	6	9	4	9	13	29	49	76	90	165	244

[0731] 肿瘤体积为 mm³

[0732] 表 9. 抗-IGF1R 和细胞毒素联合处理消退骨肉瘤肿瘤体积

[0733] 05-IGFR-21SJSJA-1

[0734] 平均 n = 10 肿瘤尺寸 mm³

组 \ 天数	0	4	7	11	14	% Regression
载体对照	145	191	376	714	1158	
0.04 mg 19D12	142	153	222	306	431	
0.1 mg 19D12	145	147	151	212	251	
50 mpk 环磷酰胺	145	198	287	614	908	
100 mpk 环磷酰胺	149	132	193	218	285	
0.04 mg 10D12 + 50 mpk 环磷酰胺	149	129	126	109	140	6%
0.1 mg 19D12 + 50 mpk 环磷酰胺	146	105	115	94	136	7%
0.04 mg 10D12 + 100 mpk 环磷酰胺	144	76	64	46	68	53%
0.1 mg 19D12 + 100 mpk 环磷酰胺	143	84	87	59	45	68%

[0736] 平均标准误差

[0737]

组 \ 天数	0	4	7	11	14
载体对照	5	12	39	70	129
0.04 mg 19D12	6	11	26	53	92
0.1 mg 19D12	7	19	30	53	58
50 mpk 环磷酰胺	4	23	49	92	135
100 mpk 环磷酰胺	6	16	30	43	75
0.04 mg 10D12 + 50 mpk 环磷酰胺	7	17	21	16	23
0.1 mg 19D12 + 50 mpk 环磷酰胺	2	8	14	10	20
0.04 mg 10D12 + 100 mpk 环磷酰胺	3	10	9	6	16
0.1 mg 19D12 + 100 mpk 环磷酰胺	5	10	12	10	7

[0738] 肿瘤体积为 mm³

[0739] *****

[0740] 本发明的范围不为在此所描述的特定实施方案所限制。实际上,除了在此的描述

之外,还科根据上述描述对本发明进行各种修改,这对于本领域技术人员而言是显而易见的。这样的修改意在落入所附权利要求的范围之内。

[0741] 为了所有的目的,本申请全文中所引用的专利、专利申请、出版物、产品说明书以及实验方案,其全文在此并入作为参考。

[0001]

序列表

<110> Schering Corporation

<120> 用于治疗或预防癌症的方法和组合物

<130> OC06331K WI

<150> 60/671,654

<151> 2005-04-15

<160> 98

<170> PatentIn 3.3 版

<210> 1

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链 C

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(384)

<400> 1

atg tcg cca tca caa ctc att ggg ttt ctg ctg ctc tgg gtt cca gcc	48
Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala	
1 5 10 15	
tcc agg ggt gaa att gtg ctg act cag agc cca gac tct ctg tct gtg	96
Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val	
20 25 30	
act cca ggc gag aga gtc acc atc acc tgc cgg gcc agt cag agc att	144
Thr Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile	
35 40 45	
ggg agt agc tta cac tgg tac cag cag aaa cca ggt cag tct cca aag	192
Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys	
50 55 60	
ctt ctc atc aag tat gca tcc cag tcc ctc tca ggg gtc ccc tcg agg	240
Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg	
65 70 75 80	
ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc acc ctc acc atc agt agc	288
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser	
85 90 95	
ctc gag gct gaa gat gct gca gcg tat tac tgt cat cag agt agt cgt	336
Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg	
100 105 110	
tta cct cac act ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt acg	384
Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr	
115 120 125	

[0002]

<210> 2
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成构建体

 <400> 2
 Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
 1 5 10 15

 Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val
 20 25 30

 Thr Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
 35 40 45

 Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys
 50 55 60

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

 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 85 90 95

 Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
 100 105 110

 Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 115 120 125

<210> 3
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 轻链 D

 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(384)

 <400> 3
 atg tcg cca tca caa ctc att ggg ttt ctg ctg ctc tgg gtt cca gcc 48
 Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
 1 5 10 15

 tcc agg ggt gaa att gtg ctg act cag agc cca gac tct ctg tct gtg 96

[0003]


```

Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val
      20                      25                      30

act cca ggc gag aga gtc acc atc acc tgc cgg gcc agt cag agc att      144
Thr Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
      35                      40                      45

ggg agt agc tta cac tgg tac cag cag aaa cca ggt cag tct cca aag      192
Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys
      50                      55                      60

ctt ctc atc aag tat gca tcc cag tcc ctc tca ggg gtc ccc tcg agg      240
Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg
      65                      70                      75                      80

ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc acc ctc acc atc agt agc      288
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
      85                      90                      95

ctc gag gct gaa gat ttc gca gtg tat tac tgt cat cag agt agt cgt      336
Leu Glu Ala Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
      100                      105                      110

tta cct cac act ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt acg      384
Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
      115                      120                      125

```

<210> 4
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成构建体

<400> 4

```

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

```

```

Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val
      20                      25                      30

```

```

Thr Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
      35                      40                      45

```

```

Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys
      50                      55                      60

```

```

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

```

```

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
      85                      90                      95

```

[0004]

Leu Glu Ala Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
 100 105 110

Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 115 120 125

<210> 5
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 轻链 E

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(384)

<400> 5
 atg tcg cca tca caa ctc att ggg ttt ctg ctg ctc tgg gtt cca gcc 48
 Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
 1 5 10 15
 tcc agg ggt gaa att gtg ctg act cag agc cca ggt acc ctg tct gtg 96
 Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val
 20 25 30
 tct cca ggc gag aga gcc acc ctc tcc tgc cgg gcc agt cag agc att 144
 Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
 35 40 45
 ggt agt agc tta cac tgg tac cag cag aaa cca ggt cag gct cca agg 192
 Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 50 55 60
 ctt ctc atc aag tat gca tcc cag tcc ctc tca ggg atc ccc gat agg 240
 Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg
 65 70 75 80
 ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc acc ctc acc atc agt aga 288
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
 85 90 95
 ctg gag cct gaa gat gct gca gcg tat tac tgt cat cag agt agt cgt 336
 Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
 100 105 110
 tta cct cac act ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt aca 384
 Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 115 120 125

<210> 6
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

[0005]

<223> 合成构建体

<400> 6

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

Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

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

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

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
85 90 95

Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
100 105 110

Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

<210> 7

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链 F

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(384)

<400> 7

atg tcg cca tca caa ctc att ggg ttt ctg ctg ctc tgg gtt cca gcc 48
Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
1 5 10 15

tcc agg ggt gaa att gtg ctg act cag agc cca ggt acc ctg tct gtg 96
Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val
20 25 30

tct cca ggc gag aga gcc acc ctc tcc tgc cgg gcc agt cag agc att 144
Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

[0006]

```

ggt agt agc tta cac tgg tac cag cag aaa cca ggt cag gct cca agg      192
Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
   50                               55                               60

ctt ctc atc aag tat gca tcc cag tcc ctc tca ggg atc ccc gat agg      240
Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg
   65                               70                               75                               80

ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc acc ctc acc atc agt aga      288
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
                               85                               90                               95

ctg gag cct gaa gat ttc gca gtg tat tac tgt cat cag agt agt cgt      336
Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
                               100                               105                               110

tta cct cac act ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt aca      384
Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
   115                               120                               125

<210> 8
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体

<400> 8

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

Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val
   20                               25                               30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
   35                               40                               45

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

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

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
   85                               90                               95

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
   100                               105                               110

Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
   115                               120                               125

```

[0007]

<210> 9
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 重链 A

 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(411)

 <400> 9
 atg gag ttt ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct ata tta aaa ggt 48
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15

 gtc cag tgt gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta aag 96
 Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
 20 25 30

 cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc 144
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

 agt agc ttt gct atg cac tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg 192
 Ser Ser Phe Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

 gag tgg ata tca gtt att gat act cgt ggt gcc aca tac tat gca gac 240
 Glu Trp Ile Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 65 70 75 80

 tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc 288
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
 85 90 95

 ttg tat ctt caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac act gct gtg tat 336
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 100 105 110

 tac tgt gca aga ctg ggg aac ttc tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc 384
 Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 115 120 125

 caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca 411
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135

 <210> 10
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成构建体

 <400> 10

[0008]

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

<210> 11
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 重链 B

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(411)

<400> 11
 atg gag ttt ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct ata tta aaa ggt 48
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 gtc cag tgt gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cag 96
 Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30
 ccc ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc 144
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

[0009]

agt agc ttt gct atg cac tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg	192
Ser Ser Phe Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
50 55 60	
gag tgg ata tca gtt att gat act cgt ggt gcc aca tac tat gca gac	240
Glu Trp Ile Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp	
65 70 75 80	
tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc	288
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser	
85 90 95	
ttg tat ctt caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac act gct gtg tat	336
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
100 105 110	
tac tgt gca aga ctg ggg aac ttc tac tac ggt atg gac gtc tgg gcc	384
Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly	
115 120 125	
caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca	411
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
130 135	
<210> 12	
<211> 137	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成构建体	
<400> 12	
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly	
1 5 10 15	
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln	
20 25 30	
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
35 40 45	
Ser Ser Phe Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
50 55 60	
Glu Trp Ile Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp	
65 70 75 80	
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser	
85 90 95	
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
100 105 110	

[0010]

Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 115 120 125

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135

<210> 13
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白重链可变区

<400> 13

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0011]

<210> 14
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白重链可变区

 <400> 14

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 15
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白重链可变区

 <400> 15

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

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

[0012]

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

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

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

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

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

<210> 16
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白重链可变区

<400> 16

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Leu Gly Tyr Gly Asp Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

[0013]

<210> 17
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白重链可变区

 <400> 17

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

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

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

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

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

 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Tyr Ser Ser Ser Phe Tyr
 85 90 95

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

 Ser

<210> 18
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白重链可变区

 <400> 18

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

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

[0014]

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

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

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

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

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

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

<210> 19
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 19

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

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

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

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

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

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

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

[0015]

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 20

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

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

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

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

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

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

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

<210> 21
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 21

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

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

[0016]

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

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

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

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

Glu Ile Ile Arg
 100

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 22

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 23

[0017]

<211> 92
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

 <400> 23

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

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

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

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

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

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

 <210> 24
 <211> 91
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

 <400> 24

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

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

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

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

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

[0018]

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

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

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

<210> 26
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链

<400> 26

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

[0020]

115	120	125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp 130	135	140
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn 145	150	155 160
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu 165	170	175
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp 180	185	190
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr 195	200	205
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser 210	215	220
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 225	230	235
<210> 28		
<211> 236		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 免疫球蛋白轻链		
<400> 28		
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp 1	5 10	15
Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser 20	25	30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser 35	40	45
Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys 50	55	60
Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val 65	70	75 80

[0022]

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110
 His Asn Ser Tyr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235
 <210> 29
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 免疫球蛋白重链
 <400> 29
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
 20 25 30
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

[0023]

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Leu Arg Phe Leu Glu Trp Leu Leu Tyr Tyr
 115 120 125

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

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

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 180 185 190

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

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

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

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

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

[0024]

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

[0026]

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 31
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白重链

[0027]

<400> 31

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0028]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 32

[0029]

<211> 470
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白重链

 <400> 32

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0030]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415

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

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

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

[0031]

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 33
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 2.12.1 fx 的免疫球蛋白重链

<400> 33

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Val Glu Thr Thr Phe Tyr Tyr Tyr Tyr
 115 120 125

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

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

[0032]

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

[0033]

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 34
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 2.12.1 fx 的成熟的免疫球蛋白重链可变区
 <400> 34

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Val Glu Thr Thr Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 35
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 2.12.1 fx 的免疫球蛋白轻链

[0034]

<400> 35
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Gln Asp Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60
 Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110
 His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 115 120 125
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

[0035]

<210> 36
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 2.12.1 fx 的成熟的免疫球蛋白轻链可变区

 <400> 36
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 <210> 37
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人源化的 7c10 免疫球蛋白轻链可变区;
 变型 1

 <400> 37
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

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

[0036]

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的 7C10 免疫球蛋白轻链可变区;
变型 2

<400> 38

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

<210> 39

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0037]

<223> 人源化的 7C10 免疫球蛋白重链可变区;
变型 1

<400> 39

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的 7C10 免疫球蛋白重链可变区;
变型 2

<400> 40

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

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

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

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

[0038]

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

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

Ala Arg Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 41

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化的 7C10 免疫球蛋白重链可变区;
变型 3

<400> 41

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

[0039]

<210> 42
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> A12 免疫球蛋白重链可变区

 <400> 42

 Glu 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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

 Gln 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 Ala Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr Gln Asp His Tyr
 100 105 110

 Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
 115 120 125

 Ser Ser
 130

 <210> 43
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> A12 免疫球蛋白轻链可变区

 <400> 43

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

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

[0040]

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

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

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

<210> 44

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 1A 免疫球蛋白重链可变区

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(119)

<223> 可能的突变: R30, S30, N31, S31, Y94, H94, D104, E104.

<400> 44

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

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

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

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

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

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

[0041]

Arg Ala Pro Asn Trp Gly Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 45
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 1A 免疫球蛋白轻链可变区

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(107)
 <223> 可能的突变: P96, I96, P100, Q100, R103, K103, V104, L104,
 D105, E105

<400> 45

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 46
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 单链 fv 8A1

[0042]

<400> 46

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

Ser Leu Thr Ile Ser Cys Lys Gly Pro Gly Tyr Asn Phe Phe Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Thr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ile Arg Tyr Cys Pro Gly Gly Arg Cys Tyr Ser Gly Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
130 135 140

Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
145 150 155 160

Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys
180 185 190

Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
195 200 205

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
210 215 220

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val
225 230 235 240

[0043]

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
245 250

<210> 47
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 fv 9A2

<400> 47

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

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

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

Gly Arg Ile Ser Gly His Tyr Gly Asn Thr Asp His Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Lys Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gln Trp Asn Val Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Ala Leu Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser
130 135 140

Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly
145 150 155 160

Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser
165 170 175

Ser Pro Thr Thr Val Ile Phe Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val
180 185 190

[0044]

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser
 195 200 205

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Gln Ser Phe Asp Ser Thr Asn Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240

Val Thr Val Leu Gly
 245

<210> 48
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 单链 fv 11A4

<400> 48

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Ser Pro Tyr Ser Ser Arg Trp Tyr Ser Phe Asp Pro Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Tyr Glu Leu Thr Gln
 130 135 140

[0045]

Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Thr Ile Thr Cys
 145 150 155 160

Ser Gly Asp Asp Leu Gly Asn Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys Arg Pro
 180 185 190

Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Ile Ala
 195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Val Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Gly
 245

<210> 49
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 单链 fv 7A4

<400> 49

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

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

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Asp Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Thr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

[0046]

Ala Arg Ser Ile Arg Tyr Cys Pro Gly Gly Arg Cys Tyr Ser Gly Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
130 135 140

Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
145 150 155 160

Arg Ile Thr Cys Arg Gly Asp Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys
180 185 190

Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
195 200 205

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
210 215 220

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Met Val
225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
245 250

<210> 50
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 单链 fv 11A1

<400> 50

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

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ile Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

[0047]

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

<210> 51
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

[0048]

<223> 单链 fv 7A6

<400> 51

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

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

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Thr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ile Arg Tyr Cys Pro Gly Gly Arg Cys Tyr Ser Gly Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
130 135 140

Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
145 150 155 160

Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Thr Asn Trp
165 170 175

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Val Tyr Ala Lys
180 185 190

Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
195 200 205

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
210 215 220

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val
225 230 235 240

[0049]

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
245 250

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 52

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 53
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 53

Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Arg

<210> 54
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 54

Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 55
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 55

[0050]

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 56

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR

<400> 57

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 58
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 免疫球蛋白重链可变区

<400> 58

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

[0051]

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

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

<210> 59

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫球蛋白重链可变区

<400> 59

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

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

Leu Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Asn Val Val Thr Lys Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Ala Tyr Cys Arg Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 60

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫球蛋白重链可变区

[0052]

<400> 60

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫球蛋白重链可变区

<400> 61

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

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

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

[0053]

<220>

<223> 免疫球蛋白重链可变区

<400> 63

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 64

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫球蛋白重链可变区

<400> 64

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

[0055]

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

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

<210> 65

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫球蛋白重链可变区

<400> 65

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 66

<211> 124

[0056]

<212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白重链可变区

 <400> 66

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

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

 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

 Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
 85 90 95

 Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110

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

 <210> 67
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白重链可变区

 <400> 67

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

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

 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

[0057]

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 68
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白重链可变区

<400> 68

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

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Lys Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

[0058]

<210> 69
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白重链可变区

 <400> 69

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

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

 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
 85 90 95

 Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110

 Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 <210> 70
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白重链可变区

 <400> 70

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

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

 Tyr Ile Asn Trp Met Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[0059]

Val Ser Ser
115

<210> 72
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 免疫球蛋白重链可变区

<400> 72

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

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

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly His Ser Tyr Tyr Phe Tyr Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 73

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

[0061]

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 74
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 74

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

[0062]

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 75
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 75

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 76
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 76

[0063]

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

Arg

<210> 77
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 77

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

[0064]

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 78

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫球蛋白轻链可变区

<220>

<221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (101)..(101)

<223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸

<400> 78

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Xaa Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Xaa Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

[0065]

<210> 79
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 79

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 80
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 80

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

[0066]

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 81
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 81

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

[0067]

Arg

<210> 82
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 82

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

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 83
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 83

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

[0068]

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

Arg

<210> 84
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 84

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

[0069]

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 85
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 85

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 86
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 86

Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

[0070]

1	5	10	15												
Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Thr	Ile	Val	His	Ser
	20		25										30		
Asn	Gly	Asp	Thr	Tyr	Leu	Asp	Trp	Phe	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
	35						40					45			
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65					70					75					80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly
				85					90					95	
Ser	His	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105						110	
Arg															
<210> 87															
<211> 113															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 免疫球蛋白轻链可变区															
<400> 87															
Asp	Val	Leu	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Asp	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser
			20					25					30		
Asn	Val	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Arg	Ile
65					70					75					80

[0071]

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 88
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 88

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 89
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 免疫球蛋白轻链可变区

[0072]

<400> 89

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala
 85 90 95

Ser His Ala Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 90

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 90

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

[0073]

<220>

<223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 92

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 93

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 93

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

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

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

[0075]

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 94

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 94

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 95

<211> 113

[0076]

<212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

 <400> 95

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

 Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

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

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

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

 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

 Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

 Arg

<210> 96
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

 <400> 96

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

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

 Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

[0077]

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 97
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

<400> 97

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

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Thr His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

[0078]

<210> 98
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 免疫球蛋白轻链可变区

 <400> 98

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

 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ile Ser Ser Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

 Ser Arg Val Gln Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

 Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

 Arg