



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114630841 A

(43) 申请公布日 2022.06.14

(21) 申请号 202080075485.4

D·R·罗斯纳 K·希克斯

(22) 申请日 2020.08.27

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所

(30) 优先权数据

11313

62/893,482 2019.08.29 US

专利代理师 吕艳英 贾慧娜

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2022.04.24

C07K 16/30 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/048235 2020.08.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/041704 EN 2021.03.04

(71) 申请人 真和制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 孙东旭 C·A·戈登 Y·柴

M·Z·博纳科西

S·A·F·威廉姆斯

权利要求书7页 说明书58页

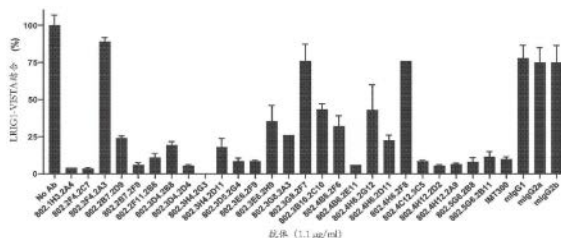
序列表93页 附图22页

(54) 发明名称

抗体以及阻断VISTA及其结合配偶体的相互作用

(57) 摘要

本文公开了与LRIG1特异性结合的抗体及其使用方法。在一些实施方案中,本文还描述了用与LRIG1特异性结合的抗体调节免疫系统活性或促进免疫细胞增殖的方法。



1. 一种抗原结合多肽,其中所述多肽表现出与LRIG1蛋白(SEQ ID NO:2)的特异性结合,并且其中所述多肽与存在于LRIG1的一个或多个区域上的表位结合,所述表位选自LRIG1蛋白的N末端到C末端的位置1至564或位置655至1093的氨基酸残基的任何氨基酸序列。

2. 根据权利要求1所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于LRIG1蛋白的N末端至C末端的位置674至714的氨基酸残基的氨基酸序列内的表位结合。

3. 根据权利要求1或2所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于LRIG1蛋白的N末端至C末端的位置704至744的氨基酸残基的氨基酸序列内的表位结合。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与LRIG1在从N末端到C末端的位置1至564或位置655至1093之间的未确定表位结合。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括全长抗体或其片段。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括双特异性抗体或其结合片段。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG框架。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括人源化抗体。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

14. 一种抗原结合多肽,其中所述多肽破坏LRIG1-VISTA相互作用,并且其中所述多肽与来自SEQ ID NO:69至75的区域中的LRIG1的表位结合。

15. 根据权利要求14所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽65(SEQ ID NO:69)定义的LRIG1的区域内的表位结合。

16. 根据权利要求14或15所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽66(SEQ ID NO:70)定义的LRIG1的区域内的表位结合。

17. 根据权利要求14-16中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽67 (SEQ ID NO:71) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

18. 根据权利要求14-17中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽68 (SEQ ID NO:72) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

19. 根据权利要求14-18中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽69 (SEQ ID NO:73) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

20. 根据权利要求14-19中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽70 (SEQ ID NO:74) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

21. 根据权利要求14-20中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽71 (SEQ ID NO:75) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

22. 根据权利要求14-21中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括全长抗体或其片段。

23. 根据权利要求14-22中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括双特异性抗体或其结合片段。

24. 根据权利要求14-23中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。

25. 根据权利要求14-24中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区。

26. 根据权利要求14-25中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG框架。

27. 根据权利要求14-26中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

28. 根据权利要求14-27中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。

29. 根据权利要求14-28中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括人源化抗体。

30. 根据权利要求14-29中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

31. 一种抗原结合多肽,其中所述多肽表现出与LRIG1蛋白的特异性结合,其中所述多肽与LRIG1的结合将LRIG1-VISTA之间的相互作用减弱至不含所述抗原结合多肽的LRIG1-VISTA之间的相互作用的小于21%。

32. 根据权利要求31所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与LRIG1的结合将LRIG1-VISTA之间的相互作用减弱至不含所述抗原结合多肽的LRIG1-VISTA之间的相互作用的小于20%、小于15%、小于10%、小于5%或小于1%。

33. 根据权利要求31或32所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与SEQ ID NO:69至75的区域中的LRIG1的表位结合。

34. 根据权利要求31-33中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括全长抗体或其片段。

35. 根据权利要求31-34中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括双特异性抗体或其结合片段。

36. 根据权利要求31-35中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。

37. 根据权利要求31-36中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区。

38. 根据权利要求31-37中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG框架。

39. 根据权利要求31-38中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

40. 根据权利要求31-39中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。

41. 根据权利要求31-40中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括人源化抗体。

42. 根据权利要求31-41中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

43. 一种抗原结合多肽,其中所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区,并且其中所述多肽能够结合存在于LRIG1蛋白的一个或多个区域中的表位。

44. 根据权利要求43所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括全长抗体或其片段。

45. 根据权利要求43或44所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括双特异性抗体或其结合片段。

46. 根据权利要求43-45中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。

47. 根据权利要求43-46中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的一个以上的互补决定区。

48. 根据权利要求43-47中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG框架。

49. 根据权利要求43-48中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

50. 根据权利要求43-49中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。

51. 根据权利要求43-50中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括人源化抗体。

52. 根据权利要求43-51中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

53. 一种抗原结合多肽,其中所述多肽表现出与LRIG1蛋白的特异性结合,使得在结合时所述多肽将LRIG1-VISTA之间的相互作用(i)减少至少79%,其中所述抗体不是IMT300,或(ii)与IMT300相比减少程度更大。

54. 一种复合物,所述复合物包括权利要求1-53中任一项的抗原结合多肽,其中所述复合物包括与LRIG1蛋白结合的多肽。

55. 一种阻断VISTA与LRIG1之间相互作用的方法,所述方法包括:

使包括LRIG1表达细胞、VISTA表达细胞或其组合的多种细胞与根据权利要求1-54中任一项所述的抗原结合多肽接触。

56. 根据权利要求55所述的方法,其中所述LRIG1-VISTA相互作用减弱至小于21%、小于20%、小于19%、小于17%、小于10%、小于5%或小于1%。

57. 根据权利要求55或56所述的方法,其中所述相互作用发生在选自区域245-260的LRIG1的一个或多个残基处,其中所述残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置245-260。

58. 根据权利要求55-57中任一项所述的方法,其中所述相互作用发生在选自区域78-90或68-92的VISTA的一个或多个残基处,其中所述残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置78-90或68-92。

59. 根据权利要求55-58中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽与SEQ ID NO.69至75的任何肽中的至少一个氨基酸残基结合。

60. 根据权利要求55-59中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。

61. 根据权利要求55-60中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括人源化抗体。

62. 根据权利要求55-61中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括全长抗体或其结合片段。

63. 根据权利要求55-62中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括双特异性抗体或其结合片段。

64. 根据权利要求55-63中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化

抗体或其结合片段。

65. 根据权利要求55-64中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽是人源化抗体,所述人源化抗体包括来自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补性决定区域(CDR)。

66. 根据权利要求55-65中任一项所述的方法,其中所述人源化抗体包括重链可变区(VH),所述重链可变区(VH)包括SEQ ID NO:84至145或242-245中的任何三个序列。

67. 根据权利要求55-66中任一项所述的方法,其中所述人源化抗体包括轻链可变区(VL),所述轻链可变区(VL)包括SEQ ID NO:149至187或246-254中的任何三个序列。

68. 根据权利要求55-67中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

69. 根据权利要求55-68中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括IgG框架。

70. 根据权利要求59-69中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

71. 一种调节受试者免疫应答的方法,所述方法包括:向受试者施用与LRIG1蛋白(SEQ ID NO:2)特异性结合的抗原结合多肽。

72. 根据权利要求71所述的方法,其中所述抗原结合肽破坏LRIG1与VISTA之间的相互作用。

73. 根据权利要求71或72所述的方法,其中调节所述免疫应答包括增强所述受试者中T细胞介导的免疫应答和/或B细胞介导的免疫应答的水平。

74. 根据权利要求71-73中任一项所述的方法,其中调节所述免疫应答包括降低T细胞介导的免疫应答和/或B细胞介导的免疫应答的水平,或增加所示受试者中调节性T细胞的免疫抑制功能。

75. 根据权利要求71-74中任一项所述的方法,其中所述受试者包括癌症,并且调节所述免疫应答改善、治疗或减轻所述癌症的症状。

76. 根据权利要求71-75中任一项所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、结肠直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、脑癌、胰腺癌、膀胱癌或胃癌、血液恶性肿瘤或其任何组合。

77. 根据权利要求71-76中任一项所述的方法,其中所述受试者包括免疫相关障碍,并且调节所述免疫应答改善、治疗或减轻所述免疫相关障碍的症状。

78. 根据权利要求71-77中任一项所述的方法,其中所述免疫相关障碍是自体免疫性疾病、炎性疾病、伤口愈合、纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、肺纤维化、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、特应性皮炎、银屑病、系统性红斑狼疮、炎性肠综合征、关节炎或其任何组合。

79. 根据权利要求71-78中任一项所述的方法,所述方法进一步包括向所述受试者施用另外治疗剂。

80. 根据权利要求71-79中任一项所述的方法,其中所述另外治疗剂包括免疫治疗剂、免疫检查点调节剂、化疗剂、靶向治疗剂、激素治疗剂或基于干细胞的治疗剂。

81. 根据权利要求71-80中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽经胃肠外施用。
82. 根据权利要求71-81中任一项的方法,其中所述抗原结合多肽是根据权利要求1-53中任一项所述的抗原结合多肽。
83. 根据权利要求71-82中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。
84. 根据权利要求71-83中任一项所述的方法,其中所述受试者是哺乳动物。
85. 根据权利要求71-84中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。
86. 根据权利要求1-53中任一项所述的抗原结合多肽,其在有需要的受试者中治疗癌症中使用。
87. 根据权利要求86所述使用的抗原结合多肽,其中所述癌症是乳腺癌、结肠直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、脑癌、胰腺癌、膀胱癌或胃癌或血液恶性肿瘤或其任何组合。
88. 根据权利要求1-53中任一项所述的抗原结合多肽,其在治疗免疫相关障碍中使用。
89. 根据权利要求88所述使用的抗原结合多肽,其中所述免疫相关障碍是自体免疫性疾病、炎性疾病、伤口愈合、纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、肺纤维化、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、特应性皮炎、银屑病或其任何组合。
90. 根据权利要求86-89中任一项所述使用的抗原结合多肽,其中所述受试者是哺乳动物。
91. 根据权利要求86-90中任一项所述使用的抗原结合多肽,其中所述受试者是人。
92. 一种药物组合物,所述药物组合物包括根据权利要求1-53中任一项所述的抗原结合多肽和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂或佐剂。
93. 根据权利要求1-53或86-92中任一项所述的抗原结合多肽、根据权利要求54所述的复合物、根据权利要求55-85中任一项所述的方法或根据权利要求92所述的药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。
94. 根据权利要求93所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。
95. 根据权利要求93或94所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。
96. 根据权利要求93-95中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。
97. 根据权利要求93-96中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。

98. 根据权利要求93-97中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。

99. 根据权利要求93-98中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:81-145和242-245的3个重链CDR和选自SEQ ID NO:146-187和246-254的3个轻链CDR。

100. 根据权利要求93-99中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。

101. 根据权利要求93-100中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列的VH结构域。

102. 根据权利要求93-101中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列的VL结构域。

103. 根据权利要求93-102中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。

104. 一种调节免疫系统活性的方法,所述方法包括:

使包括LRIG1表达细胞、VISTA表达细胞或其组合的多种细胞与根据权利要求1-54中任一项所述的抗原结合多肽接触。

抗体以及阻断VISTA及其结合配偶体的相互作用

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年8月29日提交的美国临时专利申请号62/893,482的优先权的权益,其全部内容特此通过引用并入本文。

[0003] 生物样品保藏声明

[0004] 在一些实施方案中,与LRIG1结合并阻断VISTA结合的抗体,其于____以编号____根据《布达佩斯条约》保藏在美国类型培养物保藏中心(ATCC)。这些抗体的名称为:802.4H6.2D11、802.3D4.2D4、802.2F4.2A3和802.3G8.2A3。

[0005] 这些保藏是根据《国际承认用于专利程序的微生物保存布达佩斯条约及其相关法规》(《布达佩斯条约》)的规定进行的。这确保了自保藏之日起30年的保藏维持期。ATCC将根据《布达佩斯条约》的条款,并根据申请人与ATCC之间的协议提供保藏,该协议确保在相关美国专利发布时或向公众开放任何美国或外国专利申请时(以先发生者为准),向公众永久且无限制地提供保藏,并确保根据《美国法典》第35编第122节和其依据的《专利局长规则》(包括《联邦判例汇编》第37卷)向美国专利和商标专员确定有权获得保藏。保藏的生物材料的可用性不应被解释为违反任何政府根据其专利法授予的权利而许可实施本发明。

[0006] 序列表的参考

[0007] 本申请与电子格式的序列表一起提交。序列表以题目为SeqListingIMMUT014W0.TXT的文件提供,该文件创建并且最后修改于2020年8月27日,大小为129,585字节。电子序列表的信息的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0008] 本公开的方面涉及与LRIG1特异性结合的抗体及其使用方法。在一些实施方案中,本文还描述了用与LRIG1特异性结合的抗体来调节免疫系统活性或促进免疫细胞增殖的方法。

背景技术

[0009] LRIG1(富含亮氨酸的重复序列和免疫球蛋白样结构域蛋白1)是一种具有肿瘤抑制功能的跨膜蛋白,也与正常细胞的增殖和静止有关。VISTA(T细胞激活的V-结构域Ig抑制因子)是跨膜免疫检查点蛋白,其在广泛的白血细胞中表达,是一种结合。VISTA活性与许多免疫相关疾病有关,包括自体免疫性障碍和炎性障碍以及癌症。

发明内容

[0010] 对免疫疾病和癌症(包括由LRIG1和/或VISTA调控的那些免疫疾病和癌症)的治疗干预存在持久的需求。

[0011] 在一些实施方案中,本文公开了抗LRIG1抗体和使用其调节免疫功能(例如诱导或抑制免疫激活)的方法。在一些实施方案中,本文进一步公开了使用抗LRIG1抗体促进免疫细胞(例如树突细胞、B细胞、细胞毒性T细胞、调节性T细胞和/或天然杀伤细胞)增殖的方

法。在一些实施方案中,本文公开的抗LRIG1抗体对免疫功能的调节包括激活或抑制免疫功能。在一些实施方案中,免疫功能的激活包括上调免疫细胞(诸如B细胞和/或细胞毒性T细胞)的活性。在一些实施方案中,免疫功能的抑制包括下调免疫细胞的活性,或上调免疫抑制细胞(诸如调节性T细胞)的增殖和/或功能。

[0012] 在一些实施方案中,本文公开了一种抗原结合多肽,其中所述多肽表现出与LRIG1蛋白(SEQ ID NO:2)的特异性结合,并且其中所述多肽与存在于选自由下述组成的组的LRIG1的一个或多个区域上的表位结合:从LRIG1蛋白的N末端到C末端的位置1-564或位置655-1093的氨基酸残基的任何氨基酸序列。在一些实施方案中,所述多肽与存在于从LRIG1蛋白的N末端到C末端的位置674-714的氨基酸残基的氨基酸序列内的表位结合。在一些实施方案中,所述多肽与存在于从LRIG1蛋白的N末端到C末端的位置704-744的氨基酸残基的氨基酸序列内的表位结合。在一些实施方案中,所述多肽与从N末端到C末端的在位置1-564或位置655-1093之间的LRIG1的未确定表位结合。在一些实施方案中,所述抗体包括全长抗体或其片段。在一些实施方案中,所述抗体包括双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,所述抗体包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。在一些实施方案中,所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区(CDR)。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中,所述抗体或多肽包括至少一个选自SEQ ID NO:84-145或242-245的重链CDR。在一些实施方案中,所述抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。在一些实施方案中,所述抗体包括IgG框架。在一些实施方案中,所述抗体包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。在一些实施方案中,所述抗体包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。在一些实施方案中,所述抗体包括人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括VH结构域,所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括VL结构域,所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。在一些实施方案中,所述抗体是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、

802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

[0013] 在一些实施方案中,本文公开了一种抗原结合多肽,其中所述多肽破坏LRIG1-VISTA相互作用,并且其中所述多肽与SEQ ID NO:69至75的区域中的LRIG1的表位结合。在一些实施方案中,所述多肽结合由肽65 (SEQ ID NO.69) 定义的LRIG1区域内存在的表位。在一些实施方案中,所述多肽与由肽66 (SEQ ID NO.70) 定义的LRIG1区域内存在的表位结合。在一些实施方案中,所述多肽与由肽67 (SEQ ID NO.71) 定义的LRIG1区域内存在的表位结合。在一些实施方案中,所述多肽与由肽68 (SEQ ID NO.72) 定义的LRIG1区域内存在的表位结合。在一些实施方案中,所述多肽与由肽69 (SEQ ID NO.73) 定义的LRIG1区域内存在的表位结合。在一些实施方案中,所述多肽与由肽70 (SEQ ID NO.74) 定义的LRIG1区域内存在的表位结合。在一些实施方案中,所述多肽与由肽71 (SEQ ID NO.75) 定义的LRIG1区域内存在的表位结合。在一些实施方案中,所述抗体包括全长抗体或其片段。在一些实施方案中,所述抗体包括双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,所述抗体包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。在一些实施方案中,所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区。在一些实施方案中,所述抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145或242-245的至少一个重链CDR。在一些实施方案中,所述抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。在一些实施方案中,所述抗体包括IgG框架。在一些实施方案中,所述抗体包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。在一些实施方案中,所述抗体包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_p 。在一些实施方案中,所述抗体包括人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括VH结构域,所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括VL结构域,所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些

实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。在一些实施方案中,所述抗体是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

[0014] 在一些实施方案中,本文公开了一种抗原结合多肽,其中所述多肽表现出与LRIG1蛋白的特异性结合,其中所述多肽与LRIG1的结合将LRIG1-VISTA之间的相互作用减弱至不含所述抗原结合多肽的LRIG1-VISTA之间的相互作用的小于21%。在一些实施方案中,所述多肽与LRIG1的结合将LRIG1-VISTA之间的相互作用减弱至不含抗原结合多肽的LRIG1-VISTA之间的相互作用的小于20%、小于15%、小于10%、小于5%或小于1%。在一些实施方案中,所述多肽与在SEQ ID NO:69至75的区域中的LRIG1的表位结合。在一些实施方案中,所述抗体包括全长抗体或其片段。在一些实施方案中,所述抗体包括双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,所述抗体包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。在一些实施方案中,所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区。在一些实施方案中,所述抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145或242-245的至少一个重链CDR。在一些实施方案中,所述抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。在一些实施方案中,所述抗体包括IgG框架。在一些实施方案中,所述抗体包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。在一些实施方案中,所述抗体包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。在一些实施方案中,所述抗体包括人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括VH结构域,所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括VL结构域,所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。在一些实施方案中,所述抗体是802.1H3.2A4、

802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

[0015] 在一些实施方案中,本文公开了一种抗原结合多肽,其中所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区,并且其中所述多肽能够结合存在于LRIG1蛋白的一个或多个区域中的表位。在一些实施方案中,所述抗体包括全长抗体或其片段。在一些实施方案中,所述抗体包括双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,所述抗体包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。在一些实施方案中,所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的一个以上的互补决定区。在一些实施方案中,所述抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145或242-245的至少一个重链CDR。在一些实施方案中,所述抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。在一些实施方案中,所述抗体包括IgG框架。在一些实施方案中,所述抗体包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。在一些实施方案中,所述抗体包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。在一些实施方案中,所述抗体包括人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括VH结构域,所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括VL结构域,所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。在一些实施方案中,所述抗体是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

[0016] 在一些实施方案中,本文公开了一种抗原结合多肽,其中所述多肽表现出与LRIG1

蛋白的特异性结合,使得在结合时所述多肽将LRIG1-VISTA之间的相互作用(i)减少至少79%,其中所述抗体不是IMT300,或(ii)与IMT300相比减少程度更大。

[0017] 在一些实施方案中,本文公开了一种复合物,所述复合物包括任何上述多肽,其中所述复合物包括与LRIG1蛋白结合的多肽。

[0018] 在一些实施方案中,本文公开了一种破坏VISTA与LRIG1之间的相互作用(以例如调节VISTA生物学)的方法,所述方法包括使包括LRIG1表达细胞、VISTA表达细胞或其组合的多种细胞与任何上述抗原结合多肽接触。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用减弱至小于21%、小于20%、小于19%、小于17%、小于10%、小于5%或小于1%。在一些实施方案中,相互作用发生在选自区域245-260的LRIG1的一个或多个残基处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置245-260。在一些实施方案中,相互作用发生在选自区域78-90或68-92的VISTA的一个或多个残基处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置78-90或68-92。在一些实施方案中,所述抗体与SEQ ID NO:69至75的任何肽中的至少一个氨基酸残基结合。在一些实施方案中,所述抗体包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。在一些实施方案中,所述抗体包括人源化抗体。在一些实施方案中,所述抗体包括全长抗体或其结合片段。在一些实施方案中,所述抗体包括双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,所述抗体包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。在一些实施方案中,所述抗体是包括来自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补性决定区域(CDR)的人源化抗体。在一些实施方案中,所述人源化抗体包括重链可变区(VH),所述重链可变区(VH)包括选自SEQ ID NO:84至145或242-245的一个、两个或三个CDR序列。在一些实施方案中,所述人源化抗体包括轻链可变区(VL),所述轻链可变区(VL)包括选自SEQ ID NO:149至187或246-254的一个、两个或三个CDR序列。在一些实施方案中,所述抗体或多肽包括至少一个选自SEQ ID NO:84-145或242-245的重链CDR。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括VH结构域,所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括VL结

构域,所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。在一些实施方案中,所述抗体是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。在一些实施方案中,所述抗体包括IgG框架。在一些实施方案中,所述抗体包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

[0019] 在一些实施方案中,构建体可以用于治疗自体免疫性疾病。

[0020] 本文提供的本发明的实施方案通过以下编号的可选方案来描述:

[0021] 1. 一种抗原结合多肽,其中所述多肽表现出与LRIG1蛋白(SEQ ID NO:2)的特异性结合,并且其中所述多肽与选自以下组成的组的LRIG1的一个或多个区域上存在的表位结合:来自LRIG1蛋白的N末端到C末端的位置1至564或位置655至1093的氨基酸残基的任何氨基酸序列。

[0022] 2. 根据可选方案1所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于从LRIG1蛋白的N末端至C末端的位置674至714的氨基酸残基的氨基酸序列内的表位结合。

[0023] 3. 根据可选方案1或2所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于从LRIG1蛋白的N末端至C末端的位置704至744的氨基酸残基的氨基酸序列内的表位结合。

[0024] 4. 根据可选方案1-3中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与LRIG1在从N末端到C末端的位置1至564或位置655至1093之间的未确定表位结合。

[0025] 5. 根据可选方案1-4中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括全长抗体或其片段。

[0026] 6. 根据可选方案1-5中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括双特异性抗体或其结合片段。

[0027] 7. 根据可选方案1-6中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。

[0028] 8. 根据可选方案1-7中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区。

[0029] 9. 根据可选方案1-8中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG框架。

[0030] 10. 根据可选方案1-9中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

[0031] 11. 根据可选方案1-10中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。

[0032] 12. 根据可选方案1-11中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括人源化抗体。

[0033] 13. 根据可选方案1-12中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、

802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

[0034] 14. 一种抗原结合多肽,其中所述多肽破坏LRIG1-VISTA相互作用,并且其中所述多肽与SEQ ID NO:69至75的区域中的LRIG1的表位结合。

[0035] 15. 根据可选方案14所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽65 (SEQ ID NO:69) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

[0036] 16. 根据可选方案14或15所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽66 (SEQ ID NO:70) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

[0037] 17. 根据可选方案14-16中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽67 (SEQ ID NO:71) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

[0038] 18. 根据可选方案14-17中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽68 (SEQ ID NO:72) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

[0039] 19. 根据可选方案14-18中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽69 (SEQ ID NO:73) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

[0040] 20. 根据可选方案14-19中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽70 (SEQ ID NO:74) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

[0041] 21. 根据可选方案14-20中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与存在于由肽71 (SEQ ID NO:75) 定义的LRIG1的区域内的表位结合。

[0042] 22. 根据可选方案14-21中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括全长抗体或其片段。

[0043] 23. 根据可选方案14-22中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括双特异性抗体或其结合片段。

[0044] 24. 根据可选方案14-23中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。

[0045] 25. 根据可选方案14-24中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区。

[0046] 26. 根据可选方案14-25中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG框架。

[0047] 27. 根据可选方案14-26中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

[0048] 28. 根据可选方案14-27中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。

[0049] 29. 根据可选方案14-28中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括人源化抗体。

[0050] 30. 根据可选方案14-29中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、

802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

[0051] 31.一种抗原结合多肽,其中所述多肽表现出与LRIG1蛋白的特异性结合,其中所述多肽与LRIG1的结合将LRIG1-VISTA之间的相互作用减弱至不含所述抗原结合多肽的LRIG1-VISTA之间的相互作用的小于21%。

[0052] 32.根据可选方案31所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与LRIG1的结合将LRIG1-VISTA之间的相互作用减弱至不含所述抗原结合多肽的LRIG1-VISTA之间的相互作用的小于20%、小于15%、小于10%、小于5%或小于1%。

[0053] 33.根据可选方案31或32所述的抗原结合多肽,其中所述多肽与SEQ ID NO:69至75的区域中的LRIG1的表位结合。

[0054] 34.根据可选方案31-33中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括全长抗体或其片段。

[0055] 35.根据可选方案31-34中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括双特异性抗体或其结合片段。

[0056] 36.根据可选方案31-35中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。

[0057] 37.根据可选方案31-36中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区。

[0058] 38.根据可选方案31-37中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG框架。

[0059] 39.根据可选方案31-38中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

[0060] 40.根据可选方案31-39中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。

[0061] 41.根据可选方案31-40中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括人源化抗体。

[0062] 42.根据可选方案31-41中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

[0063] 43.一种抗原结合多肽,其中所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区,并且其中所述多肽能够结合存在于LRIG1蛋白的一个或多个区域中的表位。

[0064] 44.根据可选方案43所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括全长抗体

或其片段。

[0065] 45. 根据可选方案43或44所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括双特异性抗体或其结合片段。

[0066] 46. 根据可选方案43-45中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。

[0067] 47. 根据可选方案43-46中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的一个以上的互补决定区。

[0068] 48. 根据可选方案43-47中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG框架。

[0069] 49. 根据可选方案43-48中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

[0070] 50. 根据可选方案43-49中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。

[0071] 51. 根据可选方案43-50中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽包括人源化抗体。

[0072] 52. 根据可选方案43-51中任一项所述的抗原结合多肽,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。

[0073] 53. 一种抗原结合多肽,其中所述多肽表现出与LRIG1蛋白的特异性结合,使得在结合时所述多肽将LRIG1-VISTA之间的相互作用(i)减少至少79%,其中所述抗体不是IMT300,或(ii)与IMT300相比减少程度更大。

[0074] 54. 一种复合物,所述复合物包括可选方案1-53中任一项的抗原结合多肽,其中所述复合物包括与LRIG1蛋白结合的多肽。

[0075] 55. 一种阻断VISTA与LRIG1之间相互作用的方法,所述方法包括:

[0076] 使包括LRIG1表达细胞、VISTA表达细胞或其组合的多种细胞与根据可选方案1-54中任一项所述的抗原结合多肽接触。

[0077] 56. 根据可选方案55所述的方法,其中所述LRIG1-VISTA相互作用减弱至小于21%、小于20%、小于19%、小于17%、小于10%、小于5%或小于1%。

[0078] 57. 根据可选方案55或56所述的方法,其中所述相互作用发生在选自区域245-260的LRIG1的一个或多个残基处,其中所述残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置245-260。

[0079] 58. 根据可选方案55-57中任一项所述的方法,其中所述相互作用发生在选自区域78-90或68-92的VISTA的一个或多个残基处,其中所述残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置78-90或68-92。

[0080] 59. 根据可选方案55-58中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽与SEQ ID NO.69至75的任何肽内的至少一个氨基酸残基结合。

- [0081] 60. 根据可选方案55-59中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D 。
- [0082] 61. 根据可选方案55-60中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括人源化抗体。
- [0083] 62. 根据可选方案55-61中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括全长抗体或其结合片段。
- [0084] 63. 根据可选方案55-62中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括双特异性抗体或其结合片段。
- [0085] 64. 根据可选方案55-63中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。
- [0086] 65. 根据可选方案55-64中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽是人源化抗体,所述人源化抗体包括来自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补性决定区域(CDR)。
- [0087] 66. 根据可选方案55-65中任一项所述的方法,其中所述人源化抗体包括重链可变区(VH),所述重链可变区(VH)包括SEQ ID NO:84至145或242-245中的任意三个序列。
- [0088] 67. 根据可选方案55-66中任一项所述的方法,其中所述人源化抗体包括轻链可变区(VL),所述轻链可变区(VL)包括SEQ ID NO:149至187或246-254中的任意三个序列。
- [0089] 68. 根据可选方案55-67中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。
- [0090] 69. 根据可选方案55-68中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括IgG框架。
- [0091] 70. 根据可选方案59-69中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。
- [0092] 71. 一种调节受试者免疫应答的方法,所述方法包括:向受试者施用与LRIG1蛋白(SEQ ID NO:2)特异性结合的抗原结合多肽。
- [0093] 72. 根据可选方案71所述的方法,其中抗原结合肽破坏LRIG1与VISTA之间的相互作用。
- [0094] 73. 根据可选方案71或72所述的方法,其中调节所述免疫应答包括增强所述受试者中T细胞介导的免疫应答和/或B细胞介导的免疫应答的水平。
- [0095] 74. 根据可选方案71-73中任一项所述的方法,其中调节所述免疫应答包括降低T细胞介导的免疫应答和/或B细胞介导的免疫应答的水平,或增加所示受试者中调节性T细胞的免疫抑制功能。
- [0096] 75. 根据可选方案71-74中任一项所述的方法,其中所述受试者包括癌症,并且调节所述免疫应答改善、治疗或减轻所述癌症的症状。

- [0097] 76. 根据可选方案71-75中任一项所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、结肠直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、脑癌、胰腺癌、膀胱癌或胃癌、血液恶性肿瘤或其任何组合。
- [0098] 77. 根据可选方案71-76中任一项所述的方法,其中所述受试者包括免疫相关障碍,并且调节所述免疫应答改善、治疗或减轻所述免疫相关障碍的症状。
- [0099] 78. 根据可选方案71-77中任一项所述的方法,其中所述免疫相关障碍是自体免疫性疾病、炎性疾病、伤口愈合、纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、肺纤维化、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、特应性皮炎、银屑病、系统性红斑狼疮、炎性肠综合征、关节炎或其任何组合。
- [0100] 79. 根据可选方案71-78中任一项所述的方法,所述方法进一步包括向所述受试者施用另外治疗剂。
- [0101] 80. 根据可选方案71-79中任一项所述的方法,其中所述另外治疗剂包括免疫治疗剂、免疫检查点调节剂、化疗剂、靶向治疗剂、激素治疗剂或基于干细胞的治疗剂。
- [0102] 81. 根据可选方案71-80中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽经胃肠外施用。
- [0103] 82. 可选方案71-81中任一项的方法,其中所述抗原结合多肽是根据可选方案1-53中任一项所述的抗原结合多肽。
- [0104] 83. 根据可选方案71-82中任一项所述的方法,其中所述抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8。
- [0105] 84. 根据可选方案71-83中任一项所述的方法,其中所述受试者是哺乳动物。
- [0106] 85. 根据可选方案71-84中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。
- [0107] 86. 根据可选方案1-53中任一项所述的抗原结合多肽,其在治疗有需要的受试者的癌症中使用。
- [0108] 87. 根据可选方案86所述使用的抗原结合多肽,其中所述癌症是乳腺癌、结肠直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、脑癌、胰腺癌、膀胱癌或胃癌或血液恶性肿瘤或其任何组合。
- [0109] 88. 根据可选方案1-53中任一项所述的抗原结合多肽,用于治疗免疫相关障碍。
- [0110] 89. 根据可选方案88所述使用的抗原结合多肽,其中所述免疫相关障碍是自体免疫性疾病、炎性疾病、伤口愈合、纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、肺纤维化、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、特应性皮炎、银屑病或其任何组合。
- [0111] 90. 根据可选方案86-89中任一项所述使用的抗原结合多肽,其中所述受试者是哺乳动物。
- [0112] 91. 根据可选方案86-90中任一项所述使用的抗原结合多肽,其中所述受试者是人。
- [0113] 92. 一种药物组合物,所述药物组合物包括根据可选方案1-53中任一项所述的抗原结合多肽和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂或佐剂。
- [0114] 93. 根据可选方案1-53或86-92中任一项所述的抗原结合多肽、根据可选方案54所

述的复合物、根据可选方案55-85中任一项所述的方法或根据可选方案92所述的药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。

[0115] 94. 根据可选方案93所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。

[0116] 95. 根据可选方案93或94所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。

[0117] 96. 根据可选方案93-95中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。

[0118] 97. 根据可选方案93-96中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。

[0119] 98. 根据可选方案93-97中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。

[0120] 99. 根据可选方案93-98中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:81-145和242-245的3个重链CDR和选自SEQ ID NO:146-187和246-254的3个轻链CDR。

[0121] 100. 根据可选方案93-99中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。

[0122] 101. 根据可选方案93-100中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括VH结构域,所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。

[0123] 102. 根据可选方案93-101中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括VL结构域,所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。

[0124] 103. 根据可选方案93-102中任一项所述的抗原结合多肽、复合物、方法或药物组合物,其中所述抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。

[0125] 104. 一种调节免疫系统活性的方法,所述方法包括:

[0126] 使包括LRIG1表达细胞、VISTA表达细胞或其组合的多种细胞与根据可选方案1-54中任一项所述的抗原结合多肽接触。

附图说明

[0127] 在所附权利要求中具体阐述了本公开的各个方面。通过参考以下详细描述和附图,将获得对本公开的特征和优点的更好理解,所述详细描述阐述了其中利用了本公开的原理的说明性实施方案。

- [0128] 图1描绘了在存在抗LRIG1抗体的情况下LRIG1蛋白与VISTA蛋白相互作用的阻断数据。
- [0129] 图2描绘了基于抗LRIG1蛋白结合的表位区域LRIG1蛋白和VISTA蛋白之间相互作用的阻断程度。
- [0130] 图3描绘了来自抗LRIG1蛋白的竞争性结合测定的结果。
- [0131] 图4描绘了抗LRIG1抗体的LRIG1-VISTA阻断数据和互补性决定区域 (CDR) 数据。
- [0132] 图5A-5C描绘了介导LRIG1与VISTA之间相互作用的LRIG1和VISTA区域的MALDI-MS 鉴定。图5A和图5C示出了相互作用位点和位点内的残基。图5B示出了LRIG1晶体结构的描绘,其突出了介导相互作用的区域。
- [0133] 图6描绘了LRIG1和VISTA的核酸和蛋白质序列。
- [0134] 图7描绘了用于产生抗体的LRIG1的肽序列。
- [0135] 图8描绘了本文公开的抗LRIG1抗体的互补性决定区域 (CDR)。
- [0136] 图9描绘了本文公开的抗LRIG1抗体的重CDR序列和轻CDR序列。
- [0137] 图10描绘了示例性重链可变 (VH) 结构域和轻链可变 (VL) 结构域。
- [0138] 图11描绘了另外的抗LRIG1抗体实施方案的VH和VL组合。
- [0139] 图12描绘了另外的示例性重链可变 (VH) 结构域。“x”表示未定义的残基。在一些实施方案中,抗体可以是在该位置具有任何氨基酸的抗体。在一些实施方案中,抗体可以是包括图中剩余的非x序列的全部或至少90%的抗体(例如,明确定义的残基的91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)
- [0140] 图13描绘了另外的示例性轻链可变 (VL) 结构域。“x”表示未定义的残基。在一些实施方案中,抗体可以是在该位置具有任何氨基酸的抗体。在一些实施方案中,抗体可以是包括图中剩余的非x序列的全部或至少90%的抗体(例如,明确定义的残基的91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

具体实施方案

[0141] 本文提供了涉及抗LRIG1抗原结合多肽(例如抗体)及其在用于破坏LRIG1与相互作用蛋白(诸如VISTA)之间的相互作用的方法中的用途的实施方案。在一些实施方案中,LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用发生在表达LRIG1的细胞与表达相互作用蛋白的细胞之间。在一些实施方案中,表达LRIG1的细胞和/或表达VISTA的细胞是免疫细胞。在一些实施方案中,表达LRIG1的细胞是非免疫细胞,并且表达相互作用蛋白的细胞是免疫细胞。在一些实施方案中,破坏LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用调节免疫细胞(例如,表达相互作用蛋白的细胞)的免疫功能。本文还公开了用于调节受试者中免疫应答的方法。在一些实施方案中,方法包括施用抗LRIG1抗原结合多肽以破坏LRIG1与相互作用蛋白(诸如VISTA)之间的相互作用。在一些实施方案中,用抗LRIG1抗原结合多肽调节受试者的免疫应答可以用于改善、治疗或减轻癌症或免疫相关障碍的症状。

[0142] 作为富含巨噬细胞的反应性基质的一部分,肿瘤通常与免疫浸润相关联。肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 通过促进新生血管形成和基质降解,在促进肿瘤生长中发挥重要作用。当与肿瘤相关时,巨噬细胞向两种表型不同的巨噬细胞亚群 (M1巨噬细胞或M2巨噬细胞) 之一表现出功能极化。已知M1巨噬细胞产生促炎细胞因子并在细胞破坏中发挥积极作用,而M2

巨噬细胞主要清除碎片并促进血管生成和伤口修复。因此,具有高数量的TAM的许多肿瘤具有增加的肿瘤生长速度、局部增殖和远处转移。M2巨噬细胞群在表型上与促进肿瘤生长和发展的TAM群相似。除表达VISTA外,在一些情况下,M2巨噬细胞还表达一种或多种细胞表面标志物,所述细胞表面标志物选自CD206、IL-4r、IL-1ra、诱饵IL-1r11、IL-10r、CD23、巨噬细胞清除受体A和B、Ym-1、Ym-2、低密度受体相关蛋白1(LRP1)、IL-6r、CXCR1/2、CD136、CD14、CD1a、CD1b、CD93、CD226、(FcγR)和PD-L1。

[0143] VISTA(T细胞激活的V结构域Ig抑制因子)在髓系细胞中高水平表达,髓系细胞包括未成熟髓系细胞、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、红细胞、树突状细胞、巨核细胞和血小板。肿瘤微环境中的VISTA水平升高。此外,如免疫调节性TAM和其他免疫细胞(其仅是表达这种蛋白的细胞的一个亚群)参与肿瘤微环境所表明,VISTA还参与其他免疫相关障碍,其他免疫相关障碍包括但不限于自体免疫性疾病、炎性疾病、银屑病、系统性红斑狼疮、炎性肠综合征、关节炎或伤口愈合。因此,在一些实施方案中,本文提供的组合物(抗体等)也可以用于对付这些障碍。

[0144] LRIG1(富含亮氨酸的重复序列和免疫球蛋白样结构域蛋白1)是一种已证明与EGFR家族、MET和RET的受体酪氨酸激酶相互作用的跨膜蛋白。在一些情况下,已发现LRIG1为肿瘤抑制因子和受体酪氨酸激酶的负调控因子。LRIG1功能异常与癌症发展的许多方面有关,这些方面包括恶性细胞的增殖、上皮-间充质转化、侵袭和转移扩散。

[0145] 在一些实施方案中,本文公开了抗LRIG1抗体,其例如干扰VISTA与LRIG1之间的相互作用并调节免疫应答。在一些情况下,这些抗LRIG1抗体用于治疗受益于受试者中免疫应答的调节(即激活或抑制)的疾病(例如癌症或免疫相关疾病,诸如自体免疫性疾病、炎性疾病或伤口愈合)。在一些实施方案中,在PCT公开WO 2019/165233中描述了其他抗LRIG1抗体及使用方法,该文献的全部内容在此通过引用并入本文。

[0146] 在一些实施方案中,本文公开了一种抗原结合多肽。在一些实施方案中,抗原结合多肽是抗体。在一些实施方案中,多肽或抗体表现出与LRIG1蛋白(SEQ ID NO:2)的特异性结合。在一些实施方案中,抗体或多肽结合选自由下述组成的组的LRIG1的一个或多个区域上存在的表位:从LRIG1蛋白的N末端至C末端的位置1至564或位置655至1093的氨基酸残基的任何氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体或多肽与存在于从LRIG1蛋白的N末端到C末端的位置674-714的氨基酸残基的氨基酸序列内的表位结合。在一些实施方案中,抗体或多肽与存在于从LRIG1蛋白的N末端到C末端的位置704-744的氨基酸残基的氨基酸序列内的表位结合。在一些实施方案中,抗体或多肽与LRIG1在从N末端到C末端的位置1-564或位置655-1093之间的未确定表位结合。在一些实施方案中,抗体或多肽包括全长抗体或其片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145或242-245的至少一个重链CDR。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中,抗体或抗原结

合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgA框架、IgD框架、IgE框架、IgG框架或IgM框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgG框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D ,或上述 k_D 中任两个所定义范围内的对LRIG1的任何 k_D 。在一些实施方案中,抗体或多肽包括人源化抗体。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括VH结构域,所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括VL结构域,所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。在一些实施方案中,抗体或多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3e 6.2h22.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8,或其任何组合。在一些实施方案中,抗体或多肽不是IMT300、mab4、mab5或mab6。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:188或SEQ ID NO:189的序列的VH。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:190或SEQ ID NO:191的序列的VL。

[0147] 在一些实施方案中,本文公开了一种抗原结合多肽,其中多肽破坏LRIG1-VISTA相互作用。在一些实施方案中,抗原结合多肽是抗体。在一些实施方案中,抗体或多肽是本文公开的抗体或多肽中的任何一者。在一些实施方案中,抗体或多肽与SEQ ID NO:69至75的区域中的LRIG1的表位结合。在一些实施方案中,抗体或多肽与存在于由肽65 (SEQ ID NO.69) 定义的LRIG1区域内的表位结合。在一些实施方案中,抗体或多肽与存在于由肽66 (SEQ ID NO.70) 定义的LRIG1区域内的表位结合。在一些实施方案中,抗体或多肽与由肽67 (SEQ ID NO.71) 定义的LRIG1区域内存在的表位结合。在一些实施方案中,抗体或多肽与存在于由肽68 (SEQ ID NO.72) 定义的LRIG1区域内的表位结合。在一些实施方案中,抗体或多肽与存在于由肽69 (SEQ ID NO.73) 定义的LRIG1区域内的表位结合。在一些实施方案中,抗体或多肽与存在于由肽70 (SEQ ID NO.74) 定义的LRIG1区域内的表位结合。在一些实施方案中,抗体或多肽与存在于由肽71 (SEQ ID NO.75) 定义的LRIG1区域内的表位结合。在一些实施方案中,抗体或多肽包括全长抗体或其片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变

片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145或242-245的至少一个重链CDR。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgA框架、IgD框架、IgE框架、IgG框架或IgM框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgG框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D ,或上述 k_D 中任两个所定义范围内的对LRIG1的任何 k_D 。在一些实施方案中,抗体或多肽包括人源化抗体。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括VH结构域,所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括VL结构域,所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。在一些实施方案中,抗体或多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8,或其任何组合。在一些实施方案中,抗体或多肽不是IMT300、mab4、mab5或mab6。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:188或SEQ ID NO:189的序列的VH。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:190或SEQ ID NO:191的序列的VL。

[0148] 在一些实施方案中,本文公开了一种抗原结合多肽,其中多肽表现出与LRIG1蛋白的特异性结合。在一些实施方案中,抗原结合多肽是抗体。在一些实施方案中,抗体或多肽是本文公开的抗体或多肽中的任何一者。在一些实施方案中,抗体或多肽与LRIG1的结合将LRIG1-VISTA之间的相互作用减弱至不含抗体或抗原结合多肽的LRIG1-VISTA之间的相互作用的小于21%。在一些实施方案中,抗体或多肽与LRIG1的结合将LRIG1-VISTA之间的相

相互作用减弱至不含抗体或抗原结合多肽的LRIG1-VISTA之间的相互作用的小于20%、小于15%、小于10%、小于5%或小于1%，或在由上述百分比中的任两个定义的范围内的任何减少。在一些实施方案中，抗体或多肽与SEQ ID NO:69至75的区域中的LRIG1的表位结合。在一些实施方案中，抗体或多肽包括全长抗体或其片段。在一些实施方案中，抗体或多肽包括双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中，抗体或多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。在一些实施方案中，抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区。在一些实施方案中，抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145或242-245的至少一个重链CDR。在一些实施方案中，抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中，抗体或抗原结合多肽包括选自84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中，抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中，抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中，抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中，抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中，抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中，抗体或抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。在一些实施方案中，抗体或多肽包括IgA框架、IgD框架、IgE框架、IgG框架或IgM框架。在一些实施方案中，抗体或多肽包括IgG框架。在一些实施方案中，抗体或多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。在一些实施方案中，抗体或多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D ，或上述 k_D 中任两个所定义范围内的对LRIG1的任何 k_D 。在一些实施方案中，抗体或多肽包括人源化抗体。在一些实施方案中，抗体或抗原结合多肽包括VH结构域，所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中，抗体或抗原结合多肽包括VL结构域，所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中，抗体或抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。在一些实施方案中，抗体或多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8，或其任何组合。在一些实施方案中，抗体或多肽不是IMT300、mab4、mab5或mab6。在一些实施方案中，抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:188或SEQ ID NO:189的序列的VH。在一些实施方案中，抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:190或SEQ ID NO:191的序列的VL。

[0149] 在一些实施方案中,本文公开了一种抗原结合多肽,其中多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补决定区,并且其中多肽能够与存在于LRIG1蛋白的一个或多个区域中的表位结合。在一些实施方案中,抗原结合多肽是抗体。在一些实施方案中,抗体或多肽是本文公开的抗体或多肽中的任何一者。在一些实施方案中,抗体或多肽包括全长抗体或其片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的一个以上的互补决定区。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145或242-245的至少一个重链CDR。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgA框架、IgD框架、IgE框架、IgG框架或IgM框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgG框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_p ,或上述 k_p 中任两个所定义范围内的对LRIG1的任何 k_p 。在一些实施方案中,抗体或多肽包括人源化抗体。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括VH结构域,所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括VL结构域,所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。在一些实施方案中,抗体或多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8,或其任何组合。在一些实施方案中,抗体或多肽不是IMT300、mab4、mab5或mab6。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:188或SEQ ID NO:189的序列的VH。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:190或SEQ ID NO:191的序列的VL。

[0150] 在一些实施方案中,本文公开了一种抗体或抗原结合多肽,其中抗体或多肽表现出与LRIG1蛋白的特异性结合,使得在结合时所述抗体或多肽将LRIG1-VISTA之间的相互作用(i)减少至少60%、65%、70%、75%、79%、80%、85%、90%、95%或99%,或在由上述百分比中的任两个定义的范围内的任何减少,其中所述抗体或多肽不是IMT300、mab4、mab5或mab5,和/或不包括具有SEQ ID NO:188或SEQ ID NO:189的序列的VH。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:190或SEQ ID NO:191的序列的VL,或(ii)与IMT300、mab4、mab5或mab5相比具有更大程度,或者具备具有SEQ ID NO:188或SEQ ID NO:189的序列的VH和/或具有SEQ ID NO:190或SEQ ID NO:191的序列的VL的抗体或多肽。在其他实施方案中,本文公开了一种抗体或抗原结合多肽,其中抗体或多肽表现出与LRIG1蛋白的特异性结合,使得在结合时所述抗体或多肽将LRIG1-VISTA之间的相互作用(i)减少至少60%、65%、70%、75%、79%、80%、85%、90%、95%或99%,或在由上述百分比中的任两个定义的范围内的任何减少,其中抗体或多肽不是IMT300,或(ii)与IMT300相比减少程度更大。

[0151] 在一些实施方案中,本文公开了一种复合物,该复合物包括任何上述抗体或多肽或本文公开的任何抗体或多肽,其中该复合物包括与LRIG1蛋白结合的抗体或多肽。

[0152] 在一些实施方案中,本文公开了一种破坏LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用的方法。在一些实施方案中,该方法包括使包括表达LRIG1的细胞、表达相互作用蛋白的细胞或其组合的多种细胞与任何上述抗体或抗原结合多肽、或本文公开的抗体或抗原结合多肽中的任何一者接触。在一些实施方案中,表达LRIG1的细胞和/或表达相互作用蛋白的细胞是非免疫细胞。在一些实施方案中,表达LRIG1的细胞和/或表达相互作用蛋白的细胞是免疫细胞。在一些实施方案中,破坏LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用调节免疫细胞(例如,表达相互作用蛋白的细胞)的免疫功能。在一些实施方案中,LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于30%、小于21%、小于20%、小于19%、小于17%、小于10%、小于5%或小于1%,或在由上述百分比中的任何两者定义的范围内的任何减少。在一些实施方案中,相互作用发生在选自区域245-260的LRIG1的一个或多个残基处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置245-260。在一些实施方案中,相互作用蛋白是VISTA。在一些实施方案中,相互作用发生在选自区域78-90或68-92的VISTA的一个或多个残基处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置78-90或68-92。在一些实施方案中,抗体或多肽与来自SEQ ID NO.69至75的任何肽中的至少一个氨基酸残基结合。在一些实施方案中,抗体或多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_D ,或上述 k_D 中任两个所定义范围内的对LRIG1的任何 k_D 。在一些实施方案中,抗体或多肽包括人源化抗体。在一些实施方案中,抗体或多肽包括全长抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽是包括来自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补性决定区域(CDR)的人源化抗体。在一些实施方案中,人源化抗体包括重链可变区(VH),所述重链可变区(VH)包括选自SEQ ID NO:84至145或242-245的一个、两个或三个CDR序列。在一些实施方案中,人源化抗体包括轻链可变区(VL),所述轻链可变区(VL)包括选自SEQ ID NO:149至187或246-254的一个、两个或三个CDR序列。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145或242-245的至少一个重链CDR。在一些实施方案中,

抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145或242-245的至少一个重链CDR。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括VH结构域,所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括VL结构域,所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。在一些实施方案中,抗体是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8,或其任何组合。在一些实施方案中,抗体或多肽不是IMT300、mab4、mab5或mab6。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:188或SEQ ID NO:189的序列的VH。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:190或SEQ ID NO:191的序列的VL。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgA框架、IgD框架、IgE框架、IgG框架或IgM框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgG框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

[0153] 在一些实施方案中,本文公开了一种阻断VISTA与LRIG1之间相互作用的方法。在一些实施方案中,该方法包括使包括LRIG1表达细胞、VISTA表达细胞或其组合的多种细胞与任何上述抗体或抗原结合多肽或本文公开的抗体或抗原结合多肽中的任何一者接触。在一些实施方案中,LRIG1表达细胞和/或VISTA表达细胞是非免疫细胞。在一些实施方案中,表达LRIG1的细胞和/或表达VISTA的细胞是免疫细胞。在一些实施方案中,破坏VISTA与LRIG1之间的相互作用调节免疫细胞(例如VISTA表达细胞)的免疫功能。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用减弱至小于30%、小于21%、小于20%、小于19%、小于17%、小于10%、小于5%或小于1%,或在由上述百分比中的任何两者定义的范围内的任何减少。在一些实施方案中,相互作用发生在选自区域245-260的LRIG1的一个或多个残基除,其中残基

位置对应于SEQ ID NO:2的位置245-260。在一些实施方案中,相互作用发生在选自区域78-90或68-92的VISTA的一个或多个残基处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置78-90或68-92。在一些实施方案中,抗体或多肽与SEQ ID NO.69至75的任何肽中的至少一个氨基酸残基结合。在一些实施方案中,抗体或多肽包括小于1nM、1.2nM、2nM、5nM、10nM、13.5nM、15nM、20nM、25nM或30nM的 k_p ,或上述 k_p 中的任两个所定义范围内的对LRIG1的任何 k_p 。在一些实施方案中,抗体或多肽包括人源化抗体。在一些实施方案中,抗体或多肽包括全长抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括双特异性抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。在一些实施方案中,抗体或多肽是包括来自SEQ ID NO:84-145、149-187或242-254的至少一个互补性决定区域(CDR)的人源化抗体。在一些实施方案中,人源化抗体包括重链可变区(VH),所述重链可变区(VH)包括选自SEQ ID NO:84至145或242-245的一个、两个或三个CDR序列。在一些实施方案中,人源化抗体包括轻链可变区(VL),所述轻链可变区(VL)包括选自SEQ ID NO:149至187或246-254的一个、两个或三个CDR序列。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:84-145或242-245的至少一个重链CDR。在一些实施方案中,抗体或多肽包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括VH结构域,所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括VL结构域,所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽包括根据表5的VH和VL。在一些实施方案中,抗体或多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8,或其任何组合。在一些实施方案中,抗体或多肽不是IMT300、mab4、mab5或mab6。在一些实施方案中,抗体或

多肽不包括具有SEQ ID NO:188或SEQ ID NO:189的序列的VH。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:190或SEQ ID NO:191的序列的VL。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgA框架、IgD框架、IgE框架、IgG框架或IgM框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgG框架。在一些实施方案中,抗体或多肽包括IgG1框架、IgG2框架或IgG4框架。

[0154] 在一些实施方案中,本文还公开了调节免疫应答的方法。在一些实施方案中,在受试者中进行调节。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是人。所述方法包括向受试者施用特异性结合LRIG1蛋白(其具有SEQ ID NO:2的序列)的抗体或抗原结合多肽。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽是本文公开的抗体或抗原结合多肽中的任何一者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽破坏LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用。在一些实施方案中,根据本文公开的任何一种破坏方法破坏LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用。在一些实施方案中,相互作用蛋白是VISTA。在一些实施方案中,调节免疫应答包括增强受试者中T细胞介导的免疫应答和/或B细胞介导的免疫应答的水平。在一些实施方案中,调节免疫应答包括降低受试者中T细胞介导的免疫应答和/或B细胞介导的免疫应答的水平,或增加受试者中调节性T细胞的免疫抑制功能,或两者兼而有之。在一些实施方案中,受试者包括癌症。在一些实施方案中,调节免疫应答改善、治疗或减少癌症的症状。在一些实施方案中,癌症是本文公开的任何一种癌症。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌、结肠直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、脑癌、胰腺癌、膀胱癌或胃癌,或血液恶性肿瘤,或其任何组合。在一些实施方案中,受试者包括免疫相关障碍。在一些实施方案中,调节免疫应答改善、治疗或减少免疫相关障碍或病症的症状。在一些实施方案中,免疫相关障碍或病症包括自体免疫性疾病、炎性疾病或伤口愈合。在一些实施方案中,免疫相关障碍是纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、肺纤维化、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、特应性皮炎、银屑病或其任何组合。在一些实施方案中,该方法还包括向受试者施用另外治疗剂。在一些实施方案中,另外治疗剂包括免疫治疗剂、免疫检查点调节剂、化疗剂、靶向治疗剂、激素治疗剂或基于干细胞的治疗剂。在一些实施方案中,另外治疗剂是本文公开的或本领域已知的治疗剂中的任何一者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽是肠胃外施用的。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽是802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8,或其任何组合。在一些实施方案中,抗体或多肽不是IMT300、mab4、mab5或mab6。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:188或SEQ ID NO:189的序列的VH。在一些实施方案中,抗体或多肽不包括具有SEQ ID NO:190或SEQ ID NO:191的序列的VL。

[0155] 在一些实施方案中,本文还公开了用于治疗有需要的受试者的癌症的抗体或抗原结合多肽。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽是本文公开的任何抗体或抗原结合多肽。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌、结肠直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、脑癌、胰腺癌、膀胱癌或胃癌,或血液恶性肿瘤,或其任何组合。

[0156] 在一些实施方案中,本文还公开了用于治疗有需要的受试者的免疫相关障碍的抗体或抗原结合多肽。在一些实施方案中,抗体或抗原结合多肽是本文公开的任何抗体或抗

原结合多肽。在一些实施方案中,免疫相关障碍是纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、肺纤维化、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、特应性皮炎、银屑病或其任何组合。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是人。

[0157] 在一些实施方案中,本文还公开了药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物包括本文公开的抗体或抗原结合多肽中的任何一者和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂或佐剂。在一些实施方案中,所述至少一种药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂或佐剂是本文公开的或本领域已知的药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂或佐剂中的任何一者。

[0158] 定义

[0159] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与所要求保护的主体所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。应当理解,前面的一般描述和下面的详细描述仅仅是示例性和解释性的,并不限制任何要求保护的主体。

[0160] 在本申请中,除非另有具体地叙述,否则单数的使用包括复数。必须注意的是,如说明书和所附权利要求书中使用的,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“所述”包括复数对象,除非上下文另外清楚地指出。在本申请中,除非另有说明,否则“或”的使用意味着“和/或”。此外,术语“包括(including)”以及其他形式诸如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”的使用不是限制性的。

[0161] 如本文使用的,范围和量可以表示为“约”特定值或范围。约还包括精确的量。因此“约5 μ L”意味着“约5 μ L”并且也意味着“5 μ L”。通常,术语“约”包括预期在实验误差内(例如,在15%、10%或5%内)的量。

[0162] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,而不应被解释为限制描述的主题。

[0163] 在整个本说明书中,除非上下文另有要求,否则词语“包括”、“包含”和“含有”将被理解为暗示包括所陈述的步骤或元素或步骤或元素的组,但不排除任何其他步骤或元素或步骤或元素的组。“由……组成”意味着包括并限于跟随短语“由……组成”的任何内容。因此,短语“由……组成”指示列出的元素是必需的或强制性的,并且可不存在其他元素。“基本上由……组成”意味着包括伴随短语列出的任何元素,并且限于不干扰或有助于列出的元素的公开中指定的活性或动作的其他元素。因此,短语“基本上由……组成”指示列出的元素是必需的或强制性的,但其他要素是任选的,并且取决于它们是否实质性影响列出的元素的活性或动作可能存在或不存在。

[0164] 如本文使用的,术语“个体”、“受试者”和“患者”意味着任何哺乳动物。在一些实施方案中,哺乳动物是人。在一些实施方案中,哺乳动物是非人。没有术语要求或限于特征在于医护人员(例如,医生、注册护士、护士从业者、医生助理、护理员或临终关怀的工作者)的监督(例如,持续监督或间歇监督)的情况。

[0165] 本文互换使用的术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”指的是任何长度的氨基酸的聚合物。聚合物可为直链的、环状的或支链的,其可包括修饰的氨基酸并且其可被非氨基酸中断。术语也涵盖已经被修饰的氨基酸聚合物,例如经硫酸盐化、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化、碘化、甲基化、氧化、蛋白水解的加工、磷酸化、异戊二烯化、外消旋、亚硒化、转移-RNA介导的氨基酸添加至蛋白质,诸如精氨酸、泛素化或任何其他操作,诸如与标签组分缀合。

[0166] 如本文使用的,术语“氨基酸”指的是天然氨基酸和/或非天然氨基酸或合成氨基

酸,其包括甘氨酸和D光学异构体或L光学异构体两者以及氨基酸类似物和肽模拟物。

[0167] “源自”指定的蛋白质的多肽或氨基酸序列指的是多肽的起源。优选地,多肽具有与序列中编码的多肽或其部分基本上相同的氨基酸序列,其中该部分由至少10-20个氨基酸或至少20-30个氨基酸或30-50个氨基酸组成或其为通过序列编码的多肽在免疫学上可鉴定的。该术语也包括由指定的核酸序列表达的多肽。

[0168] 如本文使用的,术语“抗体”表示本领域技术人员赋予它的含义,并且旨在包括具有适合并且识别表位的特定形状的任何含多肽链的分子结构,其中一种或多种非共价结合相互作用稳定分子结构与表位之间的复合。本发明中利用的抗体可以是多克隆抗体,尽管单克隆抗体是优选的,因为单克隆抗体可以通过细胞培养或重组来复制并且可以被修饰以降低它们的抗原性。

[0169] 除了完整的免疫球蛋白(或其重组对应物),包括表位结合位点的免疫球蛋白片段或“结合片段”(例如,Fab'、F(ab')₂、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单域抗体(sdAb)或其他片段)可用作本发明中的抗体部分。这样的抗体片段可通过蓖麻蛋白、胃蛋白酶、木瓜蛋白酶或其他蛋白酶裂解从整个免疫球蛋白产生。可以利用重组免疫球蛋白技术设计最小免疫球蛋白。例如,用于本发明的“Fv”免疫球蛋白可以通过经肽连接体(例如,聚甘氨酸或不形成 α 螺旋或 β 片状基序的另一序列)将可变轻链区连接至可变重链区来产生。纳米抗体或单域抗体还可以源自可替换的生物体,诸如单峰驼、骆驼、美洲驼、羊驼或鲨鱼。在一些实施方案中,抗体可以是缀合物,例如聚乙二醇化抗体、药物、放射性同位素或毒素缀合物。针对特定表位或表位组合的单克隆抗体将允许靶向和/或耗尽表达标志物的细胞群体。可以利用各种技术使用单克隆抗体来筛选表达标志物的细胞群体,并且各种技术包括使用抗体包被的磁珠进行磁分离、使用附着在固体基质(即,板)上的抗体“淘选”和流式细胞术(例如第5,985,660号美国专利,其全部内容特此通过引用明确并入)。

[0170] 适用于非人(例如啮齿动物或灵长类动物)抗体的术语“人源化”是杂合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段,其含有源自非人免疫球蛋白的最少序列。

[0171] 如本文使用的,术语“治疗”(并且如本领域所熟知的)意味着用于在受试者的病症中获得有益或期望的结果(包括临床结果)的方法。有益的或期望的临床结果可包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或病症、减轻疾病的程度、稳定(即,不恶化)疾病状态、预防疾病的传递或传播、延迟或减慢疾病进展、改善或减轻疾病状态、减轻疾病复发和缓解,无论是部分的还是全部的,无论是可检测的还是不可检测的。如本文使用的“治疗”还包括预防性治疗。治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的活性剂。施用步骤可以由单次施用组成或可以包括一系列施用。将组合物以足以治疗患者的量和持续时间施用至受试者。治疗周期的长度取决于多种因素,诸如病症的严重程度、患者的年龄和遗传特征、活性剂的浓度、治疗中使用的组合物的活性或其组合。还应当理解,用于治疗或预防的试剂的有效剂量可以在特定治疗或预防方案的过程中增加或减少。剂量的变化可以通过本领域已知的标准诊断测定来产生并且变得显而易见。在一些实施方案中,可能需要长期施用。

[0172] 本文所用的术语“有效量”或“有效剂量”具有根据说明书所理解的简单且普通的含义,并且是指引起可观察到的指定效果的所述组合物或化合物的量。可以改变本公开主题的活性组合物中活性成分的实际剂量水平,以便施用有效实现特定受试者和/或应用的指定应答的活性组合物或化合物的量。所选剂量水平可以基于多种因素而变化,多种因素

包括但不限于组合物的活性、配方 (formulation)、施用途径、与其他药物或治疗的组合、正被治疗的病症的严重程度以及正被治疗受试者的身体状况和既往病史。在一些实施方案中,施用最小剂量,并且在没有剂量限制毒性的情况下将剂量升高至最低有效量。本文考虑了有效剂量的确定以及调整,以及何时并且如何进行此类调整的评估。

[0173] 术语“施用”包括口服施用、局部接触、作为栓剂施用、静脉内、腹膜内、肌内、病灶内、鞘内、鼻内或皮下施用,或植入缓释装置(例如微型渗透泵)至受试者。通过任何途径,包括肠胃外和经粘膜(例如,颊、舌下、腭、牙龈、鼻、阴道、直肠或经皮)施用。肠胃外施用包括例如,静脉内、肌内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送方式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴剂等。通过“共同施用”意思是在施用本文所述的第二化合物同时,刚好在其之前或刚好在其之后施用本文所述的第一化合物。

[0174] 如本文使用的,术语“治疗性靶”指在调节其活性后可以提供疾病表型(例如,纤维化或癌症)的调节(例如,通过调节表达、生物活性等)的基因或基因产物。如通篇所使用的,“调节”意思是指所指现象的增加或减少(例如,生物活性的调节指生物活性的增加或生物活性的减少)。

[0175] 术语“免疫细胞”是指参与抗原特异性识别的造血来源的细胞。免疫细胞包括抗原呈递细胞(APC),诸如树突状细胞或巨噬细胞、B细胞、T细胞、辅助T细胞、CD4+T细胞、细胞毒性T细胞、CD8+T细胞、调节性T细胞(Treg)、天然杀伤细胞、未成熟骨髓细胞和骨髓细胞,诸如单核细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和粒细胞。

[0176] 术语“免疫应答”指例如T细胞介导的免疫应答、NK细胞介导的免疫应答、巨噬细胞介导的免疫应答和/或B细胞介导的免疫应答。示例性免疫应答包括B细胞应答(例如,抗体产生)、NK细胞应答或T细胞应答(例如,细胞因子产生和细胞毒性)和细胞因子反应性细胞,例如巨噬细胞的激活。术语“激活免疫应答”指使用本领域技术人员已知的方法增强T细胞介导的和/或B细胞介导的免疫应答的水平。在一些实施方案中,增强水平是至少20-50%、可替代地至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少100%、至少120%、至少150%或至少200%。抑制免疫应答是指使用本文公开的或本领域技术人员已知的方法降低T细胞介导的和/或B细胞介导的免疫应答的水平,或增加调节性T细胞的免疫抑制功能。在一个实施方案中,调节性T细胞功能的免疫应答降低或增加的水平为至少20-50%、可替代地至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少100%、至少120%、至少150%或至少200%。

[0177] 如本文所用,术语“护理标准”、“最佳实践”和“标准疗法”是指被医疗从业者接受为对某种疾病是适当、恰当、有效和/或广泛使用的治疗。某一疾病的护理标准取决于许多不同的因素,这些因素包括治疗的生物效应、体内区域或位置、患者状况(如年龄、体重、性别、遗传风险、其他残疾、继发性病症)、毒性、代谢、生物累积、治疗指数、剂量和本领域已知的其他因素。确定疾病的护理标准还取决于在临床试验中建立由监管机构标准化的安全性和有效性,所述监管机构诸如美国食品药品监督管理局、国际协调理事会、加拿大卫生部、欧洲药品署、治疗药物管理局、中央药物标准控制组织、国家医疗产品管理局、药品和医疗器械管理局、食品和药物安全部和世界卫生组织。疾病的护理标准可包括但不限于手术、放疗(radiation)、化疗、靶向治疗或免疫治疗。

[0178] 术语“%w/w”或“%wt/wt”意味着根据成分或试剂的重量占组合物总重乘以100表达的百分比。

[0179] 使用方法

[0180] 在一些实施方案中,本文公开了调节免疫应答的方法。在一些实施方案中,所述方法包括使抗LRIG1抗体或抗原结合多肽与多种细胞接触,所述多种细胞包括表达LRIG1的细胞、表达相互作用蛋白的细胞或其组合的多种细胞接触。在一些实施方案中,相互作用蛋白是VISTA。在一些实施方案中,表达LRIG1的细胞是表达LRIG的细胞。在一些实施方案中,表达相互作用蛋白的细胞是VISTA表达细胞。在一些实施方案中,抗LRIG1抗体或抗原结合多肽是本文公开的抗体或多肽中的任何一者。在一些实施方案中,接触抗LRIG1抗体或抗原结合多肽诱导表达LRIG1的细胞、表达相互作用蛋白的细胞或两者的免疫激活。在一些实施方案中,接触抗LRIG1抗体或抗原结合多肽抑制表达LRIG1的细胞、表达相互作用蛋白的细胞或两者的免疫激活。在一些实施方案中,对受试者执行所述方法。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用抗LRIG1抗体或抗原结合多肽。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,对受试者施用抗LRIG1抗体或抗原结合多肽诱导受试者的免疫激活。在一些实施方案中,受试者中的免疫激活包括免疫细胞(例如B细胞和/或细胞毒性T细胞)活性的上调。在一些实施方案中,对受试者施用抗LRIG1抗体或抗原结合多肽抑制受试者的免疫激活。在一些实施方案中,抑制受试者中的免疫激活包括下调受试者中免疫细胞的活性,或上调受试者中免疫抑制细胞(例如调节性T细胞)的增殖和/或功能。

[0181] 在一些情况下,LRIG1表达细胞在与抗LRIG1抗体或多肽结合时表达诱导免疫激活和/或调节免疫功能的细胞因子。在一些实施方案中,免疫功能的调节包括本文公开的免疫功能调节(例如免疫激活或免疫功能抑制)的实施方案中的任何一者。在一些实施方案中,细胞因子是趋化因子、干扰素、白介素、淋巴因子、单核因子、肿瘤坏死因子、CCL1、CC12、CCL3、CCL4、CCL5、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27、CCL28、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCL17、CX3CL1、XCL1、XCL2、INF α 、INF β 、INF γ 、IL-1、IL-1a、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-17A-F、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-28、IL-29、IL-30、IL-31、IL-32、IL-33、IL-34、IL-35、IL-36、IL-37、IL-38、阿地白介素(adesleukin)、GM-CSF、TNF α 、TNF β 、TNF γ 、TGF-I-3TNFSF4、TNFSF5、TNFSF6、TNFSF7、TNFSF8、TNFSF9、TNFSF10、TNFSF11、TNFSF12、TNFSF13、TNFSF13B、TNFSF14、TNFSF15、TNFSF18、或TNFSF19、白血病抑制剂因子(LIF)、睫状神经营养因子(CNTF)、CNTF样细胞因子(CLC)、心肌营养因子(CT)、试剂盒配体(KL)或其任何组合。在一些情况下,细胞因子是干扰素。在一些情况下,干扰素为IFN γ 。在一些情况下,细胞因子是白细胞介素。在一些情况下,白细胞介素是IL-2。在一些情况下,细胞因子产量(production)是同种型抗体的细胞因子产量的110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、300%、400%、500%、600%或更多,或在由上述百分比中的任何两者定义的范围内的任何增加。在一些情况下,细胞因子产量是同种型抗体的细胞因子产量的150%。在一些情况下,细胞因子产量是同种型抗体的细胞因子产量的160%。在一些情况下,细胞因子产量是同种型抗体的细胞因子产量的170%。在一些情况下,细胞因子产量是同种型抗体的细胞因子产量的

180%。在一些情况下,细胞因子产量是同种型抗体的细胞因子产量的190%。在一些情况下,细胞因子产量是同种型抗体的细胞因子产量的200%。在一些情况下,细胞因子产量超过同种型抗体的细胞因子产量的200%。在一些情况下,细胞因子产量超过同种型抗体的细胞因子产量的300%。在一些情况下,细胞因子产量超过同种型抗体的细胞因子产量的400%。在一些情况下,细胞因子产量超过同种型抗体的细胞因子产量的500%。

[0182] 在一些情况下,免疫功能的调节包括CD3+T淋巴细胞、CD4+T辅助细胞、CD8+细胞毒性T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞、Tregs或其任何组合的增殖。在一些情况下,免疫功能的调节包括CD3+T淋巴细胞的增殖。在一些情况下,免疫功能的调节包括CD4+T辅助细胞的增殖。在一些情况下,免疫功能的调节包括CD8+细胞毒性T细胞的增殖。在一些情况下,免疫功能的调节(在一些情况下,包括免疫激活)包括B细胞的增殖。在一些情况下,免疫功能的调节(在一些情况下,可以包括免疫激活和免疫活性的其他调节)包括NK细胞的增殖。在一些情况下,免疫功能的调节(诸如,在一些情况下,免疫激活)包括B细胞和NK细胞和/或Tregs的增殖。在一些实施方案中,细胞的增殖在本文公开的多种细胞中的任一者内,或在本文公开的受试者中的任一者内。

[0183] 在一些实施方案中,免疫功能的调节包括CD3+T淋巴细胞、CD4+T辅助细胞、CD8+细胞毒性T细胞、B细胞、NK细胞或其任何组合的减少。在一些实施方案中,免疫功能的调节包括CD3+T淋巴细胞的减少。在一些实施方案中,免疫功能的调节包括CD4+T辅助细胞的减少。在一些实施方案中,免疫功能的调节包括CD8+细胞毒性T细胞的减少。在一些实施方案中,免疫功能的调节包括B细胞的减少。在一些实施方案中,免疫功能的调节包括NK细胞的减少。在一些实施方案中,免疫功能的调节包括B细胞和NK细胞的减少。在一些实施方案中,细胞的减少在本文公开的多种细胞中的任一者内,或在本文公开的受试者中的任一者内。

[0184] 在一些情况下,免疫功能的调节包括本文公开的多种细胞或多个受试者中任一者内的M1巨噬细胞群的增加。在一些实施方案中,免疫功能的调节包括本文公开的多种细胞或多个受试者中任一者内的M1巨噬细胞群的减少。在一些情况下,免疫功能的调节包括本文公开的多种细胞或多个受试者中任一者内的M2巨噬细胞群的减少。在一些实施方案中,免疫功能的调节包括本文公开的多种细胞或多个受试者中任一者内的M2巨噬细胞群的增加。在一些情况下,免疫功能的调节包括本文公开的多种细胞或多个受试者中任一者内的M1巨噬细胞群的增加和M2巨噬细胞群的减少。在一些实施方案中,免疫功能的调节包括本文公开的多种细胞或多个受试者中任一者内的M1巨噬细胞群的减少和M2巨噬细胞群的增加。

[0185] 图6示出了序列LRIG1和VISTA。

[0186] 在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与LRIG1结合,并破坏LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用。在一些实施方案中,抗LRIG1抗体或多肽是本文公开的抗体或多肽中的任一者。在一些情况下,LRIG1与相互作用蛋白之间相互作用的破坏包括LRIG1与相互作用蛋白之间相互作用的部分抑制。在一些情况下,LRIG1与相互作用蛋白之间相互作用的破坏包括LRIG1与相互作用蛋白之间相互作用的完全抑制。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与LRIG1结合,并减少LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用。在一些情况下,LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于80%、小于78%、小于70%、小于72%、小于66%、小于60%、小于56%、小于54%、小于52%、小于50%、小于44%、小于43%、小于40%、小于30%、

小于29%、小于27%、小于20%、小于19%、小于17%、小于10%、小于5%或小于1%，或在上述百分比的任何两个定义的范围内的任何减少。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于70%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于60%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于59%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于50%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于44%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于43%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于40%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于34%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于30%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于21%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于20%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于14%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于10%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于7%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于5%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于4%。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用减弱至小于1%。

[0187] 在一些情况下，抗LRIG1抗体或多肽与LRIG1结合，并增强LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用。在一些情况下，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少80%、至少78%、至少72%、至少70%、至少66%、至少60%、至少56%、至少54%、至少52%、至少50%、至少44%、至少43%、至少40%、至少30%、至少29%、至少27%、至少21%、至少20%、至少19%、至少17%、至少10%、至少5%或至少1%，或由上述百分比中的任何两者定义的范围内的任何增强。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少70%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少60%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少59%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强至少50%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少44%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少43%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少40%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少34%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少30%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少21%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强至少20%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少14%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强至少10%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强了至少7%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强至少5%。在一些实施方案中，LRIG1与相互作用蛋白之间的相互作用增强至少1%。

[0188] 在一些情况下，抗LRIG1抗体或多肽与LRIG1结合，并且破坏VISTA与LRIG1之间的相互作用。在一些实施方案中，抗LRIG1抗体或多肽是本文公开的抗体或多肽中的任何一者。在一些情况下，破坏VISTA与LRIG1之间的相互作用包括部分抑制VISTA与LRIG1之间的相互作用。在一些情况下，破坏VISTA与LRIG1之间的相互作用包括完全抑制VISTA与LRIG1

之间的相互作用。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与LRIG1结合,并且减少VISTA与LRIG1之间的相互作用。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于80%、小于78%、小于70%、小于72%、小于66%、小于60%、小于56%、小于54%、小于52%、小于50%、小于44%、小于43%、小于40%、小于30%、小于29%、小于27%、小于21%、小于20%、小于19%、小于17%、小于10%、小于5%或小于1%,或在由上述百分比中的任何两者定义的范围内的任何减少。在一些情况下,LRIG1-VISTA相互作用减弱至小于70%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于60%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于59%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于50%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于44%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于43%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于40%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于34%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于30%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于21%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于20%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于14%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于10%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于7%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于5%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于4%。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用减弱至小于1%。

[0189] 在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与LRIG1结合,并且增强VISTA与LRIG1之间的相互作用。在一些情况下,VISTA-LRIG1相互作用增强了至少80%、至少78%、至少72%、至少70%、至少66%、至少60%、至少56%、至少54%、至少52%、至少50%、至少44%、至少43%、至少40%、至少30%、至少29%、至少27%、至少21%、至少20%、至少19%、至少17%、至少10%、至少5%或至少1%,或在由上述百分比中的任何两者定义的范围内的任何增强。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少70%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少60%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少59%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少50%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少44%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少43%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少40%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少34%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少30%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少21%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少20%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少14%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少10%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少7%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少5%。在一些实施方案中,LRIG1-VISTA相互作用增强了至少1%。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在选自位置245-260的LRIG1的一个或多个残基处,其中残基位置对应于从N-末端到C-末端所读取的SEQ ID NO:2的氨基酸残基245-260。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基245处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置245。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基246处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置246。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基247处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置247。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基248处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置248。在一些情况下,VISTA与

LRIG1之间的相互作用发生在残基249处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置249。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基250处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置250。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基251处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置251。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基252处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置252。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基253处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置253。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基254处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置254。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基255处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置255。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基256处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置256。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基257处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置257。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基258处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置258。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基259处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置259。在一些情况下,VISTA与LRIG1之间的相互作用发生在残基260处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:2的位置260。在一些情况下,LRIG1是人LRIG1。

[0190] 在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在选自区域78-90或68-92的VISTA的一个或多个残基处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置78-90或68-92。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在区域78-90的VISTA的一个或多个残基处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置78-90。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在区域68-92的VISTA的一个或多个残基处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置68-92。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基68处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置68。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基69处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置69。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基70处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置70。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基71处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置71。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基72处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置72。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基73处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置73。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基74处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置74。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基75处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置75。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基76处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置76。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基77处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置77。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基78处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置78。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基79处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置79。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基80处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置80。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基81处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置81。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基82处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置82。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基83处,其中残基位

置对应于SEQ ID NO:4的位置83。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基84处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置84。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基85处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置85。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基86处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置86。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基87处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置87。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基88处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置88。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基89处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置89。在一些情况下,LRIG1与VISTA之间的相互作用发生在残基90处,其中残基位置对应于SEQ ID NO:4的位置90。在一些情况下,VISTA是人VISTA。

[0191] 在其他实施方案中,本文公开了促进或抑制B细胞或天然杀伤(NK)细胞增殖的方法,所述方法包括使包括B细胞、NK细胞、VISTA表达细胞和LRIG1表达细胞的多种细胞与抗LRIG1抗体或多肽接触足以促进所述多种细胞中的B细胞或NK细胞增殖或抑制的时间。在一些实施方案中,本文公开了促进或抑制B细胞和自然杀伤(NK)细胞增殖的方法,所述方法包括使包括B细胞、NK细胞、LRIG1表达细胞和VISTA表达细胞的多种细胞与抗LRIG1抗体或多肽接触足以促进所述多种细胞中的B细胞和NK细胞增殖或抑制的时间。在一些实施方案中,本文公开了促进或抑制B细胞或天然杀伤(NK)细胞增殖的方法,所述方法包括使包括选自B细胞、NK细胞、LRIG1表达细胞和VISTA表达细胞的一种或多种细胞的多种细胞与抗LRIG1抗体或多肽接触足以促进所述多种细胞中B细胞或NK细胞增殖或抑制的时间。在一些实施方案中,本文公开了促进或抑制B细胞和天然杀伤(NK)细胞增殖的方法,所述方法包括使包括选自B细胞、NK细胞、LRIG1表达细胞和VISTA表达细胞的一种或多种细胞的多种细胞与抗LRIG1抗体或多肽接触足以促进所述多种细胞中B细胞和NK细胞增殖或抑制的时间。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与LRIG1结合并破坏LRIG1与VISTA之间的相互作用。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与LRIG1结合并抑制LRIG1与VISTA之间的相互作用。在一些实施方案中,抗LRIG1抗体或多肽与LRIG1结合并增强LRIG1与VISTA之间的相互作用。在一些实施方案中,抗LRIG1抗体或多肽是本文公开的抗LRIG1抗体或多肽中的任何一者。在一些实施方案中,所述细胞是Treg细胞。

[0192] 在一些情况下,本文公开的LRIG1表达细胞是肿瘤细胞或免疫细胞,或两者。在一些情况下,免疫细胞包括未成熟的骨髓细胞、巨噬细胞、树突细胞和产生IFN γ 的Th1细胞。在一些情况下,LRIG1在位于肿瘤微环境(TME)内的多种细胞中表达。在一些情况下,抗LRIG1抗体或抗原结合多肽诱导TME内肿瘤细胞减少。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽诱导肿瘤细胞减少至少或约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%或90%,或在由上述百分比中的任何两者定义的范围内的任何减少。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽诱导肿瘤细胞减少约5%至约95%、约10%至约90%、约15%至约80%、约20%至约70%、或约30%至约60%的范围,或在由上述百分比中的任何两者定义的范围内的任何减少。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽诱导肿瘤细胞减少至少30%。

[0193] 在一些情况下,本文公开的多种细胞中的任何一者进一步包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。在一些情况下,所述多种细胞进一步包括CD3+T淋巴细胞、CD4+T辅助细胞、CD8+细胞毒性T细胞或其组合。在一些情况下,所述多种细胞进一步包括CD3+T淋巴细胞。在一些情况

下,所述多种细胞进一步包括CD4+T辅助细胞。在一些情况下,所述多种细胞进一步包括CD8+细胞毒性T细胞。在一些情况下,所述多种细胞进一步包括CD3+T淋巴细胞和CD4+T辅助细胞。在一些情况下,所述多种细胞进一步包括CD3+T淋巴细胞和CD8+细胞毒性T细胞。在一些情况下,所述多种细胞进一步包括CD4+T辅助细胞、CD8+细胞毒性T细胞。在一些情况下,所述多种细胞进一步包括CD3+T淋巴细胞、CD4+T辅助细胞和CD8+细胞毒性T细胞。

[0194] 在一些情况下,本文公开的方法中的任何一者的接触步骤进一步诱导TIL增殖或抑制增殖。在一些情况下,接触进一步诱导或抑制CD3+T淋巴细胞、CD4+T辅助细胞、CD8+细胞毒性T细胞或其组合的增殖。在一些情况下,接触进一步诱导或抑制CD3+T淋巴细胞增殖。在一些情况下,接触进一步诱导或抑制CD4+T辅助细胞的增殖。在一些情况下,接触进一步诱导或抑制CD8+细胞毒性T细胞的增殖。在一些情况下,接触进一步诱导或抑制CD3+T淋巴细胞和CD4+T辅助细胞的增殖。在一些情况下,接触会进一步诱导或抑制CD3+T淋巴细胞和CD8+细胞毒性T细胞的增殖。在一些情况下,接触进一步诱导或抑制CD4+T辅助细胞和CD8+细胞毒性T细胞的增殖。在一些情况下,接触进一步诱导或抑制CD3+T淋巴细胞、CD4+T辅助细胞和CD8+细胞毒性T细胞的增殖。

[0195] 在一些情况下,本文公开的方法中的任何一者的接触步骤进一步包括增加或减少M1巨噬细胞的增殖。在一些情况下,所述接触进一步包括TME内M2巨噬细胞群的增加或减少。在一些情况下,所述接触进一步包括M1巨噬细胞增殖的增加或减少以及TME内M2巨噬细胞群的增加或减少。

[0196] 在一些情况下,抗LRIG1抗体或抗原结合多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基245-260的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基245的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基246的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基247的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基248的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基249的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基250的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基251的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基252的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基253的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基254的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基255的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基256的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基257的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基258的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID NO:2的残基259的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与对应于SEQ ID

NO:2的残基260的LRIG1区域内的至少一个氨基酸残基结合。在一些实施方案中,抗LRIG1抗体或多肽是本文公开的抗LRIG1抗体或多肽中的任何一者。

[0197] LRIG1区域的肽序列在图7中列出。

[0198] 在一些情况下,本文任何地方公开的抗LRIG1抗体或抗原结合多肽与肽1、肽2、肽3、肽4、肽5、肽6、肽7、肽8、肽9、肽10、肽11、肽12、肽13、肽14、肽15、肽16、肽17、肽18、肽19、肽20、肽21、肽22、肽23、肽24、肽25、肽26、肽27、肽28、肽29、肽30、肽31、肽32、肽33、肽34、肽35、肽36、肽37、肽38、肽39、肽40、肽41、肽42、肽43、肽44、肽45、肽46、肽47、肽48、肽49、肽50、肽51、肽52、肽53、肽55、肽56、肽57、肽58、肽59、肽60、肽62、肽63、肽64、肽65、肽66、肽67、肽68、肽69、肽70、肽71、肽72、肽73、肽74、肽75或肽76中的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与肽54中的至少一个氨基酸残基结合。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽与肽61中的至少一个氨基酸残基结合。

[0199] 在一些情况下,本文任何地方公开的抗LRIG1抗体或抗原结合多肽与肽内的至少一个氨基酸残基结合,其中所述肽具有如SEQ ID NO:5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、55、56、57、58、59、60、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79或80中所示的序列。

[0200] 在一些情况下,本文任何地方公开的抗LRIG1抗体或抗原结合多肽包括小于1nM、小于1.2nM、小于2nM、小于5nM、小于10nM、小于13.5nM、小于15nM、小于20nM、小于25nM或小于30nM的对LRIG1的结合亲和力(例如 k_D)。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括小于1nM的 k_D 。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括小于1.2nM的 k_D 。在一些情况下,抗LRIG1抗体包括小于2nM的 k_D 。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括小于5nM的 k_D 。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括小于10nM的 k_D 。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括小于13.5nM的 k_D 。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括小于15nM的 k_D 。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括小于20nM的 k_D 。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括小于25nM的 k_D 。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括小于30nM的 k_D 。

[0201] 在一些情况下,本文任何地方公开的抗LRIG1抗体或抗原结合多肽包括人源化抗体。在其他情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括嵌合抗体。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括全长抗体或多肽或其结合片段。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括双特异性抗体或其结合片段。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括单价Fab'、二价Fab2、单链可变片段(scFv)、双抗体、微抗体、纳米抗体、单结构域抗体(sdAb)或骆驼化抗体或其结合片段。

[0202] 在一些情况下,本文任何地方公开的抗LRIG1抗体或抗原结合多肽是双特异性抗体或其结合片段。示例性的双特异性抗体形式包括但不限于:杵-臼(Knobs-into-Holes(KiH))、不对称再造技术-免疫球蛋白(ART-Ig)、Triomab quadroma、双特异性单克隆抗体(BiMab、bsMab、BsAb、BsmAb、BS-Mab或Bi-MAb)、Azymetric、基于T细胞受体的抗体的双特异性接合(BEAT)、双特异性T细胞接合子(BiTE)、Biclonics、Fab-scFv-Fc、二合一/双作用Fab(DAF)、FinomAb、scFv-Fc-(Fab)-融合、Dock-aNd-Lock(DNL)、Adaptir(以前的SCORPION)、串联双特异抗体(TandAb)、双亲和-重靶向(DART)、纳米抗体、三重体(triplebody)、Tandem scFv(taFv)、三重头(triple heads)、串联dAb/VHH、三重dAb/VHH或四价dAb/VHH。在一些情况下,抗VISTA抗体、抗LRIG1抗体或其组合是双特异性抗体或其结合片段,其包括

Brinkmann和Kontermann, "The making of bispecific antibodies", MABS 9(2):182-212 (2017) 的图2中所示的双特异性抗体形式。

[0203] 在一些实施方案中, 本文任何地方公开的抗LRIG1抗体或抗原结合多肽是包括图8所示互补性决定区域 (CDR) 的人源化抗体。

[0204] 在一些情况下, 人源化抗LRIG1抗体包括重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL)。在一些情况下, 人源化抗LRIG1抗体的VH或VL区可以包括至少一个、至少两个或三个CDR。在一些实施方案中, 抗体包括选自SEQ ID NO:84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、134、138、143和242的至少一个重链CDR1。在一些实施方案中, 抗体包括选自SEQ ID NO:85、88、91、94、97、100、103、106、109、112、115、118、121、124、127、130、132、136、139、141、142、144和243的至少一个重链CDR2。在一些实施方案中, 抗体包括选自SEQ ID NO:86、89、92、95、98、101、104、107、110、113、116、119、122、125、128、131、133、135、137、140、145和244的至少一个重链CDR3。在一些实施方案中, 所述抗体包括至少一个选自SEQ ID NO:149、152、154、157、163、166、168、171、172、173、175、178、181、183、187、246、251和253的至少一个轻链CDR1。在一些实施方案中, 抗体包括选自SEQ ID NO:150、155、158、160、164、169、176、179、185、247和249的至少一个轻链CDR2。在一些实施方案中, 抗体包括至少一各选自SEQ ID NO:151、153、156、159、161、162、165、167、170、174、177、180、182、184、186、248、250和252的至少一个轻链CDR3。在一些实施方案中, 抗体包括选自SEQ ID NO:84-145或242-245的至少一个重链CDR。在一些实施方案中, 所述抗体包括选自SEQ ID NO:147-187或246-254的至少一个轻链CDR。在一些情况下, 人源化抗LRIG1抗体包括如图9所示的VH和VL序列内的CDR。在一些实施方案中, 抗体包括根据图9的3个重链CDR和3个轻链CDR。

[0205] 在一些情况下, 人源化抗LRIG1抗体包括重链可变区 (VH) 和/或轻链可变区 (VL)。在一些情况下, 人源化抗LRIG1抗体包括如图12所示的VH序列。在一些情况下, 人源化抗LRIG1抗体包括图13所示的VL序列。在一些实施方案中, 抗体或抗原结合多肽包括VH结构域, 所述VH结构域具有与SEQ ID NO:192-216至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中, 抗体或抗原结合多肽包括VL结构域, 所述VL结构域具有与SEQ ID NO:217-241至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的序列。在一些实施方案中, 人源化抗LRIG1抗体包括表5中公开的VH序列和VL序列。

[0206] 表5: 抗体及相关的VH和VL序列

抗体	VH 序列	VL 序列
802.1H3.2A4	SEQ ID NO: 192	SEQ ID NO: 217
802.2B7.2D9	SEQ ID NO: 193	SEQ ID NO: 218
802.2B7.2F9	SEQ ID NO: 194	SEQ ID NO: 219
802.2F11.2B6	SEQ ID NO: 195	SEQ ID NO: 220

[0207]

	802.2F4.2A3	SEQ ID NO: 196	SEQ ID NO: 221
	802.2F4.2C7	SEQ ID NO: 197	SEQ ID NO: 222
	802.3B10.2C10	SEQ ID NO: 198	SEQ ID NO: 223
	802.3D4.2D4	SEQ ID NO: 199	SEQ ID NO: 224
	802.3D5.2G4	SEQ ID NO: 200	SEQ ID NO: 225
	802.3E6.2F9	SEQ ID NO: 201	SEQ ID NO: 226
	802.3E6.2H9	SEQ ID NO: 202	SEQ ID NO: 227
	802.3G8.2A3	SEQ ID NO: 203	SEQ ID NO: 228
	802.3G8.2F7	SEQ ID NO: 204	SEQ ID NO: 229
	802.3H4.2D11	SEQ ID NO: 205	SEQ ID NO: 230
[0208]	802.3H4.2G3	SEQ ID NO: 206	SEQ ID NO: 231
	802.4B6.2E11	SEQ ID NO: 207	SEQ ID NO: 232
	802.4B6.2F6	SEQ ID NO: 208	SEQ ID NO: 233
	802.4C12.3C5	SEQ ID NO: 209	SEQ ID NO: 234
	802.4H12.2A9	SEQ ID NO: 210	SEQ ID NO: 235
	802.4H12.2D2	SEQ ID NO: 211	SEQ ID NO: 236
	802.4H6.2D11	SEQ ID NO: 212	SEQ ID NO: 237
	802.4H6.2F8	SEQ ID NO: 213	SEQ ID NO: 238
	802.4H6.2G12	SEQ ID NO: 214	SEQ ID NO: 239
	802.5G6.2B11	SEQ ID NO: 215	SEQ ID NO: 240
	802.5G6.2B8	SEQ ID NO: 216	SEQ ID NO: 241

[0209] 在一些情况下,人源化抗LRIG1抗体为802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、802.4H6.2G12、802.5G6.2B11或802.5G6.2B8,或其任何组合。

[0210] 在一些实施方案中,抗LRIG1抗体或抗原结合多肽包括选自IgM、IgG(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)、IgA、IgD或IgE的框架区域。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括IgM框架。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括IgG(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)框架。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括IgG1框架。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括IgG2框架。在一些情况下,抗LRIG1抗体或多肽包括IgG4框架。

[0211] 在一些实施方案中,抗LRIG1抗体或多肽包括框架区中的一个或多个突变,例如

CH1结构域、CH2结构域、CH3结构域、铰链区或其组合中的一个或多个突变。在一些情况下，一个或多个突变调节Fc受体相互作用，例如增加Fc效应子功能，诸如ADCC效应子和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)。在一些情况下，一个或多个突变稳定抗体或多肽和/或增加抗体或多肽的半衰期。在其他情况下，一个或多个突变调节糖基化。

[0212] 治疗方法

[0213] 在一些实施方案中，本文还公开了一种向有需要的受试者施用上述抗LRIG1抗体或抗原结合多肽的方法。在一些实施方案中，有需要的受试者患有疾病、先前患有疾病或处于感染疾病的风险中。在一些实施方案中，疾病是癌症。在一些实施方案中，疾病是免疫相关障碍或病症。在一些实施方案中，免疫相关障碍或病症是自体免疫性疾病或炎性疾病。

[0214] 在一些情况下，受试者被诊断为癌症。在一些情况下，癌症是实体瘤。在其他情况下，癌症是血液恶性肿瘤。在其他情况下，癌症是转移性癌症、复发性癌症或难治性癌症。

[0215] 在一些情况下，癌症是实体瘤。在一些情况下，癌症是乳腺癌、结肠直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、脑癌、胰腺癌、膀胱癌或胃癌，或其任何组合。在一些情况下，肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)，诸如肺腺癌、鳞状细胞癌或大细胞癌；或小细胞肺癌(SCLC)。

[0216] 在一些情况下，癌症为血液恶性肿瘤，例如转移性血液恶性肿瘤、复发性血液恶性肿瘤或难治性血液恶性肿瘤。

[0217] 在一些实施方案中，受试者具有免疫相关障碍或病症。在一些实施方案中，免疫相关障碍或病症包括自体免疫性疾病、炎性疾病或伤口愈合。在一些实施方案中，免疫相关障碍包括但不限于纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、肺纤维化、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、特应性皮炎、银屑病、系统性红斑狼疮、炎性肠综合征、关节炎或其任何组合。

[0218] 在一些情况下，将抗LRIG1抗体或抗原结合多肽配制为全身施用。在一些情况下，将抗LRIG1抗体或抗原结合多肽配制为肠胃外施用。

[0219] 在一些实施方案中，将抗LRIG1抗体或抗原结合多肽与另外治疗剂联合向受试者施用。在一些情况下，另外治疗剂包括免疫治疗剂。在一些情况下，另外治疗剂包括免疫检查点调节剂。在一些情况下，另外治疗剂包括化疗剂、靶向治疗剂、激素治疗剂或基于干细胞的治疗剂。

[0220] 在一些情况下，另外治疗剂包括免疫治疗剂。在一些实施方案中，免疫治疗剂用于免疫疗法。在一些实施方案中，免疫疗法是过继性细胞疗法。示例性过继性细胞疗法包括来自Adaptimmune的AFP TCR、MAGE-A10TCR或NY-ESO-TCR；来自Unum Therapeutics的ACTR087/利妥昔单抗；来自Juno Therapeutics的抗BCMA CAR-T细胞疗法、抗CD19“武装的(armored)”CAR-T细胞疗法、JCAR014、JCAR018、JCAR020、JCAR023、JCAR024或JTCCR016；来自Celgene/Juno Therapeutics的JCAR017；来自Intrexon的抗CD19 CAR-T细胞疗法；来自Kite Pharma的抗CD19 CAR-T细胞疗法、axicabtagene ciloleucel、KITE-718、KITE-439或NY-ESO-1T-细胞受体疗法；来自Sorrento Therapeutics的抗CEA CAR-T疗法；来自TNK Therapeutics/Sorrento Therapeutics的抗PSMA CAR-T细胞疗法；来自Atara Biotherapeutics的ATA520；来自Aurora BioPharma的AU101和AU105；来自Cell Medica的baltaleucel-T (CMD-003)；来自bluebird bio的bb2121；来自Bellicum Pharmaceuticals的BPX-501、BPX-601或BPX-701；来自Kiromic的BSK01；来自Immunocore的IMCgp100；来自

Jounce Therapeutics的JTX-2011;来自Lion Biotechnologies的LN-144或LN-145;来自Mustang Bio的MB-101或MB-102;来自Celyad的NKR-2;来自Celgene的PNK-007;来自Novartis Pharmaceuticals的tisagenlecleucel-T或来自Tessa Therapeutics的TT12。

[0221] 在一些情况下,免疫疗法是基于树突细胞的疗法。

[0222] 在一些情况下,免疫疗法包括基于细胞因子的疗法,包括例如,白细胞介素(IL)诸如IL-2、IL-15或IL-21;干扰素(IFN)- α 或粒细胞巨噬细胞集落-刺激因子(GM-CSF)。

[0223] 在一些情况下,免疫疗法包括免疫检查点调节剂。示例性免疫检查点调节剂包括PD-1调节剂诸如来自Bristol-Myers Squibb的尼伏鲁单抗(Opdivo)、来自Merck的培布利珠单抗(Keytruda)、来自Agenus的AGEN2034、来自BeiGene的BGB-A317、来自Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals的B1-754091、来自CBT Pharmaceuticals的CBT-501(杰诺单抗(genolimzumab))、来自Incyte的INCSHR1210、来自Janssen Research&Development的JNJ-63723283、来自MedImmune的MEDI0680、来自MacroGenics的MGA 012、来自Novartis Pharmaceuticals的PDR001、来自Pfizer的PF-06801591、来自Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi的REGN2810(SAR439684)或来自TESARO的TSR-042;CTLA-4调节剂诸如伊匹单抗(Yervoy)或来自Agenus的AGEN 1884;PD-L1调节剂诸如来自AstraZeneca的德瓦鲁单抗(durvalumab)(Imfinzi)、来自Genentech的阿特珠单抗(atezolizumab)(MPDL3280A)、来自EMD Serono/Pfizer的阿维单抗(avelumab)、来自CytomX Therapeutics的CX-072、来自Novartis Pharmaceuticals的FAZ053、来自3D Medicine/Alphamab的KN035、来自Eli Lilly的LY3300054或来自EMD Serono的M7824(抗PD-L1/TGF β 捕获);LAG3调节剂诸如来自Bristol-Myers Squibb的BMS-986016、来自Novartis Pharmaceuticals的IMP701、来自Novartis Pharmaceuticals的LAG525或来自Regeneron Pharmaceuticals的REGN3767;OX40调节剂诸如来自Bristol-Myers Squibb的BMS-986178、来自GlaxoSmithKline的GSK3174998、来自Agenus/Incyte的INCAGN1949、来自MedImmune的MEDI0562、来自Pfizer的PF-04518600或来自Genentech的RG7888;GITR调节剂诸如来自Novartis Pharmaceuticals的GWN323、来自Agenus/Incyte的INCAGN1876、来自MedImmune的MEDI1873、来自Merck的MK-4166或来自Leap Therapeutics的TRX518;KIR调节剂诸如来自Bristol-Myers Squibb的利瑞鲁单抗;或TIM调节剂诸如来自Novartis Pharmaceuticals的MBG453或来自Tesaros的TSR-022。

[0224] 在一些情况下,另外治疗剂包括化疗剂。示例性化疗剂包括但不限于烷化剂诸如环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、苯丁酸氮芥、左旋溶肉瘤素、达卡巴嗪或亚硝基脲;蒽环类诸如柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌或戊柔比星;细胞骨架破坏剂诸如紫杉醇、多西他赛、白蛋白结合型紫杉醇或泰素帝;埃坡霉素;组蛋白脱乙酰酶抑制剂诸如伏立诺他或罗米地新;拓扑异构酶I抑制剂诸如依立替康或拓扑替康;拓扑异构酶II抑制剂诸如足叶乙甙、替尼泊苷或他氟泊苷;激酶抑制剂诸如硼替佐米、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、威罗菲尼或维莫德吉;核苷酸类似物和前体类似物诸如阿扎胞苷、咪唑硫嘌呤、卡培他滨、阿糖胞苷、脱氧氟尿苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、巯基嘌呤、甲氨蝶呤或硫鸟嘌呤;基于铂的试剂诸如卡铂、顺铂或奥沙利铂;类视黄醇诸如维生素A酸、阿利维A酸或贝沙罗汀;或长春花生物碱和衍生物诸如长春花碱、长春新碱、长春地辛或长春瑞滨。

[0225] 在一些情况下,另外治疗剂包括基于激素的治疗剂。示例性基于激素的治疗剂包

括但不限于芳香酶抑制剂诸如来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或氨鲁米特；促性腺素-释放激素 (GnRH) 类似物诸如亮丙瑞林或戈舍瑞林；选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 诸如它莫西芬、雷洛昔芬、托瑞米芬或氟维司群；抗雄激素诸如氟他胺或比卡鲁胺；孕激素诸如乙酸甲地孕酮或乙酸甲羟孕酮；雄激素诸如氟羟甲基睾酮；雌激素诸如雌激素二乙基己烯雌酚 (estrogen diethylstilbestrol) (DES)、雌二醇 (Estrac) 或磷酸聚雌醇；或生长激素抑制素类似物诸如奥曲肽。

[0226] 在一些情况下，另外治疗剂是一线治疗剂。

[0227] 在一些实施方案中，抗LRIG1抗体或抗原结合多肽和另外治疗剂同时施用。在一些实施方案中，抗LRIG1抗体或抗原结合多肽和另外治疗剂依次施用。在一些实施方案中，抗LRIG1抗体或抗原结合多肽在施用另外治疗剂之前向受试者施用。在一些实施方案中，抗LRIG1抗体或抗原结合多肽在施用另外治疗剂之后向受试者施用。

[0228] 在一些情况下，另外治疗剂和抗LRIG1抗体或抗原结合多肽被配制为单独的剂量。

[0229] 在一些情况下，受试者已经经历外科手术。在一些情况下，抗LRIG1抗体或抗原结合多肽和任选地另外治疗剂在外科手术之前向受试者施用。在一些实施方案中，抗LRIG1抗体或抗原结合多肽和任选地另外治疗剂在外科手术之后向受试者施用。

[0230] 在一些情况下，受试者已经经历辐射。在一些情况下，抗LRIG1抗体或抗原结合多肽和任选地另外治疗剂在辐射治疗期间或之后向受试者施用。在一些情况下，抗LRIG1抗体或抗原结合多肽和任选地另外治疗剂在经历辐射之前向受试者施用。

[0231] 在一些实施方案中，受试者是哺乳动物。在一些情况下，受试者是人。

[0232] 抗体产生

[0233] 在一些实施方案中，抗LRIG1抗体通过标准方案通过用抗原组合物注射生产动物来产生。参见，例如，Harlow和Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory (冷泉港实验室), 1988。当利用整个蛋白质或蛋白质的较大部分时，抗体可以通过用蛋白质和合适的佐剂（例如，弗氏佐剂、弗氏完全佐剂、水包油乳液等）免疫生产动物来产生。当利用较小的肽时，将肽与较大的分子缀合以制备免疫刺激缀合物是有利的。商业上可获得的用于这种用途的常用缀合蛋白包括牛血清白蛋白 (BSA) 和匙孔血蓝蛋白 (KLH)。为了产生针对特定表位的抗体，可以利用源自完整序列的肽。可替代地，为了产生针对蛋白质靶的相对短的肽部分的抗体，如果将多肽连接至载体蛋白，诸如卵白蛋白、BSA或KLH，则可以引起优异的免疫应答。

[0234] 多克隆或单克隆抗LRIG1抗体可以从已经基因改变以产生人免疫球蛋白的动物产生。转基因动物可以通过最初产生不产生动物的天然抗体的“敲除”动物，并且用人抗体基因座稳定转化动物（例如，通过使用人类人工染色体）来产生。在这种情况下，然后通过动物仅制造人抗体。用于产生这种动物并且从其中衍生抗体的技术在美国专利号6,162,963和6,150,584中描述，所述文献通过引用完全并入本文。这种抗体可称为人异种抗体。

[0235] 可替代地，抗LRIG1抗体可以从含有人可变区的噬菌体文库产生。参见美国专利号6,174,708，该文献通过引用完全并入本文。

[0236] 在本文公开的任何实施方案的一些方面中，抗LRIG1抗体由杂交瘤产生。

[0237] 对于单克隆抗LRIG1抗体，可以通过分离刺激的免疫细胞，诸如来自接种动物的脾的那些来形成杂交瘤。然后这些细胞可以融合至永生细胞，诸如骨髓瘤细胞或转化细胞，其

能够在细胞培养物中无限地复制,从而产生永生化的分泌免疫球蛋白的细胞系。利用的永生细胞系可以被选择为缺乏利用某些营养素所必需的酶。许多这种细胞系(诸如骨髓瘤)是本领域技术人员已知的,并且包括,例如:胸苷激酶(TK)或次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(thymidine kinase (TK) or hypoxanthine-guanine phosphoriboxyl transferase) (HGPRT)。这些缺陷允许根据它们在例如次黄嘌呤氨基蝶呤胸苷培养基(HAT)上的生长能力来选择融合细胞。

[0238] 另外,抗LRIG1抗体可以通过基因工程化产生。

[0239] 本文公开的抗LRIG1抗体可具有降低的诱导人中非期望的免疫应答的倾向,例如,过敏性休克,并且还展示出发引防止用抗体治疗剂或显像剂重复剂量的免疫应答(例如,人-抗-鼠-抗体“HAMA”应答)的降低的倾向。这样的抗LRIG1抗体包括但不限于人源化、嵌合或异种人抗LRIG1抗体。

[0240] 嵌合抗LRIG1抗体可以,例如,通过将鼠(或其他动物来源的)杂交瘤克隆获得的鼠可变轻链和重链区(VK和VH)与人恒定轻链和重链区组合以便产生主要地具有人结构域的抗体的重组方式制备。这种嵌合抗体的产生是本领域熟知的,并且可以通过标准方式实现(如,例如在美国专利号5,624,659中描述的,该文献通过引用完全并入本文)。

[0241] 适用于非人(例如啮齿动物或灵长类动物)抗体的术语“人源化”是杂合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段,其含有源自非人免疫球蛋白的最少序列。在大多数情况下,人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体),其中来自受体的互补性决定区域(CDR)的残基被来自具有所需特异性、亲和力和能力的非人类物种(供体抗体)诸如小鼠、大鼠、兔子或灵长类动物的CDR的残基取代。在一些实施方案中,人免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被相应的非人残基取代。此外,人源化抗体可包括既不在受体抗体中也不在输入的CDR或框架序列中发现的残基。进行这些修饰以进一步改进和优化抗体性能并且最小化当引入人体时的免疫原性。在一些示例中,人源化抗体将包括基本上所有的至少一个,并且通常两个可变结构域,其中所有或基本上所有的CDR区对应于非人免疫球蛋白的那些并且所有或基本上所有的FR区是人免疫球蛋白序列的那些。人源化抗体还可包括免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,通常是人免疫球蛋白的那些。

[0242] 可以工程化人源化抗体以含有人样免疫球蛋白结构域,并且仅并入动物源性抗体的互补性决定区域。这可以通过仔细检查单克隆抗原结合单位或单克隆抗体的可变区的高变环的序列,并且将它们与人抗原结合单位或人抗体链的结构相匹配来完成。参见,例如,美国专利号6,187,287,该文献通过引用完全并入本文。

[0243] 用于人源化非人抗体的方法是本领域熟知的。“人源化”抗体是其中至少部分序列已经从其初始形式改变以使其更像人免疫球蛋白的抗体。在一些版本中,重(H)链和轻(L)链恒定(C)区用人序列取代。这可以是包括可变(V)区和异源免疫球蛋白C区的融合多肽。在一些版本中,互补性决定区域(CDR)包括非人抗体序列,而V框架区也已转化为人序列。参见,例如,EP 0329400。在一些版本中,V区通过设计人和小鼠V区的共有序列并且转换共有序列之间不同的CDR之外的残基来人源化。

[0244] 原则上,来自人源化抗体的框架序列可用作CDR移植的模板;然而,已经表明直接将CDR取代入这种框架中会导致对抗原的结合亲和力的显著丧失。Glaser等(1992) *J. Immunol.* 149:2606; Tempest等(1992) *Biotechnology* 9:266和Shalaby等(1992)

J. Exp. Med. 17:217。人抗体 (HuAb) 与原始鼠抗体 (muAb) 的同源性越高, 人框架将更不可能将畸变 (distortions) 引入鼠 CDR, 这可降低亲和力。基于针对抗体序列数据库的序列同源性搜索, HuAb IC4 为 muM4TS.22 提供了良好的框架同源性, 尽管其他高度同源的 HuAb 也将适用, 尤其是来自人亚组 I 的 κ L 链或来自人亚组 III 的 H 链。Kabat 等 (1987)。各种计算机程序诸如 ENCAD (Levitt 等 (1983) J. Mol. Biol. 168:595) 可以用来预测 V 区的理想序列。本发明因此涵盖具有不同可变 (V) 区的 HuAb。确定合适的 V 区序列并且优化这些序列在本领域技术人员的技能内。获得具有降低的免疫原性的抗体的方法也在美国专利号 5,270,202 和 EP 699,755 中描述。

[0245] 人源化抗体可以通过使用亲本和人源化序列的三维模型分析亲本序列和各种概念性人源化产物的过程来制备。三维免疫球蛋白模型是本领域技术人员熟悉的。可获得的计算机程序阐释和显示选定的候选免疫球蛋白序列的可能的三维构象结构。检查这些显示允许分析残基在候选免疫球蛋白序列的功能中的可能作用, 即, 分析残基影响候选免疫球蛋白结合其抗原的能力。这样, 可以从共有序列和输入序列中选择和组合 FR 残基, 从而实现期望的抗体特征, 诸如增加的对靶抗原的亲和力。

[0246] 用于人源化受试者抗原结合单元的过程可以如下。基于用于移植的人抗体种系的同源性、规范结构和物理性质选择最适合的种系受体重链和轻链可变区。进行 mVH/VL 与移植的 hVH/VL 的计算机建模, 并且生成原型人源化抗体序列。如果建模指示需要框架回复突变, 则生成具有指示的 FW 改变的第二变体。合成编码选定种系框架和鼠 CDR 的 DNA 片段。合成的 DNA 片段被亚克隆至 IgG 表达载体中, 并且通过 DNA 测序确认序列。人源化抗体在细胞, 诸如 293F 中表达, 并且测试蛋白质, 例如在 MDM 吞噬测定和抗原结合测定中。将人源化抗原结合单位与亲本抗原结合单位的抗原结合亲和力比较, 例如, 通过对表达靶抗原的细胞进行 FACS。如果亲和力比亲本抗原结合单位低 2 倍以上, 则可以如上所述生成和测试第二轮人源化变体。

[0247] 如上所述, 抗 LRIG1 抗体可以是“单价”或“多价”。前者每个抗原结合单位具有一个结合位点, 而后者含有能够结合不止一种相同或不同种类的抗原的多个结合位点。取决于结合位点的数量, 抗原结合单元可以是二价的 (具有两个抗原结合位点)、三价的 (具有三个抗原结合位点)、四价的 (具有四个抗原结合位点) 等。

[0248] 多价抗 LRIG1 抗体可基于它们结合特异性进一步分类。“单特异性”抗 LRIG1 抗体是能够结合至相同种类的一种或多种抗原的分子。“多特异性”抗 LRIG1 抗体是对至少两种不同抗原具有结合特异性的分子。虽然这种分子通常仅将结合两种不同的抗原 (即双特异性抗-LRIG1 抗体), 但在本文中使用时, 具有另外特异性的抗体诸如三特异性抗体也被该表达涵盖。本公开进一步提供了多特异性抗 LRIG1 抗体。多特异性抗 LRIG1 抗体是能够结合至少两种不同抗原的多价分子, 例如, 分别展示出对两种和三种不同抗原的结合特异性的双特异性和三特异性分子。

[0249] 多核苷酸和载体

[0250] 在一些实施方案中, 本公开提供了编码本文公开的任何抗 LRIG1 抗体的分离的核酸。在另一实施方案中, 本公开提供了包括编码本文公开的任何抗 LRIG1 抗体和抗原结合多肽的核酸序列的载体。在一些实施方案中, 本发明提供了编码本文公开的抗 LRIG1 抗体的轻链 CDR 和重链 CDR 的分离的核酸。

[0251] 本主题的抗LRIG1抗体或抗原结合多肽可以通过重组DNA技术、合成化学技术或其组合来制备。例如,使用本领域已知的标准分子技术,通常将编码抗LRIG1抗体的所需组分,包括轻链CDR和重链CDR的序列组装克隆至表达载体中。这些序列可以从编码所需蛋白质序列的其他载体、从使用各自的模板核酸的PCR生成的片段或通过编码所需序列的合成寡核苷酸的组装来组装。表达系统可以通过用包括感兴趣的抗LRIG1抗体的表达载体转染合适的细胞来创建。

[0252] 使用常规技术,包括但不限于杂交、PCR和DNA测序,可以容易地获得并测序对应于现有抗体的轻链或重链的各种区域的核苷酸序列。产生单克隆抗体的杂交瘤细胞用作抗体核苷酸序列的优选的来源。产生一系列单克隆抗体的大量杂交瘤细胞可以从公共或私人储存库中获得。最大的保藏机构是美国模式培养物保存所(atcc.org),其提供了多样化的特征明确的杂交瘤细胞系的收集。可替代地,抗体核苷酸可以从免疫或未免疫的啮齿动物或人获得,并且形成器官诸如脾和外周血液淋巴细胞。适用于提取和合成抗体核苷酸的具体技术在Orlandi等(1989)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.86:3833-3837;Larrick等(1989)Biochem.Biophys.Res.Commun.160:1250-1255;Sastry等(1989)Proc.Natl.Acad.Sci., U.S.A.86:5728-5732和美国专利号5,969,108中描述。

[0253] 也可以修饰编码抗LRIG1抗体的多核苷酸,例如,通过人重链和轻链恒定区的编码序列代替同源非人序列。在这种方式中,制备了保留原始抗LRIG1抗体的结合特异性的嵌合抗体。

[0254] 宿主细胞

[0255] 在一些实施方案中,本公开提供了表达本文公开的任何一种抗LRIG1抗体的宿主细胞。所述宿主细胞通常包括编码本文公开的任何一种抗LRIG1抗体的核酸。

[0256] 本发明提供了用以上所述的多核苷酸、载体或载体文库转染的宿主细胞。可以通过许多适当的方式的任何一种,包括电穿孔、微弹轰击;脂质转染,感染(其中载体与致病原偶联),采用氯化钙、氯化铷、磷酸钙、DEAE-葡聚糖或其他物质的转染,将载体引入合适的原核或真核细胞。引入载体的方法的选择通常将取决于宿主细胞的特征。

[0257] 对于大多数动物细胞,任何以上提到的方法都适合于载体递送。优选的动物细胞是脊椎动物细胞,优选地哺乳动物细胞,其能够大量,例如,以毫克水平表达外源引入的基因产物。优选的细胞的非限制性示例是NIH3T3细胞、COS、HeLa和CHO细胞。

[0258] 一旦引入至合适的宿主细胞,抗LRIG1抗体的表达可以使用本领域已知的任何核酸或蛋白质测定来确定。例如,轻链CDR或重链CDR或抗LRIG1抗体的转录mRNA的存在可以通过常规杂交测定(例如Northern印迹分析)、扩增程序(例如RT-PCR)、SAGE(美国专利号5,695,937)和基于阵列的技术(参见例如美国专利号5,405,783、5,412,087和5,445,934),使用与编码抗LRIG1抗体的多核苷酸的任何区域互补的探针来检测和/或量化。

[0259] 载体的表达还可以通过检查表达的抗LRIG1抗体来确定。本领域可获得用于蛋白质分析的各种技术。它们包括但不限于放射免疫测定、ELISA(酶联免疫放射测定)、“夹心”免疫测定、免疫放射测定、原位免疫测定(使用例如,胶体金、酶或放射性同位素标记)、蛋白质印迹分析、免疫沉淀测定、免疫荧光测定和SDS-PAGE。

[0260] 有效载荷(payload)

[0261] 在一些实施方案中,抗LRIG1抗体进一步包括有效载荷。在一些情况下,有效载荷

包括小分子、蛋白质或其功能片段、肽或核酸聚合物。

[0262] 在一些情况下,与抗LRIG1抗体缀合的有效载荷的数量(例如,药物与抗体比例或DAR)是约1:1,一种有效载荷对一种抗LRIG1抗体。在一些情况下,有效载荷与抗LRIG1抗体的比例是约2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1或20:1。在一些情况下,有效载荷与抗LRIG1抗体的比例是约2:1。在一些情况下,有效载荷与抗LRIG1抗体的比例是约3:1。在一些情况下,有效载荷与抗LRIG1抗体的比例是约4:1。在一些情况下,有效载荷与抗LRIG1抗体的比例是约6:1。在一些情况下,有效载荷与抗LRIG1抗体的比例是约8:1。在一些情况下,有效载荷与抗LRIG1抗体的比例是约12:1。

[0263] 在一些实施方案中,有效载荷是小分子。在一些实施方案中,小分子是细胞毒素有效载荷。示范性细胞毒素有效载荷包括但不限于微管破坏剂、DNA修饰剂或Akt抑制剂。

[0264] 在一些实施方案中,有效载荷包括微管破坏剂。示范性微管破坏剂包括但不限于2-甲氧基雌二醇、澳瑞他汀(auristatin)、查尔酮、秋水仙碱、考布他汀、念珠藻素(cryptophycin)、dictyostatin、盘皮海绵内酯、dolastain、软珊瑚醇、埃博霉素、软海绵素、莱利霉素(laulimalide)、美登素、noscipaxin、紫杉醇、peloruside、拟茎点霉毒素(phomopsin)、鬼臼毒素、根霉素、海绵抑制素(spongistatin)、紫杉烷、tubulysin、长春花生物碱、长春瑞滨或其衍生物或类似物。

[0265] 在一些实施方案中,美登素是美登木素生物碱。在一些实施方案中,美登木素生物碱是DM1、DM4或安丝菌素。在一些实施方案中,美登木素生物碱是DM1。在一些实施方案中,美登木素生物碱是DM4。在一些实施方案中,美登木素生物碱是安丝菌素。在一些实施方案中,美登木素生物碱是美登木素生物碱衍生物或类似物,诸如在美国专利号5208020、5416064、7276497和6716821或美国公开号2013029900和US20130323268中所描述的。

[0266] 在一些实施方案中,有效载荷是海兔毒素,或其衍生物或类似物。在一些实施方案中,海兔毒素是海兔毒素10或海兔毒素15,其或衍生物或类似物。在一些实施方案中,海兔毒素10类似物是澳瑞他汀、索利多丁、symplostatin 1或symplostatin 3。在一些实施方案中,海兔毒素15类似物是西马多丁或他西多丁。

[0267] 在一些实施方案中,海兔毒素10类似物是澳瑞他汀或澳瑞他汀衍生物。在一些实施方案中,澳瑞他汀或澳瑞他汀衍生物是澳瑞他汀E(AE)、澳瑞他汀F(AF)、澳瑞他汀E5-苯甲酰基戊酸酯(AEVB)、一甲基澳瑞他汀E(MMAE)、一甲基澳瑞他汀F(MMAF)或一甲基澳瑞他汀D(MMAD)、澳瑞他汀PE或澳瑞他汀PYE。在一些实施方案中,澳瑞他汀衍生物是一甲基澳瑞他汀E(MMAE)。在一些实施方案中,澳瑞他汀衍生物是一甲基澳瑞他汀F(MMAF)。在一些实施方案中,澳瑞他汀是澳瑞他汀衍生物或类似物,诸如在美国专利号6884869、7659241、7498298、7964566、7750116、8288352、8703714和8871720中描述的。

[0268] 在一些实施方案中,有效载荷包括DNA修饰剂。在一些实施方案中,DNA修饰剂包括DNA切割剂、DNA嵌入剂、DNA转录抑制剂或DNA交联剂。在一些实施方案中,DNA切割剂包括博来霉素A2、加利车霉素或其衍生物或类似物。在一些实施方案中,DNA嵌入剂包括多柔比星、表柔比星、PNU-159682、倍癌霉素(duocarmycin)、吡咯并苯二氮卓、寡霉素C、柔红霉素、戊柔比星、拓扑替康或其衍生物或类似物。在一些实施方案中,DNA转录抑制剂包括更生霉素。在一些实施方案中,DNA交联剂包括丝裂霉素C。

[0269] 在一些实施方案中,DNA修饰剂包括安吡啶、蒽环霉素、喜树碱、多柔比星、倍癌霉素、烯二炔、依托泊苷、吡啶啉苯二氮卓、纺锤菌素、替尼泊苷或其衍生物或类似物。

[0270] 在一些实施方案中,蒽环霉素是多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素、光辉霉素、奈莫柔比星、匹蒽醌、沙巴比星或戊柔比星。

[0271] 在一些实施方案中,喜树碱的类似物是拓扑替康、依立替康、西拉替康、科西替康、依沙替康、勒托替康、吉马替康、贝洛替康、鲁比替康或SN-38。

[0272] 在一些实施方案中,倍癌霉素是倍癌霉素A、倍癌霉素B1、倍癌霉素B2、倍癌霉素C1、倍癌霉素C2、倍癌霉素D、倍癌霉素SA或CC-1065。在一些实施方案中,烯二炔是加利车霉素、埃斯帕霉素或达内霉素A。

[0273] 在一些实施方案中,吡咯并苯二氮卓是蒽霉素、赤霉素、契卡霉素、DC-81、甲基氨基霉素(mazethramycin)、新菌霉素(neothramycins)A、新菌霉素B、porothramycin、prothracarcin、sibanomicin(DC-102)、西伯霉素或茅屋霉素。在一些实施方案中,吡咯并苯二氮卓是茅屋霉素衍生物,诸如在美国专利号8404678和8163736中描述的。在一些实施方案中,吡咯并苯二氮卓是诸如在美国专利号8426402、8802667、8809320、6562806、6608192、7704924、7067511、US7612062、7244724、7528126、7049311、8633185、8501934和8697688和美国公开号US20140294868中描述的。

[0274] 在一些实施方案中,吡咯并苯二氮卓是吡咯并苯二氮卓二聚体。在一些实施方案中,PBD二聚体是对称的二聚体。对称的PBD二聚体的示例包括但不限于SJG-136(SG-2000)、ZC-423(SG2285)、SJG-720、SJG-738、ZC-207(SG2202)和DSB-120。在一些实施方案中,PBD二聚体是非对称的二聚体。非对称的PBD二聚体的示例包括但不限于SJG-136衍生物,诸如在美国专利号8697688和9242013和美国公开号20140286970中描述的。

[0275] 在一些实施方案中,有效载荷包括Akt抑制剂。在一些情况下,Akt抑制剂包括ipatasertib(GDC-0068)或其衍生物。

[0276] 在一些实施方案中,有效载荷包括聚合酶抑制剂,包括但不限于聚合酶II抑制剂诸如 α -鹅膏菌素和聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂。示例性PARP抑制剂包括但不限于Iniparib(BSI 201)、他拉唑帕尼(BMN-673)、奥拉帕尼(AZD-2281)、奥拉帕尼、鲁卡帕尼(AG014699、PF-01367338)、维利帕尼(ABT-888)、CEP 9722、MK 4827、BGB-290或3-氨基苯甲酰胺。

[0277] 在一些实施方案中,有效载荷包括可检测的部分。示例性可检测的部分包括荧光染料;酶;基底;化学发光部分;特异性结合部分诸如链霉抗生物素、抗生物素蛋白或生物素;或放射性同位素。

[0278] 在一些实施方案中,有效载荷包括免疫调节剂。有用的免疫调节剂包括阻断激素对肿瘤作用的抗激素和抑制细胞因子产生、下调自体抗原表达或掩盖MHC抗原的免疫抑制剂。代表性的抗激素包括抗雌激素,包括例如它莫西芬、雷洛昔芬、抑制4(5)-咪唑的芳香酶、4-羟基它莫昔芬、曲沃昔芬、keoxifene、LY 117018、奥那司酮(onapstone)和托瑞米芬;和抗雄激素诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;和抗肾上腺剂。阐释性免疫抑制剂包括但不限于2-氨基-6-芳基-5-取代的嘧啶、硫唑嘌呤、环磷酰胺、溴隐亭、达那唑、氨苯砜、戊二醛、针对MHC抗原和MHC片段的抗独特型抗体、环孢菌素A、类固醇诸如糖皮质激素、链激酶或雷帕霉素。

[0279] 在一些实施方案中,有效载荷包括免疫调节剂。示例性免疫调节剂包括但不限于 gancyclovier、依那西普、他克莫司、西罗莫司、伏环孢素、环孢菌素、雷帕霉素、环磷酰胺、咪唑硫嘌呤、吗替麦考酚酯 (mycophenolgate mofetil)、甲氨蝶呤、糖皮质激素及其类似物、黄嘌呤、干细胞生长因子、淋巴毒素、造血因子、肿瘤坏死因子 (TNF) (例如 TNF α)、白细胞介素 (例如,白细胞介素-1 (IL-1)、IL-2、IL-3、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18 和 IL-21)、集落刺激因子 (例如,粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF))、干扰素 (例如干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ)、被称为“S1 因子”的干细胞生长因子、促红细胞生成素和血小板生成素或其组合。

[0280] 在一些实施方案中,有效载荷包括免疫毒素。免疫毒素包括但不限于蓖麻毒蛋白、放射性核素、商陆抗病毒蛋白、假单胞菌外毒素 A、白喉毒素、蓖麻毒蛋白 A 链、真菌毒素诸如局限曲菌素和磷脂酶。一般而言,参见“Chimeric Toxins”, Olsnes 和 Pihl, *Pharmac. Ther.* 15:355-381 (1981) 和“Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy,” eds. Baldwin 和 Byers, 第 159-179、224-266 页, Academic Press (1985)。

[0281] 在一些情况中,有效载荷包括核酸聚合物。在一些实施方案中,核酸聚合物包括短干扰核酸 (siNA)、短干扰 RNA (siRNA)、双链 RNA (dsRNA)、微 RNA (miRNA)、短发夹 RNA (shRNA)、反义寡核苷酸。在其他情况中,核酸聚合物包括编码,例如细胞毒素蛋白或肽或细胞凋亡触发蛋白或肽的 mRNA。示例性细胞毒素蛋白或肽包括细菌细胞毒素诸如 α -孔形成毒素 (例如,来自大肠杆菌的溶细胞素 A)、 β -孔形成毒素 (例如, α -溶血素、PVL-潘顿瓦伦丁杀白细胞毒素、气溶素、梭菌 ϵ -毒素、产气荚膜梭菌肠毒素)、二元毒素 (炭疽热毒素、水肿毒素、肉毒梭菌 C2 毒素、螺状梭菌毒素 (C. spirofome toxin)、产气荚膜梭菌 (C. perfringens) iota 毒素、艰难梭菌细胞致死毒素 (A 和 B))、朊病毒、巴拉波任 (parasporin)、胆固醇依赖性溶细胞素 (例如,肺炎球菌溶血素)、小孔形成毒素 (例如,短杆菌肽 A)、蓝藻毒素 (例如,微囊藻毒素、节球藻素)、血毒素、神经毒素 (例如,肉毒杆菌神经毒素)、细胞毒素、霍乱毒素、白喉毒素、假单胞菌外毒素 A、破伤风毒素或免疫毒素 (伊达比星、蓖麻毒蛋白 A、CRM9、商陆抗病毒蛋白、DT)。示例性凋亡触发蛋白或肽包括凋亡蛋白酶激活因子-1 (Apaf-1)、细胞色素-c、半胱天冬酶起始蛋白 (CASP2、CASP8、CASP9、CASP10)、凋亡诱导因子 (AIF)、p53、p73、p63、Bcl-2、Bax、颗粒酶 B、聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 和 P 21-激活激酶 2 (PAK2)。在一些情况中,核酸聚合物包括核酸诱饵。在一些情况中,核酸诱饵是蛋白质结合核酸的模拟物,诸如基于 RNA 的蛋白质结合模拟物。示例性核酸诱饵包括反式激活区 (TAR) 诱饵和 Rev 响应元件 (RRE) 诱饵。

[0282] 在一些情况下,有效载荷是适配体。适配体是结合至特定靶分子的小寡核苷酸或肽分子。示例性核酸适配体包括 DNA 适配体、RNA 适配体或 XNA 适配体,其是包括一种或多种非天然核苷酸的 RNA 和/或 DNA 适配体。示例性核酸适配体包括 ARC19499 (Archemix Corp.)、REG1 (Regado Biosciences) 和 ARC1905 (Ophthotech)。

[0283] 按照本文所述的实施方案的核酸任选地包括天然存在的核酸,或一种或多种核苷酸类似物或具有与天然存在的核酸不同的结构。例如,2' -修饰包括卤基 (halo)、烷氧基和烯丙氧基基团。在一些实施方案中,2' -OH 基团被选自 H、OR、R、卤基、SH、SR、NH₂、NHR、NR₂ 或 CN 的基团取代,其中 R 是 C₁-C₆ 烷基、烯基或炔基,并且卤基是 F、Cl、Br 或 I。修饰的连接示例包括硫代磷酸酯和 5' -N-亚磷酰胺连接。

[0284] 按照本文所述的实施方案利用具有各种不同核苷酸类似物、修饰的骨架或非天然

存在的核苷间 (internucleoside) 连接的核酸。在一些情况下, 核酸包括天然核苷 (即腺苷、胸苷、鸟苷、胞苷、尿苷、脱氧腺苷、脱氧胸苷、脱氧鸟苷和脱氧胞苷) 或修饰的核苷。修饰的核苷酸的示例包括碱基修饰的核苷 (例如, 阿糖胞苷、肌苷、异鸟嘌呤核苷、水粉蕈素、假尿苷、2,6-二氨基嘌呤、2-氨基嘌呤、2-硫胸苷、3-脱氮-5-氮杂胞苷、2'-脱氧尿苷、3-硝基吡咯、4-甲基吡咯、4-硫尿苷、4-硫胸苷、2-氨基腺苷、2-硫胸苷、2-硫尿苷、5-溴胞苷、5-碘尿苷、肌苷、6-氮杂尿苷、6-氯嘌呤、7-脱氮杂腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氮杂腺苷、8-叠氮腺苷、苯并咪唑、M1-甲基腺苷、吡咯并嘧啶、2-氨基-6-氯嘌呤、3-甲基腺苷、5-丙炔基胞苷、5-丙炔基尿苷、5-溴尿苷、5-氟尿苷、5-甲基胞苷、7-脱氮腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氧代腺苷、8-氧代鸟苷、0(6)-甲基鸟嘌呤和2-硫胞苷)、化学或生物修饰的碱基 (例如, 甲基化碱基)、修饰的糖 (例如, 2'-氟核糖、2'-氨基核糖、2'-叠氮核糖、2'-O-甲基核糖、L-对映体核苷阿拉伯糖和己糖)、修饰的磷酸根基团 (例如, 硫代磷酸酯和5'-N-亚磷酰胺连接) 及其组合。用于核酸化学合成的天然和修饰的核苷酸单体容易获得。在一些情况下, 包含这种修饰的核酸相对于仅由天然存在的核苷酸组成的核酸显示出改善的性质。在一些实施方案中, 利用本文所述的核酸修饰以减少和/或防止核酸酶 (例如核酸外切酶、核酸内切酶等) 的消化。例如, 可以通过在一条或两条链的3'端处包括核苷酸类似物以减少消化来稳定核酸的结构。

[0285] 不同的核苷酸修饰和/或骨架结构可能存在于核酸的不同位置。这样的修饰包括吗啉、肽核酸 (PNA)、甲基磷酸核苷酸、硫醇磷酸核苷酸、2'-氟N3 P5'-亚磷酰胺、1', 5'-脱水己糖醇核酸 (HNA) 或其组合。

[0286] 缀合化学

[0287] 在一些情况下, 有效载荷通过天然连接缀合至本文所述的抗LRIG1抗体。在一些情况下, 缀合是如在以下中描述的: Dawson等“Synthesis of proteins by native chemical ligation,” *Science* 1994, 266, 776-779; Dawson等“Modulation of Reactivity in Native Chemical Ligation through the Use of Thiol Additives,” *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4325-4329; Hackeng等“Protein synthesis by native chemical ligation: Expanded scope by using straightforward methodology.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 10068-10073; 或Wu等“Building complex glycopeptides: Development of a cysteine-free native chemical ligation protocol,” *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 4116-4125。在一些情况下, 缀合是如美国专利号 8,936,910中描述的。

[0288] 在一些情况下, 通过利用“无痕”偶联技术 (Philochem) 的定向位点方法将有效载荷缀合至本文所述的抗LRIG1抗体。在一些情况下, “无痕”偶联技术利用结合部分上的N-端 1,2-氨基硫醇基团, 然后将其与含有醛基的聚核酸分子缀合。(参见Casi等, “Site-specific traceless coupling of potent cytotoxic drugs to recombinant antibodies for pharmacodelivery,” *JACS* 134 (13): 5887-5892 (2012))。

[0289] 在一些情况下, 通过利用并入结合部分的非天然氨基酸的定向位点方法将有效载荷缀合至本文所述的抗LRIG1抗体。在一些情况下, 非天然氨基酸包括对乙酰苯基丙氨酸 (pAcPhe)。在一些情况下, pAcPhe的酮基选择性地偶联至烷氧基-胺衍生的缀合部分以形成脲键。(参见Axup等, “Synthesis of site-specific antibody-drug conjugates using unnatural amino acids,” *PNAS* 109 (40): 16101-16106 (2012))。

[0290] 在一些情况下,通过利用酶催化过程的定向位点方法将有效载荷缀合至本文所述的抗LRIG1抗体。在一些情况下,定向位点方法利用SMARTag™技术(Redwood)。在一些情况下,SMARTag™技术包括在醛标签存在下通过甲酰甘氨酸生成酶(FGE)通过氧化过程从半胱氨酸生成甲酰甘氨酸(FGly)残基,随后将FGly经胍基-Pictet-Spengler(HIPS)连接缀合至alkylhydrazin官能化的聚核酸分子。(参见Wu等,“Site-specific chemical modification of recombinant proteins produced in mammalian cells by using the genetically encoded aldehyde tag,”PNAS 106(9):3000-3005(2009);Agarwal等,“A Pictet-Spengler ligation for protein chemical modification,”PNAS 110(1):46-51(2013))。

[0291] 在一些情况下,酶催化的工艺包括微生物转谷氨酰胺酶(mTG)。在一些情况下,利用微生物转谷氨酰胺酶催化的工艺将有效载荷缀合至抗LRIG1抗体。在一些情况下,mTG催化识别序列内谷氨酰胺的酰胺侧链与官能化聚核酸分子的伯胺之间形成的共价键的形成。在一些情况下,mTG是从莫巴链霉菌(*Streptomyces mobarensis*)产生的。(参见Strop等,“Location matters:site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates,”Chemistry and Biology 20(2)161-167(2013))。

[0292] 在一些情况下,有效载荷通过如PCT公开号W02014/140317中描述的方法缀合至抗LRIG1抗体,该方法利用序列特异性转肽酶并通过引用以其整体借此清楚地并入。

[0293] 在一些情况中,有效载荷通过如美国专利公开号2015/0105539和2015/0105540中描述的方法缀合至本文所述的抗LRIG1抗体。

[0294] 连接体

[0295] 在一些情况下,以上描述的连接体包括天然或合成的聚合物,其由支链或非支链单体的长链和/或二维或三维的单体交联网络组成。在一些情况中,连接体包括多糖、木质素、橡胶或聚环氧烷(polyalkylene oxide)(例如,聚乙二醇)。

[0296] 在一些情况下,连接体包括但不限于 α -二羟基聚乙二醇、 ω -二羟基聚乙二醇、可生物降解的内酯基聚合物,例如聚丙烯酸、聚乳酸(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚丙烯、聚苯乙烯、聚烯烃、聚酰胺、聚腈基丙烯酸酯、聚酰亚胺、聚乙烯对苯二甲酸酯(polyethylenterephthalat)(PET、PETG)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(polyethylene terephthalate)(PETE)、聚四亚甲基二醇(PTG)或聚氨酯以及其混合物。如本文使用的,混合物指在相同化合物中使用不同聚合物以及指嵌段共聚物。在一些情况下,嵌段共聚物是这样的聚合物,其中聚合物的至少一个部分由另一聚合物的单体构成。在一些情况中,连接体包括聚环氧烷。在一些情况中,连接体包括PEG。在一些情况中,连接体包括聚乙烯酰亚胺(PEI)或羟乙基淀粉(HES)。

[0297] 在一些情况下,聚环氧烷(例如,PEG)是多分散或单分散化合物。在一些情况下,多分散材料包括不同分子量的材料的分散分布,其特征在于平均重量(重均)大小和分散度。在一些情况中,单分散PEG包括一种大小的分子。在一些实施方案中,连接体是多分散或单分散聚环氧烷(例如,PEG)并且指示的分子量代表聚环氧烷,例如,PEG分子的分子量的平均。

[0298] 在一些实施方案中,连接体包含聚环氧烷(例如,PEG)并且聚环氧烷(例如,PEG)的

分子量是约200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1450、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3250、3350、3500、3750、4000、4250、4500、4600、4750、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、10,000、12,000、20,000、35,000、40,000、50,000、60,000或100,000Da。

[0299] 在一些实施方案中,聚环氧烷(例如,PEG)是离散的PEG,其中离散的PEG是包括不只一个重复环氧乙烷单元的聚合的PEG。在一些情况中,离散的PEG(dPEG)包括2至60、2至50或2至48个重复环氧乙烷单元。在一些情况中,dPEG包括约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、24、26、28、30、35、40、42、48、50或更多个重复环氧乙烷单元。在一些情况中,dPEG包括约2或更多个重复环氧乙烷单元。在一些情况下,dPEG是由纯的(例如,约95%、98%、99%或99.5%)起始材料以逐步方式合成为单分子量化合物。在一些情况下,dPEG具有特定的分子量,而不是平均分子量。在一些情况下,本文所述的dPEG是来自Quanta Biodesign,LMD的dPEG。

[0300] 在一些情况中,连接体是离散的PEG,任选地包括2至60、2至50或2至48个重复环氧乙烷单元。在一些情况下,连接体包括包含约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、24、26、28、30、35、40、42、48、50或更多个重复环氧乙烷单元的dPEG。在一些情况下,连接体是来自Quanta Biodesign,LMD的dPEG。

[0301] 在一些实施方案中,连接体是多肽连接体。在一些情况下,多肽连接体包括至少2、3、4、5、6、7、8、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100或更多个氨基酸残基。在一些情况下,多肽连接体包括至少2、3、4、5、6、7、8或更多个氨基酸残基。在一些情况下,多肽连接体包括至多2、3、4、5、6、7、8或更少个氨基酸残基。在一些情况下,多肽连接体是可切割的多肽连接体(例如,酶促地或化学地)。在一些情况下,多肽连接体是非可切割的多肽连接体。在一些情况中,多肽连接体包括Val-Cit(缬氨酸-瓜氨酸)、Gly-Gly-Phe-Gly、Phe-Lys、Val-Lys、Gly-Phe-Lys、Phe-Phe-Lys、Ala-Lys、Val-Arg、Phe-Cit、Phe-Arg、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu或Gly-Phe-Leu-Gly。在一些实施方案中,多肽连接体包括肽诸如:Val-Cit(缬氨酸-瓜氨酸)、Gly-Gly-Phe-Gly、Phe-Lys、Val-Lys、Gly-Phe-Lys、Phe-Phe-Lys、Ala-Lys、Val-Arg、Phe-Cit、Phe-Arg、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Ala、Ala-Leu-Ala-Leu或Gly-Phe-Leu-Gly。在一些情况下,多肽连接体包括L-氨基酸、D-氨基酸或L-和D-氨基酸二者的混合物。

[0302] 在一些情况中,连接体包括同型双功能(homobifunctional)连接体。示例性同型双功能连接体包括但不限于Lomant试剂二硫代双(琥珀酰亚胺基丙酸酯)DSP、3',3'-二硫代双(磺基琥珀酰亚胺基丙酸酯)(DTSSP)、双琥珀酰亚胺基辛二酸酯(DSS)、双(磺基琥珀酰亚胺基)辛二酸酯(BS)、双琥珀酰亚胺基酒石酸酯(DST)、双磺基琥珀酰亚胺基酒石酸酯(磺基DST)、乙二醇双(琥珀酰亚胺基琥珀酸酯)(EGS)、双琥珀酰亚胺基戊二酸酯(DSG)、N,N'-双琥珀酰亚胺基碳酸酯(DSC)、己二酰亚胺二甲酯(DMA)、庚二亚氨酸二甲酯(DMP)、二甲基辛二亚酰胺化物(DMS)、二甲基-3,3'-二硫代双丙酰亚胺酯(DTBP)、1,4-二-(3'-(2'-吡啶基二硫基)丙酰胺基)丁烷(DPDPB)、双马来酰亚胺己烷(BMH)、含芳基卤化物的化合物(DFDNB)(诸如例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯或1,3-二氟-4,6-二硝基苯、4,4'-二氟-3,3'-二硝基苯砜(DFDNPS))、双-[β-(4-叠氮基水杨酰胺)乙基]二硫化物(BASED)、甲醛、戊二醛、1,4-丁二醇缩水甘油醚、己二酸二酰肼、碳酰肼、邻甲苯胺、3,3'-二甲基联苯胺、联苯胺、α,α'-对二

氨基二苯、二碘-对二甲苯磺酸、N,N'-亚乙基-双(碘乙酰胺)或N,N'-六亚甲基-双(碘乙酰胺)。

[0303] 在一些实施方案中,连接体包括异型双功能连接体。示例性异型双功能连接体包括但不限于胺反应性和巯基交联剂,诸如N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯(sPDP)、长链N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯(LC-sPDP)、水溶性长链N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯(磺基-LC-sPDP)、琥珀酰亚胺基氧羰基- α -甲基- α -(2-吡啶基二硫)甲苯(sMPT)、磺基琥珀酰亚胺基-6-[α -甲基- α -(2-吡啶基二硫)甲苯胺]己酸酯(磺基-LC-sMPT)、琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸酯(sMCC)、磺基琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸酯(磺基-sMCC)、间马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯(MBs)、间马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-MBs)、N-琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(sIAB)、磺基琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(磺基-sIAB)、琥珀酰亚胺基-4-(对马来酰亚胺苯基)丁酸酯(sMPB)、磺基琥珀酰亚胺基-4-(对马来酰亚胺苯基)丁酸酯(磺基-sMPB)、N-(γ -马来酰亚胺丁酰氧基)琥珀酰亚胺酯(GMB)、N-(γ -马来酰亚胺丁氧基)磺基琥珀酰亚胺酯(磺基-GMB)、琥珀酰亚胺基6-((碘乙酰基)氨基)己酸酯(sIAX)、琥珀酰亚胺基6-[6-(((碘乙酰基)氨基)己酰基)氨基]己酸酯(sIAXX)、琥珀酰亚胺基4-(((碘乙酰基)氨基)甲基)环己烷-1-羧酸酯(sIAC)、琥珀酰亚胺基6-((((4-碘乙酰基)氨基)甲基)环己烷-1-羰基)氨基)己酸酯(sIACX)、对硝基苯基碘乙酸酯(NPIA)、羰基反应性和巯基反应性交联剂(诸如4-(4-N-马来酰亚胺苯基)丁酸酰肼(MPBH)、4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧基-酰肼-8(M_2C_2H)、3-(2-吡啶基二硫)丙酰基酰肼(PDPH))、胺反应性和光反应性交联剂(诸如N-羟基琥珀酰亚胺基-4-叠氨基水杨酸(NHs-AsA)、N-羟基磺基琥珀酰亚胺基-4-叠氨基水杨酸(磺基-NHs-AsA)、磺基琥珀酰亚胺基-(4-叠氨基水杨酰胺基)己酸酯(磺基-NHs-LC-AsA)、磺基琥珀酰亚胺基-2-(对-叠氨基水杨酰胺基)乙基-1,3'-二硫代丙酸酯(sAsD)、N-羟基琥珀酰亚胺基-4-叠氨基苯甲酸酯(HsAB)、N-羟基磺基琥珀酰亚胺基-4-叠氨基苯甲酸酯(磺基-HsAB)、N-琥珀酰亚胺基-6-(4'-叠氨基-2'-硝基苯氨基)己酸酯(sANPAH)、磺基琥珀酰亚胺基-6-(4'-叠氨基-2'-硝基苯氨基)己酸酯(磺基-sANPAH)、N-5-叠氨基-2-硝基苯甲酰氧基琥珀酰亚胺(ANB-NOs)、磺基琥珀酰亚胺基-2-(间叠氨基-邻硝基苯甲酰胺)-乙基-1,3'-二硫丙酸酯(sAND)、N-琥珀酰亚胺基-4(4-叠氨基苯基)1,3'-二硫丙酸酯(sADP)、N-磺基琥珀酰亚胺基(4-叠氨基苯基)-1,3'-二硫丙酸酯(磺基-sADP)、磺基琥珀酰亚胺基4-(对叠氨基苯基)丁酸酯(磺基-sAPB)、磺基琥珀酰亚胺基2-(7-叠氨基-4-甲基香豆素-3-乙酰胺)乙基-1,3'-二硫丙酸酯(sAED)、磺基琥珀酰亚胺基7-叠氨基-4-甲基香豆素-3-乙酸酯(磺基-sAMCA)、对硝基苯基重氮丙酮酸酯(ρ NPDP)、对硝基苯基-2-重氮-3,3,3-三氟丙酸酯(PNP-DTP))、巯基反应性和光反应性交联剂(诸如1-(对叠氨基水杨酰胺)-4-(碘乙酰胺)丁烷(AsIB)、N-[4-(对叠氨基水杨酰胺)丁基]-3'-((2'-吡啶基二硫)丙酰胺(APDP)、二苯酮-4-碘乙酰胺)、二苯酮-4-马来酰亚胺羰基反应性和光反应性交联剂(诸如对叠氨基苯甲酰肼(ABH))、羧酸酯反应性和光反应性交联剂(诸如4-(对叠氨基水杨酰胺)丁胺(AsBA))和精氨酸-反应性和光反应性交联剂(诸如对叠氨基苯基乙二醛(APG))。

[0304] 在一些实施方案中,连接体包括苯甲酸基团或其衍生物。在一些情况下,苯甲酸基团或其衍生物包括对氨基苯甲酸(PABA)。在一些情况下,苯甲酸基团或其衍生物包括 γ -氨

基丁酸 (GABA)。

[0305] 在一些实施方案中,连接体包括以任何组合的马来酰亚胺基团、肽部分和/或苯甲酸基团中的一种或多种。在一些实施方案中,连接体包括马来酰亚胺基团、肽部分和/或苯甲酸基团的组合。在一些情况下,马来酰亚胺基团是马来酰亚胺己酰基 (mc)。在一些情况下,肽基团是val-cit。在一些情况下,苯甲酸基团是PABA。在一些情况下,连接体包括mc-val-cit基团。在一些情况下,连接体包括val-cit-PABA基团。在其他情况下,连接体包括mc-val-cit-PABA基团。

[0306] 在一些实施方案中,连接体是自毁连接体 (self-immolative linker) 或自消除连接体。在一些情况下,连接体是自毁连接体。在其他情况下,连接体是自消除连接体 (例如,环化自消除连接体)。在一些情况下,连接体包括在美国专利号9,089,614或PCT公开号W02015038426中描述的连接体。

[0307] 在一些实施方案中,连接体为树突型连接体。在一些情况下,树突型连接体包括分支的,多功能连接体部分。在一些情况下,树突型连接体包括PAMAM树枝状聚合物。

[0308] 在一些实施方案中,连接体是无痕连接体或其中切割后不留下与抗体或载荷的连接体部分 (例如,原子或连接体基团) 的连接体。示例性无痕连接体包括但不限于锗连接体、硅连接体、硫连接体、硒连接体、氮连接体、磷连接体、硼连接体、铬连接体或苯酰肼连接体。在一些情况下,连接体是如Hejesen等,“A traceless aryl-triazene linker for DNA-directed chemistry,”*Org Biomol Chem* 11 (15):2493-2497 (2013) 中描述的无痕芳基-三氮烯连接体。在一些实施方案中,连接体是Blaney等,“Traceless solid-phase organic synthesis,”*Chem.Rev.* 102:2607-2024 (2002) 中描述的无痕连接体。在一些实施方案中,连接体是如美国专利号6,821,783中描述的无痕连接体。

[0309] 药物组合物

[0310] 在一些实施方案中,本文公开的抗LRIG1抗体进一步配制成药物组合物。在一些情况下,药物组合物被配制用于通过多种施用途径向受试者施用,施用途径包括但不限于肠胃外 (例如,静脉内、皮下、肌内、动脉内、皮内、腹膜内、玻璃体内、脑内或脑室内)、口服、鼻内、口腔、直肠或经皮施用途径。在一些情况下,本文所述的药物组合物被配制用于肠胃外 (例如,静脉内、皮下、肌内、动脉内、皮内、腹膜内、玻璃体内、脑内或脑室内) 施用。在一些情况下,本文所述的药物组合物被配制用于口服施用。在其他情况下,本文所述的药物组合物被配制用于鼻内施用。

[0311] 如本文所用,“药学上可接受的”具有根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指这样的载体、赋形剂和/或稳定剂,其对于以所采用的剂量和浓度暴露于其中的细胞或哺乳动物是无毒的或具有可接受的毒性水平。本文所用的“药学上可接受的”“稀释剂”“赋形剂”和/或“载体”具有根据说明书所理解的它们的简单且普通的含义,并旨在包括与对人、猫、狗或其他脊椎动物宿主施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。典型地,药学上可接受的稀释剂、赋形剂和/或载体是由联邦、州政府的监管机构或其他监管机构批准的,或在*美国药典*或其他公认的药典中列出的用于动物 (包括人) 和非人哺乳动物 (诸如猫和狗) 的稀释剂、赋形剂和/或载体。术语稀释剂、赋形剂和/或“载体”可以指与药物组合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介 (vehicle)。这样的药物稀释剂、赋形剂和/或载体可以是无菌液体,诸如水和油,包括石油、

动物、植物或合成来源的那些无菌液体。水、盐水溶液以及含水右旋糖和甘油溶液可以用作液体稀释剂、赋形剂和/或载体,特别是对于可注射溶液。合适的药物稀释剂和/或赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。生理上可接受的载体的非限制性实例是pH缓冲水溶液。生理上可接受的载体还可以包括下列中的一者或多者:抗氧化剂(诸如抗坏血酸)、低分子量(小于约10个残基)多肽、蛋白质(诸如血清白蛋白)、明胶、免疫球蛋白、亲水聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮)、氨基酸、碳水化合物(诸如葡萄糖、甘露糖或糊精)、螯合剂(诸如EDTA)、糖醇(诸如甘露醇或山梨醇)、成盐抗衡离子(诸如钠)以及非离子表面活性剂(诸如TWEEN®、聚乙二醇(PEG)和PLURONICS®)。如果需要,组合物还可以含有少量的润湿剂、填充剂、乳化剂或pH缓冲液。这些组合物可以采取溶液、悬液、乳液、缓释制剂等形式。制剂应适合施用方式。

[0312] 具有所需性质的另外赋形剂包括但不限于防腐剂、佐剂、稳定剂、溶剂、缓冲液、稀释剂、增溶剂、去污剂、表面活性剂、螯合剂、抗氧化剂、醇、酮、醛、乙二胺四乙酸(EDTA)、柠檬酸、盐、氯化钠、碳酸氢钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、氯化钾、磷酸钾、硫酸镁糖、右旋糖、果糖、甘露糖、乳糖、半乳糖、蔗糖、山梨醇、纤维素、血清、氨基酸、聚山梨酯20、聚山梨酯80、脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠、硬脂酸镁、辛基苯酚乙氧基化物、苜蓿素氯铵、硫柳汞、明胶、酯、醚、2-苯氧乙醇、尿素或维生素,或它们的任何组合。一些赋形剂可以是生产过程中的残余量或污染物,其包括但不限于血清、白蛋白、卵清蛋白、抗生素、灭活剂、甲醛、戊二醛、β-丙内酯、明胶、细胞碎片、核酸、肽、氨基酸或生长培养基组分或其任何组合。赋形剂的量可以在组合物中以如下百分比存在,即,约、至少、至少约、不超过或不超过约0%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、100%w/w或由上述数字中的任何两个定义的范围内的任何重量百分比。

[0313] 术语“药学上可接受的盐”具有根据说明书理解的其简单且普通的含义,并且包括组合物或赋形剂的相对无毒的无机和有机酸或碱加成盐,其包括但不限于止痛剂、治疗剂、其他材料等。药学上可接受的盐的实例包括衍生自无机酸(诸如盐酸和硫酸)的那些药学上可接受的盐,和衍生自有机酸(诸如乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等)的那些药学上可接受的盐。用于形成盐的合适无机碱的实例包括氨、钠、锂、钾、钙、镁、铝、锌等的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐。盐也可以与合适的有机碱形成,有机碱包括无毒且足够强以形成这样的盐的有机碱。例如,这样的有机碱的类别可以包括但不限于单烷基胺、二烷基胺和三烷基胺(包括甲胺、二甲胺和三乙胺);单羟基烷基胺、二羟基烷基胺或三羟基烷基胺(包括单乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺);氨基酸(包括甘氨酸、精氨酸和赖氨酸);胍;N-甲基氨基葡萄糖;N-甲基葡糖胺;L-谷氨酰胺;n-甲基哌嗪;吗啉;乙二胺;N-苄基苯乙胺;三羟甲基氨基乙烷。

[0314] 适当的制剂取决于所选择的施用途径。配制以及施用本文所述化合物的技术是本领域技术人员已知的。本领域存在多种施用化合物的技术,这些技术包括但不限于肠内、口服、直肠、局部、舌下、颊、耳内、硬膜外、表皮、气雾、胃肠外递送,包括肌内、皮下、动脉内、静脉内、门静脉内(intraportal)、关节内、皮内、腹膜内、髓内注射、鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内或眼内注射。药物组合物通常会根据特定的预期施用途径进行定制。

[0315] 如本文所用,“载体”具有根据说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指促

进化合物通过、递送和/或并入细胞、组织和/或身体器官的化合物、颗粒、固体、半固体、液体或稀释剂。

[0316] 如本文所用,“稀释剂”具有根据说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指药物组合中没有药理活性但可能是药物必需或期望的成分。例如,稀释剂可以用于增加质量太小而无法制造和/或施用的强效药物的体积。它也可以是用于溶解通过注射、摄入或吸入施用的药物的液体。本领域中稀释剂的常见形式是缓冲水溶液,诸如但不限于模拟人血液组成的磷酸盐缓冲盐水。

[0317] 在一些实施方案中,药物制剂包括但不限于水性液体分散体、自乳化分散体、固体溶液、脂质体分散体、气雾剂、固体剂型、粉剂、速释制剂、控释制剂、快速熔融制剂、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂(例如,纳米颗粒制剂)以及混合速释和控释制剂。

[0318] 在一些情况下,药物组合物进一步包括pH调节剂或缓冲剂,其包括酸(诸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸);碱(诸如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟甲基氨基甲烷);和缓冲剂(诸如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵)。这样的酸、碱和缓冲剂以将组合物的pH维持在可接受范围内所需的量包括在内。

[0319] 在一些情况下,药物组合物包括一种或多种盐,其量为使组合物的渗透压达到可接受范围所需的量。这样的盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯根、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0320] 在一些情况下,药物组合物进一步包括稀释剂,其用于稳定化合物,因为它们可以提供更稳定的环境。溶解在缓冲溶液中的盐(也可提供pH控制或维持)在本领域中用作稀释剂,其包括但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液。在一些情况下,稀释剂增加组合物的体积(bulk),以促进压缩(compression)或为胶囊填充的均匀混合产生足够的体积。这样的化合物可以包括,例如,乳糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、右旋糖、微晶纤维素(诸如Avicel[®]);磷酸氢钙,二水合磷酸二钙;磷酸三钙、磷酸钙;无水乳糖、喷雾干燥乳糖;预胶化淀粉、可压缩糖(诸如Di-Pac[®](Amstar));甘露醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、蔗糖基稀释剂、制造糖果的糖;一元硫酸钙一水合物(monobasic calcium sulfate monohydrate)、硫酸钙二水合物;乳酸钙三水合物、葡萄糖结合剂;水解谷物固体、直链淀粉;粉状纤维素、碳酸钙;甘氨酸、高岭土;甘露醇、氯化钠;肌醇、膨润土等。

[0321] 治疗性方案

[0322] 在一些实施方案中,本文公开的抗LRIG1抗体被施用用于治疗性应用。在一些实施方案中,抗LRIG1抗体每天一次、每天两次、每天三次或更多次施用。抗LRIG1抗体日常、每天、每隔一天、每周五天、每周一次、每隔一周、每月两周、每月三周、每月一次、每月两次、每月三次或更长施用。抗LRIG1抗体施用至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、18个月、2年、3年或更长。

[0323] 在患者状态确实改善的情况下,根据医生的判断,继续给予抗LRIG1抗体的施用;可替代地,正在施用的抗LRIG1抗体的剂量被暂时减少或暂时暂停一段时间长度(即“休药期”)。在一些实施方案中,休药期的长度在2天和1年之间变化,包括仅作为示例,2天、3天、4

天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。在休药期期间的剂量减少为10%-100%，包括，仅作为示例，10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0324] 一旦患者的病症出现改善，必要时施用维持剂量。随后，由于症状的作用，将施用的剂量或频率或两者降低至维持改善的疾病、障碍或病症的水平。

[0325] 在一些实施方案中，对应于这种量的给定试剂的量取决于诸如具体化合物、疾病的严重程度、需要治疗的受试者或宿主的特征（例如，体重）的因素，但是然而，根据围绕病例的具体情况以本领域已知的方式常规地确定，包括例如正施用的特定药剂、施用途径和正被治疗的受试者或宿主。在一些实施方案中，所需剂量方便地以单一剂量或作为同时（或在短时间内）或以适当间隔，例如作为每天两个、三个、四个或更多个子剂量（sub-dose）施用的分开剂量提供。

[0326] 前述范围仅是建议性的，因为关于个体治疗方案的变量数量很大，并且与这些推荐值的相当大的偏移并不少见。这种剂量取决于许多变量而改变，不限于使用的化合物的活性、待治疗的疾病或病症、施用方式、个体受试者的要求、正治疗的疾病或病症的严重性，以及从业者的判断。

[0327] 在一些实施方案中，这种治疗方案的毒性和治疗功效通过细胞培养或实验动物中的标准药物程序确定，包括但不限于LD50（对50%群体致死的剂量）和ED50（在50%的群体中治疗有效的剂量）的确定。毒性作用与治疗作用之间的剂量比是治疗指数，并且用LD50和ED50之间的比表达。优选展示出高治疗指数的化合物。从细胞培养试验和动物研究中获得的数据用于制定一系列用于人的剂量。这种化合物的剂量优选地位于以最小毒性包括ED50的循环浓度范围内。剂量在该范围内变化，这取决于所采用的剂型和所利用的施用途径。

[0328] 试剂盒/制品

[0329] 在某些实施方案中，本文公开了与本文所述的一种或多种组合物和方法使用的试剂盒和制品。这种试剂盒包括载体、包装或容器，其被隔开以容纳一个或多个容器，例如小瓶、管等，每个容器包括用于本文所述的方法的独立元件之一。合适的容器包括，例如瓶子、小瓶、注射器和试管。在一些实施方案中，容器由各种材料诸如玻璃或塑料形成。

[0330] 本文提供的制品含有包装材料。药物包装材料的示例包括但不限于泡罩包装、瓶子、管、袋、容器、瓶子和任何适用于选定制剂和预期施用和治疗方式的包装材料。

[0331] 例如，容器包括本文公开的抗LRIG1抗体、用于产生本文所述的一种或多种抗体的宿主细胞和/或包括编码本文所述抗体的核酸分子的载体。这种试剂盒任选地包括与其在本文所述的方法中的使用相关的识别说明或标签或指令。

[0332] 试剂盒典型地包括列出内容和/或使用说明的标签，以及具有使用说明的包装插页。通常还将包括一组说明。

[0333] 在一个实施方案中，标签在容器上或与容器相关。在一个实施方案中，当形成标签的字母、数字或其他字符被附着、模制或蚀刻到容器本身中时，标签位于容器上；当标签存在于也容纳容器的贮器或载体中时，标签与容器相关，例如作为包装插页。在一个实施方案中，标签用于指示内容物将用于特定治疗应用。标签还指示诸如在本文所述的方法中使用内容物的指导。

[0334] 在某些实施方案中,药物组合物存在于包含一种或多种含有本文提供的化合物的单位剂型的包装或分配器装置中。例如,包装含有金属或塑料箔,诸如泡罩包装。在一个实施方案中,包装或分配器装置附有施用说明。在一个实施方案中,包装或分配器还附有与容器相关联的通知,该通知以管理药品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式,该通知反映了该机构对用于人或兽医施用的药物形式的批准。例如,这种通知是美国食品和药物管理局批准的用于处方药物标签或批准的产品插页。在一个实施方案中,还制备含有在相容的药物载体中配制的本文提供的化合物的组合物,将其置于合适的容器中,并且标记用于治疗指定病症。

[0335] 实施例

[0336] 提供这些实施例仅仅是为了说明的目的,而不是为了限制本文提供的权利要求的范围。

[0337] 实施例1. 鉴定具有和不具有LRIG1-VISTA阻断活性的LRIG1-结合抗体

[0338] 为了鉴定具有阻断LRIG1和VISTA组装能力的LRIG1结合抗体,在小鼠中开展了免疫活动。每隔7天给Balb/C、FVB和CD-1F小鼠接种50ug与连接体间隔的6-组氨酸标签LRIG1-ECD-His (R&D系统,目录#8504-LR) 融合的分离的LRIG1-胞外结构域蛋白,并与TLR激动剂佐剂混合物(50ug MPL、20ug CpG、10ug Poly (I:C) 和10ug R848) 组合,重复3次,然后将用单独50ug LRIG1-ECD-His的接种皮下施用至腹股沟、颈后部和尾部部位底(base) 以及飞节和腹膜内部位。按照IACUC方案处死动物,并取脾、股骨和淋巴结(腋窝、副腋窝、纵隔、腹股沟浅层、髂、骶骨和胫)。使用2个无菌磨砂玻璃片在具有15mL DMEM的组织培养培养皿中获得免疫化的淋巴结(LN)、脾和骨髓细胞的单细胞悬液。使用配有18号针头的5mL注射器通过端盖冲洗(end-cap flushing) 从股骨中提取骨髓。以1200RPM离心5分钟,将来自3只动物的细胞制成颗粒沉淀,重新悬浮于10mL DMEM(GIBCO 10564-011) 中,并通过血细胞计数器计数来计数有核细胞。以1200RPM将细胞制成颗粒沉淀,并将其重新悬浮在SC-缓冲液(PBS、2% FBS和1mM EDTA) 中,并使用EasySep™小鼠CD138阳性选择试剂盒(StemCell Technologies) 按照制造商推荐的方案分离浆细胞。以1200RPM离心5分钟,将富集的CD138阳性细胞制成颗粒沉淀,将其重新悬浮在50mL电融合缓冲液(Eppendorf 940-00-220-6) 中,并计数。另外,以1200RPM离心5分钟,将SP2/0-mIL6骨髓瘤细胞(ATCC CRL2016) 制成颗粒沉淀,将其重新悬浮在50mL电融合缓冲液中,并计数。骨髓瘤细胞和CD138阳性浆细胞以1:1的比例合并,用电融合缓冲液将体积扩大至50mL,以1200RPM离心5分钟使细胞制成颗粒沉淀,然后弃去上清液。在电融合缓冲液中洗涤并制成颗粒沉淀的重复步骤之后,将细胞重新悬浮在电融合缓冲液中至 10×10^6 细胞/ml的浓度,将至多9mL的细胞悬液加入到BTX电融合室中,并用800V电融合方案融合细胞。将融合细胞静置5分钟,转移到含有40mL培养基MM(DMEM、15%FBS、1%戊二醛和1%Pen/Strep) 的组织培养皿中,在37C、8%CO₂下孵育1小时,用移液管重新悬浮,以1200RPM离心5分钟制成颗粒沉淀,重新悬浮在ClonaCell HY液体HAT选择培养基(StemCell Technologies) 中,并置于96孔组织培养平底板中。10天后,对上清液取样,并通过ELISA法评估其与分离的LRIG1 ECD肽的结合。将50μl在PBS中稀释的5ug/ml链霉亲和素加入到96孔板(Nunc-Immuno MaxiSorp 439454) 的每个孔中,在2-8°C下孵育过夜,弃去上清液,并将50μl重新悬浮在稀释剂(含0.5%BSA的PBS) 中的0.45ug/mL生物素-LRIG1 ECD(R&D系统Cat 8504,内部(in house)生物素化) 加入到每个孔中进行45分钟,弃

去上清液,并用具有0.05%Tween20的磷酸盐缓冲盐水洗涤板。向每个孔中加入50 μ l的1:5稀释的杂交瘤上清液进行1小时,然后用PBS/0.05%Tween20连续5次300 μ l洗涤,之后将在50 μ l稀释剂中1:3000稀释的与辣根过氧化物酶(Novex A16090)缀合的山羊抗小鼠Fc特异性抗体添加到每个孔中,持续1小时,然后用PBS/0.05%Tween20连续5次300 μ l洗涤。洗涤后,向每个孔中加入50 μ l ABTS(Novex#00-202-4)进行20-30分钟,然后在405nm吸光度下用分光光度计(分子器件)读取。

[0339] 评估了阳性评分的孔阻断LRIG1和VISTA缔合的能力。为了鉴定具有阻断LRIG1和VISTA相互作用能力的LRIG1靶向抗体,在存在上述LRIG1-免疫杂交瘤上清液或不存在抗体的情况下孵育纯化的LRIG1和VISTA蛋白,并通过ELISA评估蛋白相互作用。将与HIS标签(R&D Systems)融合的纯化的人LRIG1胞外结构域在磷酸盐缓冲盐水(PBS)(Corning)中稀释至3 μ g/ml的浓度,并向96孔ELISA板(Thermo Fisher,44-2404-21)的每个孔中加入100 μ l。在将板在4 $^{\circ}$ C孵育过夜后,用300 μ l每孔0.05%TWEEN(VWR)的PBS(PBST)洗涤板三次。然后在室温下每孔用200 μ l的2%牛血清白蛋白(BSA)(Sigma)的PBST将板封闭一小时,同时轻轻摇动。然后,去除2%BSA的PBST,并向孔中加入稀释至3.3 μ g/ml的50 μ l杂交瘤上清液。将板在室温下孵育10分钟,同时轻轻摇动。然后,每孔加入100 μ l的50nM寡聚VISTA的100 μ l PBS缓冲液。VISTA寡聚化是通过Klickmer形成进行的。简言之,将5nM Klickmer(Immudex)与200nM hVISTA-Fc-Avi-生物素的PBS孵育,并孵育1小时。将板在室温下孵育1小时,同时轻轻摇动。此后,每孔用300 μ l PBST洗涤板三次,然后向每孔中加入100 μ l的抗生物素蛋白-HRP(1:1000)(Jackson ImmunoResearch),并在室温下孵育板30分钟,同时轻轻摇动。此后,每孔用300 μ l PBST洗涤板三次。然后,向每个孔中加入100 μ l TMB基底(Fisher Scientific,34029)。用每孔50 μ l的1M HCl(VWR)终止反应。使用分光光度计(Molecular Devices)在450nm的吸光度下读取板。LRIG1-VISTA相互作用的阻断百分比计算为无抗体样品的每个实验样品中获得的信号减去背景信号的分数的(fraction)。

[0340] 鉴定了在1.1 μ g/ml的浓度下具有阻断LRIG1与VISTA结合的能力的几种hLRIG1结合抗体,如图1所示,它们包括802.3H4.2G3,其99%抑制LRIG1-VISTA结合。同样,鉴定了具有90%-99%抑制LRIG1-VISTA结合的能力的单克隆抗体802.4H12.2D2、802.4H12.2C3、802.2F4.2C7、802.1H3.2A4、802.4B6.2E11和802.4H12.2A9。此外,鉴定了具有80%-90%抑制LRIG1-VISTA结合的能力的单克隆抗体,鉴定了802.3D4.2D4、802.4C12.3C5、802.2F11.2B6、802.2B7.2D9和802.2B7.2F9,其中IMT300也以这个范围阻断LRIG1-VISTA相互作用。此外,鉴定了具有50-80%抑制LRIG1-VISTA结合的能力的单克隆抗体:802.5G6.2B11、802.3D5.2G4、802.4B6.2F6、802.5G6.2B8、802.3E6.2F9、802.3H4.2D11、802.3E6.2H9、802.4H6.2D11和802.3B10.2C10。最后,鉴定了具有20%或更小抑制LRIG1-VISTA结合的能力的单克隆抗体,其包括802.3G8.2F7和802.2F4.2A3。

[0341] 实施例2.具有和不具有VISTA-LRIG1阻断活性的LRIG1靶向抗体与LRIG1的不同表位结合

[0342] 为了鉴定具有和不具有VISTA-LRIG1阻断活性的LRIG1抗体结合的表位,构建了代表LRIG1各部分的20个氨基酸肽的库,并通过ELISA评估了结合LRIG1抗体的能力。向96孔ELISA板(Thermo Fisher,44-2404-21)的孔中加入至少2 μ g/ml hLRIG1肽的50 μ l PBS或0.1 μ g/ml全长人LRIG1蛋白(R&D系统公司)的100 μ l PBS。在将板在4 $^{\circ}$ C孵育过夜后,用每孔

300 μ l PBST洗涤板三次。然后在室温下用每孔200 μ l的2%BSA的PBST将板封闭一小时,同时轻轻摇动。之后,取出2%BSA的PBST,并向孔中加入100 μ l的0.1 μ g/ml抗体的2%BSA的PBST。将板在室温下孵育1小时,同时轻轻摇动,然后用每孔300 μ l PBST洗涤3次。其后,向孔中加入100 μ l的抗小鼠IgG-HRP (1:4000) (Jackson ImmunoResearch公司)或抗大鼠IgG HRP (1:4000) (Jackson ImmunoResearch公司)。将板在室温下孵育30分钟,同时轻轻摇动,然后用每孔300 μ l PBST洗涤3次。然后向每个孔中加入100 μ l的TMB基底 (Fisher Scientific, 34029)。每孔用50 μ l的1M HCl (VWR) 终止反应。使用板读取器 (Molecular Devices) 在450nm吸光度下读取板,并且大于0.250D的信号被视为肽结合的证据。

[0343] 在多个位置观察到LRIG1结合抗体与肽阵列的结合,其中大部分结合在肽65-71中观察到(见图2和图4)。许多具有最强LRIG1-VISTA阻断活性的抗体未能显著结合任何肽,后者的观察结果表明这些抗体可能结合非线性表位。观察到抗体802.2H4.2G3结合肽52(对应于LRIG1 545-654),该抗体在0.37 μ g/ml时99.8%阻断LRIG1-VISTA结合。因此,与这个肽序列的结合可以用于鉴定具有破坏LRIG1和VISTA相互作用能力的抗体。具有与C-末端肽70和/或71结合的稍弱但仍强的LRIG1-VISTA阻断活性的抗体(802.4H12.2A9、802.3D4.2D4、802.2B7.2F9和IMT300),其指示与肽70和71结合的抗体,有助于预测单克隆抗体破坏LRIG1-VISTA相互作用的能力。此外,观察到更适度(modest)至差的阻断LRIG1-VISTA结合能力的抗体结合65、66、67、68和/或69、(802.5G6.2B11、802.3D5.2G4、802.5G6.2B8、802.3E6.2F9、802.3H4.2D11、802.3E6.2H9、802.4H6.2D11、802.3E6.2H9、802.4H6.2D11、802.3G8.2A3和802.4H6.2G12),这可能表明这个区域与LRIG1的对LRIG1-VISTA结合是重要的区域相邻,并表明这些肽用于鉴定在阻断LRIG1和VISTA组装方面活性有所降低的抗体。最后,观察到具有差的LRIG1-VISTA阻断活性的抗体802.3G8.2F7与N-末端肽6结合。总之,这些数据支持LRIG1的C-末端肽(尤其是肽70和71)前瞻性鉴定具有阻断LRIG1-VISTA结合能力的抗体的能力。

[0344] 实施例3.具有阻断活性的LRIG1-VISTA抗体竞争与LRIG1的结合

[0345] 为了确定具有LRIG1-VISTA阻断活性的LRIG1结合抗体是否与LRIG1分子的不同或重叠区域结合,进行了抗体结合binning测定,以评估抗体同时结合LRIG1的能力。将胺反应性探针加载到Gator生物传感器(Probe Life, Palo Alto, CA)上,在dH₂O中平衡60秒,浸入100 μ l EDC0.2M/NHS 0.05M活化缓冲液中30秒,然后浸入20 μ g/ μ l人LRIG1-His的10mM NaOAc缓冲液(pH 5)的溶液中,直至结合饱和,并在pH 8.5的1M乙醇胺中猝灭300秒。LRIG1-His加载后,将顶端(tip)浸入20 μ g/mL饱和抗体中,然后依次浸入5 μ g/mL竞争抗体中。

[0346] 如图3所示,在竞争研究中,hLRIG1-His顶端与任何单个抗体的饱和阻止了与同一抗体的结合。不同抗体对之间的竞争揭示了几种不与任何其他抗体竞争结合的抗体IMT300、802.3E6.2F9、802.2F4.2A3、802.2B7.2D9、802.1H3.2A4、802.3H4.2G3、802.4H12.2D2和802.486.2F8,其分别包括bin1、2、3、4、5、6、7和11。重要的是,具有最强阻断LRIG1-VISTA组装能力的抗体802.3H4.2G3定义了bin6,而第二强阻断抗体802.4H12.2D2定义了bin7。因此,bin6和bin7均可以用于鉴定具有阻断LRIG1和VISTA结合能力的其他抗体。在确实表现出竞争结合特征的抗体中,802.3D4.2D4、802.4H12.2A9、802.5G6.2B8和802.2B7.2F9相互竞争结合LRIG1,定义了bin8。这些抗体中的每一者还与肽70和肽71结合,表明包括这些序列的共有氨基酸序列对于这个bin的定义是必需的。此外,这些抗体均表现

出中等程度的阻断LRIG1和VISTA组装的能力,表明用bin8中的抗体,抗体与LRIG1的竞争结合将有助于鉴定具有中等程度阻断LRIG1和VISTA结合能力的抗体。同样,抗体802.5G6.2B11和802.3G8.2A3表现出相互竞争结合LRIG1,定义为bin9。这些抗体结合肽69,表明包括这个序列的氨基酸序列对于这个bin的定义是必需的。此外,这些抗体均表现出中等程度的阻断LRIG1和VISTA组装的能力,表明用bin9中的抗体,抗体与LRIG1的竞争结合将有助于鉴定具有中等程度阻断LRIG1和VISTA结合能力的抗体。此外,抗体802.4B6.2E11和802.4C12.3C5表现出相互竞争结合LRIG1,定义为bin10。这些抗体均未显著结合任何LRIG1肽,表明这个bin的结合表位是非线性的。bin 10中的抗体表现出中等程度的阻断LRIG1和VISTA组装的能力,表明用bin 10中的抗体,抗体与LRIG1的竞争结合将有助于鉴定具有中等程度阻断LRIG1和VISTA结合的能力的抗体。最后,一些抗体未能以这种形式与LRIG1结合,表明这种形式的特殊性不利于抗体结合,这些抗体包括802.2F4.2C7、802.2F11.2B6、802.4H6.2G12和802.3G8.2F7。

[0347] 实施例4.LRIG1表达测定

[0348] 流式细胞术用于检测人外周血单核细胞(PBMC)上的LRIG1表达。将人PBMC接种在涂有hCD3和hCD28(Biolegend)的板上5天以进行激活。用200 μ g/ml hIgG在冰上将激活或新鲜的PBMC阻断10分钟,然后与绵羊抗hLRIG1多克隆抗体(R&D Systems)或同种型对照抗体在冰上孵育20分钟,然后与抗绵羊IgG APC抗体(JacksonImmuno Research)在冰上孵育20分钟。洗涤后,使用MACSquant分析仪10(Miltenyi Biosci)分析染色的细胞。

[0349] 实施例5.LRIG1功能-混合淋巴细胞反应(MLR)

[0350] 将来自一个供体的人M2巨噬细胞与来自另一个供体的人CD4⁺T细胞混合,并用10 μ g/ml对照IgG、hPD1阻断抗体EH12(BD bioscience)、hLRIG1 mAb IMT300(mab4)或hPD1与LRIG1抗体的组合治疗8天。使用eBioscience的ELISA试剂盒检测分泌型IFN γ 。

[0351] 实施例6.VISTA-LRIG1结合表面的鉴定

[0352] 为了鉴定介导LRIG1与VISTA之间相互作用的残基,使用了交联质谱方法。将5 μ l纯化的3.2 μ M LRIG1和5 μ l纯化的0.6 μ M VISTA混合并提供以使用K200 MALDI MS分析试剂盒(CovalX)进行交联。将9 μ l的混合物与1 μ l的K200稳定剂试剂(2mg/ml)混合,并在室温下孵育。孵育时间(180分钟)过后,如对照实验一样,制备样品用于MALDI分析。结晶后立即通过高质量MALDI分析对样品进行分析。分析时采用了以下参数:质谱仪:线性正模式,离子源1:20kV,离子源2:17kV,透镜:12kV,脉冲离子提取:400ns HM4,增益电压:3.14kV,加速电压:20kV。鉴定出交联的LRIG1-VISTA产品,其中MH⁺=207.154kDa。用胰蛋白酶、糜蛋白酶、ASPN-N、弹性蛋白酶或嗜热菌蛋白酶消化样品,并测定了具有LRIG1和VISTA氨基酸序列的交联的肽。

[0353] 如图5A-5C所示,发现LRIG1氨基酸245-260附近的残基与VISTA氨基酸68-92附近的残基交联。这些氨基酸位于每个分子的暴露区域,表明这些区域参与LRIG1和VISTA的蛋白-蛋白相互作用。值得注意的是,由MALDI-MS确定的氨基酸246-260处的LRIG1结合界面不同于由LRIG1-VISTA阻断抗体802.1H3.2A4、802.2B7.2D9、802.2B7.2F9、802.2F11.2B6、802.2F4.2A3、802.2F4.2C7、802.3B10.2C10、802.3D4.2D4、802.3D5.2G4、802.3E6.2F9、802.3E6.2H9、802.3G8.2A3、802.3G8.2F7、802.3H4.2D11、802.3H4.2G3、802.4B6.2E11、802.4B6.2F6、802.4C12.3C5、802.4H12.2A9、802.4H12.2D2、802.4H6.2D11、802.4H6.2F8、

802.4H6.2G12、802.5G6.2B11和802.5G6.2B8结合的表位。这些抗体的结合可能会引起构象转变,从而导致结构重排,从而影响结合。由LRIG1氨基酸245-260介导的独特结合界面的鉴定表明,结合除了肽52定义的区域抗体也可破坏LRIG1和VISTA的相互作用。

[0354] 实施例7.LRIG1-VISTA阻断降低了人源化小鼠肿瘤模型中的肿瘤生长

[0355] 为了评估LRIG1-VISTA阻断在癌症环境中的效用,采用植入人免疫系统并带有人SCLC肿瘤的小鼠。所有动物研究均按照美国农业部的动物福利法(9CFR第1、2和3部分)(如适用)进行,并由IACUC批准的动物协议涵盖。简而言之,NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Sug} Tg(SV40/HTLV-IL3,CSF2)10-7Jic/JicTac小鼠,也称为NOG-EXL小鼠(Taconic公司),被植入人CD34+造血干细胞,并用装配有26G 7/8(0.5mm X 22mm)针头的冷冻1ml Luer-lok注射器将与100μl总体积的等体积Cultrex ECM(Trevigen)混合的50,000人小细胞肺癌(SCLC)患者来源的异种移植(PDX)模型LU5173肿瘤细胞皮下注射到后肋。每周监测动物的明显肿瘤或者外观或行为的任何变化,每天监测显示任何发病或死亡迹象的小鼠。使用以下公式计算肿瘤体积:(最长直径*最短直径²)/2。当平均肿瘤体积达到60-100mm³时,将12只小鼠随机分配到各自的治疗组,治疗组接受以下中任一项:A)HuIgG 4对照抗体,BIW x 3周,10mg/kg;b)抗PD1 OPDIVO抗体,BIW x 3周,10mg/kg或;c)抗LRIG1抗体BIW x 3周,10mg/kg。

[0356] 虽然本文已经示出并描述了本发明的优选实施方式,但是对于本领域技术人员来说,显然这样的实施方案仅仅是作为示例提供的。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员现在可以想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实践本发明时可以采用本文描述的本发明实施方式的各种可选方案。旨在所附权利要求书限定本发明的范围,并由此涵盖这些权利要求书范围内的方法和结构及其等同物。

序列表

<110> 真和制药有限公司
<120> 抗体以及阻断VISTA及其结合配偶体的相互作用
<130> IMMUT.014W0
<150> US 62/893,482
<151> 2019-08-29
<160> 254
<170> PatentIn 版本3.5
<210> 1
<211> 4812
<212> DNA
<213> 智人
<220>
<221> 起始密码子
<222> (15) .. (17)
<220>
<221> 终止密码子
<222> (3294) .. (3296)
<400> 1

```
gcgctccaga caagatggcg cggccggtcc ggggagggt cggggccccg cgccgctcgc 60
cttgccttct ccttctctgg ctgcttttgc ttcggctgga gccggtgacc gccgcggccg 120
gccccgsgggc gccctgcgcg gccgcctgca cttgcgctgg ggactcgtg gactgcggtg 180
ggcgcgsggtt ggctgcgtt cccggggacc tgccctcctg gacgcggagc ctaaacctga 240
gttacaacaa actctctgag attgaccctg ctggttttga ggacttgccg aacctacagg 300
aagtgtacct caataataat gagttgacag cggtaccatc cctgggctgct gcttcatcac 360
atgtcgtctc tctctttctg cagcacaaca agattcgcag cgtggagggg agccagctga 420
aggcctacct ttccttagaa gtgtagatc tgagttttaa caacatcacg gaagtgcgga 480
acacctgctt tccacacgga ccgcctataa aggagctcaa cctggcaggc aatcggattg 540
gcaccctgga gttgggagca tttgatggtc tgtcacggtc gctgctaact cttgcctga 600
gcaaaaacag gatcaccag cttctgtaa gagattcaa gctaccagg ctgacacaac 660
tggacctcaa tcggaacagg attcggctga tagagggcct caccttccag gggctcaaca 720
gcttggaggt gctgaagctt cagcgaaaca acatcagcaa actgacagat ggggccttct 780
ggggactgtc caagatgcat gtgctgcacc tggagtaca cagcctggta gaagtgaaca 840
gcggtcgtct ctacggctc acggcctgc atcagctcca cctcagcaac aattccatcg 900
ctcgcattca ccgaagggc tggagcttct gccagaagct gcatgagttg gtctgtctct 960
tcaacaacct gacacggctg gacgaggaga gcctggccga gctgagcagc ctgagtgtcc 1020
tgcgtctcag ccacaattcc atcagccaca ttgcggaggg tgccctcaag ggactcagga 1080
gcctgcgagt cttggatctg gaccataacg agatttcggg cacaatagag gacacgagcg 1140
```

gcgcccttctc agggctcgac agcctcagca agctgactct gtttgaaac aagatcaagt 1200
ctgtggctaa gagagcattc tcggggctgg aaggcctgga gcacctgaac cttggaggga 1260
atgcgatcag atctgtccag tttgatgcct ttgtgaagat gaagaatctt aaagagctcc 1320
atatcagcag cgacagcttc ctgtgtgact gccagctgaa gtggctgccc ccgtggctaa 1380
ttggcaggat gctgcaggcc tttgtgacag ccacctgtgc ccaccagaa tcaactgaagg 1440
gtcagagcat tttctctgtg ccaccagaga gtttcgtgtg cgatgacttc ctgaagccac 1500
agatcatcac ccagccagaa accaccatgg ctatgggtgg caaggacatc cggtttacat 1560
gctcagcagc cagcagcagc agctcccca tgaccttgc ctggaagaaa gacaatgaag 1620
tcctgaccaa tgcagacatg gagaactttg tccacgtcca cgcgaggac ggggaagtga 1680
tggagtacac caccatcctg cacctccgtc aggtcacttt cgggcacgag ggccgctacc 1740
aatgtgtcat caccaaccac tttggctcca cctattcaca taaggccagg ctcaccgtga 1800
atgtgttgc atcattcacc aaaacgccc acgacataac catccggacc accaccatgg 1860
cccgcctcga atgtgttgc acaggtcacc caaacctca gattgcctgg cagaaggatg 1920
gaggcacgga tttccccgt gcccgtgagc gacgatgca tgtcatgccg gatgacgacg 1980
tgtttttcat cactgatgtg aaaatagatg acgcagggtt ttacagctgt actgctcaga 2040
actcagccgg ttctatttca gctaatgcca ccctgactgt cctagagacc ccatccttgg 2100
tggccccctt ggaagaccgt gtggtatctg tgggagaaac agtggccctc caatgcaaag 2160
ccacggggaa ccctccgcc cgcatcacct gttcaaggg ggaccgccc ctgagcctca 2220
ctgagcggca ccacttgacc cctgacaacc agctcctggt gttcagaac gtggtggcag 2280
aggatgcggg ccgatatacc tgtgagatgt ccaacacct gggcacggag cgagctcaca 2340
gccagctgag cgtcctgccc gcagcaggct gcaggaagga tgggaccacg gtaggcatct 2400
tcaccattgc tgtcgtgagc agcatcgtcc tgacgtcact ggtctgggtg tgcacatct 2460
accagaccag gaagaagagt gaagagtaca gtgtcacaa cacagatgaa accgtcgtgc 2520
caccagatgt tccaagctac ctctcttctc aggggacct ttctgaccga caagaaaccg 2580
tggtcaggac cgagggtggc cctcaggcca atgggacat tgagagcaat ggtgtgtgtc 2640
caagagatgc aagccacttt ccagagccc aactcacag cgttgctgc aggagccaa 2700
agctctgtgc tgggtctgcg taccacaaag agccgtggaa agcgatggag aaagctgaag 2760
ggacacctgg gccacataag atggaacacg gtggccgggt cgtatgcagt gactgcaaca 2820
ccgaagtgga ctgttactcc aggggacaag cttccacc ccagcctgtg tccagagaca 2880
gcgcacagcc aagtgcgcca aatggcccgg agccgggtgg gactgaccaa gagcattctc 2940
cacatcacca gtgcagcagg actgccgtg ggtcctgccc cgagtgcaa ggtcgtctct 3000
accccagtaa ccacgataga atgctgacgg ctgtgaagaa aaagccaatg gcattctctag 3060
atgggaaagg ggattcttcc tggactttag caaggttgta tcaccggac tccacagagc 3120
tacagcctgc atcttcatta acttcaggca gtccagagcg cgcggaagcc cagtacttgc 3180
ttgtttccaa tgccacctc cccaaagcat gtgacgccag tcccagtc acgccactga 3240
caggacagct ccccgggaaa cagagggtgc cactgctgtt ggcacaaaa agctaggttt 3300
tgtctacctc agttcttgtc ataccaatct ctacgggaaa gagagtagg agaggctgcg 3360
aggaagcttg ggttcaagcg tcaactatct gtacatagtt gtaactcca tgtggagtat 3420
cagtcgctca caggacttgg atctgaagca cagtaaaccg aagaggggat ttgtgtacaa 3480

aaggcaaaaa aagtatttga tatcattgta cataagagtt ttcagagatt tcatatatat 3540
cttttacaga ggctatttta atcttttagtg catgggtaac agaaaaaat tatacaattt 3600
tgacaatatt atttttcgtg tcaggttgct gtttaatttt ggagggggtg gggaaatagt 3660
tctggtgccct taacgcatgg ctggaattta tagaggctac aaccacattt gttcacagga 3720
gtttttgggtg cggggtggga aggatggaag gccttggtt tatattgcac ttcatagacc 3780
cctaggctgc tgtgCGgtgg gactccacat gcgCCggaag gagcttcagg tgagcactgc 3840
tcatgtgtgg atgcccctgc aacaggcttc cctgtctgta gagccagggg tgcaagtgc 3900
atccacactt gcagtgaatg gcttttctt ttaggtttta gtctgtctg tctgtaaggc 3960
gtagaatctg tccgtctgta aggcgtagaa tgagggttgt taatccatca caagcaaaag 4020
gtcagaacag ttaaactg ctttctec tectcttatt ttatgataaa agcaaatgtg 4080
gccttctcag tatcattcga ttgctatttg agactttta attaaggtaa aggctgctgg 4140
tgttgggtacc tgtggatttt tctatactga tgttttctgt ttgccaatat aatgagtatt 4200
acattggcct tgggggacag aaaggaggaa gttctgact ttcagggcta cttattttct 4260
actaaggacc cagagcaggc ctgtccatgc cattcctcg cacagatgaa actgagctgg 4320
gactggaaag gacagccctt gacctgggtt ctgggtataa tttgcacttt tgagactggt 4380
agctaaccat cttatgagt ccaatgtgtc atttagtaaa acttaaataag aaacaaggtc 4440
cttcaaatgt tcctttggcc aaaagctgaa gggagttact gagaaaatag ttaacaatta 4500
ctgtcagggtg tcatcactgt tcaaaaggta agcacattta gaattttgtt cttgacagtt 4560
aactgactaa tcttacttcc acaaaatatg tgaatttct gcttctgaga ggcaatgtga 4620
aagagggagt attactttta tgtacaaagt tatttattta tagaaatttt ggtacagtgt 4680
acattgaaaa ccatgtaaaa tattgaagt tctaacaat ggcattgaag tgtctttaat 4740
aaaggttcat ttataaatgt caaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa 4800
aaaaaaaaaa aa 4812

<210> 2

<211> 1093

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

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

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

Ala Phe Ser Gly Leu Glu Gly Leu Glu His Leu Asn Leu Gly Gly Asn
 405 410 415
 Ala Ile Arg Ser Val Gln Phe Asp Ala Phe Val Lys Met Lys Asn Leu
 420 425 430
 Lys Glu Leu His Ile Ser Ser Asp Ser Phe Leu Cys Asp Cys Gln Leu
 435 440 445
 Lys Trp Leu Pro Pro Trp Leu Ile Gly Arg Met Leu Gln Ala Phe Val
 450 455 460
 Thr Ala Thr Cys Ala His Pro Glu Ser Leu Lys Gly Gln Ser Ile Phe
 465 470 475 480
 Ser Val Pro Pro Glu Ser Phe Val Cys Asp Asp Phe Leu Lys Pro Gln
 485 490 495
 Ile Ile Thr Gln Pro Glu Thr Thr Met Ala Met Val Gly Lys Asp Ile
 500 505 510
 Arg Phe Thr Cys Ser Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Pro Met Thr Phe
 515 520 525
 Ala Trp Lys Lys Asp Asn Glu Val Leu Thr Asn Ala Asp Met Glu Asn
 530 535 540
 Phe Val His Val His Ala Gln Asp Gly Glu Val Met Glu Tyr Thr Thr
 545 550 555 560
 Ile Leu His Leu Arg Gln Val Thr Phe Gly His Glu Gly Arg Tyr Gln
 565 570 575
 Cys Val Ile Thr Asn His Phe Gly Ser Thr Tyr Ser His Lys Ala Arg
 580 585 590
 Leu Thr Val Asn Val Leu Pro Ser Phe Thr Lys Thr Pro His Asp Ile
 595 600 605
 Thr Ile Arg Thr Thr Thr Met Ala Arg Leu Glu Cys Ala Ala Thr Gly
 610 615 620
 His Pro Asn Pro Gln Ile Ala Trp Gln Lys Asp Gly Gly Thr Asp Phe
 625 630 635 640
 Pro Ala Ala Arg Glu Arg Arg Met His Val Met Pro Asp Asp Asp Val
 645 650 655
 Phe Phe Ile Thr Asp Val Lys Ile Asp Asp Ala Gly Val Tyr Ser Cys
 660 665 670
 Thr Ala Gln Asn Ser Ala Gly Ser Ile Ser Ala Asn Ala Thr Leu Thr
 675 680 685
 Val Leu Glu Thr Pro Ser Leu Val Val Pro Leu Glu Asp Arg Val Val
 690 695 700
 Ser Val Gly Glu Thr Val Ala Leu Gln Cys Lys Ala Thr Gly Asn Pro

705					710					715					720
Pro	Pro	Arg	Ile	Thr	Trp	Phe	Lys	Gly	Asp	Arg	Pro	Leu	Ser	Leu	Thr
					725					730					735
Glu	Arg	His	His	Leu	Thr	Pro	Asp	Asn	Gln	Leu	Leu	Val	Val	Gln	Asn
					740					745					750
Val	Val	Ala	Glu	Asp	Ala	Gly	Arg	Tyr	Thr	Cys	Glu	Met	Ser	Asn	Thr
					755					760					765
Leu	Gly	Thr	Glu	Arg	Ala	His	Ser	Gln	Leu	Ser	Val	Leu	Pro	Ala	Ala
					770					775					780
Gly	Cys	Arg	Lys	Asp	Gly	Thr	Thr	Val	Gly	Ile	Phe	Thr	Ile	Ala	Val
785					790					795					800
Val	Ser	Ser	Ile	Val	Leu	Thr	Ser	Leu	Val	Trp	Val	Cys	Ile	Ile	Tyr
					805					810					815
Gln	Thr	Arg	Lys	Lys	Ser	Glu	Glu	Tyr	Ser	Val	Thr	Asn	Thr	Asp	Glu
					820					825					830
Thr	Val	Val	Pro	Pro	Asp	Val	Pro	Ser	Tyr	Leu	Ser	Ser	Gln	Gly	Thr
					835					840					845
Leu	Ser	Asp	Arg	Gln	Glu	Thr	Val	Val	Arg	Thr	Glu	Gly	Gly	Pro	Gln
					850					855					860
Ala	Asn	Gly	His	Ile	Glu	Ser	Asn	Gly	Val	Cys	Pro	Arg	Asp	Ala	Ser
865					870					875					880
His	Phe	Pro	Glu	Pro	Asp	Thr	His	Ser	Val	Ala	Cys	Arg	Gln	Pro	Lys
					885					890					895
Leu	Cys	Ala	Gly	Ser	Ala	Tyr	His	Lys	Glu	Pro	Trp	Lys	Ala	Met	Glu
					900					905					910
Lys	Ala	Glu	Gly	Thr	Pro	Gly	Pro	His	Lys	Met	Glu	His	Gly	Gly	Arg
					915					920					925
Val	Val	Cys	Ser	Asp	Cys	Asn	Thr	Glu	Val	Asp	Cys	Tyr	Ser	Arg	Gly
					930					935					940
Gln	Ala	Phe	His	Pro	Gln	Pro	Val	Ser	Arg	Asp	Ser	Ala	Gln	Pro	Ser
945					950					955					960
Ala	Pro	Asn	Gly	Pro	Glu	Pro	Gly	Gly	Ser	Asp	Gln	Glu	His	Ser	Pro
					965					970					975
His	His	Gln	Cys	Ser	Arg	Thr	Ala	Ala	Gly	Ser	Cys	Pro	Glu	Cys	Gln
					980					985					990
Gly	Ser	Leu	Tyr	Pro	Ser	Asn	His	Asp	Arg	Met	Leu	Thr	Ala	Val	Lys
					995					1000					1005
Lys	Lys	Pro	Met	Ala	Ser	Leu	Asp	Gly	Lys	Gly	Asp	Ser	Ser	Trp	
					1010					1015					1020

Thr Leu Ala Arg Leu Tyr His Pro Asp Ser Thr Glu Leu Gln Pro
 1025 1030 1035
 Ala Ser Ser Leu Thr Ser Gly Ser Pro Glu Arg Ala Glu Ala Gln
 1040 1045 1050
 Tyr Leu Leu Val Ser Asn Gly His Leu Pro Lys Ala Cys Asp Ala
 1055 1060 1065
 Ser Pro Glu Ser Thr Pro Leu Thr Gly Gln Leu Pro Gly Lys Gln
 1070 1075 1080
 Arg Val Pro Leu Leu Leu Ala Pro Lys Ser
 1085 1090

<210> 3

<211> 4774

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> 起始密码子

<222> (142) .. (144)

<220>

<221> 终止密码子

<222> (1075) .. (1077)

<400> 3

```

gggggcgggt gcctggagca cggcgctggg gccgcccga gcgctcactc gctcgcactc 60
agtcgcggga ggcttccccg cgccggccgc gtcccgccg ctccccggca ccagaagtcc 120
ctctgcgcgt ccgacggcga catgggcgtc cccacggccc tggaggccgg cagctggcgc 180
tgggatccc tgctcttcgc tctcttctg gctgcgtccc taggtccggt ggcagccttc 240
aaggtcgcca cgccgtattc cctgtatgtc tgtcccagg ggacagaact caccctcacc 300
tgcaggctct tgggccctgt ggacaaagg cacgatgtga cttctacaa gacgtgttac 360
cgcagctcga gggcgagggt gcagacctgc tcagagcgc ggccatccg caacctcacg 420
ttccaggacc ttacctgca ccatggaggc caccaggctg ccaacaccag ccacgacctg 480
gctcagcgc acgggctgga gtcggctec gaccaccatg gcaacttctc catcaccatg 540
cgcaacctga ccctgctgga tagcggctc tactgctgcc tgggtggtgga gatcaggcac 600
caccactcgg agcacagggt ccatggtgcc atggagctgc aggtgcagac aggcaaagat 660
gcaccatcca actgtgtggt gtaccatec tectcccagg atagtgaaa catcacggct 720
gcagccctgg ctacgggtgc ctgcatcgta ggaatctct gctccccct catcctgctc 780
ctggtctaca agcaaaggca ggcagcctc aaccgccgtg cccaggagct ggtgcggatg 840
gacagcaaca ttcaaggat tgaaaacccc ggctttgaag cctcaccacc tgcccagggg 900
atacccagg ccaaagtcag gcacccctg tctatgtgg cccagcggca gccttctgag 960
tctgggcggc atctgcttc ggagcccag accccctgt ctctccagg ccccgagac 1020
gtcttcttc catccctgga ccctgtccct gactetcaa actttgaggt catctagccc 1080
  
```

agctggggga cagtgggctg ttgtggctgg gtctggggca ggtgcatttg agccagggct 1140
 ggctctgtga gtggcctcct tggcctcggc cctggttccc tccctcctgc tctgggctca 1200
 gatactgtga catcccagaa gcccagcccc tcaaccctc tggatgctac atggggatgc 1260
 tggacggctc agccccgtt ccaaggattt tggggtgctg agatttctcc ctagagacct 1320
 gaaattcacc agctacagat gccaaatgac ttacatctta agaagtctca gaacgtccag 1380
 cccttcagca gctctcgttc tgagacatga gccttgggat gtggcagcat cagtgggaca 1440
 agatggacac tgggccaccc tcccaggcac cagacacagg gcacggtgga gagacttctc 1500
 ccccgtagcc gccttggctc ccccgttttg cccgaggctg ctcttctgtc agacttctc 1560
 tttgtaccac agtggctctg gggccaggcc tgctgccc ctggccatcg ccaccttccc 1620
 cagctgcctc ctaccagcag tttctctgaa gatctgtcaa caggttaagt caatctgggg 1680
 cttccactgc ctgcattcca gtccccagag cttggtggtc ccgaaacggg aagtacatat 1740
 tggggcatgg tggcctccgt gagcaaatgg tgtcttgggc aatctgaggc caggacagat 1800
 gttgccccac cacttgaga tggtgctgag ggaggtgggt ggggccttct gggaaggtga 1860
 gtggagaggg gcacctgcc cccgccctcc ccatecccta ctccactgc tcagcgcggg 1920
 ccattgcaag ggtgccacac aatgtcttgt ccacctggg aacttctga gtatgaagcg 1980
 ggatgctatt aaaaactaca tggggaaaca ggtgcaaacc ctggagatgg attgtaagag 2040
 ccagtttaaa tctgactct gctgctctc cccaccccc accttccact ccatacaatc 2100
 tgggcctggg ggagtcttcg cttcagagcc attcgccag gtgcgggtga tgttccatc 2160
 tctgcttgt gggcatgcc tggtttgtt ttatacaca taggcaaggt gagtctctg 2220
 tggaattgtg attgaaggat tttaaagcag gggaggagag taggggcat ctctgtacac 2280
 tctgggggta aaacagggaa ggcatgcct gagcatgggg acaggtgagg tggggctggg 2340
 cagaccccc ctgacgttta gcaggatggg ggccccaggt actgtggaga gcatagtcca 2400
 gcctgggcat ttgtctccta gcagcctaca ctggctctgc tgagctgggc ctgggtgctg 2460
 aaagccagga tttggggcta ggcgggaaga tgctgccc attgcttggg gggttggggg 2520
 gatggaaaag gggagcacct ctaggctgcc tggcagcagt gagccctggg cctgtggcta 2580
 cagccaggga accccacctg gacacatggc cctgcttcta agccccag ttaggcccac 2640
 aggaatggtc cactgagggc ctctgctct gcctgggctg ggccagggc tttgaggaga 2700
 gggtaaacat aggcccgag atggggctga cacctcagat ggccagaata tgccaaacc 2760
 ccggcttctc ccttgtccct aggcagaggg ggtcccttc tttgttccc tctggtcacc 2820
 acaatgcttg atgccagctg ccataggaag aggggtctgg ctggccatgg tggcacacac 2880
 ctgtcctccc agcacttgc agggctgagg tggaaggacc gcttaagccc aggtgttcaa 2940
 ggctgctgtg agctgtgttc gagccactac actccagct ggggacggag caaaactttg 3000
 cctcaaaaaca aattttaaaa agaaagaaag aaggaaagag ggtatgtttt tcacaattca 3060
 tggggcctg catggcagga gtggggacag gacacctgt gttcttgag tcgaaggaca 3120
 agcccacagc ccagattccg gttctccca ctcaggaaga gcatgcctg ccctctgggg 3180
 aggctggcct ggccccagcc ctcagetgt gacctgagg cagagacaac ttctaagaat 3240
 ttggctgcca gaccccagge ctggctgctg ctgtgtggag agggaggcg cccgcagcag 3300
 aacagccacc gcacttctc ctcagettcc tctggtgcgg ccctgcctc tcttctctgg 3360
 acccttttac aactgaacgc atctgggctt cgtggtttcc tgttttcagc gaaatttact 3420

ctgagctccc agttccatct tcattccatgg ccacaggccc tgcctacaac gactagggga 3480
 cgccccctccc tgctgtctgct ggggaggggc aggctgtctgg agccgccctc tgagttgccc 3540
 gggatggtag tgcctctgat gccagccctg gtggctgtgg gctgggggtgc atgggagagc 3600
 tgggtgcbgag aacatggcgc ctccaggggg cgggaggagc actaggggct ggggcaggag 3660
 gctcctggag cgctggattc gtggcacagt ctgaggccct gagagggaaa tccatgcttt 3720
 taagaactaa ttcatgttta ggagatcaat caggaattag gggccatctt acctatctcc 3780
 tgacattcac agtttaatag agacttctg cttttattcc ctcccaggga gaggctgaag 3840
 gaatggaatt gaaagcacca tttggagggt tttgctgaca cagcggggac tgctcagcac 3900
 tccctaaaaa cacaccatgg aggccactgg tgaactgtgg tgggcaggct ggccctgcct 3960
 gggggagtcc gtggcgatgg gcgctgggggt ggaggtgcag gagccccagg acctgctttt 4020
 caaaagactt ctgcctgacc agagctcca ctacatgcag tggcccaggg cagaggggct 4080
 gatacatggc ctttttcagg ggggtgctct cgcgggggtg acttgggagt gtgcagtggg 4140
 acagggggct gcaggggtcc tgccaccacc gagcaccaac ttggcccctg gggctctgcc 4200
 tcatgaatga ggccttcccc agggctggcc tgactgtgct gggggctggg ttaacgtttt 4260
 ctcagggaac cacaatgcac gaaagaggaa ctggggttgc taaccaggat gctgggaaca 4320
 aaggcctctt gaagcccagc cacagcccag ctgagcatga ggcccagccc atagacggca 4380
 cagggcacct ggcccattcc ctgggcattc cctgctttgc attgctgctt ctcttcacc 4440
 catggaggct atgtcacct aactatcctg gaatgtgttg agaggattc tgaatgatca 4500
 atatagcttg gtgagacagt gccgagatag atagccatgt ctgccttggg cacgggagag 4560
 ggaagtggca gcatgcatgc tgtttcttgg cttttctgt tagaatactt ggtgctttcc 4620
 aacacacttt cacatgtgtt gtaactgtt tgatccacc cttccctga aaatcctggg 4680
 aggttttatt gctgccattt aacacagagg gcaatagagg ttctgaaagg tctgtgtctt 4740
 gtcaaaacaa gtaaacggtg gaactacgac taaa 4774

<210> 4

<211> 311

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

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

20

<210> 6

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽2

<400> 6

Cys Thr Cys Ala Gly Asp Ser Leu Asp Cys Gly Gly Arg Gly Leu Ala

1

5

10

15

Ala Leu Pro Gly

20

<210> 7

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽3

<400> 7

Gly Gly Arg Gly Leu Ala Ala Leu Pro Gly Asp Leu Pro Ser Trp Thr

1

5

10

15

Arg Ser Leu Asn

20

<210> 8

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽4

<400> 8

Asp Leu Pro Ser Trp Thr Arg Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Asn Lys Leu

1

5

10

15

Ser Glu Ile Asp

20

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽5

<400> 9

Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Ser Glu Ile Asp Pro Ala Gly Phe Glu Asp
1 5 10 15

Leu Pro Asn Leu
 20

<210> 10

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽6

<400> 10

Pro Ala Gly Phe Glu Asp Leu Pro Asn Leu Gln Glu Val Tyr Leu Asn
1 5 10 15

Asn Asn Glu Leu
 20

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽7

<400> 11

Gln Glu Val Tyr Leu Asn Asn Asn Glu Leu Thr Ala Val Pro Ser Leu
1 5 10 15

Gly Ala Ala Ser
 20

<210> 12

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽8

<400> 12

Thr Ala Val Pro Ser Leu Gly Ala Ala Ser Ser His Val Val Ser Leu
1 5 10 15

Phe Leu Gln His
 20

<210> 13

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽9

<400> 13

Ser His Val Val Ser Leu Phe Leu Gln His Asn Lys Ile Arg Ser Val

1 5 10 15

Glu Gly Ser Gln

20

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽10

<400> 14

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

1 5 10 15

Leu Glu Val Leu

20

<210> 15

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽11

<400> 15

Leu Lys Ala Tyr Leu Ser Leu Glu Val Leu Asp Leu Ser Leu Asn Asn

1 5 10 15

Ile Thr Glu Val

20

<210> 16

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽12

<400> 16

Asp Leu Ser Leu Asn Asn Ile Thr Glu Val Arg Asn Thr Cys Phe Pro

1 5 10 15

His Gly Pro Pro

20

<210> 17

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽13

<400> 17

Arg Asn Thr Cys Phe Pro His Gly Pro Pro Ile Lys Glu Leu Asn Leu

1 5 10 15

Ala Gly Asn Arg

20

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽14

<400> 18

Ile Lys Glu Leu Asn Leu Ala Gly Asn Arg Ile Gly Thr Leu Glu Leu

1 5 10 15

Gly Ala Phe Asp

20

<210> 19

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽15

<400> 19

Ile Gly Thr Leu Glu Leu Gly Ala Phe Asp Gly Leu Ser Arg Ser Leu

1 5 10 15

Leu Thr Leu Arg

20

<210> 20

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽16

<400> 20

Gly Leu Ser Arg Ser Leu Leu Thr Leu Arg Leu Ser Lys Asn Arg Ile

1 5 10 15

Thr Gln Leu Pro

20

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽17

<400> 21

Leu Ser Lys Asn Arg Ile Thr Gln Leu Pro Val Arg Ala Phe Lys Leu

1 5 10 15

Pro Arg Leu Thr

20

<210> 22

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽18

<400> 22

Val Arg Ala Phe Lys Leu Pro Arg Leu Thr Gln Leu Asp Leu Asn Arg

1 5 10 15

Asn Arg Ile Arg

20

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽19

<400> 23

Gln Leu Asp Leu Asn Arg Asn Arg Ile Arg Leu Ile Glu Gly Leu Thr
 1 5 10 15
 Phe Gln Gly Leu
 20
 <210> 24
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽20
 <400> 24
 Leu Ile Glu Gly Leu Thr Phe Gln Gly Leu Asn Ser Leu Glu Val Leu
 1 5 10 15
 Lys Leu Gln Arg
 20
 <210> 25
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽21
 <400> 25
 Asn Ser Leu Glu Val Leu Lys Leu Gln Arg Asn Asn Ile Ser Lys Leu
 1 5 10 15
 Thr Asp Gly Ala
 20
 <210> 26
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽22
 <400> 26
 Asn Asn Ile Ser Lys Leu Thr Asp Gly Ala Phe Trp Gly Leu Ser Lys
 1 5 10 15
 Met His Val Leu
 20
 <210> 27
 <211> 20

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽23
 <400> 27
 Phe Trp Gly Leu Ser Lys Met His Val Leu His Leu Glu Tyr Asn Ser
 1 5 10 15
 Leu Val Glu Val
 20
 <210> 28
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽24
 <400> 28
 His Leu Glu Tyr Asn Ser Leu Val Glu Val Asn Ser Gly Ser Leu Tyr
 1 5 10 15
 Gly Leu Thr Ala
 20
 <210> 29
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽25
 <400> 29
 Asn Ser Gly Ser Leu Tyr Gly Leu Thr Ala Leu His Gln Leu His Leu
 1 5 10 15
 Ser Asn Asn Ser
 20
 <210> 30
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽26
 <400> 30
 Leu His Gln Leu His Leu Ser Asn Asn Ser Ile Ala Arg Ile His Arg

1 5 10 15
 Lys Gly Trp Ser
 20
 <210> 31
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽27
 <400> 31
 Ile Ala Arg Ile His Arg Lys Gly Trp Ser Phe Cys Gln Lys Leu His
 1 5 10 15
 Glu Leu Val Leu
 20
 <210> 32
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽28
 <400> 32
 Phe Cys Gln Lys Leu His Glu Leu Val Leu Ser Phe Asn Asn Leu Thr
 1 5 10 15
 Arg Leu Asp Glu
 20
 <210> 33
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽29
 <400> 33
 Ser Phe Asn Asn Leu Thr Arg Leu Asp Glu Glu Ser Leu Ala Glu Leu
 1 5 10 15
 Ser Ser Leu Ser
 20
 <210> 34
 <211> 20
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽30

<400> 34

Glu Ser Leu Ala Glu Leu Ser Ser Leu Ser Val Leu Arg Leu Ser His

1 5 10 15

Asn Ser Ile Ser

20

<210> 35

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽31

<400> 35

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

1 5 10 15

Phe Lys Gly Leu

20

<210> 36

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽32

<400> 36

His Ile Ala Glu Gly Ala Phe Lys Gly Leu Arg Ser Leu Arg Val Leu

1 5 10 15

Asp Leu Asp His

20

<210> 37

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽33

<400> 37

Arg Ser Leu Arg Val Leu Asp Leu Asp His Asn Glu Ile Ser Gly Thr

1 5 10 15

Ile Glu Asp Thr
20

<210> 38

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽34

<400> 38

Asn Glu Ile Ser Gly Thr Ile Glu Asp Thr Ser Gly Ala Phe Ser Gly
1 5 10 15

Leu Asp Ser Leu
20

<210> 39

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽35

<400> 39

Ser Gly Ala Phe Ser Gly Leu Asp Ser Leu Ser Lys Leu Thr Leu Phe
1 5 10 15

Gly Asn Lys Ile
20

<210> 40

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽36

<400> 40

Ser Lys Leu Thr Leu Phe Gly Asn Lys Ile Lys Ser Val Ala Lys Arg
1 5 10 15

Ala Phe Ser Gly
20

<210> 41

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<223> LRIG肽44

<400> 48

Thr Ala Thr Cys Ala His Pro Glu Ser Leu Lys Gly Gln Ser Ile Phe

1 5 10 15

Ser Val Pro Pro

20

<210> 49

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽45

<400> 49

Lys Gly Gln Ser Ile Phe Ser Val Pro Pro Glu Ser Phe Val Cys Asp

1 5 10 15

Asp Phe Leu Lys

20

<210> 50

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽46

<400> 50

Glu Ser Phe Val Cys Asp Asp Phe Leu Lys Pro Gln Ile Ile Thr Gln

1 5 10 15

Pro Glu Thr Thr

20

<210> 51

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽47

<400> 51

Pro Gln Ile Ile Thr Gln Pro Glu Thr Thr Met Ala Met Val Gly Lys

1 5 10 15

Asp Ile Arg Phe

20

<210> 52

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽48

<400> 52

Met Ala Met Val Gly Lys Asp Ile Arg Phe Thr Cys Ser Ala Ala Ser

1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser

20

<210> 53

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽49

<400> 53

Thr Cys Ser Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Pro Met Thr Phe Ala Trp

1 5 10 15

Lys Lys Asp Asn

20

<210> 54

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽50

<400> 54

Pro Met Thr Phe Ala Trp Lys Lys Asp Asn Glu Val Leu Thr Asn Ala

1 5 10 15

Asp Met Glu Asn

20

<210> 55

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽51

<400> 55

Glu Val Leu Thr Asn Ala Asp Met Glu Asn Phe Val His Val His Ala
 1 5 10 15
 Gln Asp Gly Glu
 20

<210> 56

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽52

<400> 56

Phe Val His Val His Ala Gln Asp Gly Glu Val Met Glu Tyr Thr Thr
 1 5 10 15
 Ile Leu His Leu
 20

<210> 57

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽53

<400> 57

Val Met Glu Tyr Thr Thr Ile Leu His Leu Arg Gln Val Thr Phe Gly
 1 5 10 15
 His Glu Gly Arg
 20

<210> 58

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽54

<400> 58

Arg Gln Val Thr Phe Gly His Glu Gly Arg Tyr Gln Cys Val Ile Thr
 1 5 10 15
 Asn His Phe Gly
 20

<210> 59

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽55

<400> 59

Tyr Gln Cys Val Ile Thr Asn His Phe Gly Ser Thr Tyr Ser His Lys

1 5 10 15

Ala Arg Leu Thr

20

<210> 60

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽56

<400> 60

Ser Thr Tyr Ser His Lys Ala Arg Leu Thr Val Asn Val Leu Pro Ser

1 5 10 15

Phe Thr Lys Thr

20

<210> 61

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽57

<400> 61

Val Asn Val Leu Pro Ser Phe Thr Lys Thr Pro His Asp Ile Thr Ile

1 5 10 15

Arg Thr Thr Thr

20

<210> 62

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽58

<400> 62

Pro His Asp Ile Thr Ile Arg Thr Thr Thr Met Ala Arg Leu Glu Cys
 1 5 10 15
 Ala Ala Thr Gly
 20
 <210> 63
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽59
 <400> 63

Met Ala Arg Leu Glu Cys Ala Ala Thr Gly His Pro Asn Pro Gln Ile
 1 5 10 15
 Ala Trp Gln Lys
 20
 <210> 64
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽60
 <400> 64

His Pro Asn Pro Gln Ile Ala Trp Gln Lys Asp Gly Gly Thr Asp Phe
 1 5 10 15
 Pro Ala Ala Arg
 20
 <210> 65
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽61
 <400> 65

Asp Gly Gly Thr Asp Phe Pro Ala Ala Arg Glu Arg Arg Met His Val
 1 5 10 15
 Met Pro Asp Asp
 20
 <210> 66
 <211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽62

<400> 66

Glu Arg Arg Met His Val Met Pro Asp Asp Asp Val Phe Phe Ile Thr
 1 5 10 15
 Asp Val Lys Ile
 20

<210> 67

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽63

<400> 67

Asp Val Phe Phe Ile Thr Asp Val Lys Ile Asp Asp Ala Gly Val Tyr
 1 5 10 15
 Ser Cys Thr Ala
 20

<210> 68

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽64

<400> 68

Asp Asp Ala Gly Val Tyr Ser Cys Thr Ala Gln Asn Ser Ala Gly Ser
 1 5 10 15
 Ile Ser Ala Asn
 20

<210> 69

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽65

<400> 69

Gln Asn Ser Ala Gly Ser Ile Ser Ala Asn Ala Thr Leu Thr Val Leu

1 5 10 15
 Glu Thr Pro Ser
 20
 <210> 70
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽66
 <400> 70
 Ala Thr Leu Thr Val Leu Glu Thr Pro Ser Leu Val Val Pro Leu Glu
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Val
 20
 <210> 71
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽67
 <400> 71
 Leu Val Val Pro Leu Glu Asp Arg Val Val Ser Val Gly Glu Thr Val
 1 5 10 15
 Ala Leu Gln Cys
 20
 <210> 72
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> LRIG肽68
 <400> 72
 Ser Val Gly Glu Thr Val Ala Leu Gln Cys Lys Ala Thr Gly Asn Pro
 1 5 10 15
 Pro Pro Arg Ile
 20
 <210> 73
 <211> 20
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽69

<400> 73

Lys Ala Thr Gly Asn Pro Pro Pro Arg Ile Thr Trp Phe Lys Gly Asp

1 5 10 15

Arg Pro Leu Ser

20

<210> 74

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽70

<400> 74

Thr Trp Phe Lys Gly Asp Arg Pro Leu Ser Leu Thr Glu Arg His His

1 5 10 15

Leu Thr Pro Asp

20

<210> 75

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽71

<400> 75

Leu Thr Glu Arg His His Leu Thr Pro Asp Asn Gln Leu Leu Val Val

1 5 10 15

Gln Asn Val Val

20

<210> 76

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽72

<400> 76

Asn Gln Leu Leu Val Val Gln Asn Val Val Ala Glu Asp Ala Gly Arg

1 5 10 15

Tyr Thr Cys Glu
20

<210> 77

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽73

<400> 77

Ala Glu Asp Ala Gly Arg Tyr Thr Cys Glu Met Ser Asn Thr Leu Gly
1 5 10 15

Thr Glu Arg Ala
20

<210> 78

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽74

<400> 78

Met Ser Asn Thr Leu Gly Thr Glu Arg Ala His Ser Gln Leu Ser Val
1 5 10 15

Leu Pro Ala Ala
20

<210> 79

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LRIG肽75

<400> 79

His Ser Gln Leu Ser Val Leu Pro Ala Ala Gly Cys Arg Lys Asp Gly
1 5 10 15

Thr Thr Val Gly
20

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
 <223> LRIG肽76
 <400> 80
 Gly Cys Arg Lys Asp Gly Thr Thr Val Gly
 1 5 10
 <210> 81
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR1-H
 <400> 81
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 1 5
 <210> 82
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR2-H
 <400> 82
 Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn
 1 5 10
 <210> 83
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR3-H
 <400> 83
 Glu Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr
 1 5
 <210> 84
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR4-H
 <400> 84

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe Trp

1 5

<210> 85

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR5-H

<400> 85

Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 86

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR6-H

<400> 86

Ala Arg Ser Ser Tyr Arg Tyr Ser Tyr Tyr Ser

1 5 10

<210> 87

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR7-H

<400> 87

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly

1 5

<210> 88

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR8-H

<400> 88

Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 89

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR9-H

<400> 89

Ala Arg Asn Trp Ala Tyr Tyr Ser Asn His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr

1

5

10

15

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR10-H

<400> 90

Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser Ala

1

5

<210> 91

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR11-H

<400> 91

Ser Asp Arg Gly Ser Ser Ser Asp

1

5

<210> 92

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR12-H

<400> 92

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

1

5

10

<210> 93

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR13-H

<400> 93

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp

1 5

<210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR14-H

<400> 94

Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 95

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR15-H

<400> 95

Glu Arg Glu Val Tyr Asp Asn Asp Glu Gly Ala Trp Phe Ala Asn

1 5 10 15

<210> 96

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR16-H

<400> 96

Gly Tyr Asn Phe Ile Asn Ser Trp

1 5

<210> 97

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR17-H

<400> 97

Phe Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr

1 5

<210> 98

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR18-H

<400> 98

Thr Glu Leu Gly Gly Asp Tyr

1 5

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR19-H

<400> 99

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Asp

1 5

<210> 100

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR20-H

<400> 100

Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr

1 5

<210> 101

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR21-H

<400> 101

Ala Arg Asp Ser Asn Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 102

<220>
<223> CDR26-H
<400> 106
Ile Arg Leu Lys Ser Glu Asn Tyr Pro Thr
1 5 10
<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR27-H
<400> 107
Thr Gly Arg Gly Tyr Ser Asn Tyr Ala
1 5
<210> 108
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR28-H
<400> 108
Gly His Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5
<210> 109
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR29-H
<400> 109
Ile Leu Pro Gly Lys Gly Asn Thr
1 5
<210> 110
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR30-H
<400> 110

Ala Arg Asn Phe Asp Val

1 5

<210> 111

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR31-H

<400> 111

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 112

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR32-H

<400> 112

Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR33-H

<400> 113

Ala Arg Ala Arg Val Asp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR34-H

<400> 114

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr

1 5

<210> 115

<220>
<223> CDR39-H
<400> 119
Ala Leu Thr Gly Val Leu Glu Asn
1 5
<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR40-H
<400> 120
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 121
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR41-H
<400> 121
Ile Ser Pro Lys Asn Gly Gly Thr
1 5
<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR42-H
<400> 122
Ala Ser Pro Phe Tyr Asp Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 123
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR43-H
<400> 123

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR44-H

<400> 124

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Tyr Thr

1 5

<210> 125

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR45-H

<400> 125

Ala Arg Gly Val Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR46-H

<400> 126

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly

1 5

<210> 127

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR47-H

<400> 127

Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Ser Thr

1 5

<210> 128

<211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR48-H
 <400> 128
 Ser Arg Ser Ser Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ser
 1 5 10
 <210> 129
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR49-H
 <400> 129
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
 1 5
 <210> 130
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR50-H
 <400> 130
 Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Thr Thr
 1 5
 <210> 131
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR51-H
 <400> 131
 Ala Arg Glu Asp Tyr Gly Ser Ser Phe His Asn
 1 5 10
 <210> 132
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> CDR52-H

<400> 132

Ile Leu Pro Gly Ser Gly Arg Thr

1 5

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR53-H

<400> 133

Ala Arg Glu Ile Tyr Asp Gly His Tyr Glu Ala Trp Tyr Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 134

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR54-H

<400> 134

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr

1 5

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR55-H

<400> 135

Ala Arg Gly Trp Leu Leu Arg Asn Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 136

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR56-H

<400> 136

Ile Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 137

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR57-H

<400> 137

Ala Arg Leu Gly Tyr Gly Asn Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR58-H

<400> 138

Gly Phe Lys Ile Lys Asp Asp Tyr

1 5

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR59-H

<400> 139

Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Glu Thr

1 5

<210> 140

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR60-H

<400> 140

Thr Arg Pro Leu Ala Asn Trp Asp Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 141

<211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR61-H
 <400> 141
 Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr
 1 5 10
 <210> 142
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR62-H
 <400> 142
 Ile Asp Pro Glu Lys Gly Asp Thr
 1 5
 <210> 143
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR63-H
 <400> 143
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5
 <210> 144
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR64-H
 <400> 144
 Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr
 1 5
 <210> 145
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> CDR65-H
<400> 145
Ser Arg Ala Gly Ser Thr Val Val Asn Phe Gly Tyr
1 5 10
<210> 146
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR1-L
<400> 146
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ser
1 5 10
<210> 147
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR2-L
<400> 147
Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser
1 5
<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR3-L
<400> 148
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Arg Thr
1 5
<210> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR4-L
<400> 149

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR9-L
<400> 154
Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10
<210> 155
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR10-L
<400> 155
Gln Val Ser
1
<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR11-L
<400> 156
Leu Gln Gly Thr Tyr Tyr Pro His Thr
1 5
<210> 157
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR12-L
<400> 157
Glu Asn Val Asp Thr Tyr
1 5
<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDR13-L
<220>
<221> 混合_特征
<222> (3) .. (3)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 158
Gly Ala Xaa
1
<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR14-L
<400> 159
Leu Gln Gly His Lys Asp Pro Tyr Thr
1 5
<210> 160
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR15-L
<400> 160
Gly Ala Ser
1
<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR16-L
<400> 161
Gly Gln Ser His Asn Tyr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 162
<211> 9
<212> PRT

<400> 166

Ser Thr Thr Gly Ser Val His

1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR22-L

<400> 167

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR23-L

<400> 168

Gln Ser Leu Leu His Arg Asn Gly Lys Thr Tyr

1 5 10

<210> 169

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR24-L

<400> 169

Leu Val Ser

1

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR25-L

<400> 170

Phe Gln Thr Thr His Phe Pro His Thr

1 5

<210> 171
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR26-L
 <400> 171
 Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Ser Tyr
 1 5 10
 <210> 172
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR27-L
 <400> 172
 Gln Ser Ile Val Gln Ser Asn Gly Ile Thr Tyr
 1 5 10
 <210> 173
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR28-L
 <400> 173
 Glu Asp Val Asp Thr Tyr
 1 5
 <210> 174
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDR29-L
 <400> 174
 Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 175
 <211> 6
 <212> PRT

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR34-L
<220>
<221> 混合_特征
<222> (1) .. (1)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 混合_特征
<222> (3) .. (3)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 179
Xaa Val Xaa
1
<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR35-L
<400> 180
Val Gln Gly Ile His Phe Pro Leu Thr
1 5
<210> 181
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR36-L
<400> 181
Glu Asn Val Gly Thr Tyr
1 5
<210> 182
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR37-L

<400> 182

Gly Gln Ser Tyr Thr Asp Leu Thr

1 5

<210> 183

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR38-L

<400> 183

Gln Asn Ile Val His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR39-L

<400> 184

Phe Gln Gly Ser His Ile Pro Trp Thr

1 5

<210> 185

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR40-L

<400> 185

Leu Val Ser

1

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR41-L

<400> 186

Val Gln Gly Pro His Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 187

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR42-L

<400> 187

Gln Asn Ile Ala His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 188

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-1

<400> 188

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Glu Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 189

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH-2

<400> 189

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

<210> 190

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-1

<400> 190

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

<210> 191

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL-2

<400> 191

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

<210> 192

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.1H3.2A4 VH

<400> 192

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Asp	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	Phe
			20					25					30		
Trp	Ile	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser	Ala	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Ser	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	Asp	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95
Ala	Arg	Ser	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Ser	Tyr	Tyr	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr

	100		105		110
Thr	Leu Thr Val Ser Ser				
	115				
<210>	193				
<211>	122				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	802.2B7.2D9 VH				
<400>	193				
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln					
1	5		10		15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr					
	20		25		30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Leu					
	35		40		45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile					
	50		55		60
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe					
65	70		75		80
Lys Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala					
	85		90		95
Arg Asn Trp Ala Tyr Tyr Ser Asn His Tyr Tyr Val Met Asp Tyr Trp					
	100		105		110
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser					
	115		120		
<210>	194				
<211>	119				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	802.2B7.2F9 VH				
<400>	194				
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Lys Pro Gly Gly					
1	5		10		15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser					
	20		25		30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val					
	35		40		45

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

<210> 195

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.2F11.2B6 VH

<400> 195

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

<210> 196

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.2F4.2A3 VH

<400> 196

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

Arg Ser

<210> 197

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.2F4.2C7 VH

<400> 197

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

Ser Ser

<210> 198

<211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 802.3B10.2C10 VH
 <400> 198
 Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Leu
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Asp Trp His Trp Ile Arg His Phe Pro Gly Asn Ile Leu Glu Trp
 35 40 45
 Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr His Asp Thr Ser Lys Asn His Phe Phe
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ser Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 199
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 802.3D4.2D4 VH
 <400> 199
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Asn Leu Tyr
 65 70 75 80

<220>

<223> 802.3G8.2A3 VH

<400> 203

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

Ser

<210> 204

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.3G8.2F7 VH

<400> 204

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

Val Ser Ser
 115
 <210> 205
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 802.3H4.2D11 VH
 <400> 205
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Asp
 1 5 10 15
 Ser Glu Lys Arg Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Arg Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ser Pro Lys Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ile Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Pro Phe Tyr Asp Asp Tyr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 206
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 802.3H4.2G3 VH
 <400> 206
 Gln Ala Tyr Leu Gln His Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Tyr Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50	55	60													
Met Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr															
65	70	75	80												
Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys															
	85	90	95												
Ala Arg Gly Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr															
	100	105	110												
Val Ser Ser															
	115														
<210> 207															
<211> 118															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 802.4B6.2E11 VH															
<400> 207															
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Asp Thr Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala															
1	5	10	15												
Ser Val Lys Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr															
	20	25	30												
Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile															
	35	40	45												
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe															
	50	55	60												
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Pro Ser Ser Ser Thr Ala Tyr															
65	70	75	80												
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys															
	85	90	95												
Ser Arg Ser Ser Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ser Trp Gly Gln Gly Thr															
	100	105	110												
Thr Leu Thr Val Ser Ser															
	115														
<210> 208															
<211> 118															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 802.4B6.2F6 VH															
<400> 208															

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro 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
 Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Thr 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 Glu Ile His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Tyr Gly Ser Ser Phe His Asn Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 209
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 802.4C12.3C5 VH
 <400> 209
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 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 Arg Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ile Tyr Asp Gly His Tyr Glu Ala Trp Tyr Ala Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 210
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 802.4H12.2A9 VH
 <400> 210
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Thr Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn Asn Asn Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser His Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Trp Leu Leu Arg Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 211
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 802.4H12.2D2 VH
 <400> 211
 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 Ile Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr

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

<210> 215

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.5G6.2B11 VH

<400> 215

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

Ser

<210> 216

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.5G6.2B8 VH

<400> 216

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

<210> 217

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.1H3.2A4 VL

<400> 217

Asp Val Val 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 Phe Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Asn 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 Leu Ser Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

	100	105	110
<210> 218			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 802.2B7.2D9 VL			
<400> 218			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Tyr Ala Phe Val Gly			
1	5	10	15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr			
	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val			
	35	40	45
Tyr Asn Ser Asn Ser Leu Ala Glu Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Val Thr Pro Leu			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys			
	100	105	
<210> 219			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 802.2B7.2F9 VL			
<400> 219			
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly			
1	5	10	15
Asp Gln Val 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 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 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 220
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 802.2F11.2B6 VL
<400> 220

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 221
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 802.2F4.2A3 VL
<220>
<221> 混合_特征
<222> (7) .. (7)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 混合_特征
<222> (12) .. (14)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

- <220>
<221> 混合_特征
<222> (33) .. (33)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 混合_特征
<222> (41) .. (42)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 混合_特征
<222> (44) .. (44)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 混合_特征
<222> (46) .. (46)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 混合_特征
<222> (52) .. (52)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 混合_特征
<222> (62) .. (62)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 混合_特征
<222> (68) .. (68)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 混合_特征
<222> (73) .. (73)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 混合_特征
<222> (83) .. (83)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 混合_特征
<222> (93) .. (93)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> 混合_特征

<222> (105)..(105)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 221

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

<210> 222

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.2F4.2C7 VL

<400> 222

Asp	Val	Val	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	Leu	Val	His	Asn
				20					25				30		
Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Phe	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
				35				40					45		
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	His	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	Phe	Cys	Ser	Gln	Ser
				85						90				95	

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 223

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.3B10.2C10 VL

<400> 223

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

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

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

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

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

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

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

<210> 224

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.3D4.2D4 VL

<220>

<221> 混合_特征

<222> (52) .. (52)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> 混合_特征

<222> (61) .. (61)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 224

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Leu Val Ser Leu Gly

1	5	10	15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Arg Arg Phe Ser Gln Ser Ile Val His Ser			
	20	25	30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Val Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
	35	40	45
Pro Lys Leu Xaa Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Xaa 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 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Lys			
	100	105	110

<210> 225

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.3D5.2G4 VL

<400> 225

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

<210> 226

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

Xaa Xaa Tyr Leu Xaa Pro Thr Xaa Asn Glu Ser Leu Arg Asp Xaa Xaa
 20 25 30

Xaa Ala Val Xaa Asp Ser Arg Leu His Pro Gln His Pro Ser Glu Xaa
 35 40 45

Xaa Arg Arg Met Gln Leu Ile Ser Ala Ser Thr Thr Gly Ser Val His
 50 55 60

Val Arg Arg Gly Asp Gln Ala Gly Asn Lys
 65 70

<210> 229

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.3G8.2F7 VL

<400> 229

Asp Val Val 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 Phe Thr 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 Asn Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Cys 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 Pro Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

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

<210> 230

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.3H4.2D11 VL

<400> 230

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Arg

	20		25		30
Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser					
	35		40		45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Glu 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 Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Thr					
	85		90		95
Thr His Phe Pro His Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys					
	100		105		110

<210> 231

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.3H4.2G3 VL

<400> 231

Asp Val Val 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 Ser Tyr Leu Asp 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 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys					
	100		105		110

<210> 232

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.4B6.2E11 VL

<400> 232

Asp Val Val 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 Gln Ser
 20 25 30
 Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu 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 Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

<210> 233

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.4B6.2F6 VL

<400> 233

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

<210> 234

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.4C12.3C5 VL

<400> 234

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

<210> 235

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.4H12.2A9 VL

<400> 235

Asp	Val	Val	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	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	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys
			100					105						110	

<210> 236

<211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 802.4H12.2D2 VL
 <400> 236
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Thr Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Tyr Gly Ser Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 237
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 802.4H6.2D11 VL
 <400> 237
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Ser Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Arg 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 Val Gln Gly
 85 90 95

Ile His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
 100 105 110

<210> 238

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.4H6.2F8 VL

<400> 238

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

Val Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Asp Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 239

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.4H6.2G12 VL

<400> 239

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

Asn Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Thr
 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 Cys 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 Leu Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly						
		85		90		95
Ser His Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys						
	100		105		110	

<210> 240

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.5G6.2B11 VL

<400> 240

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Glu 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 Ile Tyr Leu Cys Val Gln Gly						
	85		90		95	

Pro His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys						
	100		105		110	

<210> 241

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 802.5G6.2B8 VL

<400> 241

Asp Ile Val 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 Asn Ile Ala 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 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 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

<210> 242

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR66-H

<400> 242

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Ala
 1 5 10

<210> 243

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR67-H

<400> 243

Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys
 1 5

<210> 244

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR68-H

<400> 244

Ala Arg Arg Ala Tyr Pro Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 245

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDR69-H
<400> 245
Glu Asn Ser Ile Thr Ser Ser Tyr Asp
1 5
<210> 246
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR43-L
<400> 246
Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
1 5
<210> 247
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR44-L
<400> 247
Asn Ser Asn
1
<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR45-L
<400> 248
Gln His His Tyr Val Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 249
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR46-L
<400> 249

Trp Ala Ser

1

<210> 250

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR47-L

<400> 250

Gln Gln Tyr Leu Ser Ser Trp Thr

1 5

<210> 251

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR48-L

<400> 251

Gln Ser Leu Val His Asn Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 252

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR49-L

<400> 252

Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 253

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR50-L

<400> 253

Gln Ser Leu Val His Arg Asn Gly His Thr Tyr

1 5 10

<210> 254

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDR51-L

<400> 254

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr

1

5

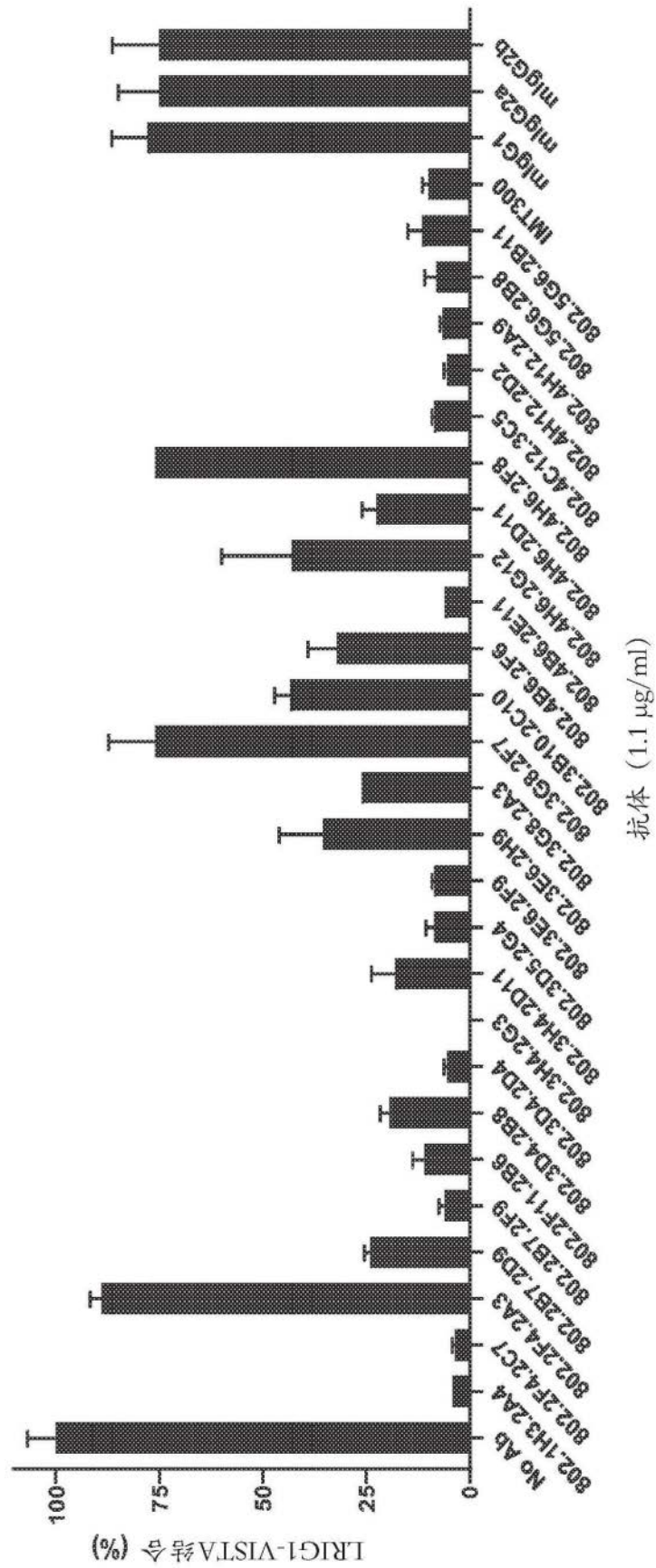


图1

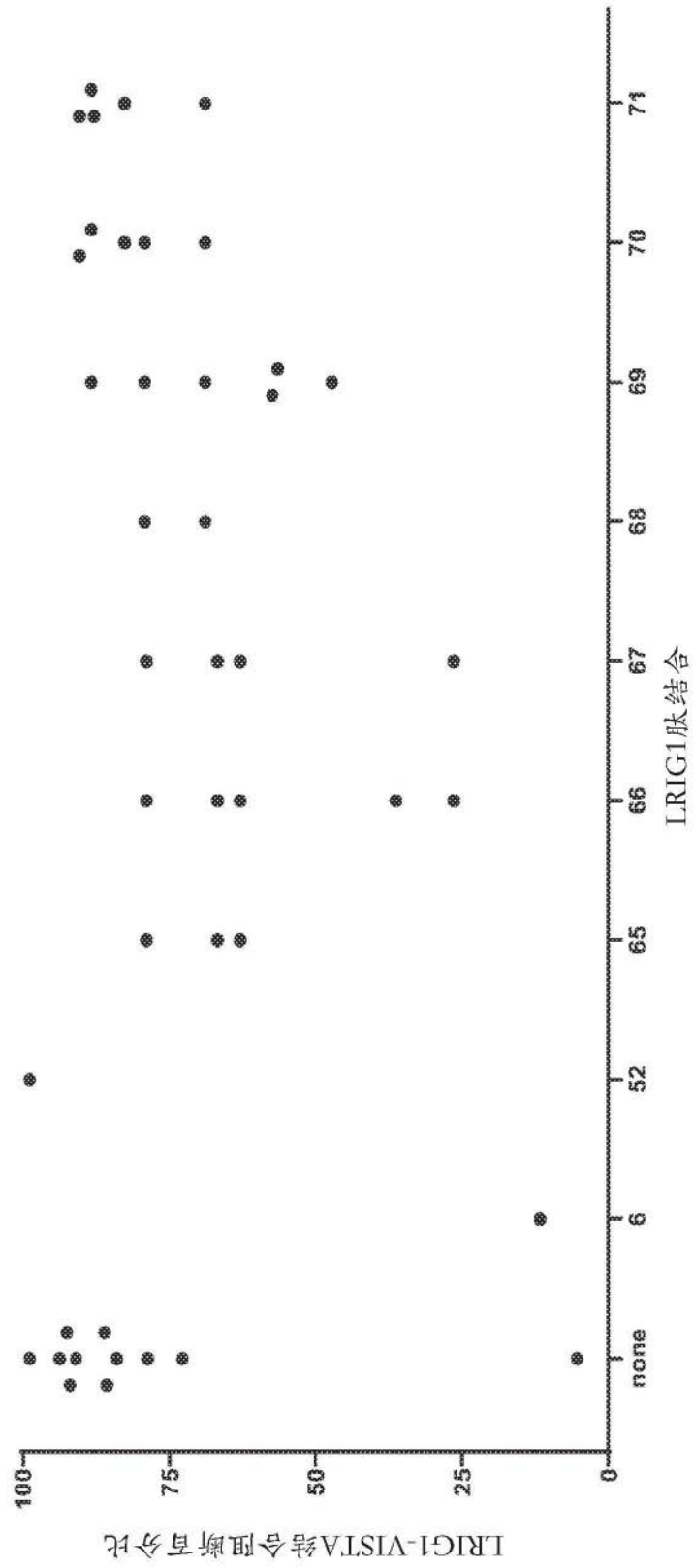


图2

克季 AB		Ab789211	802.3E6.2F9	802.2F4.2A3	802.2B7.2D9	802.1H3.2A4	802.3H4.2G3	802.4H1.2D2	802.3D4.2D4	802.4H1.2A9	802.5G6.2B8	802.2B7.2F9	802.5G6.2B11	802.3G8.2A3	802.4C1.2C5	802.4B6.2E11	802.4H6.2F8	皮尔逊	Bin 分配
克季 AB	Ab789211	1	76	60	63	79	74	87	73	100	81	80	108	92	89	110	105	1	Bin1
	3E6.2F9	97	10	76	84	72	85	81	98	123	111	113	157	128	81	99	96	0.28	Bin2
	2F4.2A3	90	77	5	91	80	118	80	78	92	84	74	89	79	87	101	90	0.2	Bin3
	2B7.2D9	94	76	81	19	88	102	65	80	91	79	75	109	82	72	85	101	0.17	Bin4
	1H3.2A4	94	57	68	89	6	69	73	85	101	79	76	110	88	77	92	92	0.13	Bin5
	3H4.2G3	96	69	71	113	79	10	82	73	93	82	78	87	75	85	102	100	0.06	Bin6
	4H1.2D2	78	67	65	76	83	82	4	83	90	90	63	75	63	86	104	80	0.07	Bin7
	3D4.2D4	90	92	67	75	77	76	71	5	11	8	7	139	115	76	91	97	0.08	Bin8
	4H1.2A9	93	90	75	92	80	82	73	15	25	13	18	144	114	77	94	101	0.07	Bin8
	5G6.2B8	102	100	75	82	81	85	82	6	10	8	10	138	115	83	104	95	0.02	Bin8
	2B7.2F9	97	99	79	89	85	88	84	11	13	11	15	125	101	88	107	83	-0.01	Bin8
	5G6.2B11	82	97	82	96	91	96	72	95	103	85	85	86	48	27	80	95	-0.13	Bin9
	3G8.2A3	93	115	79	90	84	88	74	89	89	111	106	97	21	13	77	95	-0.22	Bin9
	4C1.2C5	94	71	60	76	75	74	84	75	94	80	80	71	96	80	6	91	-0.22	Bin10
	4B6.2E11	95	73	63	78	77	75	86	77	77	99	81	74	80	8	8	90	-0.29	Bin10
	4H6.2F8	88	82	64	86	75	79	64	69	69	87	84	76	98	76	71	85	-0.2	Bin11
皮尔逊	1	0.01	0.14	0.24	-0.08	0.02	-0.01	-0.17	-0.17	-0.22	-0.17	-0.19	0.07	0.05	-0.21	-0.22	-0.12		

图3

亚克隆	同种型	LRIG1- VISTA阻断	表位										
			无	6	52	64	65	66	67	68	69	70	71
802.1H3.2A4	IgG2A	92%	X										
802.2B7.2D9	IgG2B	84%	X										
802.2B7.2F9	IgG1	83%										X	X
802.2F11.2B6	IgG1	86%	X										
802.2F4.2A3	IgG1	5%	X										
802.2F4.2C7	IgG2A	92%	X										
802.3B10.2C10	IgG2A	55%	X										
802.3D4.2D4	IgG2B	88%										X	X
802.3D5.2G4	IgG2A	79%				X	X	X	X				
802.3E6.2F9	IgG1	67%					X	X	X				
802.3E6.2H9	IgG1	62%						X					
802.3G8.2A3	IgG1	47%									X		
802.3G8.2F7	IgG1	12%		X									
802.3H4.2D11	IgG1	63%					X	X	X				
802.3H4.2G3	IgG1	99%			X								
802.4B6.2E11	IgG2A	91%	X										
802.4B6.2F6	IgG2B	73%	X										
802.4C12.3C5	IgG2A	86%	X										
802.4H12.2A9	IgG2A	90%										X	X
802.4H12.2D2	IgG2B	94%	X										
802.4H6.2D11	IgG1	57%									X		
802.4H6.2F8	IgG2A	28%								X	X		
802.4H6.2G12	IgG2A	26%						X	X				
802.5G6.2B11	IgG2A	79%								X	X	X	
802.5G6.2B8	IgG1	69%									X	X	X
IMT300		88%											X

图4

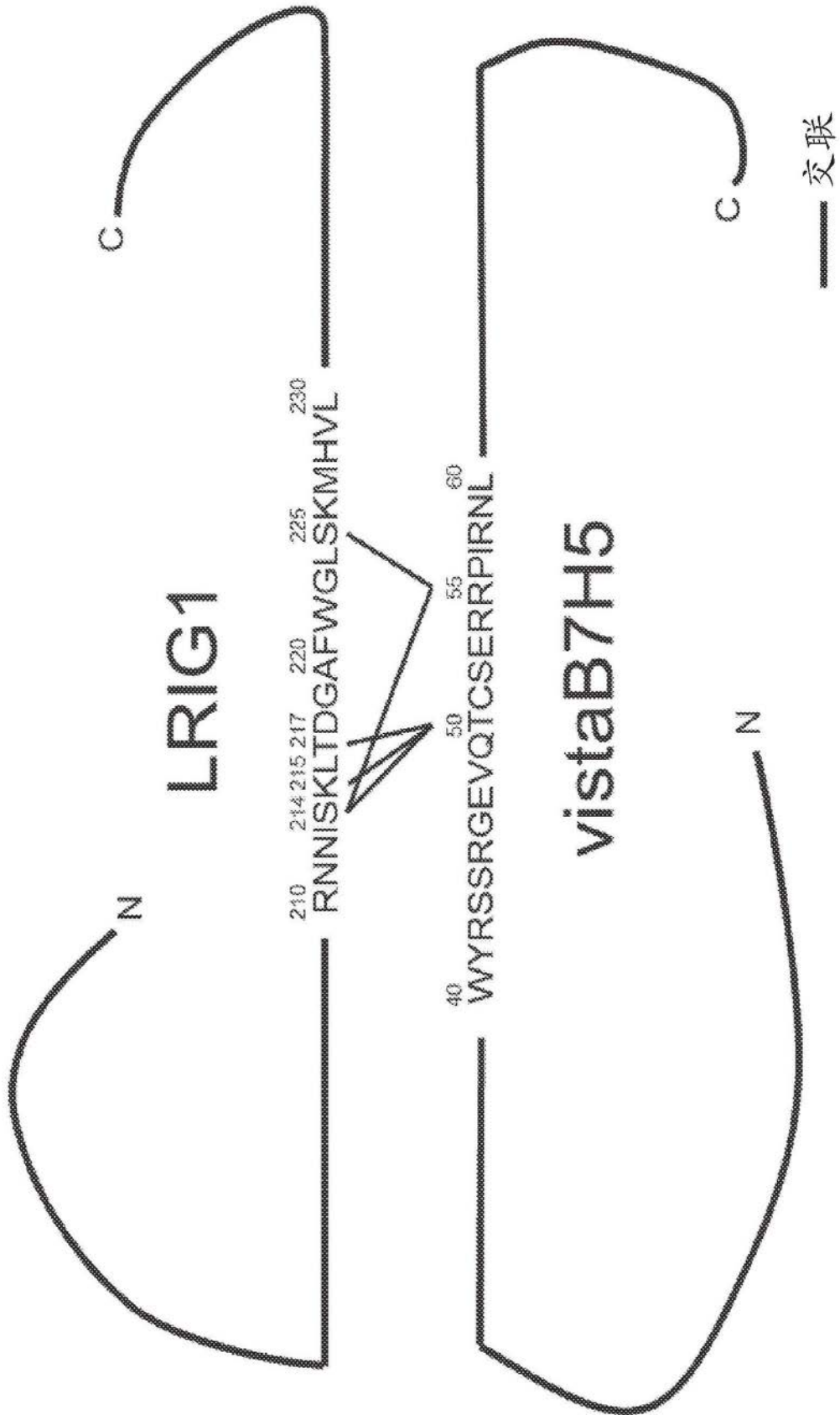


图5A

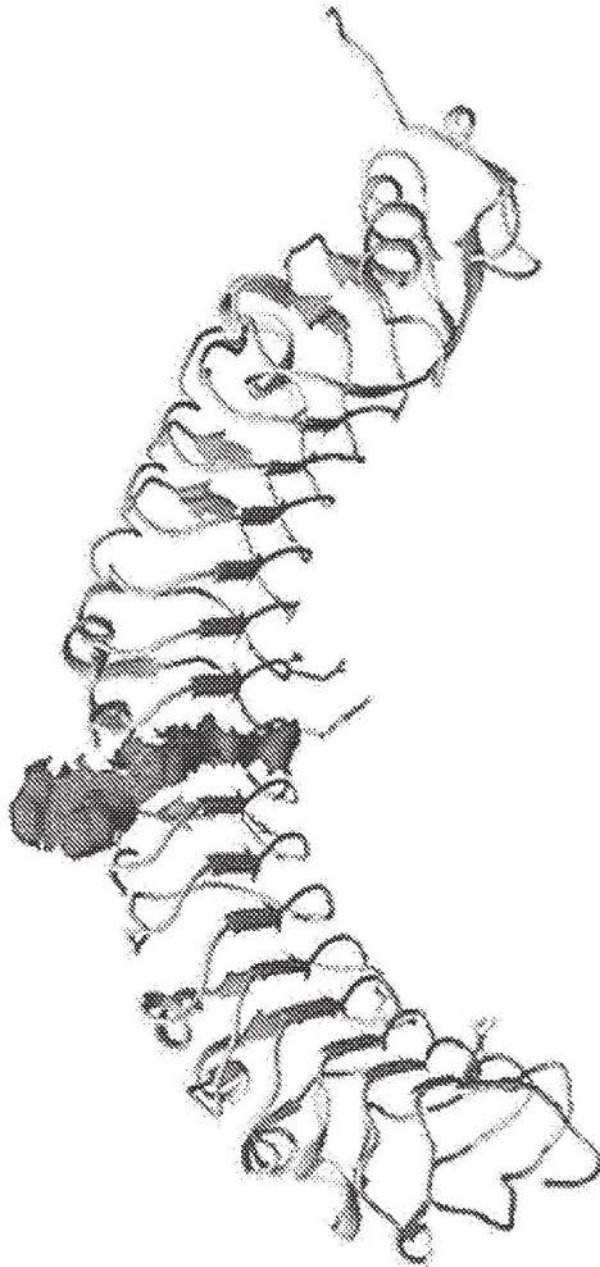


图5B

序列	酶	蛋白质1	蛋白质2	序列蛋白质1	序列蛋白质2	交联(XL)型	nAA1	nAA2	在StayroX上鉴定
GEVQTCSERRPIR- NNISKLTGGAFFWGLSK-a10-b4	胰蛋白酶	VISTA	LRIG1	78-90	245-260	蛋白质间	87	248	是
GEVQTCSERRPIR- NNISKLTGGAFFWGLSK-a5-b4	胰蛋白酶	VISTA	LRIG1	78-90	245-260	蛋白质间	82	248	是
GEVQTCSERRPIR- NNISKLTGGAFFWGLSK-a5-b5	胰蛋白酶	VISTA	LRIG1	78-90	245-260	蛋白质间	82	249	是
GEVQTCSERRPIR- NNISKLTGGAFFWGLSK-a5-b7	胰蛋白酶	VISTA	LRIG1	78-90	245-260	蛋白质间	82	251	是
FYKTYRSSRGEVQTCSERRPIR- FWGLSK-a20-b5	胰蛋白酶	VISTA	LRIG1	68-92	245-260	蛋白质间	87	259	是

图5C

SEQ ID NO.	名称	序列
2	<p>LRIG1</p> <p>蛋白质序列</p> <p>(智人)</p>	<p>MARPVRGGLGAPRRSPCLLLLWLLLLRLEPVTAAGPRAPCAAACCTCA GDSLDCGGRGLAALPGDLPSWTRSLNLSYNKLSEIDPAGFEDLPNLQE VYLNNNELTAVPSLGAASSHVVSFLQHNKIRSVEGSQKAYLSLEVL DLSLNNITEVRNTCFPHGPPIKELNLAGNRIGTLELGAFDGLSRSLTLR LSKNRITQLPVRAFKLPRLTQLDLNRNRIRLIEGLTFQGLNSLEVLKLR NNISKLTDGAFWGLSKMHVHLHLEYNSLVEVNSGSLYGLTALHQLHLS NNSIARIHRKGWSFCQKLHELVLFSNNLTRLDEESLAELSSLSVLRLSH NSISHIAEGAFKGLRSLRVLDLDHNEISGTIEDTSGAFSGLDLSKLTFLG NKIKSVAKRAFSGLEGLEHLNLGNAIRSVQFADFVKMKNLKEHISS DSFLCDCQLKWLPPWLIGRMLQAFVTATCAHPESLKGQSIFSVPPESFV CDDFLKPQIITQPETTMAMVGKDIRFTCSAASSSSSPMTFAWKDNEVL TNADMENFVHVHAQDGEVMEYTTILHLRQVTFGHEGRYQCIVITNHFQ STYSHKARLTVNVLPSTKTPHDTITRTTTMARLECAATGHPNPQIAWQ KDGGTDFPAARERRMHVMPDDDDVFFITDVKIDDAGVYSCTAQNSAGSI SANATLTVLETPSLVVPLEDRVVSGETVALQCKATGNPPPRITWFKG DRPLSLTERHHLTPDNQLLVVQNVVAEDAGRYTCEMSNTLGTERRAHS QLSVLPAAGCRKDGTTVGIFTIAVSSIVLTSLVWVCIIYQTRKKSEEYS VTNTDETVVPPDVPSYLSSQGTLSDRQETVVRTEGGPQANGHIESNGV CPRDASHFPEPDTHSVACRQPCLCAGSAYHKEPWKAMEKAEGTPGPH KMEHGGRVVCSDCNTEVDCYSRGQAFHPQPVSRSQAQPSAPNGPEPG GSDQEHSPHHQCSRTAAGSCPECQGSLYPSNHRMLTAVKKKPMASL DGKGDSSWTLARLYHPDSTELQPASSLTSGSPERAEAQYLLVSNGHLP KACDASPESTPLTGQLPGKQRVPLLLAPKS</p>

图6续

SEQ ID NO.	名称	序列
3	VISTA 核酸 (cDNA) (智人)	<p>ggggggcgggtcctggagcagggcgtggggcccccgcagcgtcactcgtcgcactcagtcgcgggaggttccccgcggggc cgcgtccgccgtccccggcaccagaagttcctctcgcgtccagcggcgcac<u>ATG</u>ggcgtccccagggccctggaggccggcag ctggcgtgggatccctgctctcctcctctctcctggcgtcgtccttaggtccggggcagcctcaaggtcggccacgctattccctgtat gtctgtcccgaaggggcagaacgtcaccctcacctcagcgtctggccctgtggacaaggggcagcagatgtgacctctacaagacgtgtg accgagctcggaggggcaggggtcagacctgctcagagcggccatccgcaacctacgttccaggacctcacctgaccatggga ggccacagggctgccaacccaaggccagcctggcctcagcggccagggcgtggagtcggcctcgaccacacctggcaactctccatcac catgccaacctgacctgctggaatagcggcctctactcgtcctgggtgggagatcagggcaccaccactcggagcagagggtcatgtg gccaatggagctcaggtcagacagggcaagatgcaacctcaactgtgtgtgtaccatcctcctccaggatagtgaaacatcacgg ctgcagcctggctacgggtgcctgcaicgtaggaaicctctgctccccctcatctgtctcctgtctacaagcaaaaggcagcagcctcc aaccggcgtgcccaggagctgtgctggatggacaacaactcaaggatgaaaaccccggcttgaagcctaccacctgcccagggg gataccggaggccaaagtcaggcaccctctctctatgtggccagcggcagcctctgagtcgtggcggcagctgttccggagccagc acccccctgtctcctccaggccccggagacgtctctccatccctggacctgctcagctctcacaacttggaggtcatc<u>TAG</u>cccag ctgggggacagtggtctgtgtggctgggtctggggcaggtgcattggccaggcgtggctctgtgagtgccctctgctcggcct ggctccctcctcctgtctgggtcagatactgtgacatcccaagcccagcccctcaacctctgtagtctacatggggatgctggac ggctcagcccctgtccaaggatgtgggtgctgagatctcccctagagacctgaaattaccagctacagatgccaatgacttacatcta agaagtctcagaacgtccagccctcagcagctcgtctgagacatgagccttgggatgaggcagcatcaggggacaagatggact ggggcaccctccaggcaccagacagggcagcgggtggagagacttcccccggggccttggctccccggttfcccagggtgctc tctctgtcagacttctcttftaccacagttggctcgtggggcagcctgectgccactggccatcgccacctccccagctgctctcacc agcagttctctgaaatctgtcaacaggtaagtaactggggctccactgctgctcattccagtccccagagcgtgtgtgtcccgaaacgg gaaatgacatattggggcatgtgtgctcctcgtgagcaaatgggtgtctgggcaatgagggccaagacagatgtgcccaccactgggaga tgtgtctgaggggaggtgggtggggccctctgggaagggtgagtgaggaggggcaccctgccccggcctccccatccccactgcccactgc tcagcgcggccattgcaagggtgccacaatgtctgtccaccctgggacactctgagatgaaagcgggatgctatataaacactacatg gggaaacaggtgcaaacctggagatggatgtaagagccagtttaaatctgactctgctcctccccacccccacttccactccata caatctggccctgtgtgagctcctcagagccattcggccaaggtgaggtgagttgccatctctcctgtgtgggatgcccctggctgtgt ttatacacatagccaagggtgagctcctgtgtgaaatgtgattgaaaggatttaaaagcaggggagagagatggggcactctctgtacactctg ggggtaaaaacagggaaggcaggtgcctgagcatggggacaggtgaggtggggcctggcagaccccctgtagcgttttagcagatgggg ggccccaggactgtggagagcagatgccaagcctgggcatgtctctctagcagcctactggctctgtgagctggggcctgggtgctgaaa gccagatgtgggctagggcggaaagatgttcgccaattgctggggggtgggggagtgaaaaggggagcaacctctagggctgctg gcaagcagtgagccctgggctgtgctcagcaggggaaccccactggacacatggccctgcttcaagccccagttaggccccaaa ggaatgttccactgaggcctcctgctcctggcgtggccaagggtttgaggagagggttaacatagggcccggagatgggctgga cacctcagtgaggccaatgccccaaaccccggcttccctgtccctagcagagggggccctctttgttccctctgtgaccacaaa tgctgtagccagctccataggaaagggtgctgctggcgtggccatggtggcacacactgtcctcccagcactttgagggcctgaggtggaa ggaccgctaaagcccaggtgtcaaggctgctgtgagctgtgtcagaccactactcagcctggggacggagcaaaccttgcctcaaa acaaatttaaaaagaaagaaaggaaagggtatgtttcacaaatcagggggcctgcatggcagaggtggggacagggacacctg ctgtcctgagtgagggacaagcccacagcccagatccggttcccaactcaggaagagcatgccctgcccctgtggggaggctggc ctggccccagcctcagctgtgacctgaggcagagacaactctaaagaattgtgtgccaaccccagggcctgctgtgtgtgtgga ggggggaggcggcccgcagacaacagccaccgacttctctcagcctcctctgtgtgcccctctctctctgacccctttitaca actgaacgcactgtggcttctgtgttctgttttcagcgaatttactctgagctcccagttccatctcatccatggccacagggcctgcttac aacgcaactaggagcgtccctccctgctgctgtggggaggggcagggcgtgtagggccctctgaggtgcccgggatgtgtgctct gatgcccagccctgggtgctgtgggtggggctgcatgggagagctgggtgcgagaacatggcgcctccagggggggggaggagcacta ggggctggggcaggaggctcctggagcgtggaatcgtggcacagtctgagggcctgagaggggaaatccatgcttttaagaactaattcatt gttagggatcaatcagggaattggggccatcttactctcctgacattcaggttaataagagacttctgctttatccctccaggggaga ggctgaaaggaaatggaattgaaagcaccattggagggtttgtgacacagcggggactgctcagcactccctaaaacacacactggagg ccactgtgactgctgtgtggcaggctggcctgctggggaggtccgtgagcagggcgtgggtggaggtgcaaggagcccaggga ctgtttcaaaaagacttctcctgaccagagctcccactacatgcaagtggcccagggcagagggtgatacatggccttttcaagggggt gtcctcgcgggggtgacttgggaggtgtcaggtgggacagggggctgaggggtctcggcaccaccagcaccacttggccccctggg gtcctgctcagaaatgaggcctccccagggctggcctgactgtgctgggggtgggttaacgftttctcagggaaaccacaatgacgaaa gaggaaactgggtgctaacaggatgctgggaacaaaggcctctgaaagccagccacaagcccagctgagcatgagggccagcccata gacggcacagggccactgcccattcctgggcaatcctgcttgcattgctctctcaccatggagctatgacacctaacatcct tgaatgtgtgagagggaattctgaaatgacaaatatagctgtgtgagacagtcggagatagatgaccatgtgtgcttggccacgggagag ggaaagtggcagcatgctgtttctggcctttctgtgaatacttggcttccaacacattcacaatgtgtgtaactgtttgatccccc ccttccctgaaaactctgggaggtttattgctgcaattaacacagagggcaatagaggtctgaaaggtctgtgtctgtcaaaaacagtaa acgggtggaactacgactaaa</p>

* 起始密码子和终止密码子大写并加下划线

图6续

表 2：对于LRIG1测试的肽序列

SEQ ID NO.	肽	序列
5	肽 1	AGPRAPCAAACCTCAGDSLDC
6	肽 2	CTCAGDSLDCGGRGLAALPG
7	肽 3	GGRGLAALPGDLPSWTRSLN
8	肽 4	DLPSWTRSLNLSYNKLSEID
9	肽 5	LSYNKLSEIDPAGFEDLPNL
10	肽 6	PAGFEDLPNLQEVYLNNNEL
11	肽 7	QEVYLNNNELTAVPSLGAAS
12	肽 8	TAVPSLGAASSHVVSFLQH
13	肽 9	SHVVSFLQHNKIRSVEGSQ
14	肽 10	NKIRSVEGSQKAYLSLEVL
15	肽 11	LKAYLSLEVLDLSLNNITEV
16	肽 12	DLSLNNITEVRNTCFPHGPP
17	肽 13	RNTCFPHGPPIKELNLAGNR
18	肽 14	IKELNLAGNRIGTLELGAFD
19	肽 15	IGTLELGAFDGLSRSLTLR
20	肽 16	GLSRSLTLRLSKNRITQLP
21	肽 17	LSKNRITQLPVRAFKLPRLT
22	肽 18	VRAFKLPRLTQLDLNRNRIR
23	肽 19	QLDLNRNRIRLIEGLTFQGL
24	肽 20	LIEGLTFQGLNSLEVLKLQR
25	肽 21	NSLEVLKLQRNNISKLTDGA
26	肽 22	NNISKLTDGAFWGLSKMHVL
27	肽 23	FWGLSKMHVLHLEYNSLVEV
28	肽 24	HLEYNSLVEVNSGSLYGLTA
29	肽 25	NSGSLYGLTALHQLHLSNNS
30	肽 26	LHQLHLSNNSIARIHRKGWS

图7

SEQ ID NO.	肽	序列
31	肽 27	IARIHRKGSFQCQLHELVL
32	肽 28	FCQKLHELVL SFNNLTRLDE
33	肽 29	SFNNLTRLDEESLAELSSLS
34	肽 30	ESLAELSSLSVLRLSHNSIS
35	肽 31	VLRLSHNSISHIAEGAFKGL
36	肽 32	HIAEGAFKGLRSLRVLDLDH
37	肽 33	RSLRVLDLDHNEISGTIEDT
38	肽 34	NEISGTIEDTSGAFSGLDSL
39	肽 35	SGAFSGLDSL SKLTLFGNKI
40	肽 36	SKLTLFGNKIKSVAKRAFSG
41	肽 37	KSVAKRAFSGLEGLEHLNLG
42	肽 38	LEGLEHLNLGGNAIRSVQFD
43	肽 39	GNAIRSVQF DAFVKMKNLKE
44	肽 40	AFVKMKNL KELHISSDSFLC
45	肽 41	LHISSDSFLC DCQLKWLPPW
46	肽 42	DCQLKWLPPW LIGRMLQAFV
47	肽 43	LIGRMLQAFV TATCAHPESL
48	肽 44	TATCAHPESL KQGSIFSVP
49	肽 45	KQGSIFSVP PESFVCDDFLK
50	肽 46	ESFVCDDFLK PQIITQPETT
51	肽 47	PQIITQPETT MAMVGKDIRF
52	肽 48	MAMVGKDIRF TCSAASSSSS
53	肽 49	TCSAASSSSS PMTFAWKKN
54	肽 50	PMTFAWKKN EVLTNADMEN
55	肽 51	EVLTNADMEN FVHVHAQDGE
56	肽 52	FVHVHAQDGE VMEYTTILHL

图7续

SEQ ID NO.	肽	序列
57	肽 53	VMEYTTILHLRQVTFGHEGR
58	肽 54	RQVTFGHEGRYQCVITNHFG
59	肽 55	YQCVITNHFGSTYSHKARLT
60	肽 56	STYSHKARLTVNVLPSFTKT
61	肽 57	VNVLPSFTKTPHDITIRTTT
62	肽 58	PHDITIRTTTMMARLECAATG
63	肽 59	MARLECAATGHPNPQIAWQK
64	肽 60	HPNPQIAWQKDGGTDFPAAR
65	肽 61	DGGTDFPAARERRMHVMPDD
66	肽 62	ERRMHVMPDDDDVFFITDVKI
67	肽 63	DVFFITDVKIDDAGVYSCTA
68	肽 64	DDAGVYSCTAQNSAGSISAN
69	肽 65	QNSAGSISANATLTVLETPS
70	肽 66	ATLTVLETPSLVVPLEDRVV
71	肽 67	LVVPLEDRVVSVGETVALQC
72	肽 68	SVGETVALQCKATGNPPPRI
73	肽 69	KATGNPPPRIWFKGDRPLS
74	肽 70	TWFKGDRPLSLTERHHLTPD
75	肽 71	LTERHHLTPDNQLLVVQNVV
76	肽 72	NQLLVVQNVVAEDAGRYTCE
77	肽 73	AEDAGRYTCEMSNTLGTERA
78	肽 74	MSNTLGTERAHSQLSVLPAA
79	肽 75	HSQLSVLPAAAGCRKDGTTVG
80	肽 76	GCRKDGTTVG

图7续

表 3: 抗 LRIG1 抗体的互补性决定区域(CDR)

	序列	SEQ ID NO:		序列	SEQ ID NO:
CDR1-H	GYTFTSY	81	CDR1-L	RASQDISNYLS	146
CDR2-H	WIYPGNVNTKYN	82	CDR2-L	YTSILHS	147
CDR3-H	EELGGFAY	83	CDR3-L	QQGNTLPRT	148
CDR4-H	GYTFTSFV	84	CDR4-L	QSIVHSNGNTF	149
CDR5-H	IYPGSSSA	85	CDR5-L	KVS	150
CDR6-H	ARSSYRYSYYS	86	CDR6-L	FQGSHVPLS	151
CDR7-H	GFSLTSYG	87	CDR7-L	QSIVHSNGNTY	152
CDR8-H	IWSGGST	88	CDR8-L	FQGSHVPLT	153
CDR9-H	ARNWAYYSNHYYVMDY	89	CDR9-L	QSLLYSDGKTY	154
CDR10-H	GFTFSASA	90	CDR10-L	QVS	155
CDR11-H	SDRGSSSD	91	CDR11-L	LQGTYYPHT	156
CDR12-H	AGGVSTVINFDY	92	CDR12-L	ENVDTY	157
CDR13-H	GYTFTGYW	93	CDR13-L	GAX	158
CDR14-H	ILPGSGST	94	CDR14-L	LQGHKDPYT	159
CDR15-H	EREVYDNDEGAWFAN	95	CDR15-L	GAS	160
CDR16-H	GYNFINSW	96	CDR16-L	GQSHNYPYT	161
CDR17-H	FYPGNSDT	97	CDR17-L	FQGSHFPWT	162
CDR18-H	TELGGDY	98	CDR18-L	SSISSST	163
CDR19-H	GYSITSGYD	99	CDR19-L	GTS	164
CDR20-H	ISYSGYT	100	CDR20-L	QQWSGYPLT	165
CDR21-H	ARDSNWFYFDV	101	CDR21-L	STTGSVH	166
CDR22-H	GFTFSSHA	102	CDR22-L	FQGSHVPFT	167
CDR23-H	ISDGGRYT	103	CDR23-L	QSLLRNGKTY	168
CDR24-H	ARDAYVSTSFAY	104	CDR24-L	LVS	169
CDR25-H	GFTFSNYW	105	CDR25-L	FQTHFPHT	170
CDR26-H	IRLKSENYPT	106	CDR26-L	QSIVHSNGNSY	171
CDR27-H	TGRGYSNYA	107	CDR27-L	QSIVQSNQITY	172
CDR28-H	GHTFSSYW	108	CDR28-L	EDVDY	173
CDR29-H	ILPGKGNT	109	CDR29-L	GQSYSYPWT	174
CDR30-H	ARNFDV	110	CDR30-L	ENIYSN	175
CDR31-H	GYTFTSYW	111	CDR31-L	TAT	176
CDR32-H	IDPSDSYT	112	CDR32-L	QHFYGPRT	177
CDR33-H	ARARVDFDY	113	CDR33-L	QSLLYSXGKTY	178
CDR34-H	GFNIKDDY	114	CDR34-L	XVX	179
CDR35-H	IDPENGDT	115	CDR35-L	VQGIHFPLT	180
CDR36-H	TTGSTV	116	CDR36-L	ENVGTY	181
CDR37-H	GYTFTTYG	117	CDR37-L	GQSYTDLT	182
CDR38-H	INTYSGVP	118	CDR38-L	QNIVHTNGNTY	183
CDR39-H	ALTGVLEN	119	CDR39-L	FQSHIPWT	184
CDR40-H	GYTFTDYY	120	CDR40-L	LVS	185
CDR41-H	ISPKNGGT	121	CDR41-L	VQGFHFPLT	186
CDR42-H	ASPFYDDYY	122	CDR42-L	QNIHNSNGNTY	187

图8

	序列	SEQ ID NO:		序列	SEQ ID NO:
CDR43-H	GYTFTSYN	123	CDR43-L	ENIYSY	246
CDR44-H	IYPGNGYT	124	CDR44-L	NSN	247
CDR45-H	ARGVGFYD	125	CDR45-L	QHHYVTPLT	248
CDR46-H	GYTFTSYG	126	CDR46-L	WAS	249
CDR47-H	IYPGTSST	127	CDR47-L	QQYLSSWT	250
CDR48-H	SRSSYRYTYYS	128	CDR48-L	QSLVHNDGNTY	251
CDR49-H	GYTFTSYD	129	CDR49-L	SQSTLVPYT	252
CDR50-H	IYPRDGTT	130	CDR50-L	QSLVHRNGHTY	253
CDR51-H	AREDYGSSFHN	131	CDR51-L	SQSTHVPYT	254
CDR52-H	ILPGSGRT	132			
CDR53-H	AREIYDGHYEAWYAY	133			
CDR54-H	GFTFSSYT	134			
CDR55-H	ARGWLLRNFDY	135			
CDR56-H	IDPNSGGT	136			
CDR57-H	ARLGYGNPFDY	137			
CDR58-H	GFKIKDDY	138			
CDR59-H	IYPGNSET	139			
CDR60-H	TRPLANWDGPFYD	140			
CDR61-H	IRLKSDNYAT	141			
CDR62-H	IDPEKGDT	142			
CDR63-H	GFTFSSYA	143			
CDR64-H	ISDGGSYT	144			
CDR65-H	SRAGSTVVNFGY	145			
CDR66-H	GFSLSSTSGMA	242			
CDR67-H	IWWDDDK	243			
CDR68-H	ARRAYPYFDV	244			
CDR69-H	ENSITSSYD	245			

图8续

表 4: 人源化抗 LRIG1 抗体及其 CDR

抗体名称	VH CDRs	VL CDRs
802.1H3.2A4	SEQ ID NOs: 84-86	SEQ ID NOs: 149-151
802.2B7.2D9	SEQ ID NOs: 87-89	SEQ ID NOs: 246-248
802.2B7.2F9	SEQ ID NOs: 90, 144, 92	SEQ ID NOs: 152, 150, 153
802.2F11.2B6	SEQ ID NOs: 93-95	SEQ ID NOs: 154-156
802.2F4.2A3	SEQ ID NOs: 242-244	SEQ ID NOs: 249, 250
802.2F4.2C7	SEQ ID NOs: 96-98	SEQ ID NOs: 251, 150, 252
802.3B10.2C10	SEQ ID NOs: 99-101	SEQ ID NOs: 157, 160, 161
802.3D4.2D4	SEQ ID NOs: 102-104	SEQ ID NOs: 152, 150, 153
802.3D5.2G4	SEQ ID NOs: 105-107	SEQ ID NOs: 152, 150, 162
802.3E6.2F9	SEQ ID NOs: 108-110	SEQ ID NOs: 253, 150, 254
802.3E6.2H9	SEQ ID NOs: 111-113	SEQ ID NOs: 163-165
802.3G8.2A3	SEQ ID NOs: 114-116	SEQ ID NOs: 166
802.3G8.2F7	SEQ ID NOs: 117-119	SEQ ID NOs: 152, 150, 167
802.3H4.2D11	SEQ ID NOs: 120-122	SEQ ID NOs: 168-170
802.3H4.2G3	SEQ ID NOs: 123-125	SEQ ID NOs: 171, 150, 153
802.4B6.2E11	SEQ ID NOs: 111, 127, 128	SEQ ID NOs: 172, 150, 153
802.4B6.2F6	SEQ ID NOs: 129-131	SEQ ID NOs: 173, 160, 174
802.4C12.3C5	SEQ ID NOs: 93, 132, 133	SEQ ID NOs: 154-156
802.4H12.2A9	SEQ ID NOs: 134, 103, 135	SEQ ID NOs: 152, 150, 153
802.4H12.2D2	SEQ ID NOs: 111, 136, 137	SEQ ID NOs: 175-177
802.4H6.2D11	SEQ ID NOs: 138, 115, 116	SEQ ID NOs: 154, 169, 180
802.4H6.2F8	SEQ ID NOs: 111, 139, 140	SEQ ID NOs: 181, 160, 182
802.4H6.2G12	SEQ ID NOs: 105, 141, 107	SEQ ID NOs: 183, 150, 184
802.5G6.2B11	SEQ ID NOs: 114, 142, 116	SEQ ID NOs: 154, 185, 186
802.5G6.2B8	SEQ ID NOs: 143-145	SEQ ID NOs: 187, 150, 153
IMT300	SEQ ID NOs: 81-83	SEQ ID NOs: 146-148

图9

对于这2个VH和2个VL序列，重链CDR是SEQ ID NO: 81-83，并且轻链CDR是SEQ ID NO: 146-148

	序列	SEQ ID NO:
VH-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYLHWVRQAPGQRLEWMG WIYPGNVNTKYNQKFQGRVTITADKSASTAYMELSSLRSED TAVYFCAREEL GGFAYWGQGLVTVSS	188
VH-2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYLHWVRQAPGQRLEWIGWI YPGNVNTKYNEKFQGRVTLTADKSASTAYMELSSLRSED TAVYFCAREELG GFAYWGQGLVTVSS	189
VL-1	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASQDISNYLSWYQQKPGKAPKLLIYYTSIL HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPRTFGGGTKVEIK	190
VL-2	DIQMTQSPSSLSASVGNRVTITCRASQDISNYLSWYQQKPGKVPKLLIYYTSIH SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISSLQPEDVATYFCQQGNTLPRTFGGGTKVEIK	191

图10

	VL-1 (SEQ ID NO: 148)	VL-2 (SEQ ID NO: 149)
VH-1 (SEQ ID NO: 146)	mab4 (IMT300) (SEQ ID NO: 188) + (SEQ ID NO: 190)	mab5 (SEQ ID NO: 188) + (SEQ ID NO: 191)
VH-2 (SEQ ID NO: 147)	mab6 (SEQ ID NO: 189) + (SEQ ID NO: 190)	(SEQ ID NO: 189) + (SEQ ID NO: 191)

图11

抗体名称	VH 序列	SEQ ID NO
802.1H3.2A4	QVQLQQPGDELVKPGASVKLSCKASGYTFTSFWIHWVKQRPGQGLE WIGNIYPGSSSANYNEKFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSDDSAVY YCARSSYRYSYYSWGQGTTLTVSS	192
802.2B7.2D9	QVQLKQSGPGLVQPSQSLTCTVSGFSLTSYGVHWVVRQSPGKLEY LGVIWSSGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLRADDTAIYYC ARNWAYYSNHYYVMDYWGQGTSTVTVSS	193
802.2B7.2F9	EVQLVESGGGLAKPGGSLKLSAASGFTFSASAMSWVRQTPEKRLE WVATISDGGSYTYYPDNVKGRTISRDNKSNLYLQMSHLKSEDTA MYYCAGGVSTVINFDYWGQGTTLTVSS	194
802.2F11.2B6	QVQLQQSGAELMKPGASVKLSCKATGYTFTGYWIEWVKQRPGHGLE WIGEILPGSGSTHYNEKFKGKATFTADTSSNTAYIQLSSLTTEDSAIYY CEREVDNDEGAWFANWGQGTTLTVSA	195
802.2F4.2A3	QVTLKESGPGILKPSQTLTSLTCSFSGFSLTSGMAVGWIRQPSGKLEY WLAHIWWDKDYYPNPSLKSQLTISKDTSRNQVFLKITSVDTADTATY YCARRAYPYFDVWGAGPRS	196
802.2F4.2C7	EVQLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYNFINSWMHWVKQRPGQGL EWIGAFYPGNSDTRYNQKFMGKAKLTAVTSASTAYMEVSSLTNEDES AVYYCTELGGDYWGQGTTLTVSS	197
802.3B10.2C10	DVQLQESGPGLVKPSLSLSTCTVTGYSITSGYDWHWIRHFPGNILEW MGYISYSGYTNYNPSLKSRSISITHDTSKNHFFLKLNSVTTEDTATYYC ARDSNWFYFDVWGAGTTVTVSS	198
802.3D4.2D4	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSHAMSWVRQTPEKRLE WVATISDGGRYTYYPDNVKGRTISRDNKNNLYLQMSHLKSEDTAI YYCARDAYVSTSFAYWGQGTTLTVSA	199
802.3D5.2G4	EVKLEESGGGLVQPGGSMTLSCVASGFTFSNYWVNWVRQSPEKLEY WVAQIRLKSENYPTHYAESVKGRFTVSRDDSKSSVYLQMNNLRAED TGIYYCTGRGYSNYAWGQGTTLTVSS	200
802.3E6.2F9	QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKVTGHTFSSYWIEWVKQRPGHGLE WIGEILPGKGNTEYNEKFKGKATFTADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAV YYCARNFDVWGAGTTVTVSS	201
802.3E6.2H9	QVQKQQPGAELVMPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVMQRPGQG LEWIGDIDPSDSYTNYNQQFKGKATLTVDISSSSAYMQLSSLTFEDSA VYYCARARVDFDYWGRGTTTLTVSS	202
802.3G8.2A3	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMHWVKQRPEQGLE WIGWIDPENGDTAYASKFQKATITADTSSNIAYLQLSSLTFEDTAVY YCTTGSTVWGQGTTLTVSS	203

图12

抗体名称	VH 序列	SEQ ID NO
802.3G8.2F7	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLK WMGWINTYSGVPTYTDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINLNKNETAT YFCALTGVLENWGGQTTLTVSS	204
802.3H4.2D11	EVQLQQSGPELVKPGDSEKRSCKASGYTFTDYMDWVKQSHGRSLE WIGYISPKNGGTSYNQKFKGKATLTIDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVY YCASPFYDDYYWGGQTTLTVSS	205
802.3H4.2G3	QAYLQHSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQGL EWIGAIYPGNGYTSYNQKFMGKATLTVDKSSSTAYMQLTSLTSEDSA VYFCARGVGFYWGQGTTLTVSS	206
802.4B6.2E11	QVQLQQPDTELKPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPQGGL WIGNIYPGTSSSTNYNEKFKSKATLTVDPSSSTAYMQLSSLTSDSAVY YCSRSSRYTYYSWGQGTTLTVSS	207
802.4B6.2F6	QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYDINWVKQRPQGGL WIGWIYPRDGTTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAYMEIHSLTSEDSAV YFCAREDYGSSFHNWGGQTTLTVSS	208
802.4C12.3C5	QVQLQQSGGELMKPGASVKLSCKATGYTFTGYWIEWVKQRPGHGLE WIGEILPGSGRTYYNEKFKGKATFTADTSSNTAYMQLSSLTSDSAIY YCAREIYDGHYEAWAYWGQGTTLTVSA	209
802.4H12.2A9	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYTMSWVRQTPEKTLEW VATISDGGRYTYYPDNVKGRFTISRDNANNLYLQMSHLKSEDTAM YYCARGWLLRNDFWGGQTTLTVSS	210
802.4H12.2D2	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGRGL EWIGRIDPNSGGTKYNEKFKSKAILTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAV YYCARLGYGNPFYWGQGTTLTVSS	211
802.4H6.2D11	EVQXXQXGXLVRPGASVKWSCTASGFKIKDXYMHWVKQRPEQGP EWIGWIDPENGDEHASKFQKATITVDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAV YYCTTGSTVWGQGTTLTVSS	212
802.4H6.2F8	EVQLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPQGGL EWIGAIYPGNSETSYNQNFKGAELTAVTSASTAYMEISSLTNEDSAV YFCTRPLANWDGPFYWGQGTTLTVSS	213
802.4H6.2G12	EVKVEESGGGLVQPGGSMKFCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLE WVAQIRLKSADNYATHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNLRAD TGIYYCTGRGYSNYAWGQGTTLTVSS	214
802.5G6.2B11	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYLHWVKQRPEQGLE WIGWIDPEKGDTECASKFQKATITVDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVY FCTTGSTVWGQGTTLTVSS	215
802.5G6.2B8	EVHLVESGGGLMKPGGSLKLSAASGFTFSSYAMSWVRQTPEKRLE WVATISDGGSYTYYPDNVKGRFTISRDNANNNLYLQMSRLKSEDTA MYYCSRAGSTVVNFGYWGQGTTLTVSS	216

图12续

抗体名称	VL 序列	SEQ ID NO
802.1H3.2A4	DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTFLEWYLQKPGQS PNLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQG SHVPLSFGAGTKLELK	217
802.2B7.2D9	DIQMTQSPASLYAFVGETVTITCRASENIYSYLAWYHQKQGKSPQLL VYNSNSLAEGVPLRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGNYVCQHMYVTP LTFGGGKLEMK	218
802.2B7.2F9	DVVMQTPLSLPVSLGDQVSISSCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQS PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQG SHVPLTFGGGKLELK	219
802.2F11.2B6	DVVMQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWLQQRPGQS PKRLMYQVSKLDPGIPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQG TYYPHTFGSGTKLEIK	220
802.2F4.2A3	NIMKRHXPSQXXXSGEKVIGSCISSQSVFCRXIQKNHLAXXQXKXG QSKQXLIYWASRREXGVPDRXTGRGXGADFIISXVQEEDAADYXG QQYLSSWTFGXGKLEIK	221
802.2F4.2C7	DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHNDGNTYLHWFLQKPGQ SPKLLIHKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQS THVPYTFGGGKLEIK	222
802.3B10.2C10	NIVMTQSPKSMMLVGERVILNCKASENVDTYVSWYQQKPEQSPKL LIYGASNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQGEDLADYYCGQSHNY PYTFGSGTKLEIK	223
802.3D4.2D4	DVVMQTPLSLLVSLGDQASISRRFSQSIVHSNGNTYLEWYVQKPGQ SPKLLIYKVSNRFXGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQ GSHVPLTFGGGKLEK	224
802.3D5.2G4	DIVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQS PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQG SHFPWTFGGGKLEIK	225
802.3E6.2F9	DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHRNGHTYLHWYLQKPGQ SPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSVSGTDFTLKISRVEGEDVGVYFCSQS THVPYTFGGGKLEIK	226
802.3E6.2H9	EIVLTQSPALLAASPGDKVTITCSVSSSISSTLHWYQQKSGTSPKPWI YGTSNLAGVPPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSGYP LTFGAGTKLELK	227
802.3G8.2A3	YLNWLEQSQXXGQXXRLXXYLXPTXNESLRDXXXAVXDSRLHPQHPS EXRRMQLISASTTGSVHVRRGDQAGNK	228
802.3G8.2F7	DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRFTQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQS PNLLIYKVSNRFCGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCFQG SHVPFTFGTGKLEIK	229
802.3H4.2D11	DVVMQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLHRNGKTYLNWLLQRPGQS PKLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQTT HFPHTFGSGTKLEIK	230

图13

抗体名称	VL 序列	SEQ ID NO
802.3H4.2G3	DVVMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNGNSYLDWYLQKPGQS PKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQG SHVPLTFGAGTKLELK	231
802.4B6.2E11	DVVMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVQSN GITYLEWYLKKPGQS PNLLIYKVS NRLSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDLGVYYCFQG SHVPLTFGAGTKLELK	232
802.4B6.2F6	NIVMTQSPKSM SMSVGERVTL SCKASED VDTYVSWYQQKPNQSPKL LIYGASNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYYCGQSYSY PWTFGGGKLEIK	233
802.4C12.3C5	DVVMQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWLQQRPGQS PKRLMYQVSKLDPGIPDRFSGSGSETDFTLEISRVEAEDLGVYYCLQG TYYPHTFGSGTKLEIK	234
802.4H12.2A9	DVVMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQS PKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQG SHVPLTFGAGTKLELK	235
802.4H12.2D2	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQKSPQLLV YTATNLADGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYCYHFYGS PR TFGAGTKLELK	236
802.4H6.2D11	DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWLLQSPGQS PKLLIYLVSKLESGVPDRFSGRSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQG IHFPLTFGTGKLEMK	237
802.4H6.2F8	NIVMTQSPKSM SMSVGERVTL TCKASENVGTYVSWFQQKPEQSPKLL IYGASNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYYCGQSYTDL TFGAGTKLELK	238
802.4H6.2G12	DVVMQTPLSLPVS LGNQASISCRSSQNIVHTNGNTYLEWYLQKPGQ SPKLLIYKVS NRFCGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYYCFQ GSHIPWTFGGGKLEIK	239
802.5G6.2B11	DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWLLQSPGQS PKLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYLCVQGP HFPLTFGGGKLELK	240
802.5G6.2B8	DIVMTQTPSLPVS LGDQASISCRSSQNIAHSNGNTYLEWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQG SHVPLTFGAGTKLELK	241

图13续