



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107474143 B

(45)授权公告日 2020.08.11

(21)申请号 201710810984.3

A61K 39/00(2006.01)

(22)申请日 2017.09.13

A61P 37/06(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107474143 A

(43)申请公布日 2017.12.15

(73)专利权人 深圳市因诺赛生物科技有限公司

地址 518109 广东省深圳市龙华区龙华街道民塘路和平里花园1期B2座2705

(72)发明人 张军方

(74)专利代理机构 深圳冀深知识产权代理有限公司 44597

代理人 张进

(56)对比文件

CN 1736483 A,2006.02.22

WO 02072798 A1,2002.09.19

WO 0187330 A2,2001.11.22

Christopher R Gilson等.Anti-CD40 Monoclonal Antibody Synergizes with CTLA-4 Ig in Promoting Long-Term Graft Survival in Murine Models of Transplantation.《J Immunol》.2009,第183卷(第3期),

审查员 程呈

(51)Int.Cl.

C07K 19/00(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

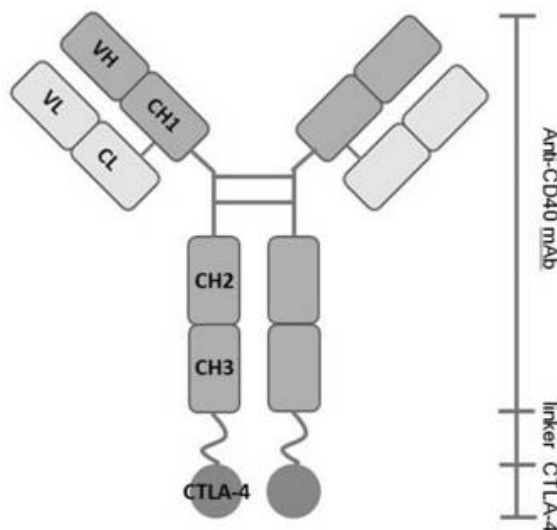
序列表1页 附图5页

(54)发明名称

(Anti-CD40 mAb)-CTLA4融合蛋白及其用途

(57)摘要

本发明公开了一种抗免疫排斥双功能分子。本发明通过将抗人CD40抗体与CTLA4蛋白融合表达,制备出了(Anti-CD40 mAb)-CTLA4融合蛋白,所述融合蛋白能够同时阻断CD40-CD154与CD28-B7通路,具有同时阻断T、B细胞的活化,诱导免疫耐受的功能。该发明用于减少或治疗移植排斥和移植物抗宿主病以及治疗自身免疫病的用途。



1. 一种抗免疫排斥的双功能分子,其特征在于,通过将抗人CD40抗体与CTLA4蛋白融合表达,所述双功能分子能够同时阻断CD40-CD154与CD28-B7通路,所述双功能分子具有同时阻断T、B细胞的活化,诱导免疫耐受的功能;

所述CD40抗体重链的CDR区由VHCDR1、VHCDR2和VHCDR3组成,所述VHCDR1的序列为SEQ ID NO:3,所述VHCDR2的序列为SEQ ID NO:4,所述VHCDR3的序列为SEQ ID NO:5;所述CD40抗体轻链的CDR区由VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3组成,所述VLCDR1的序列为SEQ ID NO:6,所述VLCDR2的序列为SEQ ID NO:7,所述VLCDR3的序列为SEQ ID NO:8;

所述CTLA4蛋白与抗人CD40抗体的重链C端直接连接或通过连接序列介导连接。

2. 根据权利要求1所述的分子,其特征在于,抗人CD40抗体是IgG4亚型。

3. 根据权利要求1所述的分子,其特征在于,所述抗体是针对人CD40蛋白的单克隆抗体,并且CTLA4与所述抗体的重链连接后形成的氨基酸序列是SEQ ID NO:1,所述抗体的轻链的氨基酸序列是SEQ ID NO:2。

4. 权利要求1-3任一项所述的分子在制备抗体药物中的用途,所述抗体药物是用于治疗移植排斥或移植物抗宿主病以及自身免疫病。

## (Anti-CD40 mAb)-CTLA4融合蛋白及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及抗体药物技术领域,尤其涉及一种通过将抗人CD40抗体与CTLA4蛋白融合表达,制备出了(Anti-CD40 mAb)-CTLA4融合蛋白及其方法。该发明用于减少或治疗移植排斥和移植物抗宿主病以及治疗自身免疫病的用途。

### 背景技术

[0002] 本发明涉及抗CD40抗体与CTLA4蛋白融合表达的方法以及用途,例如,降低器官移植中的免疫排斥,诱导免疫耐受治疗自身免疫性疾病。

[0003] 降低免疫排斥是治疗器官移植和自身免疫病共同面临的问题。自身免疫病影响着世界5%的人口,严重的自身免疫病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮可引起致残甚至死亡。器官移植作为治疗器官衰竭的重要手段,每年仅中国就有150万患者需要器官移植,然而移植的器官长期存活至今仍面临重大挑战,宿主免疫排斥导致移植物功能丧失。目前临床应用的非特异性免疫抑制药物虽然短期能够抑制排斥反应,但是长期结果仍然不足,并且这些药剂的使用极大地增加了心血管疾病、感染和恶性肿瘤的风险。

[0004] T细胞与B细胞之间的相互作用在免疫反应中至关重要,很多位于T细胞及B细胞表面的分子在免疫反应中表达量会增多。T细胞的活化依赖两种信号,一种是T细胞受体(TCR)识别并结合抗原递呈细胞(APC)表面的MHC-抗原肽介导的第一信号,另一种是T细胞表面的CD28与APC表面的B7分子的结合提供的第二信号,只有两个信号都存在时T细胞才被激活,若缺乏第二信号的辅助,T细胞则处于克隆无能或无应答状态。细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4,CTLA-4)与CD28分子在基因结构、染色体定位、序列的同源性都具有非常相近的关系,都是B7的受体,主要表达于被激活的T细胞表面。但是CTLA-4与CD28的功能是相反的,CTLA-4与B7结合后抑制T细胞的激活,起负调节作用。CTLA-4与B7的结合的亲和力比CD28与B7的亲和力高10~20倍,只需少量CTLA-4即可阻断CD28与B7的结合,抑制T细胞的活化。CTLA4-Ig是通过基因重组产生的CTLA4分子胞外功能区与免疫球蛋白IgG恒定区结合的融合蛋白,与B7分子具有高度的亲和力可以和CD28竞争结合APC上的B7家族分子CD80(B7-1)和CD86(B7-2),阻断CD28与B7的信号通路。

[0005] CD40-CD154作为重要的共刺激信号通路,介导B细胞的激活、增殖、分化以及T细胞的激活等重要过程,阻断该通路被公认为可以显著降低免疫排斥反应。早期针对CD154的抗体在临床试验中引起了严重血栓反应而被终止开发,因此研究方向转为靶向CD40抗体的开发。大量体内试验证实,针对CD40抗体可以显著降低免疫排斥,且不会引起血栓等毒副作用,具有良好的开发前景。CD40表达在B细胞、巨噬细胞和树突状细胞表面,对B细胞活化、免疫球蛋白类型转换至关重要,理想的CD40抗体是可以抑制B细胞的活化而不激活B细胞或引起B细胞减少。

### 发明内容

[0006] CD28-B7与CD40-CD154是体内最重要的两条共刺激信号通路,分别介导T细胞与B

细胞的活化。CTLA4-Ig能够特异阻断CD28-B7通路但是不能阻断CD40-CD154通路,抗CD40抗体能够特异阻断CD40-CD154通路却不能阻断CD28-B7通路。本研究利用基因工程的方法,通过将抗CD40抗体与CTLA4融合表达,制备成能够同时高效阻断CD28-B7与CD40-CD154两条信号通路的双功能分子,(Anti-CD40 mAb)-CTLA4融合蛋白,实现了“一石二鸟”。在体外实验中,(Anti-CD40 mAb)-CTLA4不仅能够T细胞的转化、增殖、活化而且能够抑制B细胞的激活,在猕猴进行的体内实验中,(Anti-CD40 mAb)-CTLA4显著阻断T细胞依赖的抗KLH抗体反应,在异种胰岛移植的猕猴模型中能够显著延长胰岛异源移植物的存活。

[0007] 根据本发明的第一方面,本发明提供一种同时高效阻断CD28-B7与CD40-CD154两条信号通路的双功能分子,通过将(Anti-CD40 mAb)与CTLA4融合蛋白,上述分子不仅能够T细胞的转化、增殖、活化而且能够抑制B细胞的激活,上述分子显著阻断T细胞依赖的抗KLH抗体反应,在异种胰岛移植的猕猴模型中能够显著延长胰岛异源移植物的存活。

[0008] 进一步地,上述分子包括抗人CD40抗体以及CTLA4分子。

[0009] 进一步地,上述分子中的CTLA4与抗人CD40抗体的重链C端连接。

[0010] 进一步地,上述分子中的CTLA4与抗人CD40抗体直接连接或通过连接序列介导连接。

[0011] 进一步地,上述分子的序列选自SEQ ID NO:1-8中任意一种。

[0012] 根据本发明的第二方面,本发明提供一种CTLA4与抗人CD40抗体融合的方法。

[0013] 进一步地,上述分子中的CTLA4与抗人CD40抗体的重链C端连接。

[0014] 进一步地,上述分子中的CTLA4与抗人CD40抗体直接连接或通过连接序列介导连接。

[0015] 根据本发明的第三方面,本发明提供一种抗免疫排斥药物。该发明用于减少或治疗移植排斥和移植物抗宿主病以及治疗自身免疫病的用途。

[0016] 进一步地,上述药物是CTLA4与抗人CD40抗体的融合分子。

[0017] 进一步地,上述药物是抗免疫排斥药物。

[0018] 进一步地,上述药物用于减少或治疗移植排斥和移植物抗宿主病以及治疗自身免疫病的用途。

## 附图说明

[0019] 图1为本发明一个实施例中Anti-hCD40单克隆抗体与天然抗原反应性鉴定;

[0020] 图2为本发明一个实施例中CD40抗体阻断B细胞的活化模式;

[0021] 图3为本发明一个实施例中Anti-hCD40单抗抑制B细胞活化分析汇总;

[0022] 图4为本发明一个实施例中CD40抗体与CTL4A融合表达方案。在CD40抗体的CH3末端通过linker与CTLA4的胞外段连接,制备成一个双功能融合蛋白;

[0023] 图5为本发明一个实施例中CD40抗体与CTL4A融合表达模式图;

[0024] 图6为本发明一个实施例中(Anti-CD40 mAb)-CTLA4显著抑制T细胞转化;

[0025] 图7为本发明一个实施例中(Anti-CD40 mAb)-CTLA4显著抑制MLR;

[0026] 图8为本发明一个实施例中(Anti-CD40 mAb)-CTLA4抑制人外周血T细胞表面分子CD25的表达;

[0027] 图9为本发明一个实施例中(Anti-CD40 mAb)-CTLA4抑制人外周血B细胞激活;

[0028] 图10为本发明一个实施例中 (Anti-CD40 mAb)-CTLA4显著阻断T细胞依赖的抗KLH抗体反应;

[0029] 表一为本发明一个实施例中异种胰岛移植的猕猴模型中胰岛存活时间。

### 具体实施方式

[0030] 下面通过具体实施方式结合附图对本发明作进一步详细说明。

[0031] 实施例1:CD40抗体的制备和鉴定

[0032] 小鼠 (BALB/C) 用人CD40蛋白胞外区 (Met1-Arg193) 免疫, 弗氏佐剂和不完全弗氏佐剂多次免疫小鼠。将来自免疫小鼠的脾细胞与小鼠骨髓瘤细胞系SP2/0进行融合, 并且使用标准杂交瘤技术选择杂合体。将人CD40蛋白包被ELISA板, 筛选阳性细胞株, 并进行三次克隆化, 最终获得抗人CD40单克隆抗体。获得的单克隆抗体通过流式细胞术检测与人血液中的B细胞上表达的天然CD40进行反应性测试, 在体外筛选能够阻断B细胞活化的单克隆抗体作为最终的抗体。

[0033] 实施例2:Anti-hCD40单抗和天然CD40的反应性鉴定

[0034] Raji细胞是一B细胞淋巴瘤细胞系, 在它的表面有CD40分子的高度表达。为了检测hCD40的单克隆抗体针对天然抗原的反应性, 运用流式细胞仪分析技术进行鉴定。将38株抗体和Raji细胞分别孵育之后, 加入标记有荧光的二抗, 最后用流式细胞仪检测荧光强度, 荧光的强弱可以指示单抗与细胞表面抗原的反应性。反应原理见图1A, 流式的结果见图1B。从图示结果可得, 大部分抗体和天然抗原反应性良好, 仅有三株抗体反应性较弱。

[0035] 实施例3:Anti-hCD40单抗阻断B激活效果分析

[0036] CD40/CD154是一个在人体中起到重要作用的正调控信号, 通过抑制这个信号通路, 可以降低免疫反应。CD40作为共刺激因子, 主要表达在B细胞及其它APC细胞表面, CD40和CD154的结合为B细胞提供协同刺激信号, 使B细胞充分活化, CD80/CD86表达上调。本课题组建立了稳定表达CD154的HEK-293细胞系, 与分离的健康人外周血单个核细胞(PBMC) 共培养6天, 用流式细胞仪检测B细胞表面的CD80/CD86表达情况, 用作模式如图2所示。综合38株CD40单抗, 结果见图3, 大部分抗体可以显著降低CD80/CD86表达, 阻断B细胞的活化。

[0037] 实施例4:抗体的人源化改造

[0038] 使用本领域中已知的方法PCR克隆抗体的可变区序列, 将PCR产物与市售载体组装, 并使用标准测序, 获得抗体的序列。将抗体的重链可变区和轻链可变区分别克隆到含有人IgG4重链和人 $\kappa$ 轻链恒定区的表达载体中。利用计算机模拟抗体3D构象, 对嵌合抗体的可变区序列中的鼠源部分逐步替换为人源序列, 同时保证抗体的亲和力不显著降低。经过多次修改表达鉴定, 最终获得与原鼠单抗亲和力相近的人源化CD40抗体。

[0039] 实施例5: (Anti-CD40 mAb)-CTLA4融合蛋白的构建

[0040] 本研究首先筛选到了高效阻断CD40-CD154通路的CD40抗体, 其阻断效果优于已报道的CD40抗体。利用基因工程的方法, 在CD40抗体的CH3末端通过linker与CTLA4的胞外段连接, 制备成一个双功能融合蛋白, 如下图4所示, 模式图如图5所示。

[0041] 本研究利用基因工程的方法, 通过将CD40抗体与CTLA4融合表达, 制备成能够同时高效阻断CD28-B7与CD40-CD154两条信号通路的双功能分子, 实现了“一石二鸟”。

[0042] 实施例6: (Anti-CD40 mAb)-CTLA4显著抑制T细胞转化

[0043] 体外培养的T淋巴细胞在有丝分裂原(如PHA、ConA等)以及抗原刺激时,可转化为淋巴母细胞并进行有丝分裂,这种转化反应在一定程度上反映了机体细胞的免疫功能状态,可将其作为测定细胞免疫反应的指标。我们用PHA刺激的人外周血淋巴细胞转化作为指标,用MTT法检测了BSA(对照组)、CTLA4-Ig、Anti-CD40 mAb、(Anti-CD40 mAb)-CTLA4对T细胞转化的影响。结果发现,CTLA4-Ig和(Anti-CD40 mAb)-CTLA4能明显抑制淋巴细胞的转化,Anti-CD40 mAb则不能,如图6所示。

[0044] 实施例7:(Anti-CD40 mAb)-CTLA4显著抑制MLR

[0045] 我们用异体淋巴细胞刺激外周血T细胞,观察(Anti-CD40 mAb)-CTLA4对该激活过程的影响。根据细胞掺入放射性同位素<sup>3</sup>H-TdR的强度,判断T细胞的激活情况。结果发现,(Anti-CD40 mAb)-CTLA4抑制异体淋巴细胞对外周血T淋巴细胞的激活,平均抑制率达88.9%;相同量的CTLA4-Ig抑制率有87%,而Anti-CD40 mAb的抑制率仅有8.4%。统计学分析表明,(Anti-CD40 mAb)-CTLA4组与CTLA4-Ig组与对照组(BSA)相比,有显著性差异,显著抑制MLR而Anti-CD40 mAb无此功能,如图7所示。

[0046] 实施例8:(Anti-CD40 mAb)-CTLA4抑制人外周血T细胞表面分子CD25的表达

[0047] 人外周血T细胞用PHA刺激活化后,表面的分子表达发生变化。由于分离的正常人外周血细胞纯度不高,为排除外周血细胞中NK细胞表面表达的CD25干扰,我们用双色染法以CD3抗原标定外周血细胞中成熟的T细胞,然后观察成熟T细胞表面CD25的表达。结果以CD25的表达阳性细胞占CD3阳性细胞数的百分比表示,发现(Anti-CD40 mAb)-CTLA4与CTLA4-Ig显著抑制CD25的表达,Anti-CD40 mAb则不能,如图8所示。

[0048] 实施例9:(Anti-CD40 mAb)-CTLA4抑制人外周血B细胞激活

[0049] 使用人外周血单核细胞(PBMC)表征(Anti-CD40 mAb)-CTLA4影响B细胞活化的能力。选择CD20表达作为B细胞的指标,B细胞活化后其表面的CD80分子表达量增多。实验中,将来自人的PBMCs在154+Jurkat D1.1细胞(永生化的T淋巴细胞细胞系)存在下进行培养。B细胞的活化通过测量PBMCs中存在的CD20+细胞中的标志物CD80的表达而进行测定。在Jurkat细胞存在的情况下培养PBMCs导致所有CD80表达增加,表明B细胞被CD154+Jurkat细胞活化。为了测试抗体阻断B细胞活化的能力,PBMCs和Jurkat细胞在四组处理中(BSA、CTLA4-Ig、Anti-CD40 mAb或(Anti-CD40 mAb)-CTLA4)进行共培养。结果显示(Anti-CD40 mAb)-CTLA4与Anti-CD40 mAb显著降低CD80表达,阻断B细胞的活化,而CTLA4-Ig不能阻断B细胞激活如图9所示。

[0050] 实施例10:(Anti-CD40 mAb)-CTLA4显著阻断T细胞依赖的抗KLH抗体反应

[0051] 猕猴在第0天用4-羟基-3-硝基苯基乙酰基缀合的钥孔M血蓝蛋白(KLH,10mg IM)抗原(Biosearch Technologies,Novato,CA)免疫一次。接种前和在1周时,实验组猕猴分别接受BSA、CTLA4-Ig、Anti-CD40 mAb或(Anti-CD40 mAb)-CTLA4的静脉内剂量(50mg/kg)。所有动物观察70天,并且每周进行流式细胞术。通过ELISA测试对KLH-NP的T细胞依赖的抗体应答。板用KLH(0.01mg/ml,Sigma,St.Louis,MO)包被,并且用Super Block(Thermo Scientific,Woodstock,GA)封闭。处理之前和之后的血浆样品连续稀释,铺板1小时,并且用磷酸盐缓冲盐水/0.05%Tween洗涤。抗KLH抗体通过与单克隆抗称猴IgG-辣根过氧化物酶(克隆1B3,NHP ReagentResource,Boston,MA)孵育1小时而进行检测。板然后与过氧化物酶底物溶液(KPL)孵育。然后添加终止溶液(KPL),并且在ELISA读板器上在450nm处读取光

密度。如果处理之后血浆的光密度读数超过相同稀释度的处理之前血浆的光密度2倍,则样品在给定稀释度被认为是阳性的。KLH免疫之后,对照动物产生高滴度KLH-特异性IgG(图10)。接受(Anti-CD40 mAb)-CTLA4的动物虽然也产生抗-KLH应答,但是滴度比CTLA4-Ig组或Anti-CD40 mAb组低20倍。

[0052] 实施例11:在异种胰岛移植的猕猴模型中(Anti-CD40 mAb)-CTLA4显著延长胰岛异源移植物存活

[0053] 我们在非人灵长类动物异种胰岛移植模型中进一步测试(Anti-CD40 mAb)-CTLA4抑制免疫排斥的效果。体重为40kg的GTKO五指山小型猪进行供体胰腺切除术,一天后经由中线剖腹术进行移植。在动物末端放血后分离胰腺并置于冰上。使用胶原酶/中性蛋白酶(分别为950个Wunsch单位和63个单位;Serva,Heidelberg,Germany)进行膜岛分离。消化的膜腺在四层不连续Euroficoll梯度(Mediatech,Manassas,VA)和Cobe 2991血细胞处理器(CaridianBCT,Lakewood,CO)上进行纯化。对最终胰岛制剂的样品进行计数,并表示为胰岛当量(IEQ)。分离的胰岛培养过夜,计数,并悬浮在移植培养基(Mediatech)中。

[0054] 使用链服佐霉素(1250mg/m<sup>2</sup>IV;Zanosar,Teva Parenteral Medicines,Irvine,CA)使5只体重为3.5kg的猕猴患有糖尿病,四周后进行移植。通过用静脉推注500mg/kg葡萄糖的静脉内葡萄糖耐量试验(IVGTT)和测量灵长类C-肽验证糖尿病。在基线和葡萄糖注射后10、30、60和90监测葡萄糖水平并测量C-肽。通过在可检测的血清C-肽不存在的情况下测量血糖水平的升高而确认糖尿病。糖尿病受体经受MHC错配的胰岛异源移植。经由小中线剖腹术和肠系膜静脉插管输注平均15.745(±4.063)。通过耳棒(earstick)每天两次测量血糖水平;施用NPH(Novolin;NovoNordisk,Princeton,NJ)和甘精胰岛素(Lantus;Sanofi-Aventis,Bridgewater,NJ),以便在移植前和移植物排斥之后维持低于300mg/dL的空腹血糖(FBG)。IVGTT在移植后定期进行,以监测移植物功能。移植受体每周进行流式细胞术分析,以监测T细胞(CD3 V450,CD4 PerCP-Cy5.5,CD8 PerCp;BD Bioscience)和B细胞(CD20 PE,BDBioscience)群体。胰岛移植后,排斥被定义为在连续两天FBG大于130mg/dL。主要终点为无排斥的膜岛移植物存活。

[0055] 移植受体接受CTLA4-Ig、Anti-CD40 mAb、(Anti-CD40 mAb)-CTLA4、巴利昔单抗(basiliximab)(Simulect,Novartis,Basel,Switzerland)及西罗莫司(sirolimus)共5组。在手术后第0天和第7天(POD)静脉内施用抗体(50mg/kg)。在POD 0和3静脉内施用巴利昔单抗(0.3mg/kg)。每天肌肉施用西罗莫司,以实现至POD 120 5-15ng/ml的谷底水平。接受单独的巴利昔单抗和西罗莫司的所有三只动物是对照。

[0056] 与对照相比,(Anti-CD40 mAb)-CTLA4处理导致显著延长胰岛移植物存活,无排斥的移植物存活时间中值为215天,与之相比,CTLA4-Ig处理组为115天,Anti-CD40 mAb组为92天,如表一所示。

[0057] 表一异种胰岛移植的猕猴模型中胰岛存活时间(单位:天)

实验组	猕猴 1	猕猴 2	猕猴 3	平均存活时间
巴利昔单抗	9	5	8	7 (±2)
[0058] 西罗莫司	11	14	6	10 (±4)
CTLA4-Ig	56	135	155	115 (±52)
Anti-CD40 mAb	86	56	136	92 (±40)
(Anti-CD40 mAb)-CTLA4	256	186	203	215 (±37)

[0059] 以上内容是结合具体的实施方式对本发明所作的进一步详细说明,不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干简单推演或替换,都应当视为属于本发明的保护范围。



- [0001] SEQ ID NO:1
- [0002] (Anti-CD40 mAb)-CTLA4重链序列
- [0003] Anti-CD40 mAb -Linker-CTLA4
- [0004] MYRMQLLSCIALSLALVTQVQLLQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI  
SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVIKRGSSGWSDAFDIWGQGTMTVTVSSASTKG  
PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYT  
CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV  
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQE  
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH  
NHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSAMHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEV  
CAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPYPYLGIGNGTQIYVIDPEPCPDS
- [0005] SEQ ID NO:2
- [0006] (Anti-CD40 mAb)-CTLA4轻链序列
- [0007] MYRMQLLSCIALSLALVTQAVLTQPSSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHTVSWYQQLPGTAPKLLIYS  
TDQRPSGVPDRLSGSKSGTSASLTISGLQSEDEAHYYCAAWDDSQNKSLVFGGTQLTVLGGLTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH  
QGLSSPVTKSFNRGEC
- [0008] SEQ ID NO:3
- [0009] 重链CDR1
- [0010] SYGMH
- [0011] SEQ ID NO:4
- [0012] 重链CDR2
- [0013] VISYDGSNKYYADSVKGRFT
- [0014] SEQ ID NO:5
- [0015] 重链CDR3
- [0016] VIRGSSGWSDAFDI
- [0017] SEQ ID NO:6
- [0018] 轻链CDR1
- [0019] SGSSSNIGSHTVS
- [0020] SEQ ID NO:7
- [0021] 轻链CDR2
- [0022] STDQRPS
- [0023] SEQ ID NO:8
- [0024] 轻链CDR3
- [0025] AAWDDSQNKSLV

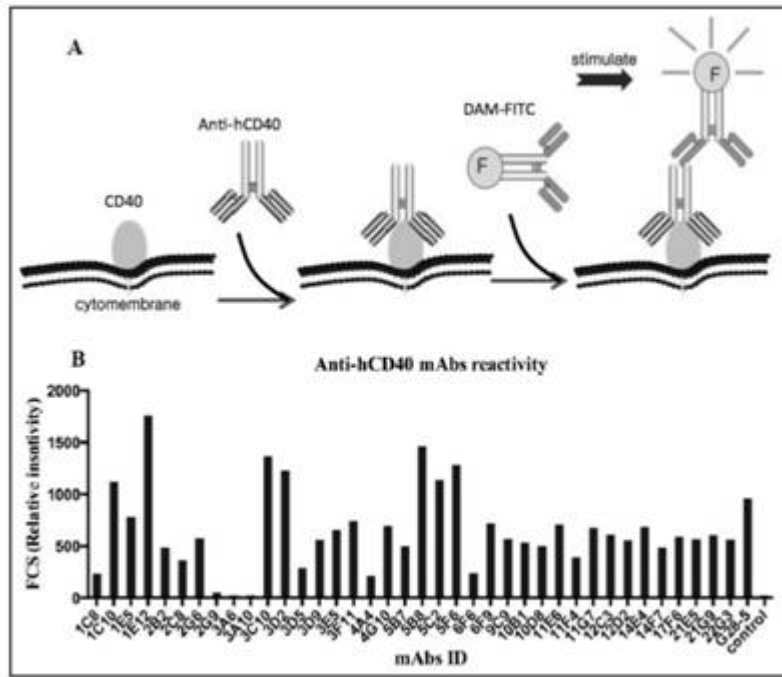


图1

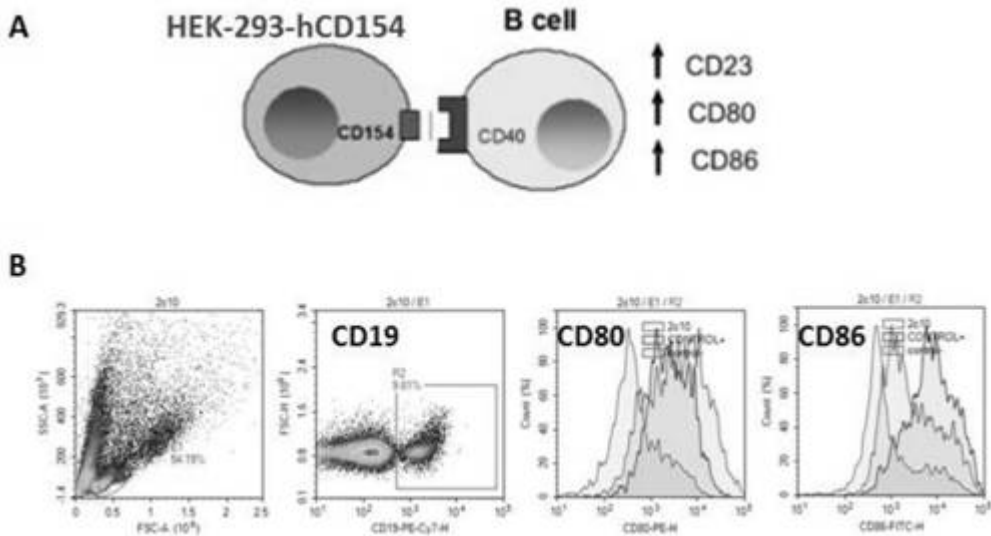


图2

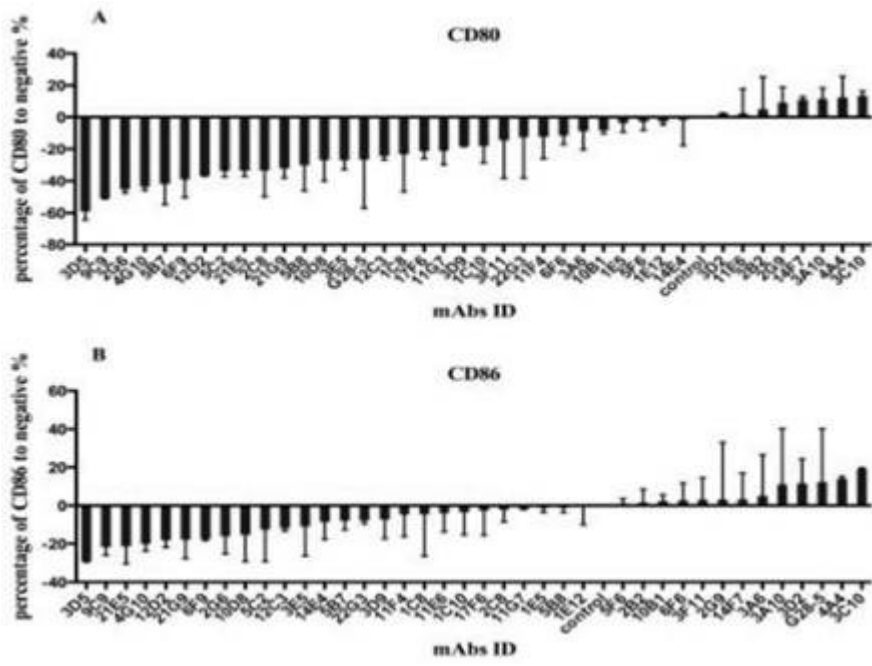


图3

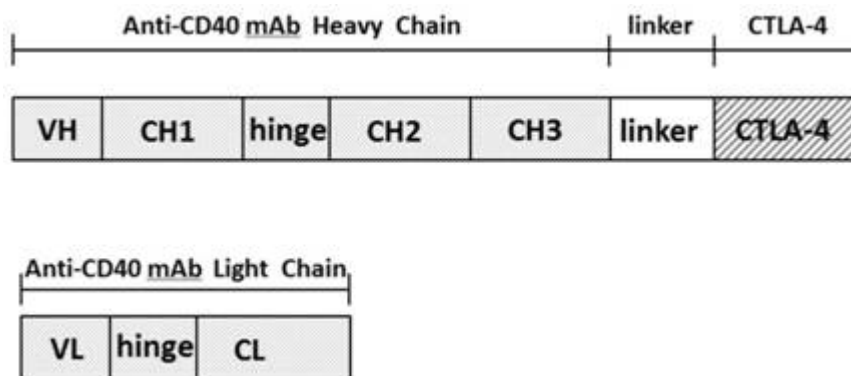


图4

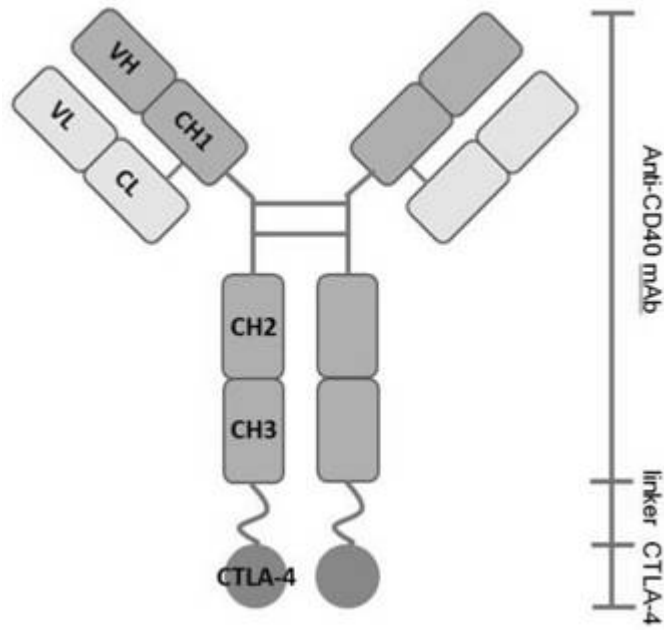


图5

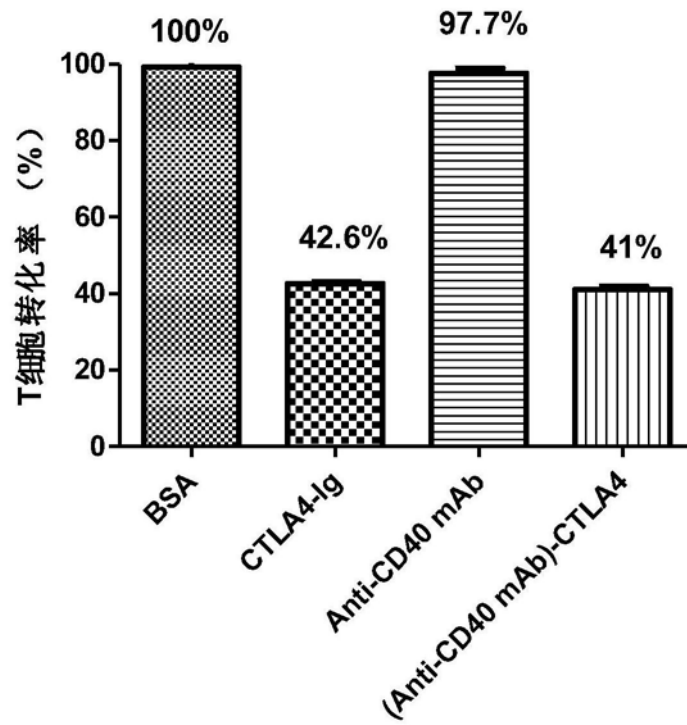


图6

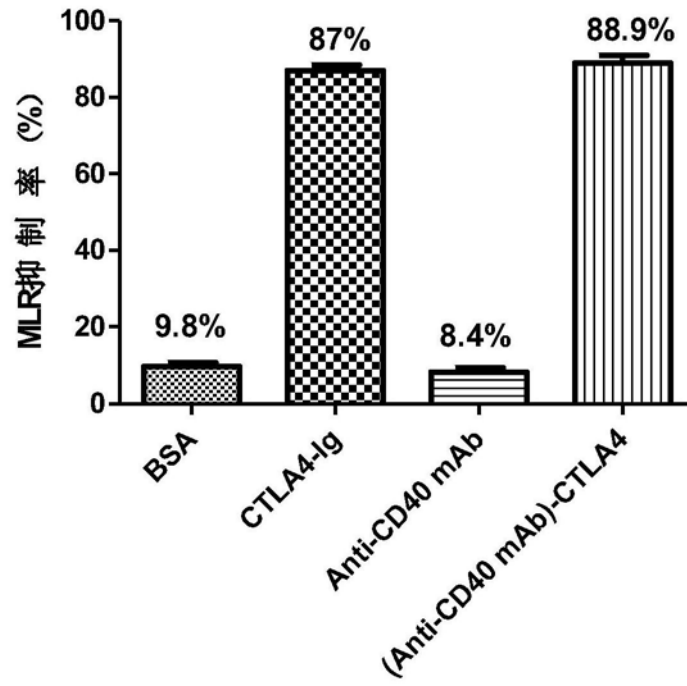


图7

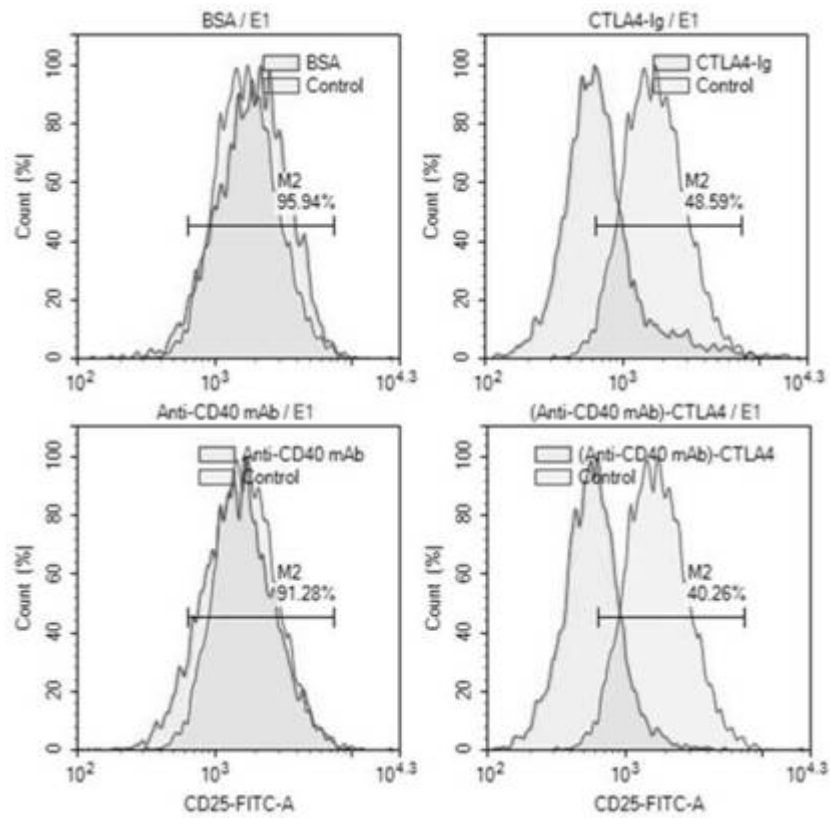


图8

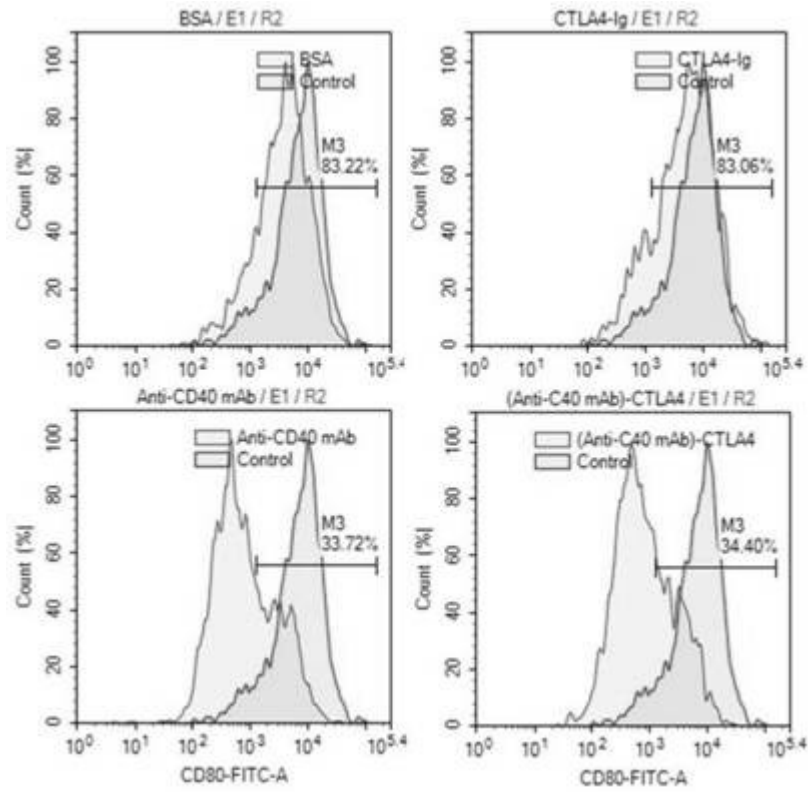


图9

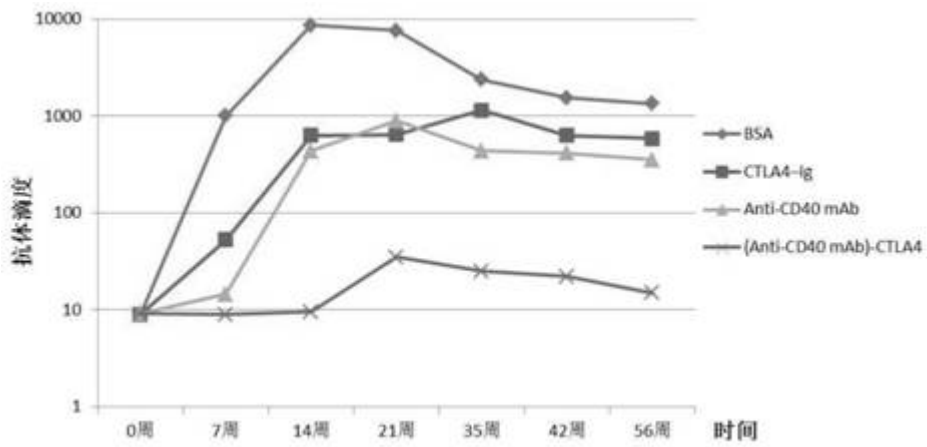


图10