

对 CD73 具有特异性的结合分子及其用途

技术领域

5 本发明涉及与 CD73 特异性地结合的分离的抗体或其抗原结合部分，以及本发
发明的分离的抗体或其抗原结合部分在治疗疾病中的用途，以及使用本发明的分
离的抗体或其抗原结合部分的治疗方法。

发明背景

CD73 (ecto-5'-nucleotidase)是一种大小约 70kDa 的膜结合/游离蛋白,由 N 端、
C 端两个亚基及一段柔性连接组成，C 端通过糖基磷脂酰肌醇
10 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定在细胞膜上。其通过 N 端、C 端两个
亚基打开、关闭状态的切换是 CD73 发挥酶活作用(Knapp, K.等人(2012), Structure,
20(12), 2161-2173)。在腺苷通路中，CD73 能将 CD39 水解产生的 AMP 继续水解
为腺苷。腺苷发挥多种免疫抑制作用，例如抑制 CD4+ T 和 CD8+ T 增殖、抑制
NK 细胞活性、促 Treg 增殖等等。

15 众多报道表明，CD73 在胃癌、三阴性乳腺癌、非小细胞肺癌、直肠腺癌、
结直肠癌、肾癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔鳞癌、头颈鳞癌等多种肿瘤组织中高
表达，且提示预后不良(Vijayan, D.等人, (2017), Nature reviews Cancer, 17, 709)。
肿瘤微环境 CD73 表达的增强与肿瘤增殖、转移、新生血管形成及患者生存期短
相关(Allard, B.等人, (2017), Immunological reviews, 276 (1), 121-144)。伴随着
20 CD73 高表达，增加的腺苷通过激活肿瘤内在和宿主介导的促肿瘤机制，限制免
疫细胞浸润、限制细胞毒性和细胞因子（如干扰素）的产生来抑制肿瘤免疫，引
起强烈的免疫抑制(Ohta, A.等人, (2016), Front Immunol, 7, 109)。免疫抑制是癌症
的典型特征，克服抑制性屏障至关重要。因此，通过抑制 CD73 减少肿瘤微环境
中腺苷的生成，从而激活免疫、抑制肿瘤生长，是极具潜力的治疗方向。

25 抗体可以通过拮抗 CD73 向活性形式变构抑制 CD73 的酶活，但目前还没有
抗体直接结合 CD73 活性位点从而抑制其酶活的报道。同时，虽然 CD73 是非常
有潜力的治疗靶点，但仍需更多研究以确定 CD73 靶点的应用前景，并开发相关
药物及组合疗法。

发明内容

本发明提供特异性结合 CD73 的分离的抗体或抗原结合部分及其在治疗疾病中的用途。

在一方面，本发明提供一种分离的抗体或其抗原结合部分，其中，上述的分离的抗体或其抗原结合部分包含含有 HCDR1、HCDR2、HCDR3 序列的重链可变区；以及含有 LCDR1、LCDR2、LCDR3 序列的轻链可变区，其中：

- (a) 上述 HCDR1 包含选自 SEQ ID NO: 5、18、31、43 和 56 及其保守修饰形式的氨基酸序列；
- (b) 上述 HCDR2 包含选自 SEQ ID NO: 6、19、32、44 和 57 及其保守修饰形式的氨基酸序列；
- (c) 上述 HCDR3 包含选自 SEQ ID NO: 7、20、33、45 和 58 及其保守修饰形式的氨基酸序列；
- (d) 上述 LCDR1 包含选自 SEQ ID NO: 10、23、36、48 和 61 及其保守修饰形式的氨基酸序列；
- (e) 上述 LCDR2 包含选自 SEQ ID NO: 11、24、37、49 和 62 及其保守修饰形式的氨基酸序列；以及
- (f) 上述 LCDR3 包含选自 SEQ ID NO: 12、25、38、50 和 63 及其保守修饰形式的氨基酸序列。

在某些实施方案中，上述的分离的抗体或其抗原结合部分包含：

- 1) (a)包含 SEQ ID NO: 5 的 HCDR1，(b)包含 SEQ ID NO: 6 的 HCDR2，(c)包含 SEQ ID NO: 7 的 HCDR3，(d)包含 SEQ ID NO: 10 的 LCDR1，(e)包含 SEQ ID NO: 11 的 LCDR2，以及(f)包含 SEQ ID NO: 12 的 LCDR3；
- 2) (a)包含 SEQ ID NO: 18 的 HCDR1，(b)包含 SEQ ID NO: 19 的 HCDR2，(c)包含 SEQ ID NO: 20 的 HCDR3，(d)包含 SEQ ID NO: 23 的 LCDR1，(e)包含 SEQ ID NO: 24 的 LCDR2，以及(f)包含 SEQ ID NO: 25 的 LCDR3；
- 3) (a)包含 SEQ ID NO: 31 的 HCDR1，(b)包含 SEQ ID NO: 32 的 HCDR2，(c)包含 SEQ ID NO: 33 的 HCDR3，(d)包含 SEQ ID NO: 36 的 LCDR1，(e)包含 SEQ ID NO: 37 的 LCDR2，以及(f)包含 SEQ ID NO: 38 的 LCDR3；

4) (a)包含 SEQ ID NO: 43 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 44 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 45 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 48 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 49 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 50 的 LCDR3; 或者

5 5) (a)包含 SEQ ID NO: 56 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 57 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 58 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 61 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 62 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 63 的 LCDR3。

在某些实施方案中, 上述的分离的抗体或其抗原结合部分包含: (a)包含 SEQ ID NO: 5 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 6 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 7 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 10 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 11 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 12 的 LCDR3。

在某些实施方案中, 上述的分离的抗体或其抗原结合部分包含: (a)包含 SEQ ID NO: 18 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 19 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 20 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 23 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 24 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 25 的 LCDR3。

在某些实施方案中, 上述的分离的抗体或其抗原结合部分包含: (a)包含 SEQ ID NO: 31 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 32 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 33 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 36 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 37 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 38 的 LCDR3。

20 在某些实施方案中, 上述的分离的抗体或其抗原结合部分包含: (a)包含 SEQ ID NO: 43 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 44 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 45 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 48 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 49 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 50 的 LCDR3。

在某些实施方案中, 上述的分离的抗体或其抗原结合部分包含: (a)包含 SEQ ID NO: 56 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 57 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 58 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 61 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 62 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 63 的 LCDR3。

在某些实施方案中, 上述的分离的抗体或其抗原结合部分包含:

- (i) 上述重链可变区 (VH) 包含选自以下组的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列: SEQ ID NO: 3、16、29、41、54、66、67、76、77 和 78 及其保守修饰形式的氨基酸序列; 以及
- (ii) 上述轻链可变区 (VL) 包含选自以下组的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列: SEQ ID NO: 8、21、34、46、59、68、69、70、79 和 80 及其保守修饰形式的氨基酸序列。

在某些实施方案中, 上述的重链可变区包含与选自 (i) 中的重链可变区至少 90%, 至少 95%, 至少 96%, 至少 97%, 至少 98%, 至少 99%或者 100%同源性的氨基酸序列; 上述的轻链可变区包含与选自 (ii) 中的轻链可变区至少 90%, 至少 95%, 至少 96%, 至少 97%, 至少 98%, 至少 99%或者 100%同源性的氨基酸序列。

在某些实施方案中, 上述的分离的抗体或其抗原结合部分包含:

- 1) 重链可变区 (VH), 其包含与 SEQ ID NO: 3 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与 SEQ ID NO: 8 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列;
- 2) 重链可变区 (VH), 其包含与 SEQ ID NO: 16 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与 SEQ ID NO: 21 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列;
- 3) 重链可变区 (VH), 其包含与 SEQ ID NO: 29 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与 SEQ ID NO: 34 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列;
- 4) 重链可变区 (VH), 其包含与 SEQ ID NO: 41 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与 SEQ ID NO: 46 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列;
- 5) 重链可变区 (VH), 其包含与 SEQ ID NO: 54 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与 SEQ ID NO: 59 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列;

- 6) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 66 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 68 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 5 7) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 66 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 69 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 8) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 66 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 70 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 10 9) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 67 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 68 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 10) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 67 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 69 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 15 11) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 67 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 70 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 12) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 76 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 79 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 20 13) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 76 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 80 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 25 14) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 77 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 79 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；

- 15) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 77 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 80 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 16) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 78 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 79 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 17) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 78 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 80 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列。
- 在某些实施方案中，上述的分离的抗体或其抗原结合部分，其中，上述重链可变区及轻链可变区分别包含与选自 1) -17) 中重链可变区及轻链可变区至少 90%，至少 95%，至少 96%，至少 97%，至少 98%，至少 99%或者 100%同源性的氨基酸序列。
- 在某些实施方案中，上述的分离的抗体是 IgG。
- 在某些实施方案中，上述的分离的抗体是 IgG1、IgG2 或 IgG4。
- 在某些实施方案中，上述的分离的抗体是单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人改造抗体、人抗体、Fv、单链抗体 (scFv)、Fab、Fab'，Fab'-SH 或者 F(ab')₂。
- 在某些实施方案中，上述的分离的抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链，其中：
- (I) 上述重链包含选自以下组的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列：SEQ ID NO: 13、15、26、27、39、51、52、64、71、72、81、82、83、86、87、90、91、124、125、126 和 127 及其保守修饰形式的氨基酸序列；以及
- (II) 上述轻链包含选自以下组的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列：SEQ ID NO: 14、28、40、53、65、73、74、75、84、85、88 和 89 及其保守修饰形式的氨基酸序列。
- 在某些实施方案中，上述的重链包含与选自 (I) 中的重链至少 90%，至少 95%，至少 96%，至少 97%，至少 98%，至少 99%或者 100%同源性的氨基酸序

列；上述的轻链包含与选自（II）中的轻链至少 90%，至少 95%，至少 96%，至少 97%，至少 98%，至少 99%或者 100%同源性的氨基酸序列。

在某些实施方案中，上述的分离的抗体或其抗原结合部分包含：

- 5 1) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 13 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 14 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 2) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 15 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 14 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 10 3) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 26 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 28 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 4) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 27 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 28 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 15 5) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 39 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 40 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 6) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 51 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 53 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 20 7) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 52 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 53 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 8) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 64 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 65 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 25

- 9) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 71 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 73 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 5 10) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 71 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 74 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 11) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 71 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 75 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 10 12) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 72 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 73 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 13) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 72 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 74 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 15 14) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 72 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 75 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 15) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 81 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 20 16) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 81 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 25 17) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 82 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；

- 18) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 82 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 5 19) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 83 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 20) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 83 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 10 21) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 90 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 22) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 90 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 15 23) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 91 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 24) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 91 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 20 25) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 86 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 88 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 25 26) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 86 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 89 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；

- 27) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 87 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 88 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 28) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 87 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 89 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 29) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 124 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 30) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 124 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 31) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 125 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 32) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 125 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列。

在某些实施方案中，上述重链及轻链分别包含与选自 1) -32) 中重链及轻链至少 90%，至少 95%，至少 96%，至少 97%，至少 98%，至少 99%或者 100%同源性的氨基酸序列。

在另一方面，本发明提供一种分离的抗体或其抗原结合部分，含有 SEQ ID NO: 71 所示的重链，以及含有 SEQ ID NO: 73 所示的轻链。

在又一方面，本发明提供一种分离的抗体或其抗原结合部分，含有基本上由 SEQ ID NO: 72 组成的重链，以及含有基本上由 SEQ ID NO: 74 组成的轻链。

在再一方面，本发明提供一种分离的抗体或其抗原结合部分，含有 SEQ ID NO: 72 所示的重链，以及含有 SEQ ID NO: 75 所示的轻链。

在另一方面，本发明提供一种分离的抗体或其抗原结合部分，含有基本上由 SEQ ID NO: 81 组成的重链，以及含有基本上由 SEQ ID NO: 85 组成的轻链。

在又一方面，本发明提供一种分离的抗体或其抗原结合部分，含有基本上由 SEQ ID NO: 82 组成的重链，以及含有基本上由 SEQ ID NO: 84 组成的轻链。

在再一方面，本发明提供一种分离的抗体或其抗原结合部分，含有基本上由 SEQ ID NO: 83 组成的重链，以及含有基本上由 SEQ ID NO: 85 组成的轻链。

5 在另一方面，本发明提供一种分离的抗体或其抗原结合部分，含有基本上由 SEQ ID NO: 124 组成的重链，以及含有基本上由 SEQ ID NO: 85 组成的轻链。

在又一方面，本发明提供一种分离的抗体或其抗原结合部分，含有基本上由 SEQ ID NO: 125 组成的重链，以及含有基本上由 SEQ ID NO: 85 组成的轻链。

在某些实施方案中，上述的分离的抗体或其抗原结合部分为 CD73 拮抗剂或
10 CD73 的 5'核苷酶拮抗剂。

在某些实施方案中，上述 CD73 是人 CD73。

在另一方面，本发明提供一种用于在患有肿瘤的受试者中降低腺苷水平的方法，包括向上述受试者给予有效量的上述的分离的抗体或其抗原结合部分。

在又一方面，本发明提供一种用于在患有肿瘤的受试者中提高 T 细胞应答的
15 方法，包括施用有效剂量的上述的分离的抗体或其抗原结合部分。

在再一方面，本发明提供一种用于刺激受试者中的免疫应答的方法，包括对受试者施用有效剂量的上述的分离的抗体或其抗原结合部分。

在某些实施方案中，上述受试者是患有肿瘤的受试者。

在某些实施方案中，上述受试者具有表达 CD73 的肿瘤细胞和/或含有 CD73
20 的肿瘤微环境。

在另一方面，本发明提供一种用于抑制受试者中肿瘤细胞的生长的方法，包括对受试者施用有效剂量的上述的分离的抗体或其抗原结合部分。

在又一方面，本发明提供上述的分离的抗体或其抗原结合部分在制备药物中的用途，上述药物用于降低肿瘤细胞和/或肿瘤微环境中的腺苷水平。

25 在再一方面，本发明提供一种上述的分离的抗体或其抗原结合部分在制备药物中的用途，上述药物用于刺激患肿瘤的受试者中 T 细胞的应答。

在另一方面，本发明提供上述的分离的抗体或其抗原结合部分在制备药物中的用途，上述药物用于刺激受试者中的免疫应答。

在某些实施方案中，上述受试者是患有肿瘤的受试者。

在某些实施方案中，上述受试者具有表达 CD73 的肿瘤细胞和/或含有 CD73 的肿瘤微环境。

在另一方面，本发明提供上述的分离的抗体或其抗原结合部分在制备药物中的用途，上述药物用于抑制受试者中肿瘤细胞的生长。

5 在又一方面，本发明提供用于降低肿瘤细胞和/或肿瘤微环境中的腺苷水平的上述的分离的抗体或其抗原结合部分。

在再一方面，本发明提供用于刺激患有肿瘤的个体中 T 细胞的应答的上述的分离的抗体或其抗原结合部分。

10 在另一方面，本发明提供用于刺激受试者中的免疫应答的上述的分离的抗体或其抗原结合部分。

在某些实施方案中，上述受试者患有肿瘤的受试者。

在某些实施方案中，上述受试者具有表达 CD73 的肿瘤细胞和/或含有 CD73 的肿瘤微环境。

15 在另一方面，本发明提供用于抑制受试者中肿瘤细胞的生长的上述的分离的抗体或其抗原结合部分。

在又一方面，本发明提供一种分离的核酸组合物，其包含：

（I）第一核酸，包含选自 SEQ ID NO：4、17、30、42、55、92、93、102、103 和 104 所示的核苷酸序列，其中，上述第一核酸编码上述的分离的抗体或其抗原结合部分的重链可变区（VH）；以及

20 （II）第二核酸，包含选自 SEQ ID NO：9、22、35、47、60、94、95、96、105 和 106 所示的核苷酸序列，其中，上述的第二核酸编码上述的分离的抗体或其抗原结合部分的轻链可变区（VL）。

在某些实施方案中，上述的分离的核酸组合物，其包含：

- 25 1) 含有 SEQ ID NO：4 所示的所述第一核酸，以及含有 SEQ ID NO：9 所示的所述第二核酸；
- 2) 含有 SEQ ID NO：17 所示的所述第一核酸，以及含有 SEQ ID NO：22 所示的所述第二核酸；
- 3) 含有 SEQ ID NO：30 所示的所述第一核酸，以及含有 SEQ ID NO：35 所示的所述第二核酸；

- 4) 含有 SEQ ID NO: 42 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 47 所示的所述第二核酸;
- 5) 含有 SEQ ID NO: 55 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 60 所示的所述第二核酸;
- 5 6) 含有 SEQ ID NO: 92 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 94 所示的所述第二核酸;
- 7) 含有 SEQ ID NO: 92 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 95 所示的所述第二核酸;
- 8) 含有 SEQ ID NO: 92 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 96 所示的所述第二核酸;
- 10 9) 含有 SEQ ID NO: 93 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 94 所示的所述第二核酸;
- 10) 含有 SEQ ID NO: 93 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 95 所示的所述第二核酸;
- 15 11) 含有 SEQ ID NO: 93 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 96 所示的所述第二核酸;
- 12) 含有 SEQ ID NO: 102 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 105 所示的所述第二核酸;
- 13) 含有 SEQ ID NO: 102 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 106 所示的所述第二核酸;
- 20 14) 含有 SEQ ID NO: 103 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 105 所示的所述第二核酸;
- 15) 含有 SEQ ID NO: 103 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 106 所示的所述第二核酸;
- 25 16) 含有 SEQ ID NO: 104 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 105 所示的所述第二核酸;
- 17) 含有 SEQ ID NO: 104 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 106 所示的所述第二核酸。

在另一方面, 本发明提供一种表达载体组合物, 其包含:

(I) 第一表达载体, 其中, 所述的第一表达载体含有选自 SEQ ID NO: 4、17、30、42、55、92、93、102、103 和 104 所示的核苷酸序列; 以及

(II) 第二表达载体, 其中, 所述的第二表达载体含有选自 SEQ ID NO: 9、22、35、47、60、94、95、96、105 和 106 所示的核苷酸序列。

5 在某些实施方案中, 上述的表达载体组合物, 其包含:

- 1) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 9 所示的核苷酸序列;
- 10 2) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 17 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 22 所示的核苷酸序列;
- 3) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 30 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 35 所示的核苷酸序列;
- 15 4) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 42 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 47 所示的核苷酸序列;
- 5) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 55 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 60 所示的核苷酸序列;
- 20 6) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 94 所示的核苷酸序列;
- 7) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 95 所示的核苷酸序列;
- 25 8) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 96 所示的核苷酸序列;

- 9) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 94 所示的核苷酸序列;
- 10) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 95 所示的核苷酸序列;
- 11) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 96 所示的核苷酸序列;
- 12) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 102 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列;
- 13) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 102 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列;
- 14) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 103 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列;
- 15) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 103 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列;
- 16) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 104 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列; 或者
- 17) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 104 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列。

在另一方面, 本发明提供一种表达载体, 其包含:

(I) 第一核酸序列, 其中, 所述的第一核酸序列含有选自 SEQ ID NO: 4、17、30、42、55、92、93、102、103 和 104 所示的核苷酸序列; 以及

(II) 第二核酸序列, 其中, 所述的第二核酸序列含有选自 SEQ ID NO: 9、22、35、47、60、94、95、96、105 和 106 所示的核苷酸序列。

5 在某些实施方案中, 上述的表达载体, 其包含:

- 1) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 9 所示的核苷酸序列;
- 10 2) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 17 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 22 所示的核苷酸序列;
- 3) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 30 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 35 所示的核苷酸序列;
- 15 4) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 42 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 47 所示的核苷酸序列;
- 5) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 55 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 60 所示的核苷酸序列;
- 20 6) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 94 所示的核苷酸序列;
- 7) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 95 所示的核苷酸序列;
- 25 8) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 96 所示的核苷酸序列;

- 9) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 94 所示的核苷酸序列;
- 10) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 95 所示的核苷酸序列;
- 11) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 96 所示的核苷酸序列;
- 12) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 102 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列;
- 13) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 102 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列;
- 14) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 103 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列;
- 15) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 103 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列;
- 16) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 104 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列; 或者
- 17) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 104 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列。

在另一方面, 本发明提供一种分离的核酸组合物, 其包含:

(I) 第一核酸, 包含选自 SEQ ID NO: 97、98、107、108、109、112、113、116 和 117 所示的核苷酸序列, 其中, 所述的第一核酸编码上述分离的抗体或其抗原结合部分的重链; 以及

5 (II) 第二核酸, 包含选自 SEQ ID NO: 99、100、101、110、111、114 和 115 所示的核苷酸序列, 其中, 所述的第二核酸编码上述分离的抗体或其抗原结合部分的轻链。

在某些实施方案中, 上述的分离的核酸组合物, 其包含:

- 1) 含有 SEQ ID NO: 97 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 99 所示的所述第二核酸;
- 10 2) 含有 SEQ ID NO: 97 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 100 所示的所述第二核酸;
- 3) 含有 SEQ ID NO: 97 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 101 所示的所述第二核酸;
- 4) 含有 SEQ ID NO: 98 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 99 所
15 示的所述第二核酸;
- 5) 含有 SEQ ID NO: 98 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 100 所示的所述第二核酸;
- 6) 含有 SEQ ID NO: 98 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 101 所示的所述第二核酸;
- 20 7) 含有 SEQ ID NO: 107 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 110 所示的所述第二核酸;
- 8) 含有 SEQ ID NO: 107 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 111 所示的所述第二核酸;
- 9) 含有 SEQ ID NO: 108 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 110
25 所示的所述第二核酸;
- 10) 含有 SEQ ID NO: 108 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 111 所示的所述第二核酸;
- 11) 含有 SEQ ID NO: 109 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 110 所示的所述第二核酸;

- 12) 含有 SEQ ID NO: 109 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 111 所示的所述第二核酸;
- 13) 含有 SEQ ID NO: 116 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 110 所示的所述第二核酸;
- 5 14) 含有 SEQ ID NO: 116 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 111 所示的所述第二核酸;
- 15) 含有 SEQ ID NO: 117 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 110 所示的所述第二核酸;
- 16) 含有 SEQ ID NO: 117 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 111 所示的所述第二核酸;
- 10 17) 含有 SEQ ID NO: 112 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 114 所示的所述第二核酸;
- 18) 含有 SEQ ID NO: 112 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 115 所示的所述第二核酸;
- 15 19) 含有 SEQ ID NO: 113 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 114 所示的所述第二核酸;
- 20) 含有 SEQ ID NO: 113 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 115 所示的所述第二核酸。

在另一方面, 本发明提供一种表达载体组合物, 其包含:

- 20 (I) 第一表达载体, 其中, 所述的第一表达载体含有选自 SEQ ID NO: 97、98、107、108、109、112、113、116 和 117 所示的核苷酸序列; 以及
- (II) 第二表达载体, 其中, 所述的第二表达载体含有选自 SEQ ID NO: 99、100、101、110、111、114 和 115 所示的核苷酸序列。

在某些实施方案中, 上述的表达载体组合物, 其包含:

- 25 1) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 99 所示的核苷酸序列;

- 2) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 100 所示的核苷酸序列;
- 3) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 101 所示的核苷酸序列;
- 4) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 99 所示的核苷酸序列;
- 5) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 100 所示的核苷酸序列;
- 6) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 101 所示的核苷酸序列;
- 7) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 107 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 8) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 107 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 9) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 108 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 10) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 108 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;

- 11) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 109 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 5 12) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 109 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 13) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 116 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 10 14) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 116 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 15) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 117 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 15 16) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 117 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 17) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 112 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 114 所示的核苷酸序列;
- 20 18) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 112 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 115 所示的核苷酸序列;
- 25 19) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 113 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 114 所示的核苷酸序列; 或者

20) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 113 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 115 所示的核苷酸序列。

在另一方面, 本发明提供一种表达载体, 其包含:

- 5 (I) 第一核酸序列, 含有选自 SEQ ID NO: 97、98、107、108、109、112、113、116 和 117 所示的核苷酸序列; 以及
- (II) 第二核酸序列, 含有选自 SEQ ID NO: 99、100、101、110、111、114 和 115 所示的核苷酸序列。

在某些实施方案中, 上述的表达载体, 其包含:

- 10 1) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 99 所示的核苷酸序列;
- 2) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 100 所示的核苷酸序列;
- 15 3) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 101 所示的核苷酸序列;
- 4) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 99 所示的核苷酸序列;
- 20 5) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 100 所示的核苷酸序列;
- 25 6) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 101 所示的核苷酸序列;

- 7) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 107 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 8) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 107 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 9) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 108 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 10) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 108 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 11) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 109 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 12) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 109 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 13) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 116 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 14) 第一核酸序列载体, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 116 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 15) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 117 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;

- 16) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 117 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 17) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 112 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 114 所示的核苷酸序列;
- 18) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 112 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 115 所示的核苷酸序列;
- 19) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 113 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 114 所示的核苷酸序列; 或者
- 20) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 113 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 115 所示的核苷酸序列。

在另一方面, 本发明提供一种细胞, 含有任一项上述的表达载体组合物。

在又一个方面, 本发明提供一种制备分离的抗体或其抗原结合部分的方法, 包括: 在上述的细胞中表达所述分离的抗体或其抗原结合部分, 并且从上述细胞中分离出所述抗分离的抗体或其抗原结合部分。

- 在另一方面, 本发明提供一种药物组合物, 其包含上述的分离的抗体或其抗原结合部分, 及药学上可接受的载体。

在又一方面, 本发明提供一种试剂盒, 其包含上述的分离的抗体或其抗原结合部分。

- 在另一方面, 本发明提供一种治疗肿瘤的方法, 其包括向有需要的受试者给予有效剂量的上述的分离的抗体或其抗原结合片段, 或上述的药物组合物。在一些实施方式中, 所述的肿瘤选自实体瘤或血液瘤。在一些实施方式中, 所述的肿瘤选自膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、食道癌、胃肠道癌、胰腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肾癌、头颈癌、肺癌 (小细胞癌或非小细胞肺癌)、胃癌、骨癌、肝癌、甲状腺癌、皮肤癌、中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤和病毒相关癌。

在另一方面，本发明提供上述的抗体或其抗原结合片段，或上述的药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用。在一些实施方式中，所述的肿瘤选自实体瘤或血液瘤。在一些实施方式中，所述的肿瘤选自膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、食道癌、胃肠道癌、胰腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、
5 肾癌、头颈癌、肺癌（小细胞癌或非小细胞肺癌）、胃癌、骨癌、肝癌、甲状腺癌、皮肤癌、中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤和病毒相关癌。

在另一方面， 本发明提供用于治疗肿瘤的上述的抗体或其抗原结合片段或上述的药物组合物。在一些实施方式中，所述的癌症选自实体瘤或血液瘤。在一些实施方式中，所述的癌症选自膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、
10 睾丸癌、食道癌、胃肠道癌、胰腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肾癌、头颈癌、肺癌（小细胞癌或非小细胞肺癌）、胃癌、骨癌、肝癌、甲状腺癌、皮肤癌、中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤和病毒相关癌。

表 I 本发明抗体序列说明表

SEQ ID NO:	序列说明	序列
1	huCD73	WELTILHTNDVHSRLEQTSSEDSSKCVNASRCMGGVA RLFTKVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGFTWFTVYKG AEVAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKE AKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVLPGDEVVG IVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLKTL NVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGHSNT FLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAF GKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKA DINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECN MGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIR SPIDERNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDR VVKLDVLCCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANG GDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPA VEGRIKAHHHHHHHHHH
2	cynoCD73	WELTILHTNDVHSRLEQTSSEDSSKCVNASRCMGGVA RLFTKVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGFTWFTVYKG AEVAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKE AKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVLPGDEVVG IVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLKTL NVNKIIALGHSGFETDKLIAQKVRGVDVVVGHSNTF LYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFG KYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADI NKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHADDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPI DERNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAF EHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVK LDVLCCTKCRVPSYDPLKMDEIYKVILPNFLANGGDGF QMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRI KAHHHHHHHHHH
3	S1B5 VH aa	EVQLKESGAELVKPGASVKISCKATGYTFTGYWIEWV KQRPGRGLEWIGEILPGSDITNYNEKFKGKATITADTS SNTAYMQLSSLTTEDSAIYYCARRGYDETGYAMDYW GQGTSVTVSS

SEQ ID NO:	序列说明	序列
4	S1B5 VH nt	GAGGTGCAGCTGAAGGAGTCTGGGGCTGAGCTGGT GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATTTCTGCAAAG CTACTGGCTATACATTCAGTGGCTACTGGATAGAGT GGGTAAAGCAGAGGCCTGGACGTGGCCTTGAGTGG ATTGGAGAGATTTTACCTGGAAGTGATATTACTAAC TACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACAATCAC TGCAGATACATCCTCCAACACAGCCTACATGCAACT CAGCAGCCTGACAACTGAGGACTCTGCCATCTATTA CTGTGCAAGAAGGGGTTACGACGAGACGGGCTATG CTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACA GTCTCCTCA
5	S1B5 VH CDR1	GYWIE
6	S1B5 VH CDR2	EILPGSDITNYNEKFKG
7	S1B5 VH CDR3	RGYDETGYAMDY
8	S1B5 VL aa	DIVMTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGDSYM NWYQQKPGQPPKLLIHAASNLESIPARFSGSGSGTDF TLNIHPVEEEDAIFYFCQQSKEVPWTFEGGTKLEIK
9	S1B5 VL nt	GACATTGTGATGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCT GTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAA GGCCAGCCAAAGTGTTGATTATGATGGTGATAGCT ATATGAACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCA CCCAAACCTCCTCATCCATGCTGCATCCAATCTAGAA TCTGGGATCCCAGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGA GGAAGAGGATGCTGCAGTGTATTTCTGTGTCAGCAAA GTAAGGAGGTTCCGTGGACGTTCTGTGGAAGGGACC AAGCTGGAAATCAAA
10	S1B5 VL CDR1	KASQSVDDYDGDSYMN
11	S1B5 VL CDR2	AASNLES
12	S1B5 VL CDR3	QQSKEVPWT

SEQ ID NO:	序列说明	序列
13	S1B5 hIgG1 full heavy chain	EVQLKESGAELVKPGASVKISCKATGYTFTGYWIEWV KQRPGRGLEWIGEILPGSDITNYNEKFKGKATITADTS SNTAYMQLSSLTTEDSAIYYCARRGYDETGYAMDYW GQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
14	S1B5 hkappa full light chain	DIVMTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGDSYM NWYQQKPGQPPKLLIHAASNLESGIPARFSGSGSGTDF TLNIHPVEEEDAAYVFCQQSKEVPWTFGEGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTSLTSLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	S1B5 hIgG2 full heavy chain	EVQLKESGAELVKPGASVKISCKATGYTFTGYWIEWV KQRPGRGLEWIGEILPGSDITNYNEKFKGKATITADTS SNTAYMQLSSLTTEDSAIYYCARRGYDETGYAMDYW GQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSNFGTQTYTCNVNHHKPSNTKVDKTVKRC CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
16	JB24Chi VH aa	QVQLQQSGLELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMH WVKQSHGKSLEWIGYIKPHNGGTTYNPKFEGKATLT VNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCVRCDFLYWFYD VWGTGTTTVTVSS

SEQ ID NO:	序列说明	序列
17	JB24Chi VH nt	CAGGTCCAAGTGCAGCAGTCTGGACTTGAGCTGGT GAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGG CTTCTGGATACACATTCAGTACTACAACATGCACT GGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGG ATTGGATATATTAAGCCTCACAATGGTGGTACTACC TACAACCCGAAGTTCGAGGGCAAGGCCACATTGAC TGTAACAAGTCTTCCAGCACAGCCTACATGGAGC TCCGCAGCCTGACATCGGAGGATTCTGCAGTCTATT ACTGTGTAAGATGCGATTTTCTCTACTGGTATTTTCG ATGTCTGGGGCACAGGGACCACGGTCAACGTCTCC TCA
18	JB24Chi VH CDR1	DYNMH
19	JB24Chi VH CDR2	YIKPHNGGTTYNPKFEG
20	JB24Chi VH CDR3	CDFLYWYFDV
21	JB24Chi VL aa	DIVMTQSPAISASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWY QQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPGRFSGSGTSYSLT ISSMEAEDAATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLEMK
22	JB24Chi VL nt	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCT GCATCTCTAGGGGAACGGGTCACCATGACCTGCAC TGCCAGCTCAAGTGTAAGTTCCAGTTACTTGCAGT GTACCAGCAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCTCT GGATTTATAGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCC CAGGTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTT ACTCTCTCACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGAT GCTGCCACTTATTACTGCCACCAGTATCATCGTTCC CCGCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAAAT GAAA
23	JB24Chi VL CDR1	TASSSVSSSYLH
24	JB24Chi VL CDR2	STSNLAS
25	JB24Chi VL CDR3	HQYHRSPLT

SEQ ID NO:	序列说明	序列
26	JB24Chi hIgG1 full heavy chain	QVQLQQSGLELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMH WVKQSHGKSLEWIGYIKPHNGGTTYNPKEGKATLT VNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCVRCDFLYWYFD VWGTGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPGK
27	JB24Chi hIgG2 full heavy chain	QVQLQQSGLELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMH WVKQSHGKSLEWIGYIKPHNGGTTYNPKEGKATLT VNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCVRCDFLYWYFD VWGTGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVR KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK
28	JB24Chi hkappa full light chain	DIVMTQSPAISASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWY QQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPGRFSGSGSGTSYSLT ISSMEAEDAATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLEMKRTV AAPSVEFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
29	66F2A8D6 VH aa	QVHLQQSGAELAKPGASVNLSCASGYAFTSYWMH WVKQRPQGQLEWIGYINPSSGLAKYNQKFKDKATLT TDKSSNTAYMQLSSLTYDDSAVYYCGRWLLSAWFA YWGQGTLLTVSA

SEQ ID NO:	序列说明	序列
30	66F2A8D6 VH nt	CAGGTCCACCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGC AAAACCTGGGGCCTCAGTGAACCTGTCCTGCAAGG CTTCTGGCTACGCCTTTACTAGTTACTGGATGCACT GGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGG ATTGGATACATTAATCCTAGCAGTGGTCTTGCTAAG TATAATCAGAAGTTCAAAGACAAGGCCACATTGAC TACAGACAAATCTTCCAACACAGCCTACATGCAAC TGAGCAGCCTGACATATGACGACTCTGCAGTCTATT ACTGTGGAAGATGGTTACTTTTCGGCCTGGTTTGCTT ACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
31	66F2A8D6 VH CDR1	SYWMH
32	66F2A8D6 VH CDR2	YINPSSGLAKYNQKFKD
33	66F2A8D6 VH CDR3	WLLSAWFAY
34	66F2A8D6 VL aa	DIKMTQSPSSSIYASLGERVTITCKASQGINTYLSWFQQ KPGKSPKTLIYRANILVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTINS LEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEIK
35	66F2A8D6 VL nt	GACATCAAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCATATAT GCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCACTTGCAA GGCGAGTCAGGGCATTAACTATTTAAGCTGGTT CCAGCAGAAACCAGGAAAATCTCCTAAGACCTGA TCTATCGTGCAAACATCTTGGTAGATGGGGTCCCAT CAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGCAAGATTAT TCTCTCACCATCAACAGCCTGGAGTATGAAGATATG GGAATTTATTATTGTCTACAGTATGATGAGTTCCG TACACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAA A
36	66F2A8D6 VL CDR1	KASQGINTYLS
37	66F2A8D6 VL CDR2	RANILVD
38	66F2A8D6 VL CDR3	LQYDEFPYT

SEQ ID NO:	序列说明	序列
39	66-hIgG2 full heavy chain	QVHLQQSGAELAKPGASVNLSCASGYAFTSYWMH WVKQRPQGQLEWIGYINPSSGLAKYNQKFKDKATLT TDKSSNTAYMQLSSLTYDDSAVYYCGRWLLSAWFA YWGQGTLLTVSAASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVE RKCCVECPPECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
40	66-hkappa full light chain	DIKMTQSPSSSIYASLGERVTITCKASQGINTYLSWFQQ KPGKSPKTLIYRANILVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTINS LEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
41	94A12G11F 2 VH aa	QVQLQQSGAELAKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVKQRPQGQLEWIGYINPSSGYTKSNQKFKDKATLT ADKSSSTAYMQLSSLTYEDSAVYYCGRWLLSAWFAY WGQGTLLTVSA
42	94A12G11F 2 VH nt	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGC AAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGG CTTCTGGCTACACCTTTACTAGTTACTGGATGCACT GGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGG ATTGGATACATTAATCCTAGCAGTGGTTATACTAAG TCCAATCAGAAAGTTCAAGGACAAGGCCACATTGAC TGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGC TGAGCAGCCTGACATATGAGGACTCTGCAGTCTATT ACTGTGGAAGATGGTTACTTTCGGCCTGGTTTGCTT ACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
43	94A12G11F 2 VH CDR1	SYWMH
44	94A12G11F 2 VH CDR2	YINPSSGYTKSNQKFKD
45	94A12G11F 2 VH CDR3	WLLSAWFAY
46	94A12G11F 2 VL aa	DIRMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINTYLSWFQ QKPGKSPKSLIYRSNILVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTIS SLEYEDMGIYYCLQYDDFPYTFGGGTKEIK

SEQ ID NO:	序列说明	序列
47	94A12G11F 2 VL nt	GACATCAGGATGACCCAGTCTCCATCTTCCATGTAT GCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCACTTGCAA GGCGAGTCAGGACATTAATACCTATTTAAGCTGGT CCAGCAGAAACCAGGAAAATCTCCTAAGTCCCTGA TCTATCGCTCAAACATCTTGGTAGATGGGGTCCCAT CAAGATTCAGTGGCAGTGGATCTGGTCAAGATTATT CTCTCACCATCAGCAGCCTGGAGTATGAGGATATG GGAATTTATTATTGTCTACAGTATGATGACTTTCCG TACACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAATAAA A
48	94A12G11F 2 VL CDR1	KASQDINTYLS
49	94A12G11F 2 VL CDR2	RSNILVD
50	94A12G11F 2 VL CDR3	LQYDDFPYT
51	94-hIgG2 full heavy chain	QVQLQQSGAELAKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVKQRPQGQLEWIGYINPSSGYTKSNQKFKDKATLT ADKSSSTAYMQLSSLTYEDSAVYYCGRWLLSAWFAY WGQGTLLTVSAASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVR KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
52	94-hIgG1 full heavy chain	QVQLQQSGAELAKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVKQRPQGQLEWIGYINPSSGYTKSNQKFKDKATLT ADKSSSTAYMQLSSLTYEDSAVYYCGRWLLSAWFAY WGQGTLLTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	序列说明	序列
53	94-hkappa full light chain	DIRMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINTYLSWFQ QKPGKSPKSLIYRSNILVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTIS SLEYEDMGIYYCLQYDDFPYTFGGGKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
54	191C3A8B 9 VH aa	QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWV RQPPGKGLEWLGVIWAGGSTNYSALMSRLSISKDNS KSQLFLKMNSLQADDTAMYICARERGSWGTMDY WGQGTSTVTVSS
55	191C3A8B 9 VH nt	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGT GGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACTTGCCTGT CTCTGGGTTTTTCATTAACCAACTATGGTGTACACTG GGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGC TGGGAGTAATATGGGCTGGTGGAAGCACAAATTAT AATTCGGCTCTCATGTCCAGACTGAGCATCAGCAA AGACAACTCCAAGAGCCAACCTTTTCTTAAAAATGA ACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATGTACTAC TGTGCCAGAGAGAGGGGTAGTAGCTGGGGGACTAT GGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACTGTCT CCTCA
56	191C3A8B 9 VH CDR1	NYGVH
57	191C3A8B 9 VH CDR2	VIWAGGSTNYSALMS
58	191C3A8B 9 VH CDR3	ERGSSWGTMDY
59	191C3A8B 9 VL aa	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSRVSYMHWYQQ KSGTSPKRWIYDTSQLASGVPARFSGSGSGTSYSLTIS SMEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGGKLEMR
60	191C3A8B 9 VL nt	CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCT GCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGCAG TGCCAGCTCACGTGTAAGTTACATGCACTGGTACCA GCAGAAGTCAGGCACCTCCCCCAAAGATGGATTT ATGACACATCCCAACTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTC GCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTC TCACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCC ACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTAACCCATAC ACGTTTCGAGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATGAGA
61	191C3A8B 9 VL CDR1	SASSRVSYMH
62	191C3A8B 9 VL CDR2	DTSQLAS

SEQ ID NO:	序列说明	序列
63	191C3A8B 9 VL CDR3	QQWSSNPYT
64	191-hIgG2 full heavy chain	QVQLKESGPGGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHVV RQPPGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLSISKDYS KSQLFLKMNSLQADDTAMY YCARERGSWGTM DY WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERK CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVS VLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGK
65	191-hkappa full light chain	QIVLTQSPA IMSASPGEKVTMTCSASSRVSYMHWYQQ KSGTSPKRWIYDTSQLASGV PARFSGSGSGTSYSLTIS SMEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGG TKLEMRRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
66	JB24H2 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMH WVRQSPGKSLEWIGYIKPHNAGTTYNPKFEGRATLT DTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRSDFLYWFYDV WGQGTTVTVSS
67	JB24H3 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMH WVKQSHGKSLEWIGYIKPHNAGTTYNPKFEGRATLT VDTSASTAYMELRSLRSEDTAVYYCVRSDFLYWFYD VWGQGTTVTVSS
68	JB24L1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCTASSSVSSSYLHWYQ QKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLEIK
69	JB24L2 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCTASSSVSSSYLHWYQ QKPGSAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLEIK
70	JB24L3 VL	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCTASSSVSSSYLHWYQ QKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPGRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLEIK

SEQ ID NO:	序列说明	序列
71	JB24H2 hIgG1 full heavy chain	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMH WVRQSPGKSLEWIGYIKPHNAGTTYNPKFEGRATLTV DTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRSDFLYWFYFDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
72	JB24H3 hIgG1 full heavy chain	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMH WVKQSHGKSLEWIGYIKPHNAGTTYNPKFEGRATLT VDTASTAYMELRSLRSEDTAVYYCVRSDFLYWFYFD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
73	JB24L1 hkappa full light chain	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCTASSSVSSSYLHWYQ QKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
74	JB24L2 hkappa full light chain	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCTASSSVSSSYLHWYQ QKPGSAPKLWIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	序列说明	序列
75	JB24L3 hkappa full light chain	DIVMTQSPSSLSASVGDRVITITCTASSSVSSSYLHWYQ QKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPGRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
76	JB94H1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMH WVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTKSNQKFKDRVMT TADTSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCGRWLLSAWFA YWGQGTЛTVSS
77	JB94H2 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMH WVRQRPQGLEWMGYINPSSGYTKSNQKFKDRVTLT ADTSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCGRWLLSAWFAY WGQGTЛTVSS
78	JB94H3 VH	QVQLQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVRQRPQGLEWIGYINPSSGYTKSNQKFKDRATLT ADTSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCGRWLLSAWFAY WGQGTЛTVSS
79	JB94L1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDINTYLSWFQQ KPGKAPKSLIYRSNILDGVPSRFSGSGSGQDFTLTSS LQPEDFAIYYCLQYDDFPYTFGQGTKLEIK
80	JB94L3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDINTYLSWFQQ KPGKSPKSLIYRSNILDGVPSRFSGSGSGQDYTLTSS LQPEDFAIYYCLQYDDFPYTFGQGTKLEIK
81	JB94H1 hlgG1 full heavy chain	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMH WVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTKSNQKFKDRVMT TADTSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCGRWLLSAWFA YWGQGTЛTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	序列说明	序列
82	JB94H2 hIgG1 full heavy chain	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMH WVRQRPQGQGLEWMGYINPSSGYTKSNQKFKDRVTLT ADTSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCGRWLLSAWFAY WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
83	JB94H3 hIgG1 full heavy chain	QVQLQQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVRQRPQGQGLEWIGYINPSSGYTKSNQKFKDRATLT ADTSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCGRWLLSAWFAY WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
84	JB94L1 hkappa full light chain	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINTYLSWFQQ KPGKAPKSLIYRSNILVDGVPSRFSGSGSGQDFTLT LQPEDFAIYYCLQYDDFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
85	JB94L3 hkappa full light chain	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINTYLSWFQQ KPGKSPKSLIYRSNILVDGVPSRFSGSGSGQDYTLT LQPEDFAIYYCLQYDDFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	序列说明	序列
86	JB94H1 mIgG1 full heavy chain	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMH WVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTKSNQKFKDRVTM TADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRWLLSAWFA YWGQGTLLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDL YTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVP RDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTC VVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNS TFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTI SKTKGRPAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFF PEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSK LNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTTEKSLSHSP GK
87	JB94H3 mIgG1 full heavy chain	QVQLQQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVRQRPQGLEWIGYINPSSGYTKSNQKFKDRATLT ADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRWLLSAWFAY WGQGTLLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVT GCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR DCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCV VVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNST FRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTIS KTKGRPAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFP EDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKL NVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTTEKSLSHSPG K
88	JB94L1 mkappa full light chain	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDINTYLSWFQQ KPGKAPKSLIYRSNILVDGVPSRFSGSGSGQDFTLTSS LQPEDFAIYYCLQYDDFPYTFGQGTKLEIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYER HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRECE
89	JB94L3 mkappa full light chain	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDINTYLSWFQQ KPGKSPKSLIYRSNILVDGVPSRFSGSGSGQDYTLTSS LQPEDFAIYYCLQYDDFPYTFGQGTKLEIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYER HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRECE

SEQ ID NO:	序列说明	序列
90	JB94H1 hIgG1mt full heavy chain	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMH WVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTKSNQKFKDRVTM TADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCGRWLLSAWFA YWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
91	JB94H3 hIgG1mt full heavy chain	QVQLQQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVRQRP GQGLEWIGYINPSSGYTKSNQKFKDRATLT ADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCGRWLLSAWFAY WGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
92	JB24H2 VH nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGATGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAACATGCACT GGGTGAGACAGAGCCCCGGCAAGAGCCTGGAGTGG ATCGGCTACATCAAGCCCCACAACGCCGGCACCAC CTACAACCCCAAGTTCGAGGGCAGAGCCACCCTGA CCGTGGACACCAGCGCCAGCACC GCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGTAAGAAGCGACTTCCTGTACTGGTACTT CGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGT CCTCA

SEQ ID NO:	序列说明	序列
93	JB24H3 VH nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAAGATGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAACATGCACT GGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGAGCCTGGAGTG GATCGGCTACATCAAGCCCCACAACGCCGGCACCA CCTACAACCCCCAAGTTCGAGGGCAGAGCCACCCTG ACCGTGGACACCAGCGCCAGCACCGCCTACATGGA GCTGAGAAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGCGTAAGAAGCGATTTTCTCTACTGGTATT TCGATGTCTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTG TCCTCA
94	JB24L1 VL nt	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGCGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA CCGCCAGCAGCAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGCAC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCT GCTGATCTACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCG TGCCAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC GACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGA GGACTTCGCCACCTACTACTGCCACCAGTATCATCG TTCCCCGCTCACGTTTCGGCGCCGGCACCAAGCTGGA GATCAAG
95	JB24L2 VL nt	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGCGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA CCGCCAGCAGCAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGCAC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCT GTGGATCTACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCG TGCCAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC GACTACACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGA GGACTTCGCCACCTACTACTGCCACCAGTATCATCG TTCCCCGCTCACGTTTCGGCGCCGGCACCAAGCTGGA GATCAAG
96	JB24L3 VL nt	GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGCGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA CCGCCAGCAGCAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGCAC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCT GTGGATCTACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCG TGCCGGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC GACTACACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGA GGACTTCGCCACCTACTACTGCCACCAGTATCATCG TTCCCCGCTCACGTTTCGGCGCCGGCACCAAGCTGGA GATCAAG

SEQ ID NO:	序列说明	序列
97	JB24H2 hIgG1 full heavy chain nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAAGATGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAACATGCACT GGGTGAGACAGAGCCCCGGCAAGAGCCTGGAGTGG ATCGGCTACATCAAGCCCCACAACGCCGGCACCAC CTACAACCCCAAGTTTCGAGGGCAGAGCCACCCTGA CCGTGGACACCAGCGCCAGCACCGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGTAAGAAGCGACTTCCTGTACTGGTACTT CGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGT CCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC TGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAATC CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGC CCCCATCCCGGGATGAGTTGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA

SEQ ID NO:	序列说明	序列
98	JB24H3 hIgG1 full heavy chain nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAAGATGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAACATGCACT GGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGAGCCTGGAGTG GATCGGCTACATCAAGCCCCACAACGCCGGCACCA CCTACAACCCCCAAGTTCGAGGGCAGAGCCACCCTG ACCGTGGACACCAGCGCCAGCACCGCCTACATGGA GCTGAGAAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGCGTAAGAAGCGATTTTCTCTACTGGTATT TCGATGTCTGGGGCCAGGGCACACCGTGACCGTG TCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTCTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAA CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCA AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC CTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCC TGCCCCCATCCCGGGATGAGTTGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGC TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG GGTAAA

SEQ ID NO:	序列说明	序列
99	JB24L1 hkappa full light chain nt	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA CCGCCAGCAGCAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGCAC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCT GCTGATCTACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCG TGCCAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC GACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGA GGACTTCGCCACCTACTACTGCCACCAGTATCATCG TTCCCCGCTCACGTTTCGGCGCCGGCACCAAGCTGGA GATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA GCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCA GGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
100	JB24L2 hkappa full light chain nt	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA CCGCCAGCAGCAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGCAC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCT GTGGATCTACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCG TGCCAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC GACTACACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGA GGACTTCGCCACCTACTACTGCCACCAGTATCATCG TTCCCCGCTCACGTTTCGGCGCCGGCACCAAGCTGGA GATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA GCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCA GGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT

SEQ ID NO:	序列说明	序列
101	JB24L3 hkappa full light chain nt	GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA CCGCCAGCAGCAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGCAC TGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAGCAGCCCCAAGCT GTGGATCTACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCG TGCCCGGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC GACTACACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGA GGACTTCGCCACCTACTACTGCCACCAGTATCATCG TTCCCCGCTCACGTTTCGGCGCCGGCACCAAGCTGGA GATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA GCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCA GGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
102	JB94H1 VH nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACT GGGTGAGACAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCTACATCAACCCAGCAGCGGCTACACCAA GAGCAACCAGAAGTTCAAGGACAGAGTGACCATGA CCGCCGACACCAGCACCAGCACCAGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGAAGATGGTTACTTTCGGCCTGGTTTGC TTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCA GC
103	JB94H2 VH nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACT GGGTGAGACAGAGACCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCTACATCAACCCAGCAGCGGCTACACCAA GAGCAACCAGAAGTTCAAGGACAGAGTGACCCTGA CCGCCGACACCAGCACCAGCACCAGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGCAGATGGCTGCTGAGCGCCTGGTTTCG CTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCA GC

SEQ ID NO:	序列说明	序列
104	JB94H3 VH nt	CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAAGCTGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACT GGGTGAGACAGAGACCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATCGGCTACATCAACCCCAGCAGCGGCTACACCAA GAGCAACCAGAAGTTCAAGGACAGAGCCACCCTGA CCGCCGACACCAGCACCAGCACCGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGCAGATGGCTGCTGAGCGCCTGGTTTCG CTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCA GC
105	JB94L1 VL nt	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGCGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA AGGCCAGCCAGGACATCAACACCTACCTGAGCTGG TTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGAGCCT GATCTACAGAAGCAACATCCTGGTGGACGGCGTGC CCAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCCAGGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGA CTTCGCCATCTACTACTGCCTACAGTATGATGACTT TCCGTACACGTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGA TCAAG
106	JB94L3 VL nt	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGCGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA AGGCCAGCCAGGACATCAACACCTACCTGAGCTGG TTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGAGCCCAAGAGCCT GATCTACAGAAGCAACATCCTGGTGGACGGCGTGC CCAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCCAGGAC TACACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGA CTTCGCCATCTACTACTGCCTACAGTATGATGACTT TCCGTACACGTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGA TCAAG

SEQ ID NO:	序列说明	序列
107	JB94H1 hIgG1 full heavy chain nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACT GGGTGAGACAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCTACATCAACCCAGCAGCGGCTACACCAA GAGCAACCAGAAGTTCAAGGACAGAGTGACCATGA CCGCCGACACCAGCACCAGCACC GCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGAAGATGGTTACTTTTCGGCCTGGTTTGC TTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCA GCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGAC CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGT GCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC CACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT CACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCGGGATGAGTTGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA AA

SEQ ID NO:	序列说明	序列
108	JB94H2 hIgG1 full heavy chain nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACT GGGTGAGACAGAGACCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCTACATCAACCCAGCAGCGGCTACACCAA GAGCAACCAGAAGTTCAAGGACAGAGTGACCCTGA CCGCCGACACCAGCACCAGCACCGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGCAGATGGCTGCTGAGCGCCTGGTTTCG CTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCA GCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGAC CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGT GCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC CACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCGGGATGAGTTGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA AA

SEQ ID NO:	序列说明	序列
109	JB94H3 hIgG1 full heavy chain nt	CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAAGCTGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACT GGGTGAGACAGAGACCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATCGGCTACATCAACCCCAGCAGCGGCTACACCAA GAGCAACCAGAAGTTCAAGGACAGAGCCACCCTGA CCGCCGACACCAGCACCAGCACCGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGCAGATGGCTGCTGAGCGCCTGGTTTCG CTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCA GCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGAC CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGT GCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC CACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT CACATGCGTGTTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCGGGATGAGTTGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA AA

SEQ ID NO:	序列说明	序列
110	JB94L1 hkappa full light chain nt	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA AGGCCAGCCAGGACATCAACACCTACCTGAGCTGG TTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGAGCCT GATCTACAGAAGCAACATCCTGGTGGACGGCGTGC CCAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCCAGGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGA CTTCGCCATCTACTACTGCCTACAGTATGATGACTT TCCGTACACGTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGA TCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
111	JB94L3 hkappa full light chain nt	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA AGGCCAGCCAGGACATCAACACCTACCTGAGCTGG TTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGAGCCCAAGAGCCT GATCTACAGAAGCAACATCCTGGTGGACGGCGTGC CCAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCCAGGAC TACACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGA CTTCGCCATCTACTACTGCCTACAGTATGATGACTT TCCGTACACGTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGA TCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT

SEQ ID NO:	序列说明	序列
112	JB94H1 mIgG1 full heavy chain nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACT GGGTGAGACAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCTACATCAACCCCAGCAGCGGCTACACCAA GAGCAACCAGAAGTTCAAGGACAGAGTGACCATGA CCGCCGACACCAGCACCAGCACCGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGAAGATGGTTACTTTTCGGCCTGGTTTGC TTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCA GCGCCAAGACCACCCCTCCTTCCGTGTATCCTCTGG CTCCAGGATCCGCCGCTCAGACAAACTCCATGGTG ACCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGGCTACTTCCCTGAG CCAGTGACCGTGACTTGGA ACTCCGGCTCTCTGTCT TCCGGAGTGCACACATTTCCAGCCGTGCTGCAGAG CGACCTGTACACACTGTCCTCCTCCGTGACCGTGCC TTCTTCCACTTGGCCTTCCGAGACCGTGACTTGCAA CGTGGCCCCACCCAGCCTCTTCTACCAAGGTGGACA AGAAGATCGTCCCCCGGGATTGCGGTTGCAAGCCT TGCATTTGCACCGTGCCCCGAGGTGTCCTCCGTGTTC ATCTTCCCTCCCAAGCCTAAGGACGTGCTGACCATC ACCCTGACCCCCAAAGTGACTTGCGTGGTGGTGGA CATCTCTAAGGACGACCCCGAGGTGCAGTTCTCTTG GTTTCGTGGACGACGTGGAGGTGCACACAGCTCAGA CACAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACCTTC CGGAGCGTGTCCGAGCTGCCCATCATGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAGGAGTTCAAGTGCCGCGTGA ACAGCGCCGCTTTTCCAGCCCCTATCGAGAAGACC ATCTCCAAGACCAAGGGCAGGCCCAAGGCTCCTCA GGTGTACACCATCCCTCCCCCTAAGGAGCAGATGG CCAAGGACAAGGTGTCCCTGACTTG CATGATCACC GACTTCTTCCCCGAGGACATCACAGTCGAGTGCCA GTGGAACGGCCAGCCAGCCGAGAACTACAAGAACA CCCAGCCCATCATGGATAACGACGGCTCTTACTTCG TGTA CTCCAAGCTGAACGTGCAGAAGTCCAATTGG GAGGCCGGCAACACCTTCACTTGCTCCGTGCTGCAC GAGGGACTGCATAACCACCACACCGAGAAGTCCCT GTCCCACTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:	序列说明	序列
113	JB94H3 mIgG1 full heavy chain nt	CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAAGCTGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACT GGGTGAGACAGAGACCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATCGGCTACATCAACCCCAGCAGCGGCTACACCAA GAGCAACCAGAAGTTCAAGGACAGAGCCACCCTGA CCGCCGACACCAGCACCAGCACCGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGCAGATGGCTGCTGAGCGCCTGGTTTCG CTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCA GCGCCAAGACCACCCCTCCTTCCGTGTATCCTCTGG CTCCAGGATCCGCCGCTCAGACAAACTCCATGGTG ACCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGGCTACTTCCCTGAG CCAGTGACCGTGACTTGGAACCTCCGGCTCTCTGTCT TCCGGAGTGCACACATTTCCAGCCGTGCTGCAGAG CGACCTGTACACACTGTCCTCCTCCGTGACCGTGCC TTCTTCCACTTGGCCTTCCGAGACCGTGACTTGCAA CGTGGCCCCACCCAGCCTCTTCTACCAAGGTGGACA AGAAGATCGTCCCCCGGGATTGCGGTTGCAAGCCT TGCATTTGCACCGTGCCCCGAGGTGTCCTCCGTGTTT ATCTTCCCTCCCAAGCCTAAGGACGTGCTGACCATC ACCCTGACCCCCAAAGTGACTTGCGTGTTGGTGGGA CATCTCTAAGGACGACCCCGAGGTGCAGTTCTCTTG GTTCGTGGACGACGTGGAGGTGCACACAGCTCAGA CACAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACCTTC CGGAGCGTGTCCGAGCTGCCCATCATGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAGGAGTTCAAGTGCCGCGTGA ACAGCGCCGCTTTTCCAGCCCCTATCGAGAAGACC ATCTCCAAGACCAAGGGCAGGCCCAAGGCTCCTCA GGTGTACACCATCCCTCCCCCTAAGGAGCAGATGG CCAAGGACAAGGTGTCCCTGACTTGATGATCACC GACTTCTTCCCCGAGGACATCACAGTCGAGTGGCA GTGGAACGGCCAGCCAGCCGAGAACTACAAGAACA CCCAGCCCATCATGGATAACGACGGCTCTTACTTCG TGTA TCCAAGCTGAACGTGCAGAAGTCCAATTGG GAGGCCGGCAACACCTTCACTTGCTCCGTGCTGCAC GAGGGACTGCATAACCACCACACCGAGAAGTCCCT GTCCCACTCTCCCGGCAAG

SEQ ID NO:	序列说明	序列
114	JB94L1 mkappa full light chain nt	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA AGGCCAGCCAGGACATCAACACCTACCTGAGCTGG TTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGAGCCT GATCTACAGAAGCAACATCCTGGTGGACGGCGTGC CCAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCCAGGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGA CTTCGCCATCTACTACTGCCTACAGTATGATGACTT TCCGTACACGTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGA TCAAGAGAGCCGACGCCGCTCCTACAGTGTCTATCT TCCCCCCTTCTTCCGAGCAGCTGACCTCTGGAGGAG CCTCCGTCGTGTGTTTCTCAACAACCTTCTACCCCA AGGACATCAACGTCAAGTGGAAGATCGACGGCTCC GAGAGGCAGAACGGCGTGCTGAACTCTTGGACCGA CCAGGACTCCAAGGACTCCACCTACTCCATGTCCTC CACCTGACCCTGACCAAGGACGAGTACGAGCGGC ACAACCTCCTACACTTGCGAGGCTACCCACAAGACC TCTACCTCCCCCATCGTGAAGAGCTTCAACCGCAAC GAGTGT
115	JB94L3 mkappa full light chain nt	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCA AGGCCAGCCAGGACATCAACACCTACCTGAGCTGG TTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGAGCCCAAGAGCCT GATCTACAGAAGCAACATCCTGGTGGACGGCGTGC CCAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCCAGGAC TACACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGA CTTCGCCATCTACTACTGCCTACAGTATGATGACTT TCCGTACACGTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGA TCAAGAGAGCCGACGCCGCTCCTACAGTGTCTATCT TCCCCCCTTCTTCCGAGCAGCTGACCTCTGGAGGAG CCTCCGTCGTGTGTTTCTCAACAACCTTCTACCCCA AGGACATCAACGTCAAGTGGAAGATCGACGGCTCC GAGAGGCAGAACGGCGTGCTGAACTCTTGGACCGA CCAGGACTCCAAGGACTCCACCTACTCCATGTCCTC CACCTGACCCTGACCAAGGACGAGTACGAGCGGC ACAACCTCCTACACTTGCGAGGCTACCCACAAGACC TCTACCTCCCCCATCGTGAAGAGCTTCAACCGCAAC GAGTGT

SEQ ID NO:	序列说明	序列
116	JB94H1 hIgG1mt full heavy chain nt	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACT GGGTGAGACAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCTACATCAACCCAGCAGCGGCTACACCAA GAGCAACCAGAAGTTCAAGGACAGAGTGACCATGA CCGCCGACACCAGCACCAGCACCGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGAAGATGGTTACTTTTCGGCCTGGTTTGC TTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCA GCGCTAGCACAAAAGGACCTTCCGTGTTTCTCTGG CTCCTTCTTCTAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCAG CTCTGGGTTGTCTGGTGAAAGATTACTTCCCAGAGC CAGTGACAGTGTCTTGGAATTCAGGAGCTCTGACAT CAGGAGTGCATACATTTCCAGCAGTGCTGCAGTCTT CAGGTCTGTATTCTCTGTCCTCAGTGGTGACAGTGC CTTCTTCTTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGTA ACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGAT AAGAGAGTGGAGCCCAAGTCTTGCGATAAGACCCA TACTTGCCCTCCTTGTCCAGCTCCAGAATTTGAAGG AGGACCATCAGTGTTCCTGTTTCCTCCTAAGCCTAA GGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCAGAAAGTGA CTTGTGTGGTGGTGGACGTGTCTCACGAAGATCCCG AGGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGAGTGGA GTGCATAACGCTAAGACAAAGCCTAGAGAGGAGCA GTACAACCTCCACATACAGAGTGGTGTGAGTGCTGA CAGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGAAAGGAG TACAAGTGCAAGGTGTCTAACAAGGCTCTGCCAGC TTCTATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAGGGAC AGCCTAGAGAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCTT CCCGGGAGGAGATGACAAAGAACCAGGTCTCTCTG ACTTGTCTGGTGAAGGGCTTTTACCCTTCCGACATC GCCGTGGAATGGGAATCTAACGGACAGCCAGAGAA CAACTACAAGACCACCTCCAGTGCTGGATTCCG ACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGG ATAAATCTCGTTGGCAGCAGGGAAACGTGTTCTCTT GTAGCGTGATGCACGAAGCTCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCCAGGAAAA

SEQ ID NO:	序列说明	序列
117	JB94H3 hIgG1mt full heavy chain nt	CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAAGCTGAGCTGCAAGG CCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACT GGGTGAGACAGAGACCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATCGGCTACATCAACCCCAGCAGCGGCTACACCAA GAGCAACCAGAAGTTCAAGGACAGAGCCACCCTGA CCGCCGACACCAGCACCAGCACCGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGCAGATGGCTGCTGAGCGCCTGGTTTCG CTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCA GCGCTAGCACAAAAGGACCTTCCGTGTTTCTCTGG CTCCTTCTTCTAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCAG CTCTGGGTTGTCTGGTGAAAGATTACTTCCCAGAGC CAGTGACAGTGTCTTGGAATTCAGGAGCTCTGACAT CAGGAGTGCATACATTTCCAGCAGTGCTGCAGTCTT CAGGTCTGTATTCTCTGTCCTCAGTGGTGACAGTGC CTTCTTCTTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGTA ACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGAT AAGAGAGTGGAGCCCAAGTCTTGCGATAAGACCCA TACTTGCCCTCCTTGTCCAGCTCCAGAATTTGAAGG AGGACCATCAGTGTTCCTGTTTCCTCCTAAGCCTAA GGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAAGTGA CTTGTGTGGTGGTGGACGTGTCTCACGAAGATCCCG AGGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGAGTGGA GTGCATAACGCTAAGACAAAGCCTAGAGAGGAGCA GTACAACCTCCACATACAGAGTGGTGTGAGTGCTGA CAGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGAAAGGAG TACAAGTGCAAGGTGTCTAACAAGGCTCTGCCAGC TTCTATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAGGGAC AGCCTAGAGAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCTT CCCGGGAGGAGATGACAAAGAACCAGGTCTCTCTG ACTTGTCTGGTGAAGGGCTTTTACCCTTCCGACATC GCCGTGGAATGGGAATCTAACGGACAGCCAGAGAA CAACTACAAGACCACACCTCCAGTGCTGGATTCCG ACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGG ATAAATCTCGTTGGCAGCAGGGAAACGTGTTCTCTT GTAGCGTGATGCACGAAGCTCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCCAGGAAAA

SEQ ID NO:	序列说明	序列
118	66F2A8D6 mIgG1 full heavy chain	QVHLQQSGAELAKPGASVNLSCKASGYAFTSYWMH WVKQRPQGQLEWIGYINPSSGLAKYNQKFKDKATLT TDKSSNTAYMQLSSLTYDDSAVYYCGRWLLSAWFA YWGQGTLLTVSAAKTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDL YTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVP RDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTC VVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNS TFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTI SKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFF PEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSK LNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSP GK
119	66F2A8D6 mkappa full light chain	DIKMTQSPSSIIYASLGERVTITCKASQGINTYLSWFQQ KPGKSPKTLIYRANILVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTINS LEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGKLEIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYER HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
120	94A12G11F 2 mIgG1 full heavy chain	QVQLQQSGAELAKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVKQRPQGQLEWIGYINPSSGYTKSNQKFKDKATLT ADKSSSTAYMQLSSLTYEDSAVYYCGRWLLSAWFAY WGQGTLLTVSAAKTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVT GCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR DCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCV VVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNST FRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTIS KTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFP EDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKL NVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG K
121	94A12G11F 2 mkappa full light chain	DIRMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINTYLSWFQ QKPGKSPKSLIYRSNIVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTIS SLEYEDMGIYYCLQYDDFPYTFGGGKLEIKRADAAP TVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKID GSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYE RHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

SEQ ID NO:	序列说明	序列
122	191C3A8B 9 mIgG1 full heavy chain	QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWV RQPPGKGLEWLGVWAGGSTNYNSALMSRLSISKDNS KSQLFLKMNSLQADDTAMY YCARERGSWGTM DY WGQGSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTL GCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR DCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCV VVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNST FRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTIS KTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFP EDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKL NVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG K
123	191C3A8B 9 mkappa full light chain	QIVLTQSPA IMSASPGEKVTMTCSASSRVSYMHWYQQ KSGTSPKRWIYDTSQLASGVPARFSGSGSGTSYSLTIS SMEAEDAATY YCQQWSSNPYTFGGG TKLEMRRADA APTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPK DINVKWK IDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT LTKDEY ERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
124	JB94H1 hIgG2 full heavy chain	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYWMH WVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTKSNQKFKDRV TM TADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCGRWLLSAWFA YWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVE RKCCVECP PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTFRVVS VLT TVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

SEQ ID NO:	序列说明	序列
125	JB94H1 hIgG4 full heavy chain	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYWMH WVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTKSNQKFKDRVTM TADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCGRWLLSAWFA YWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSV VTPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKS LSLSLGK
126	JB94H3 hIgG2 full heavy chain	QVQLQQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVRQRP GQGLEWIGYINPSSGYTKSNQKFKDRATLT ADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCGRWLLSAWFAY WGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSV VTPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVR KCCVECPCPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSL SLSPGK
127	JB94H3 hIgG4 full heavy chain	QVQLQQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMH WVRQRP GQGLEWIGYINPSSGYTKSNQKFKDRATLT ADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCGRWLLSAWFAY WGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSV VTPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSL LSLSLGK

说明: CDR 和框架区所有氨基酸编号均根据 Kabat 系统的 EU 索引(Kabat,E.A.
等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版, U.S.Department

of Health and Human Services, NIH 公布第 91-3242 号)注释。所有序列均不包含信号肽。aa: amino acid, nt: nucleotide.

附图说明

- 图 1 显示阳性克隆与可溶性 huCD73 蛋白结合能力测定；
- 5 图 2 显示阳性克隆与天然 CD73 蛋白结合能力测定；
- 图 3 显示可溶性重组人 CD73 酶活力阻断；
- 图 4 显示基于细胞的酶活力阻断实验；
- 图 5 显示 CD73 抗体逆转的 CD4+T 细胞增殖；
- 图 6 显示抗体阻断的 CD4+T 细胞 CD73 酶活力；
- 10 图 7 显示抗体逆转的 CD4+ T 细胞 IFN- γ 释放；
- 图 8 显示 CD73 抗体介导的 CD73 内吞；
- 图 9 显示 ELISA 检测人源化抗体、嵌合抗体的亲和力；
- 图 10 显示 FACs 检测人源化抗体、嵌合抗体的亲和力；
- 图 11 显示人源化抗体阻断的细胞表面 5'外核苷酸酶活性；
- 15 图 12 显示人源化抗体阻断的 U87-MG 细胞 5'外核苷酸酶活；
- 图 13 显示人源化 CD73 抗体逆转的 CD4+T 细胞增殖；
- 图 14 显示人源化 CD73 抗体逆转的 CD4+ T 细胞 IFN- γ 释放；
- 图 15A 及图 15B 显示人源化抗体对异种移植动物模型肿瘤的 5'外核苷酸酶活性的抑制效果。
- 20 图 16 显示人源化抗体在 A375 人黑色素瘤异种移植模型上的抑瘤效果。

详细说明

- 本文阐述特异性结合至 CD73 且由此降低 CD73 活性的分离抗体，具体而言为单克隆抗体，例如人单克隆抗体(“拮抗性抗 CD73 抗体”)。在某些实施方案中，本文所述抗体源自特定重链及轻链种系序列，且/或包含包括特定氨基酸序列的特定结构特征，例如 CDR 区。本文提供分离的抗体以及制备这些抗体的方法。本文亦提供单独使用所述抗体或使用所述抗体与其他治疗剂(例如抗体)和/或癌症疗法的组合来减缓肿瘤生长的方法。因此，本文所述抗 CD73 抗体可用于众多治疗应用的治疗中，包括例如抑制肿瘤生长、抑制转移及增强针对肿瘤的免疫反应。
- 25

定义

为更容易地理解本说明书，首先定义某些术语。其他定义陈述于说明书通篇中。

如本文所使用的术语“分化簇 73”或“CD73”指一种酶（核苷酸酶），该种酶能够将细胞外核苷 5' 单磷酸转换成核苷，即将腺苷单磷酸(AMP)转换成腺苷。CD73 通常以经由糖基磷脂酰肌醇(GPI)键锚定至细胞膜的二聚体形式出现，具有胞外酶活性，且在信号转导中起作用。CD73 的主要功能为将细胞外核苷酸(例如 5'-AMP)转换成腺苷，腺苷是一种高度免疫抑制性的分子。因此，外-5'-核苷酸酶催化嘌呤及嘧啶核糖核苷及去氧核糖核苷单磷酸去磷酸化成相应的核苷。尽管 CD73 具有广泛的底物特异性，但其偏好嘌呤核糖核苷。

CD73 亦称为外-5'核酸酶(5'-NT, EC 3.1.3.5)。术语“CD73”包括由细胞天然表达的 CD73 的任何变体或亚型。因此，本文所述抗体可与来自非人物种的 CD73(例如食蟹猴 CD73)交叉反应。另一选择为，这些抗体可特异性针对人 CD73 且可不展现与其他物种的任何交叉反应性。CD73 或其任何变体及亚型可自天然表达其的细胞或组织分离或使用业内所熟知技术和/或本文所述的方法以重组方式产生。

已鉴定出人 CD73 的两个亚型，该二者共享相同的 N 末端及 C 末端部分。亚型 1(登录号 NP_002517.1; SEQ ID NO:1)代表由 574 个氨基酸及 9 个外显子组成的最长蛋白质。亚型 2(登录号 NP_001191742.1)编码由 524 个氨基酸组成、缺少氨基酸 404-453 的较短蛋白质。亚型 2 缺少一个可替换的框内外显子，从而产生仅具有 8 个外显子、但具有相同的 N 及 C 末端序列的转录本。

食蟹猴(cyno)CD73 蛋白质序列为 SEQ ID NO:2 提供所示。术语食蟹猴(cynomolgus)及食蟹猴(cyno)均指食蟹猴(Macaca fascicularis)物种，且在本说明书通篇中可互换使用。

如本文所使用的术语“抗体”可包括完整抗体及其任何抗原结合片段(即“抗原结合部分”)或单链。在一个实施方案中，“抗体”指包含藉由二硫键互连的至少两个重(H)链及两个轻(L)链的糖蛋白或其抗原结合部分。每一重链包含重链可变区(在本文中缩写为 VH)及重链恒定区。在某些天然存在的 IgG、IgD 及 IgA 抗体中，重链恒定区包含三个结构域，CH1、CH2 及 CH3。在某些天然存在的

抗体中，每一轻链包含轻链可变区(在本文中缩写为 VL)及轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域 CL。可将 VH 及 VL 区进一步细分成超变区(称为互补决定区(CDR))及更保守的区域(称为框架区(FR))，二者间杂排列。在本文中，VH 区的 CDR 缩写为 HCDR，即 VH 区的三个 CDR 可以缩写为 HCDR1、HCDR2、HCDR3；VL 区的 CDR 缩写为 LCDR，即 VL 区的三个 CDR 可以缩写为 LCDR1、LCDR2、LCDR3。每一 VH 及 VL 由三个 CDR 及四个 FR 构成，其自氨基末端至羧基末端按下列顺序布置：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链及轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)及经典补体系统的第一组分(C1q))的结合。

抗体的重链可或不含有末端赖氨酸(K)或末端甘氨酸及赖氨酸(GK)。因此，本文所提供的任何重链序列及重链恒定区序列可以以 GK 或 G 结尾，或缺少 K 或 GK，无论该序列的最后一个氨基酸为何。这是因为末端的赖氨酸，有时是甘氨酸与赖氨酸，在抗体表达期间会被切去。

抗体通常以高亲和力特异性结合至其同源抗原，高亲和力由 10^{-7}M 至 10^{-11}M 或更小的解离常数(K_D)所反映。通常认为大于约 10^{-6}M 的任何 K_D 指示非特异性结合。如本文所使用的，“特异性结合”至抗原的抗体指以高亲和力结合至抗原且实质上相同的抗原、但不以高亲和力结合至不相关抗原的抗体，高亲和力意指具有 10^{-7}M 或更小、优选 10^{-8}M 或更小、甚至更优选 $5 \times 10^{-9}\text{M}$ 或更小、且最佳介于 10^{-8}M 与 10^{-10}M 之间或更小的 K_D 。若抗原展现与给定抗原的高度序列同一性，例如若其展现与给定抗原的序列至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 或更大的序列同一性，则该抗原与给定抗原“实质上相同”。举例而言，特异性结合至人 CD73 的抗体亦可与来自某些非人灵长类动物物种(例如食蟹猴)的 CD73 交叉反应，但不可与来自其他物种的 CD73，或与除 CD73 外的抗原交叉反应。

免疫球蛋白可来自普遍已知同型中的任一者，包括(但不限于)IgA、分泌性 IgA、IgG 及 IgM。IgG 同型在某些物种中分成多个子类：在人中分成 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4，在小鼠中分成 IgG1、IgG2a、IgG2b 及 IgG3。在某些实施方案中，本文所述抗 CD73 抗体具有人 IgG1 或 IgG2 子型。免疫球蛋白(例如人 IgG1)以若

干异型存在，其彼此相差至多几个氨基酸。举例而言，“抗体”可包括天然存在的及非天然存在的抗体；单克隆及多株抗体；嵌合及人源化抗体；人及非人抗体；全合成抗体；及单链抗体。

如本文所使用，术语抗体的“抗原结合部分”指抗体的保留特异性结合至抗原(例如人 CD73)的能力的一个或多个片段。已显示，抗体的抗原结合功能可由全长抗体的片段来实施。抗体(例如本文所述的抗 CD73 抗体)的“抗原结合部分”这一术语所涵盖的结合片段的实例包括(i)Fab 片段，其是由 VL、VH、CL 及 CH1 结构域所组成的单价片段；(ii)F(ab')₂ 片段，其是包含藉由二硫桥在铰链区处连接的两个 Fab 片段的二价片段；(iii)Fd 片段，其由 VH 及 CH1 结构域组成；(iv)Fv 片段，其由抗体的一条单臂的 VL 及 VH 结构域组成，(v)dAb 片段(Ward 等人 (1989)Nature 341:544-546)，其由 VH 结构域组成；及(vi)分离的互补决定区(CDR)，或(vii)两个或更多个分离的 CDR 的组合，这些 CDR 可视情况藉由合成接头连结。另外，尽管 Fv 片段的两个结构域 VL 及 VH 由不同的基因编码，但其可利用重组方法藉由合成接头来连结这些结构域，使它们能够被制备成为单一蛋白链，其中 VL 及 VH 区配对形成单价分子(称为单链 Fv(scFv))；参见例如 Bird 等人，(1988)Science 242:423-426；及 Huston 等人 (1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883)。这些单链抗体亦欲涵盖于术语抗体的“抗原结合部分”内。这些及其他潜在构建体阐述于 Chan 及 Carter(2010)Nat.Rev.Immunol.10:301。这些抗体片段系使用本领域技术人员已知的习用技术来获得，并且从这些片段中筛选可以按照与完整抗体相同的使用者。抗原结合部分可通过重组 DNA 技术或通过酶或化学裂解完整免疫球蛋白来产生。

术语“保守修饰形式的氨基酸序列”指这样的氨基酸修饰，它不显著影响或改变包含该氨基酸序列的抗体的结合特性，该修饰包括氨基酸置换、增加和缺失。修饰可通过例如定点诱变和 PCR 介导的诱变等标准技术引入本发明的抗体中。保守氨基酸置换系其中的氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基替换的置换。在本领域中已经确定具有相似侧链的氨基酸残基家族。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)，具有酸性侧链的氨基酸(如天冬氨酸、谷氨酸)，具有不带电的极性侧链的氨基酸(如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸)，具有非极性侧链的氨基酸(如丙氨

酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸), 具有 β -支化侧链的氨基酸(如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)、和具有芳香侧链的氨基酸(如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此, 本发明的抗体的 CDR 区中的一个或多个氨基酸残基可以被来自相同侧链家族的其他氨基酸残基替代, 并且使可用此处

5 说明的功能测定方法对经改变的抗体的保留功能进行测试。优选的是, 保守修饰在数目上不超过 1 个或 2 个。

“双特异性”或“双功能抗体”是具有两个不同重链/轻链对、从而产生特异性针对不同抗原的两个抗原结合位点的人工杂合抗体。双特异性抗体可通过多种方法(包括杂交瘤融合或连接 Fab' 片段)来产生。例如, 参见 Songsivilai 及

10 Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321(1990) ; Kostelny 等人 , J. Immunol. 148, 1547-1553(1992)。

如本文所使用, 术语“单克隆抗体”指展示针对特定表位的单一结合特异性及亲和力的某一抗体, 或者是抗体组合物, 其中抗体组合物中的所有的抗体皆展示针对特定表位的单一结合特异性及亲和力。通常, 这些单克隆抗体将源自单一

15 抗体编码细胞或核酸, 且将在不有意引入任何序列变化的条件下增殖。因此, 术语“人单克隆抗体”指具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区、及任选的恒定区的单克隆抗体。在一个实施方案中, 人单克隆抗体是通过例如通过融合来自转基因或转染色体非人动物(例如具有包含人重链转基因及轻链转基因的基因组的转基因小鼠)获得的 B 细胞与永生细胞获得的杂交瘤产生的。

如本文所使用的, 术语“重组人抗体”包括通过重组方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体, 例如(a)自对人免疫球蛋白基因转基因或转染色体的动物(例如小鼠)或自其制备的杂交瘤分离的抗体, (b)自经转化以表达该抗体的宿主细胞, 例如自转染瘤分离的抗体, (c)自重组、组合人抗体文库分离的抗体, 及(d)

25 通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接至其他 DNA 序列的任何其他方式制备、表达、产生或分离的抗体。这些重组人抗体包含利用具体人种系免疫球蛋白序列且由种系基因编码、但包括在例如抗体成熟期间发生的后续重排及突变的可变区及恒定区。如本领域已知(例如, 参见 Lonberg(2005) Nature Biotech. 23(9):1117-1125), 可变区含有由重排以形成特异性针对外源抗原的抗体的不同基因编码的抗原结合结构域。除重排之外, 可变区可进一步经多个单一氨

基酸变化(称为体细胞突变或超突变)修饰以增加抗体对外源抗原的亲和力。恒定区将进一步因应抗原而改变(即同型切换)。因此,因应抗原的编码轻链及重链免疫球蛋白多肽的经重排及体细胞突变的核酸序列可与原始种系序列不相同,但将实质上相同或相似(即具有至少 80%同一性)。

5 “人”抗体(HuMAb)指具有这样的可变区的抗体:可变区中的框架区及 CDR 区皆源自人种系免疫球蛋白序列。另外,若抗体含有恒定区,则恒定区亦源自人种系免疫球蛋白序列。本文所述抗体可包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机诱变或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。然而,如本文所使用的,术语“人抗体”并不欲包括源自另一哺乳
10 动物物种(例如小鼠)种系的 CDR 序列已移植至人框架序列上的抗体。“人”抗体与“全人”抗体两个术语以同义使用。

“人源化”抗体指这样的抗体,其中,非人抗体的 CDR 结构域以外的一些、大部分或所有氨基酸被源自人免疫球蛋白的相应氨基酸替代。在抗体的人源化形式的一个实施方案中,CDR 结构域以外的一些、大部分或所有氨基酸已被来自
15 人免疫球蛋白的氨基酸替代,而一个或多个 CDR 区内的一些、大部分或所有氨基酸未发生变化。可容许存在氨基酸的小添加、缺失、插入、取代或修饰,只要其不消除抗体结合具体抗原的能力即可。“人源化”抗体保留类似于原始抗体的抗原特异性的抗原特异性。

“嵌合抗体”指可变区源自一个物种且恒定区源自另一物种的抗体,例如可
20 变区源自小鼠抗体且恒定区源自人抗体的抗体。

“经修饰的重链恒定区”指包含恒定结构域 CH1、铰链、CH2 及 CH3 的重链恒定区,其中一个或多个恒定结构域来自不同同型(例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。在某些实施方案中,经修饰的恒定区包括人 IgG2 CH1 结构域及融合至人 IgG1 CH2 结构域的人 IgG2 铰链及人 IgG1 CH3 结构域。在某些实施方案中,这
25 些经修饰恒定区亦包括相对于野生型氨基酸序列,一个或多个结构域内的氨基酸修饰。

如本文所使用的,“同型”指由重链恒定区基因编码的抗体类别(例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD 及 IgE 抗体)。

“异型”指特定同型群内的天然存在的变体，这些变体相差几个氨基酸(例如，参见 Jefferis 等人(2009)mAbs 1:1)。本文所述抗体可具有任何异型。

除非本文在别处另有说明，否则所有氨基酸编号均根据 Kabat 系统的 EU 索引(Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版, 5 U.S.Department of Health and Human Services, NIH 公布第 91-3242 号)。

“识别抗原的抗体”及“特异性针对抗原的抗体”在本文中可与术语“特异性结合至抗原的抗体”互换使用。

如本文所使用的，术语“分离的抗体”欲指这样的抗体，其实质游离于其他具有不同抗原特异性的抗体(例如，特异性结合至 CD73 的分离的抗体实质游离于特异性结合除 CD73 外的抗原的抗体)。然而，特异性结合至 CD73 的表位的分离的抗体可具有针对不同物种的其他 CD73 蛋白的交叉反应性。

如本文所使用，“抑制 CD73”的抗体指抑制 CD73 的生物功能和/或酶功能的抗体。这些功能包括，例如，抗体的抑制 CD73 酶活性、例如 CD73 调控的腺苷产生，或 cAMP 产生减少的能力。

如本文所使用，“可内化”的抗体指在结合至细胞表面抗原后可穿过细胞膜的抗体。内化包括抗体介导的受体(例如 CD73)内化。在一些实施方案中，抗体以 $T_{1/2}$ 等于约 10min 或更短的速率“内化”至表达 CD73 的细胞中。

“效应物功能”指抗体 Fc 区与 Fc 受体或配体的相互作用，或源自其的生物化学事件。示例性“效应物功能”包括 C1q 结合、补体依赖性细胞毒性(CDC)、Fc 受体结合、FcγR 介导的效应物功能(例如 ADCC 及抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP))及下调细胞表面受体(例如 B 细胞受体；BCR)。这些效应物功能通常需要组合 Fc 区与结合结构域(例如抗体可变结构域)。

“Fc 受体”或“FcR”是结合至免疫球蛋白的 Fc 区的受体。结合至 IgG 抗体的 FcR 包括 FcγR 家族的受体，包括这些受体的等位基因变体及可变剪接形式。FcγR 家族由三种活化性受体(在小鼠中为 FcγR I、FcγRIII 及 FcγRIV；在人类中为 FcγR I A、FcγR II A 及 FcγRIIIA)及一种抑制性受体(FcγR II B)组成。人 FcγR 的多种特性概述于表 A 中。大部分固有效应细胞类型共表达一种或多种活化 FcγR 及抑制性 FcγR II B，而天然杀伤(NK)细胞选择性表达一种活化 Fc 受体(小鼠中的 FcγRIII 及人中的 FcγRIIIA)，但不表达小鼠及人中的抑制性 FcγR II B。人

IgG1 结合至大部分人 Fc 受体且认为其所结合的活化 Fc 受体类型等效于鼠类 IgG2a。

表 A.人 FcγR 的特性

Fcγ	等位基因变体	对人 IgG 的亲和力	同型偏好性	细胞分布
FcγR I	未阐述	高 (K _D 约 10nM)	IgG1=3>4>>2	单核细胞、巨噬细胞、活化嗜中性细胞、树突细胞
FcγR II A	H131	低至中等	IgG1>3>2>4	嗜中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞、血小板
	R131	低	IgG1>3>4>2	
FcγRIIIA	V158	中等	IgG1=3>>4>2	NK 细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞
	F158	低	IgG1=3>>4>2	
FcγR II B	I232	低	IgG1=3=4>2	B 细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞
	T232	低	IgG1=3=4>2	

“铰链”、“铰链结构域”或“铰链区”或“抗体铰链区”指重链恒定区的
5 连结 CH1 结构域与 CH2 结构域且包括铰链之上部分、中间部分及下部分的结构域(Roux 等人, J.Immunol.1998 161:4083)。铰链提供抗体的结合区域与效应物区域之间的不同柔性且亦提供两个重链恒定区之间的分子间二硫键连接的位点。术语“铰链”包括野生型铰链以及其变体(例如非天然存在的铰链或经修饰铰链)。例如, 术语“IgG2 铰链”包括野生型 IgG2 铰链及具有 1 个、2 个、3 个、4 个、
10 5 个、1-3 个、1-5 个、3-5 个和/或至多 5 个、4 个、3 个、2 个或 1 个突变(例如取代、缺失或添加)的变体。

术语“CH1 结构域”指将可变结构域与重链恒定结构域中的铰链连接的重链恒定区。术语“CH1 结构域”包括野生型 CH1 结构域以及其变体(例如非天然存在的 CH1 结构域或经修饰的 CH1 结构域)。例如, 术语“CH1 结构域”包括
15 野生型 CH1 结构域及其具有 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、1-3 个、1-5 个、3-5 个和/或至多 5 个、4 个、3 个、2 个或 1 突变(例如取代、缺失或添加)的变体。

示例性 CH1 结构域包括具有改变抗体的生物活性(例如 ADCC、CDC 或半衰期)的突变的 CH1 结构域。本文提供影响抗体生物活性的 CH1 结构域修饰。

术语“CH2 结构域”指连接重链恒定结构域中的铰链与 CH3 结构域的重链恒定区。术语“CH2 结构域”包括野生型 CH2 结构域以及其变体(例如非天然存在的 CH2 结构域或经修饰的 CH2 结构域)。例如, 术语“CH2 结构域”包括野生型 CH2 结构域及其具有 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、1-3 个、1-5 个、3-5 个和/或至多 5 个、4 个、3 个、2 个或 1 个突变(例如取代、缺失或添加)的变体。示例性 CH2 结构域包括具有改变抗体的生物活性(例如 ADCC、CDC 或半衰期)的突变的 CH2 结构域。

10 术语“CH3 结构域”指在重链恒定结构域中为 CH2 结构域的 C 末端的重链恒定区。术语“CH3 结构域”包括野生型 CH3 结构域以及其变体(例如非天然存在的 CH3 结构域或经修饰的 CH3 结构域)。例如, 术语“CH3 结构域”包括野生型 CH3 结构域及其具有 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、1-3 个、1-5 个、3-5 个和/或至多 5 个、4 个、3 个、2 个或 1 个突变(例如取代、缺失或添加)的变体。
15 示例性 CH3 结构域包括具有改变抗体的生物活性(例如 ADCC、CDC 或半衰期)的突变的 CH3 结构域。本文提供影响抗体生物活性的 CH3 结构域修饰。

“CL 结构域”指轻链的恒定结构域。术语“CL 结构域”包括野生型 CL 结构域及其变体。

“天然序列 Fc 区”或“天然序列 Fc”包含与自然界中发现的 Fc 区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。天然序列人 Fc 区包括天然序列人 IgG1Fc 区; 天然序列人 IgG2Fc 区; 天然序列人 IgG3Fc 区; 及天然序列人 IgG4Fc 区以及其天然变体。天然序列 Fc 包括 Fc 的多个异型(例如, 参见 Jefferis 等人(2009)mAbs 1:1)。

术语“表位”或“抗原决定簇”指抗原(例如 CD73)上免疫球蛋白或抗体特异性结合的位点。蛋白质抗原内的表位可自连续氨基酸(通常为线性表位)或通过蛋白质的三级折叠并置的非连续氨基酸二者形成(通常为构象表位)。在暴露于变性溶剂时, 通常但不始终保留自连续氨基酸形成的表位, 而在用变性溶剂处理时通常丢失由三级折叠形成的表位。在独特空间构象中, 表位通常包括至少 3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个、14 个或 15 个氨基酸。确定由给定抗体结合表位的方法(即表位定位)为本领域所熟知, 且包

括例如免疫印迹及免疫沉淀分析, 其中测试重叠或连续肽(例如来自 CD73)与给定抗体(例如抗 CD73 抗体)的反应性。确定表位的空间构象的方法包括本领域中的技术及那些本文所述者, 例如 x 射线结晶学、2 维核磁共振及 HDX-MS(例如, 参见 Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, 第 66 卷, 5 G.E.Morris 编辑(1996))。

术语“表位定位”指鉴定抗原上参与抗体-抗原识别的分子决定簇的方法。

关于两种或更多种抗体的术语“结合至相同表位”意指这些抗体结合至氨基酸残基的同一区段, 如通过给定方法所确定。用于确定抗体是否结合至与本文所述抗体“相同的 CD73 上的表位”的技术包括例如表位定位方法, 例如抗原: 抗体复合物晶体的 x 射线分析(其提供表位的原子解析度)及氢/氘交换质谱法 (HDX-MS)。其他方法监测抗体与抗原片段(例如蛋白水解片段)或抗原的突变变化形式的结合, 其中由于抗原序列内氨基酸残基的修饰所致的结合损失通常视为可指示表位组分(例如丙氨酸扫描诱变-Cunningham 及 Wells(1985)Science 244:1081)。另外, 亦可使用表位定位的计算组合方法。这些方法取决于所关注抗体自组合噬菌体展示肽文库亲和分离特异性短肽的能力。15

“与另一抗体竞争与靶结合”的抗体指抑制(部分抑制或完全抑制)另一抗体与靶的结合的抗体。可使用已知竞争实验(例如实施例所述的那些)来确定两种抗体是否彼此竞争结合至靶, 即一种抗体是否抑制另一抗体与靶的结合以及抑制程度。在某些实施方案中, 抗体与另一抗体竞争与靶的结合, 且抑制至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%的该结合。抑制或竞争的20 程度可依赖于哪种抗体为“封闭抗体”(即先与靶一起温育的冷抗体)而不同。竞争测定可如例如以下文献中所述来实施: Ed Harlow 及 David Lane, Cold Spring Harb Protoc; 2006; doi:10.1101/pdb.prot4277 或 “Using Antibodies”, Ed Harlow 及 David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA 1999 的第 11 章。竞争性抗体结合至相同表位、重叠表位或毗邻表位(例如, 由位阻作用所证实的)。25

其他竞争性结合测定包括: 固相直接或间接放射性免疫测定(RIA)、固相直接或间接酶免疫测定(EIA)、夹心竞争测定(参见 Stahli 等人, Methods in Enzymology 9:242(1983)); 固相直接生物素-抗生物素蛋白 EIA(参见 Kirkland 等

人, J.Immunol.137:3614(1986)); 固相直接标记测定、固相直接标记夹心分析(参见 Harlow 及 Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press(1988)); 使用 I-125 标记的固相直接标记 RIA(参见 Morel 等人, Mol.Immunol.25(1):7(1988)); 固相直接生物素-抗生物素蛋白 EIA(Cheung 等人, Virology 176:546(1990)); 及直接标记 RIA。(Moldenhauer 等人, Scand.J.Immunol.32:77(1990))。

如本文所使用, 术语“特异性结合(specific binding)”、“选择性结合(selective binding)”、“选择性结合(selectively binds)”及“特异性结合(specifically binds)”指抗体结合至预定抗原上的表位但不结合至其他抗原。通常, 抗体(i)当在 BIACORE® 2000 表面等离子共振仪器中通过例如使用预定抗原(例如重组人 CD73)作为分析物及抗体作为配体的表面等离子共振(SPR)技术或抗体与抗原阳性细胞的结合的 Scatchard 分析测定时, 以约小于 10^{-7} M、例如约小于 10^{-8} M、 10^{-9} M 或 10^{-10} M 或甚至更小的平衡解离常数(KD)结合, 及(ii)结合至预定抗原且亲和力系其与除预定抗原或密切相关抗原外的非特异性抗原(例如 BSA、酪蛋白)结合的亲和力的至少两倍。因此, 除非另有指示, 否则“特异性结合至人 CD73”的抗体指以 10^{-7} M 或更小、例如约小于 10^{-8} M、 10^{-9} M 或 10^{-10} M 或甚至更小的 KD 结合至可溶性或细胞结合的人 CD73 的抗体。“与食蟹猴 CD73 交叉反应”的抗体指以 10^{-7} M 或更小、例如小于 10^{-8} M、 10^{-9} M 或 10^{-10} M 或甚至更小的 KD 结合至食蟹猴 CD73 的抗体。在某些实施方案中, 在标准结合分析中, 不与来自非人物种的 CD73 交叉反应的抗体展现针对这些蛋白质基本上不可检测的结合。

如本文所使用的, 术语“Kassoc”或“Ka”欲指具体抗体-抗原相互作用的缔合速率常数 (association rate constant), 而如本文所使用, 术语“Kdis”或“Kd”欲指具体抗体-抗原相互作用的解离速率常数 (dissociation rate constant)。如本文所使用, 术语“ K_D ”欲指平衡解离常数, 其系自 Kd 对 Ka 的比率(即 K_D/K_a)获得且以摩尔浓度(M)表示。可使用本领域充分确立的方法测定抗体的 K_D 值。测定抗体的 K_D 的优选方法系通过使用表面等离子共振, 优选使用生物传感器系统, 例如 Biacore®表面等离子共振系统或流式细胞术或 Scatchard 分析。

术语“EC50”在使用抗体或其抗原结合片段的体外或体内分析背景下指诱导 50%最大反应, 即介于最大反应与基线之间之中途的反应的抗体或其抗原结合部分的浓度。

如由抗体(例如抗 CD73 抗体)介导的抗体或受体(例如 CD73)的“内化速率”可由例如内化的 $T_{1/2}$ 表示,例如如实施例中所显示的那样。通过将抗体的重链恒定区变成经修饰的重链恒定区(例如含有 IgG2 铰链及 IgG2 CH1 结构域者),抗 CD73 抗体的内化速率可增强或增加至少 10%、30%、50%、75%、2 倍、3 倍、5 倍或更大,从而使 $T_{1/2}$ 缩短至少 10%、30%、50%、75%、2 倍、3 倍、5 倍或更大。例如,经修饰的重链恒定区可增加内化速率,使得 $T_{1/2}$ 不再是 10 分钟,而是缩短至 5 分钟(即内化速率增加到两倍或 $T_{1/2}$ 减小至二分之一)。“ $T_{1/2}$ ”定义为:自将抗体添加至细胞中之时开始算,达到最大内化的一半时的时间。最大内化水平可为内化对抗体浓度所作的图上的平台段处的内化水平。修饰的重链恒定区可使抗体的最大内化程度增加至少 10%、30%、50%、75%、2 倍、3 倍、5 倍或更大。比较不同抗体(例如具有经修饰的重链恒定区的抗体及不具有经修饰的重链恒定区的同一种抗体)的内化功效的另一方式是通过比较其在给定抗体浓度(例如 100nM)下或在给定时刻(例如 2 分钟、5 分钟、10 分钟或 30 分钟)的内化水平。内化水平的比较亦可通过比较内化的 EC50 水平来进行。

如本文所使用的术语“天然存在”在应用于目标时指可在自然界中发现目标的事实。例如,存在于可自自然界来源分离且尚未在实验室中经人有意修饰的生物体(包括病毒)中的多肽或多核苷酸序列是天然存在的。

“多肽”指包含至少两个连续连接的氨基酸残基的链,且链的长度无上限。蛋白质中之一或多个氨基酸残基可含有修饰,例如(但不限于)糖基化、磷酸化或二硫键。“蛋白质”可包含一个或多个多肽。

如本文所使用,术语“核酸分子”意欲包括 DNA 分子及 RNA 分子。核酸分子可为单链或双链,且可为 cDNA。亦提供本文所述 SEQ ID NOs 中所述序列的“保守序列修饰”,即不消除由核苷酸序列编码或含有氨基酸序列的抗体与抗原的结合的核苷酸及氨基酸序列修饰。这些保守序列修饰包括保守核苷酸及氨基酸取代以及核苷酸及氨基酸添加及缺失。例如,可通过本领域已知的标准技术(例如定点诱变及 PCR 介导的诱变)将修饰引入本文所述的 SEQ ID NOs 中。保守序列修饰包括保守氨基酸取代,其中氨基酸残基被替换为具有类似侧链的氨基酸残基。具有类似侧链的氨基酸残基的家族是本领域中已有定义的。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例

如天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电极性侧链的氨基酸(例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸)、具有 β 分枝侧链的氨基酸(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)及具有芳香族侧链的氨基酸(例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此,抗 CD73 抗体中的预测的非必需氨基酸残基优选被来自同一侧链家族的另一氨基酸残基替代。鉴定不消除抗原结合的核苷酸及氨基酸保守取代的方法为本领域所熟知(例如,参见 Brummell 等人, Biochem.32:1180-1187(1993); Kobayashi 等人, Protein Eng.12(10):879-884(1999); 及 Burks 等人, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 94:412-417(1997))。作为另一选择,在另一实施方案中,可通过例如饱和诱变沿抗 CD73 抗体编码序列的全部或一部分随机引入突变,且可针对改良的结合活性筛选所得经修饰抗 CD73 抗体。

对于核酸而言,术语“实质同源性”表示,两个核酸或其指定序列在最佳比对及比较(其中适当插入或缺失核苷酸)时有至少约 80%的核苷酸、通常至少约 90%至 95%、且更优选至少约 98%至 99.5%的核苷酸相同。作为另一选择,当区段在选择性杂交条件下与链的互补物杂交,则存在实质同源性。

对于多肽而言,术语“实质同源性”表示,两个多肽或其指定序列在最佳比对及比较(其中适当插入或缺失核苷酸)时有至少约 80%的氨基酸、通常至少约 90%至 95%、且更优选至少约 98%至 99.5%的氨基酸相同。

两条序列之间的同一性%在最佳比对序列时随这些序列所共享的相同位置数而变化(即同源性% = 相同位置数/总位置数 $\times$ 100),其中最佳比对系考虑到为达成两条序列的最佳比对而需要引入的空位数及每一空位的长度来确定。两条序列之间的序列比较及同一性百分数测定可使用数学算法来完成,如下文非限制性实施例所述。

两条核苷酸序列之间的同一性百分数可使用 GCG 软体包(可在 <http://www.gcg.com> 上获得)中的 GAP 程序、使用 NWSgapdna.CMP 矩阵及空位权重 40、50、60、70 或 80 以及长度权重 1、2、3、4、5 或 6 来测定。两条核苷酸或氨基酸序列之间之同一性百分数亦可使用已纳入比对程序(ALIGN program, 2.0 版)中的 E.Meyers 及 W.Miller(CABIOS,4:11-17(1989))算法、使用 PAM120 权

重残基表、空位长度罚分 12 及空位罚分 4 来测定。另外，两条氨基酸序列之间的同一性百分数可使用已纳入 GCG 软件包(可在 <http://www.gcg.com> 上获得)中的空位程序中的 Needleman 及 Wunsch(J.Mol.Biol.(48):444-453(1970))算法、使用 Blossum 62 矩阵或 PAM250 矩阵及空位权重 16、14、12、10、8、6 或 4 以及长度权重 1、2、3、4、5 或 6 来测定。

本文所述的核酸及蛋白质序列可进一步用作“询问序列”来实施针对公共数据库的检索，以例如鉴定相关序列。这些检索可使用 Altschul 等人(1990)J.Mol.Biol.215:403-10 的 NBLAST 及 XBLAST 程序(2.0 版)来实施。BLAST 核苷酸检索可使用 NBLAST 程序、评分=100、字长=12 来实施，以获得与本文所述核酸分子同源的核苷酸序列。BLAST 蛋白质检索可使用 XBLAST 程序、评分=50、字长=3 来实施，以获得与本文所述蛋白质分子同源的氨基酸序列。为获得用于比较目的的空位比对，可如 Altschul 等人(1997)Nucleic Acids Res.25(17):3389-3402 中所述使用空位 BLAST。在使用 BLAST 及空位 BLAST 程序时，可使用各程序(例如 XBLAST 及 NBLAST)的预设参数。参见 www.ncbi.nlm.nih.gov。

这些核酸可存在于完整细胞中，存在于细胞溶解物中，或以部分纯化或实质上纯净的形式存在。当通过标准技术实施纯化以清除其他细胞组分或其他污染物例如其他细胞核酸(例如染色体的其他部分)或蛋白质)时，核酸是“分离的”或“实质上纯净”的，这些标准技术包括碱/SDS 处理、CsCl 显带、柱层析、琼脂糖凝胶电泳及本领域熟知的其他方法。参见 F.Ausubel 等人编辑.Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York(1987)。

核酸(例如 cDNA)可根据标准技术进行突变以提供基因序列。对于编码序列，这些突变可视需要影响氨基酸序列。具体而言，涵盖与天然 V 序列、D 序列、J 序列、恒定序列、切换序列及本文所述的其他这些序列实质上同源或源自其的 DNA 序列。

如本文所使用，术语“载体”欲指能够转运与其连接的另一核酸的核酸分子。一类载体为“质粒”，其指其他 DNA 区段可连接至其中的环形双链 DNA 环。另一类载体为病毒载体，其中其他 DNA 区段可连接至病毒基因组中。某些载体能够在已引入其的宿主细胞中进行自主复制(例如，具有细菌复制起点的细菌载

体及游离型哺乳动物载体)。其他载体(例如非游离型哺乳动物载体)可在引入宿主细胞中时整合至该宿主细胞的基因组中,并藉此随宿主基因组一同复制。另外,某些载体能够引导与其可操作连接的基因的表达。这些载体在本文中称为“重组表达载体”(或简称为“表达载体”)。一般而言,用于重组 DNA 技术中的表达载体通常呈质粒形式。在本说明书中,“质粒”与“载体”可互换使用,这是因为质粒是载体的最常用形式。然而,本发明亦包括提供等效功能的其他形式的表达载体,例如病毒载体(例如复制缺陷型反转录病毒、腺病毒及腺相关病毒)。

如本文所使用,术语“重组宿主细胞”(或简称为“宿主细胞”)欲指包含并非天然存在于细胞中的核酸的细胞,且可为已引入重组表达载体中的细胞。应理解,这些术语不仅欲指具体个体细胞,亦欲指此细胞的子代。由于突变或环境影响可使后续各代发生某些改变,故该子代实际上可能与亲代细胞不同,但仍包括于如本文所使用的术语“宿主细胞”的范畴内。

如本文所使用的,术语“抗原”指任何天然或合成免疫原性物质,例如蛋白质、肽或半抗原。抗原可为 CD73 或其片段。

“免疫应答”指脊椎动物内针对外源药剂的生物应答,该应答保护生物体免受这些药剂及其所致疾病的影响。免疫应答由免疫系统的细胞(例如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、天然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞或嗜中性粒细胞)及由这些细胞中的任一者或肝脏产生的可溶性大分子(包括抗体、细胞介素及补体)的作用来介导,该作用导致选择性靶向、结合、损伤、破坏和/或自脊椎动物身体消除侵袭性病原体、感染病原体的细胞或组织、癌性细胞或其他异常细胞或(在自体免疫或病理性炎症的情形下)正常人细胞或组织。免疫应答(response)或反应(reaction)包括例如活化或抑制 T 细胞(例如效应 T 细胞或 Th 细胞,例如 CD4+或 CD8+T 细胞)或抑制 Treg 细胞。

“免疫调节剂”或“免疫调控剂”指可参与调节、调控或改变免疫应答的药剂,例如信号传导路径的组分。“调节”、“调控”或“改变”免疫应答指免疫系统细胞或该细胞(例如效应 T 细胞)活性的任何变化。该调节包括免疫系统的刺激或阻抑,可表现为不同细胞类型数量的增加或减少、这些细胞活性的增加或降低或可发生在免疫系统内的任何其他变化。抑制性及刺激性免疫调节剂二者均已发现,其中的一些可能在肿瘤微环境中具有增强的功能。免疫调节剂可位于 T

细胞的表面上。“免疫调节靶”或“免疫调控靶”是这样的免疫调节剂，某种物质、药剂、部分、化合物或分子以它为结合目标，并且它的活性因该物质、药剂、部分、化合物或分子的结合而改变。免疫调节靶包括例如细胞表面上的受体(“免疫调节受体”)及受体配体(“免疫调节配体”)。

- 5 增加的刺激免疫应答或免疫系统的能力可源自 T 细胞共刺激受体的增强的激动剂活性和/或抑制性受体的增强的拮抗剂活性。增加的刺激免疫应答或免疫系统的能力可通过在测量免疫应答的测定(例如测量细胞因子或趋化因子释放、细胞溶解活性(直接在靶细胞上测定或经由检测 CD107a 或颗粒酶间接测定)及增殖的变化的测定)中 EC50 或最大活性程度的增加倍数来反映。刺激免疫应答或免疫系统活性的能力可增强至少 10%、30%、50%、75%、2 倍、3 倍、5 倍或更大。
- 10

“免疫疗法”指通过包含诱导、增强、阻抑或以其他方式改变免疫应答的方法治疗患有疾病或具有感染疾病或遭受疾病复发的风险的受试者。

- “免疫刺激疗法”或“免疫刺激性疗法”指可增加(诱导或增强)受试者的免疫应答来例如治疗癌症的疗法。
- 15

“强化内源免疫应答”意指增加受试者的现有免疫应答的有效性或效能。此有效性及效能的增加可例如通过克服阻抑内源宿主免疫应答的机制、或通过刺激增强内源宿主免疫应答的机制来达成。

- “T 效应物”(“Teff”)细胞指具有细胞溶解活性的 T 细胞(例如 CD4+ 及 CD8+ T 细胞)以及 T 辅助(Th)细胞，其分泌细胞因子并活化且引导其他免疫细胞，但不包括调控 T 细胞(Treg 细胞)。
- 20

如本文所使用，术语“连接”指两个或更多个分子的缔合。连接可为共价或非共价。连接亦可为基因连接(即以重组方式融合)。这些连接可使用众多种本领域公认技术(例如化学偶联及重组蛋白产生)来达成。

- 如本文所使用，“施用”指使用本领域技术人员已知的多种方法及递送系统中的任一者将包含治疗剂的组合物物理引入至受试者。本文所述抗体的优选施用途径包括静脉内、腹膜内、肌内、皮下、脊柱或其他胃肠外施用途径，例如通过注射或输注。如本文所使用的片语“胃肠外施用”意指除经肠及局部施用外的施用模式，通常通过注射，且包括(但不限于)静脉内、腹膜内、肌内、动脉内、鞘
- 25

内、淋巴内、病灶内、囊内、眶内、心内、皮内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外及胸骨内注射及输注，以及体内电穿孔。作为另一选择，本文所述抗体可经由非胃肠外途径来施用，例如局部、表皮或粘膜施用途径，例如经鼻内、经口、经阴道、经直肠、经舌下或经局部。亦可例如
5 一次、复数次施用，和/或经一个或多个延长时段进行施用。

如本文所使用，术语“T 细胞介导的应答”指由 T 细胞、包括效应 T 细胞(例如 CD8+细胞)及辅助 T 细胞(例如 CD4+细胞)介导的应答。T 细胞介导的应答包括例如 T 细胞毒性及增殖。

如本文所使用，术语“细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)应答”指由细胞毒性 T 细胞诱导的免疫应答。CTL 应答主要由 CD8+T 细胞介导。
10

如本文所使用，术语“抑制”或“阻断”(例如，提及 CD73 结合或活性的抑制/阻断)可互换使用，且涵盖部分及完全抑制/阻断二者。

如本文所使用，“癌症”指以身体中的不受控异常细胞生长为特征的一大类疾病。由于失调的细胞分裂可形成恶性的肿瘤或细胞，它们侵袭邻近组织且可经由淋巴系统或血流转移至身体远端。
15

如本文所使用，术语“治疗”或“处理”指对受试者实施任何类型的干预或过程，或向受试者施用活性剂，以逆转、缓和、改善、抑制或减缓或预防与疾病相关的症状、并发症、病况或生物化学标记的进展、发展、严重程度或复发。预防指对未患疾病的受试者施用来预防疾病发生，或者若疾病发生，最小化其影响。

“血液恶性疾病”包括淋巴瘤、白血病、骨髓瘤或淋巴样恶性疾病以及脾及淋巴结癌症。示例性淋巴瘤包括 B 细胞淋巴瘤及 T 细胞淋巴瘤二者。B 细胞淋巴瘤包括霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphomas)及大多数非霍奇金氏淋巴瘤二者。B 细胞淋巴瘤的非限制性实施例包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴组织淋巴瘤、小细胞淋巴细胞性淋巴瘤(与慢性淋巴细胞性白血病重叠)、外套细胞淋巴瘤(MCL)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、纵膈大 B 细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、结节性边缘带 B 细胞淋巴瘤、脾边缘带淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性积液淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病。T 细胞淋巴瘤的非限制性实施例包括结节外 T 细胞淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、退行性大细胞淋巴瘤及血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤。
20
25

胞淋巴瘤。血液恶性疾病亦包括白血病，例如(但不限于)继发性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病及急性淋巴母细胞性白血病。血液恶性疾病进一步包括骨髓瘤，例如(但不限于)多发性骨髓瘤及郁积型多发性骨髓瘤。术语“血液恶性疾病”涵盖其他血液和/或 B 细胞或 T 细胞相关的癌症。

术语“有效剂量(effective dose 或 effective dosage)”定义为足以达成或至少部分达成期望效应的量。药物或治疗剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是该药物在单独使用或与另一治疗剂组合使用时可促进疾病消退的任何量，该疾病消退由疾病症状的严重程度的减轻、无疾病症状期的频率及持续时间的增加、或因患病所致的损害或失能的防止所证实。药物的“预防有效量”或“预防有效剂量”是该药物在单独施用或与另一治疗剂组合施用于具有罹患疾病或遭受疾病复发的风险的受试者时，抑制该疾病的发展或复发的量。治疗剂或预防剂促进疾病消退或抑制疾病的发展或复发的能力可使用本领域技术人员已知的多种方法来评估，例如在临床试验期间在人受试者中评估，在可预测在人中的功效的动物模型系统中评估，或通过在外测定中测定药剂的活性来评估。

举例而言，抗癌剂是在受试者中减缓癌症进展或促进癌症消退的药物。在优选实施方案中，治疗有效量的药物促进癌症消退至消除癌症的程度。“促进癌症消退”意指在患者中施用有效量的单独药物或药物与抗癌剂的组合可降低肿瘤生长或大小、肿瘤坏死，降低至少一种疾病症状的严重程度，增加无疾病症状期的频率及持续时间，预防因患病所致的损害或失能，或以其他方式改善疾病症状。药理学有效性指药物促进患者中的癌症消退的能力。生理学安全性指由于药物施用所致的毒性或在细胞、器官和/或生物体层面上的其他不良生理学效应(不良效应)的可接受的低水平。

举例而言，对于肿瘤的治疗，相对于未经治疗的受试者，治疗有效量或剂量的药物优选抑制至少约 20%、更优选至少约 40%、甚至更优选至少约 60%、且仍更优选至少约 80% 的细胞生长或肿瘤生长。在最佳实施方案中，治疗有效量或剂量的药物完全抑制细胞生长或肿瘤生长，即优选抑制 100% 的细胞生长或肿瘤生长。可使用下文所述的测定评估化合物抑制肿瘤生长的能力。作为另一选择，组合物的此特性可通过检查化合物抑制细胞生长的能力来评估，该抑制可在体外

通过本领域技术人员已知的测定来测量。在本文所述的其他优选实施方案中，可观察到肿瘤消退且可持续至少约 20 天、更优选至少约 40 天或甚至更优选至少约 60 天的时段。

术语“患者”及“受试者”指接受预防或治疗性治疗的任何人或非人动物。

- 5 例如，可使用本文所述的方法及组合物来治疗患有癌症的受试者。术语“非人动物”包括所有脊椎动物，例如哺乳动物及非哺乳动物，例如非人灵长类动物、绵羊、狗、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。

“药学上可接受的”意指物质或组合物必须在化学和/或毒理学上与包含配制品的其他成分和/或正用其治疗的哺乳动物相容。

- 10 “药学上可接受的载体”涵盖药学上可接受的载体、赋形剂、和稀释剂，并且意指涉及从一个器官或受试者的身体部分向另一个器官或受试者的身体部分携带或运输药物药剂的材料、组合物或媒介物，如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。

实施例

15 实例 1：CD73 抗体的筛选与鉴定

- 用人 CD73 胞外结构域重组蛋白（huCD73, SEQ ID NO:1）免疫 C57/BL6 小鼠。用 50μg huCD73 蛋白和完全弗氏佐剂的乳液进行第一次免疫（腹腔腔内注射），用 25μg huCD73 蛋白和不完全弗氏佐剂的乳液进行第二次免疫（皮下注射），用 25μg huCD73 蛋白和不完全弗氏佐剂的乳液进行的第三次免疫（腹腔腔内注射），用由 25μg huCD73 蛋白和不完全弗氏佐剂的乳液进行第四次免疫（皮下注射），最后用 50μg huCD73 蛋白进行最后加强免疫（腹腔腔内注射）。在该加强后 4 天采用电融合的方法将免疫脾细胞与 SP2/0 细胞进行融合，以制备杂交瘤细胞。相同方法免疫小鼠并制备噬菌体库抗体。用 ELISA 和流式细胞术进行初级筛选，得到 32 个杂交瘤抗体和 2 个噬菌体抗体结合人和食蟹猴 CD73。
- 25 之后用表达 huCD73 的 293T/17 细胞系（293T/17-huCD73）进行进一步酶活力阻断活性筛选，最终得到 5 个具有 CD73 酶活性阻断功能的克隆。

实例 2：间接 ELISA 测定抗体与 CD73 的结合

应用间接 ELISA 方法测定各阳性克隆与可溶性 huCD73 蛋白的结合能力。包被可溶性 huCD73，将样品倍比稀释后与蛋白孵育，之后加入 HPR 标记的二抗

孵育，最后加入 TMB 显色，终止后读取 OD450。如图 1 所示，分别来自 3 个克隆的抗体 66F2A8D6 (SEQ ID NOs:118 and 119)、94A12G11F2 (SEQ ID NOs:120 and 121)、191C3A8B9 (SEQ ID NOs:122 and 123) 以及 2 个噬菌体嵌合抗体 S1B5 (SEQ ID NOs:13 and 14)、JB24Chi (SEQ ID NOs:26 and 28) 都以次纳摩尔级

 5 的亲合力与可溶性重组 CD73 结合。

表 1. 阳性克隆与可溶性 huCD73 蛋白结合能力

抗体	Bottom	Top	EC ₅₀ (nM)
66F2A8D6	0.1646	3.108	0.153
94A12G11F2	0.0566	2.941	0.242
191C3A8B9	0.0498	2.748	0.279
S1B5	0.0070	2.926	0.085
JB24Chi	0.1360	3.086	0.039

实例 3：流式细胞术测定抗体与细胞表面天然 CD73 的结合

该方法利用 293T/17-huCD73 细胞系测定了 5 个抗体与表达在细胞表面的天然 CD73 的结合能力。将倍比稀释的抗体与 293T/17-huCD73 细胞孵育后，加入

 10 荧光标记的检测抗体，读取荧光强度值，计算 EC₅₀。如图 2 所示，所有抗体均与细胞表面的 CD73 以纳摩尔或次纳摩尔级亲和力结合。

表 2. 阳性克隆与天然 CD73 蛋白结合能力

抗体	Bottom	Top	EC ₅₀ (nM)
66F2A8D6	0.5465	174.2	1.664
94A12G11F2	1.132	221.7	2.077
191C3A8B9	2.671	105.4	0.828
S1B5	0.6408	14.66	0.099
JB24Chi	-1.467	41.98	1.135

实例 4：CD73 抗体对可溶性 CD73 重组蛋白酶活性阻断的评价

该测试评估 CD73 抗体阻断可溶性 huCD73 重组蛋白 5'外核苷酸酶活性的能力。抗体的结合阻断了 huCD73 重组蛋白将 AMP 分解为腺苷和无机磷酸盐的活性，而 AMP 与 ATP 竞争，抑制了荧光素酶激发光的能力。因此，阻断型抗体减

 15

弱光发射, 阻断结果表示为 RLU 值降低。如图 3 所示, 66F2A8D6、94A12G11F2、191C3A8B9、抗体 S1B5 以及 JB24Chi 都对可溶性 CD73 重组蛋白酶活性有抑制作用, IC_{50} 均在纳摩尔级或次纳摩尔级。

表 3. CD73 抗体对可溶性 CD73 重组蛋白酶活性的阻断能力

抗体	Bottom	Top	$IC_{50}(nM)$
66F2A8D6	6.361	86.08	1.956
94A12G11F2	6.213	87.77	1.496
191C3A8B9	5.553	93.72	2.407
S1B5	16.180	99.47	3.259
JB24Chi	14.710	101.70	0.401

5

实例 5: CD73 抗体对细胞表面 5'外核苷酸酶活性的阻断

该方法基于 293T/17-huCD73 和 293T/17-cynoCD73 细胞系测定 CD73 抗体对细胞表面 5'外核苷酸酶活性的阻断能力, 进一步确认 5 个抗体的生化活性。如图 4 所示, 所有抗体均能抑制细胞表面 CD73 的 5'外核苷酸酶活性。其中 191C3A8B9 抗体对 huCD73 的抑制活性弱于对猴 CD73 的抑制活性, 其余抗体对人/猴 CD73 抑制活性接近。所有抗体的 IC_{50} 均处于 $10^{-11} \sim 10^{-12} M$ 级别 (表 4)。

表 4. CD73 抗体对细胞表面 5'外核苷酸酶活性的阻断能力

抗体	293T/17-huCD73			293T/17-cyno CD73		
	Bottom	Top	$IC_{50}(nM)$	Bottom	Top	$IC_{50}(nM)$
66F2A8D6	3935659	13777015	0.027	2542560	6682235	0.077
94A12G11F2	4013533	13788420	0.011	2845459	6641976	0.006
191C3A8B9	4644137	14192084	0.009	3764123	7369545	0.001
S1B5	8532921	16191747	0.034	1044320	4968902	0.085
JB24Chi	7418313	16806180	0.031	1156967	4317630	0.084

实例 6：CD73 抗体对 AMP 介导的人 CD4+T 细胞增殖抑制的逆转作用

抗体阻断 CD73 酶活，腺苷的产生受到抑制，从而解除腺苷对人 CD4+T 细胞增殖抑制。该方法确认了 CD73 抗体在体外解除 AMP 介导的 CD4+T 细胞增殖抑制的能力；同时采用 CellTiter-Glo（普洛麦格公司, Promega）试剂，检测抗体阻断人 CD4+T 细胞 CD73 酶活的能力；以及用 ELISA 方法检测细胞培养上清中的 IFN- γ 水平。

结果显示 66F2A8D6、94A12G11F2、S1B5 以及 JB24Chi 能够逆转 AMP 介导的 CD4+T 细胞增殖抑制作用（图 5），且 EC₅₀ 值较接近，均在 10⁻¹¹~10⁻¹²M 级别（表 5）。

10 表 5. CD73 抗体对 AMP 介导的人 CD4+T 细胞增殖抑制的逆转能力

抗体	Bottom	Top	EC ₅₀ (nM)
66F2A8D6	29.55	69.45	0.010
94A12G11F2	32.63	73.53	0.004
S1B5	27.36	64.14	0.013
JB24Chi	26.58	62.33	0.007

与 CD4+ T 细胞增殖实验结果类似，66F2A8D6、94A12G11F2、S1B5 以及 JB24Chi 均有较好的酶活力抑制作用（图 6），且各抗体的抑制能力均在 10⁻¹¹~10⁻¹²M 级别（表 6）。

15 表 6. 抗体阻断 CD4+T 细胞 CD73 酶活的能力

抗体	Bottom	Top	IC ₅₀ (nM)
66F2A8D6	8353547	17766093	0.011
94A12G11F2	22404704	46921097	0.008
S1B5	22907851	25212940	0.048
JB24Chi	45017675	44400168	0.009

利用 ELISA 检测试剂盒（达科为, Dakewe）检测细胞上清中 IFN- γ 的水平，如图 7 所示，66F2A8D6、94A12G11F2、S1B5、JB24Chi 能刺激 CD4+ T 细胞释放 IFN- γ ，各抗体刺激 T 细胞分泌 IFN- γ 的 EC₅₀ 均在 10⁻¹¹~10⁻¹²M 级别（表 7）。

表 7. 抗体逆转 CD4+ T 细胞释放 IFN- γ 的能力

抗体	Bottom	Top	EC ₅₀ (nM)
66F2A8D6	88.7	461.4	0.0101
94A12G11F2	296.6	794.6	0.0049
S1B5	156.6	576.3	0.0411
JB24Chi	169.1	512.1	0.0132

实例 7：CD73 抗体介导的 CD73 内吞实验

采用 Fab-ZAP saporin 试剂(高级靶向系统公司(Advanced Targeting Systems))检测 66-hIgG2 (SEQ ID NOs:39 and 40)、94-hIgG2 (SEQ ID NOs:51 and 53)、S1B5、JB24Chi 抗体在 MDA-MB-231 细胞上介导的内吞作用。如图 8 所示，4 个嵌合抗体均以剂量依赖方式介导了 CD73 内吞作用，各抗体的 IC₅₀ 均在 10⁻¹¹ M 水平。

表 8. 抗体介导的 CD73 内吞的能力

抗体	Bottom	Top	IC ₅₀ (nM)
66-hIgG2	581873	3044537	0.022
94-hIgG2	649643	2809795	0.019
S1B5	896346	3084741	0.029
JB24Chi	779820	3197304	0.012

实例 8：抗体人源化

根据 Kabat 系统对 CDR 和框架区编号对各抗体 CDR 区和框架区氨基酸编号 (见表 I)。应用 CDR 移植法对 94A12G11F 和 JB24Chi 两个抗体进行人源化改造。分别将两个鼠源抗体与人源抗体的序列同源性和结构相似性进行分析，在此基础上分别将鼠源抗体的 CDR 移植到一系列人源抗体框架区。经 ELISA 初步筛选得到 3 个 JB24Chi 人源化抗体和 3 个 94A12G11F 人源化抗体，分别命名为 JB24H2L1 (SEQ ID NOs:71 and 73)、JB24H3L2 (SEQ ID NOs:72 and 74)、JB24H3L3 (SEQ ID NOs:72 and 75)、JB94H1L3 (SEQ ID NOs:81 and 85)、JB94H2L1 (SEQ ID NOs:82 and 84)、JB94H3L3 (SEQ ID NOs:83 and 85)，

94A12G11F 鼠源抗体 Fv 与人 IgG1 和人 kappa 恒定区构成的嵌合抗体命名为 JB94Chi (SEQ ID NOS:52 and 53)。

实例 9：人源化抗体、嵌合抗体亲和力测定

间接 ELISA 测定人源化抗体的亲和力：用 1ug/ml huCD73 重组蛋白包被 96
5 孔 ELISA 板，50ul/孔，每孔 200ul PBST 洗板 3 次，室温下用 1% BSA 封闭 1 小时，每孔 200ul PBST 洗板 3 次。加入 100ul/孔倍比稀释的抗体室温孵育 1 小时。每孔 200ul PBST 洗板 3 次，每孔加入 100ul 1:5000 稀释的 HRP 标记二抗，室温孵育 1 小时。每孔 200ul PBST 洗板 3 次，在黑暗中每孔加入 100ul 的显影缓冲液室温反应 5 分钟。530nm 激发，590nm 发射，570nm 截止读取 OD 值。结果如图 9 所示，人源化抗体与亲本抗体同抗原的亲和力相近（表 9）。
10

表 9. 人源化抗体与可溶性 huCD73 的亲和力

抗体	Bottom	Top	EC ₅₀ (nM)
JB24Chi	128.1	6601	0.0273
JB24H2L1	190.9	6293	0.0248
JB24H3L2	89.06	7139	0.0208
JB24H3L3	9.8	7306	0.0228
JB94Chi	152	8474	0.0357
JB94H1L3	48.7	8288	0.0289
JB94H2L1	-141.9	7111	0.0252
JB94H3L3	320	8897	0.0292

流式细胞术测定：用表达 huCD73 和 cynoCD73 的 293T/17 细胞评价人源化抗体的结合能力。将重组细胞重悬于 PBS 缓冲液中，加入 2x10⁶ 个细胞于 96 孔 U 型板中，将倍比稀释的人源化抗体在 4℃ 冰箱或冰上孵育 1h，然后 4℃ 1500rpm
15 离心 3min，PBS 缓冲液洗涤三次，再用稀释好的 APC 标记的山羊抗人多克隆抗体 APC Goat anti-human IgG (Biolegend) 于 4℃ 冰箱或冰上孵育 30min，最后如上所述将细胞用 PBS 洗涤三次，置于 MACSQuant 流式细胞仪检测分析。用 GraphPad Prism 软件生成数据图并统计亲和力数据。结果如图 10 所示，JB24Chi 和 94A12G11F 的人源化抗体与亲本抗体 EC₅₀ 值接近，均在 10⁻¹¹ M 至 10⁻¹² M 级别（表 10）。
20

表 10. 人源化抗体、嵌合抗体与细胞表面 huCD73 和 cynoCD73 抗原亲和力

抗体	293T/17-hu CD73			293T/17-Cyno CD73		
	Bottom	Top	EC ₅₀ (nM)	Bottom	Top	EC ₅₀ (nM)
JB24H2L1	1.639	82.25	2.404	1.401	36.54	1.892
JB24H3L2	1.779	91.74	3.009	0.509	48.67	3.593
JB24H3L3	0.131	120.50	7.406	0.917	34.01	3.729
JB24Chi	3.723	195.50	5.334	0.709	68.54	6.379
JB94H1L3	3.258	172.50	4.507	1.510	78.70	5.424
JB94H2L1	0.604	222.80	9.152	0.220	82.03	7.974
JB94H3L3	1.785	239.30	15.290	1.395	125.40	9.824
JB94Chi	1.405	246	10.630	1.445	123.90	8.588

实例 10：人源化抗体对细胞表面 5'外核苷酸酶活性的阻断

该方法利用 293T/17-huCD73 细胞系测定 CD73 抑制的 AMP 水解，进一步

5 确认人源化抗体的生化活性。结果如图 11 所示，JB24H3L3、JB94H1L3、94H1L3 hIgG2（SEQ ID NOs:85 and 124）等人源化抗体酶阻断活性均处于 10^{-11} ~ 10^{-12} M 级别（表 11）。

表 11. 人源化抗体对细胞表面 5'外核苷酸酶的阻断活性

抗体	293T/17-hu CD73			293T/17-Cyno CD73 Cells		
	Bottom	Top	IC ₅₀ (nM)	Bottom	Top	IC ₅₀ (nM)
JB24H2L1	8039545	27092351	0.042	6718233	28633058	0.079
JB24H3L2	7836350	27586937	0.014	6431345	33705693	0.004
JB24H3L3	7183191	27666447	0.016	7462673	32900976	0.003
JB24Chi	9147540	26077507	0.006	8819632	26477691	0.005
JB94H1L3	6727576	21364881	0.042	8000768	30217678	0.017
94H1L3 hIgG2	2016997	10921025	0.007	1213837	5673059	0.021
JB94H2L1	7233354	22246467	0.005	8309853	54243915	0.0001
JB94H3L3	7810738	19948965	0.004	9203356	27004932	0.002
JB94Chi	7836630	26055691	0.001	9159630	30233789	0.001

另外，用 U87-MG 细胞测定 CD73 催化的 AMP 水解，进一步确认人源化抗体的生化活性。将 U87-MG 细胞用胰酶消化后用 MEM 培养基调整细胞密度至 4×10^5 个/ml，向 96 孔板中加入 50 μ l/孔。用 MEM 培养基将人源化抗体倍比稀释，50 μ l/孔加入细胞孔中，37 $^{\circ}$ C 孵育 1h。向每孔中加入 100 μ l 浓度为 360 μ M 的 AMP，37 $^{\circ}$ C 孵育 1h。1500rpm 离心 3min，转移一定体积的培养上清至不透明的 96 孔平底板（Costar, 3912）中，再添加 2X ATP 溶液，使其反应终浓度为 25 μ M。最后根据 Promega 说明书 1: 1 加入相应体积的 CellTiter Glo 试剂，室温平衡 5 分钟后，在 Perkin-Elmer Envision 酶标仪上读取 luminescence 值，通过测量 ATP 水平来确定细胞 CD73 酶活性。用 GraphPad Prism 软件生成数据图并统计酶动力学数据。JB24Chi 人源化抗体和 JB94Chi 的人源化抗体的阻断活性如图 12 所示，IC₅₀ 均在次纳摩尔级（表 12）。

表 12. 人源化抗体对 U87-MG 细胞 5'外核苷酸酶活的阻断能力

抗体	Bottom	Top	IC ₅₀ (nM)
JB24H2L1	5795303	11954887	0.474
JB24H3L2	4703766	12052334	0.270
JB24H3L3	5596400	12116519	0.120
JB24Chi	5780677	14683906	0.053
JB94H1L3	5605512	12073719	0.314
JB94H2L1	5565211	12085615	0.214
JB94H3L3	3402301	12844937	0.456
JB94Chi	4653071	12168782	0.257

实例 11：人源化抗体对 AMP 介导的人 CD4+T 细胞增殖抑制的逆转作用

该方法确定了人源化 CD73 抗体在体外解除 AMP 介导的 CD4+T 细胞增殖抑制的能力；同时采用 CellTiter-Glo（普洛麦格公司, Promega）试剂，检测抗体阻断人 CD4+T 细胞 CD73 酶活的能力；以及用 ELISA 方法检测细胞培养上清中的 IFN- γ 水平。

JB24Chi 的人源化抗体活力和 JB94Chi 的人源化抗体活性结果如图 13 所示，其中，JB94H1L3、94H1L3 hIgG2 和 JB94H3L3 抗体活力均在 $10^{-11}\sim 10^{-12}$ M 级别（表 13）。

表 13. 人源化 CD73 抗体对 AMP 介导的人 CD4⁺T 细胞增殖抑制的逆转能力

抗体	Bottom	Top	EC ₅₀ (nM)
JB24H2L1	22.61	81.28	0.032
JB24H3L2	6.097	86.32	0.022
JB24H3L3	16.45	85.72	0.068
JB24Chi	25.18	81.45	0.003
JB94H1L3	29.9	81.79	0.002
94H1L3 hIgG2	0.558	103.5	0.012
JB94H2L1	20.33	81.28	0.032
JB94H3L3	24.47	82.01	0.003
JB94Chi	22.86	83.57	0.003

利用 ELISA 检测试剂盒（达科为, Dakewe）检测细胞上清中 IFN- γ 的水平，如图 14 所示，除 JB24H3L3 外，各人源化抗体刺激 T 细胞分泌 IFN- γ 的 EC₅₀ 均在 10^{-11} ~ 10^{-12} M 级别（表 14）。

5 表 14. 人源化 CD73 抗体逆转 CD4⁺T 细胞释放 IFN- γ 的能力

抗体	Bottom	Top	EC ₅₀ (nM)
JB24H2L1	380.5	875	0.002
JB24H3L2	164.6	1527	0.015
JB24H3L3	387.6	2249	0.345
JB24Chi	474.1	1897	0.006
JB94H1L3	391.1	1165	0.001
94H1L3 hIgG2	267.7	4791	0.001
JB94H2L1	380.4	875	0.002
JB94H3L3	245.9	1419	0.003
JB94Chi	267.4	1550	0.004

利用 ELISA 检测试剂盒（达科为, Dakewe）检测细胞上清中 IFN- γ 的水平，如表 14 所示，除 JB24H3L3 外，各人源化抗体刺激 T 细胞分泌 IFN- γ 的 EC₅₀ 均在 10^{-11} ~ 10^{-12} M 级别。

实施例 12：人源化抗体对 A375 异种移植模型肿瘤的 5'外核苷酸酶活性的抑制

B-NDG 鼠（购自百奥赛图）皮下接种 A375 细胞，3d 后以 10mg/kg 剂量腹腔注射（ip）抗体 JB94H1L3、94H3L3 hIgG1（SEQ ID NOS:91 and 85）或 PBS，2 次/周，给药 2 周，分别在给药后的 1d、2d、3d 和 7d 收获肿瘤。将新鲜组织放于盛有液氮的小杯中，使组织迅速结冰，用 OCT 包埋，切成 5-6 μ m 厚度室温晾干，肿瘤切片用 4℃ 预冷的丙酮固定 20min，晾干后 -80℃ 贮存。将肿瘤切片从 -80℃ 冰箱中取出，室温平衡 5-10min，放入 50mM 的 Tris-马来酸缓冲液（pH7.4，含 2mM CaCl₂ 和 0.25M 蔗糖）中室温预孵育 1h，1h 后弃掉预孵育缓冲液，再次放入 50mM 的 Tris-马来酸缓冲液（pH7.4，含 5mM MnCl₂、2mM 硝酸铅、2.5% 葡聚糖 T200、2.5mM 左旋咪唑和 400 μ M AMP），37℃ 孵育 1.5h；用自来水漂洗三次，切片用 1% (NH₄)₂S 室温孵育 1min，随后用自来水迅速漂洗三次；切片用苏木精和伊红复染，脱水，二甲苯透明，显微镜下观察拍照。棕色表明存在活化的 CD73，棕色缺失表明抗体阻断了 CD73 的酶活性。结果见图 15 及图 15B 所示。

以上结果可知：JB94H1L3 和 94H3L3 hIgG1 均能显著降低异种移植动物模型肿瘤的 5'外核苷酸酶活性，且与给药时间相关。停药后第 3 天，JB94H1L3 处理组 CD73 酶活降至最低点，之后到第 7 天稍稍回升，94H3L3 hIgG1 处理组从给药后第一天开始 CD73 酶活缓慢回升。综上所述，两个抗体均表现出了良好的抑制 CD73 活性的作用。

实施例 13：人源化抗体在 A375 人黑色素瘤异种移植模型上的抑瘤效果

将 A375 人黑色素瘤细胞接种于 NCG 小鼠的右侧胁肋部皮下，将 PBMC 用 PBS 重悬后接种于小鼠体内。肿瘤生长至 50-100 mm³ 时给药，共 2 组，给予 JB94H1L3（10mg/kg）或溶媒对照。每周使用游标卡尺对肿瘤体积进行 2 次的测量，测量肿瘤的长径和短径，其体积计算公式为：体积=0.5×长径×短径²。结果如图 16 所示，JB94H1L3 表现出显著的肿瘤生长抑制作用。

使用以下材料和方法得到上述结果：

抗体制备：

杂交瘤抗体制备：复苏杂交瘤细胞株用含 10% FBS 的 DMEM 培养基培养 7-10d，收集细胞培养上清，1000 r/min 离心 10 min，上清液用 Protein G HP

SpinTrap（通用电气医疗集团, GE Healthcare）纯化。使用 UV5nano（密理博, millipore）微量分光光度计定量。

重组抗体表达制备：将活性为 99%的 ExpiCHO（赛默飞世尔, Thermo Fisher Scientific）细胞至密度为 6×10^6 个/ml，将细胞于 1500rpm/min，5min 离心后重悬
5 细胞。按说明书制备表达载体的 DNA 稀释液、ExpiFectamine CHO reagent 稀释液和 DNA-ExpiFectamine CHO 复合物，将 DNA-ExpiFectamine 复合物移至细胞培养液中。于 37℃，8% CO₂ 摇床中培养 8 天。11000rpm，离心 10min 收取细胞上清。用 NGC chromatography system（伯乐, Bio-Rad）蛋白纯化仪和 rProtein G Beads 4FF 预装柱纯化抗体。使用 UV5nano（密理博, millipore）微量分光光度计
10 定量。

测定 1：间接 ELISA

将 1ug/ml 重组 CD73 蛋白包被在 ELISA 板（康宁公司, Corning）上，4℃孵育过夜。第二天用 PBS 缓冲液洗板 5 次，加入 200ul/孔的 2%脱脂奶粉封闭；将一定剂量范围的 CD73 抗体在室温下孵育 1h；然后用 PBST 洗涤缓冲液（PBS，
15 0.05%吐温 20）洗涤 5 次，加入 HRP 偶联的山羊抗小鼠 IgG（H+L）（普洛麦格, Promega）室温孵育 1h 以检测结合的抗 CD73 抗体；再洗板 5 次，加入 TMB（生命技术公司, Life Technologies）显色 5 至 10min；最后添加 1N HCl 终止反应，并且在 450nm 处测量 OD 值。用 GraphPad Prism 软件生成数据图并统计亲和力数据。

20 测定 2：流式细胞术

在 96 孔 U 型细胞培养板中分别加入 100μL 2×10^5 个/孔的表达 huCD73（293T/17-huCD73）、cynoCD73（293T/17-cynoCD73）或 moCD73（293T/17-moCD73）的细胞，将待检样品梯度稀释后 4℃孵育 1h，洗涤后每孔加入 100μL APC 标记二抗孵育 30min，洗涤后上机检测，读取荧光值。用 GraphPad
25 Prism 软件生成数据图并统计亲和力数据。

重组宿主细胞系 293T/17-huCD73，293T/17-cynoD73，293T/17-moD73 的构建：利用带有 huCD73、cynoCD73 和 moCD73 基因且具有嘌呤霉素抗性的 PLVX-EF1a 病毒载体，用 TransIT®-293 转染试剂转染 293T/17 细胞，约 2 天后替换含有嘌呤霉素的完全培养基培养，待细胞扩大培养后，采用有限梯度稀释方

法挑选单个克隆细胞，并用 PE 标记的抗 huCD73、cynoCD73 和 moCD73 抗体检测转染后细胞表面抗原。然后将该细胞扩大培养，用于酶活性测定及流式细胞术。

测定 3：可溶 CD73 酶活性阻断试验

基于可溶 CD73 重组蛋白测定抗体的酶活性阻断功能。在 500ng/ml CD73 重组蛋白存在下，将一定剂量范围的 CD73 抗体加入 96 孔平底板中 37℃ 孵育 1 小时；然后向每个孔中加入终浓度为 180uM 的 AMP 和 25uM 的 ATP，37℃ 下孵育 30min；转出一一定体积的细胞上清于空白板中，将含荧光素酶的 CellTiter-Glo（普洛麦格, Promega）按 1: 1 的比例加入上述孔中，并在室温下避光平衡 5 分钟，最后用 Enspire 酶标仪（珀金埃尔默公司, Perkin Elmer）测量发光值，用 GraphPad Prism 软件生成数据图并统计酶动力学数据。

如下所述评估酶抑制的百分比：

○ATP+AMP：最大荧光素酶抑制(100%)

○ATP+AMP+CD73：无荧光素酶抑制(0%)

按如下公式计算残留的 CD73 活性：

15
$$\frac{(CD73+Ab+ATP+AMP)-(ATP+AMP)}{(CD73+ATP+AMP)-(ATP+AMP)} * 100$$

测定 4：基于细胞的 CD73 酶活性阻断试验

将 293T/17-huCD73 细胞消化处理，1500rpm 离心 3 分钟后弃上清，用无血清 DMEM 培养基重悬细胞，并用 Biorad TC20 细胞计数仪计数。调整细胞密度，将细胞以 8,000 个细胞，50uL/孔铺到 96 孔板中；加入 50uL 倍比稀释的抗体溶液于相应孔中，置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中孵育 1 个小时；再加入 100uL 终浓度为 180uM 的 AMP 溶液，置于 37℃、5% CO₂ 下孵育 1 小时；然后将细胞板 1500rpm 离心 3 分钟，转移一定体积的培养上清至不透明的 96 孔平底板（Costar, 3912）中，再添加 2X ATP 溶液，使其反应终浓度为 25uM。最后根据 Promega 说明书 1:1 加入相应体积的 CellTiter Glo 试剂，室温平衡 5 分钟后，在 Perkin-Elmer Envision 酶标仪上读取 luminescence 值，通过测量 ATP 水平来确定细胞 CD73 酶活性。用 GraphPad Prism 软件生成数据图并统计酶动力学数据。

测定 5：Fab ZAP 内吞试验

第一天将 2000cells/孔的 MDA-MB-231 细胞,以 50ul/孔铺于 96 孔平底板中, 37°C, 5% CO₂ 孵育过夜;第二天用 80nM Fab-ZAP human 试剂(高级靶向系统公司, Advanced Targeting Systems)将抗体倍比稀释至一定剂量范围,室温孵育 30min,使 Fab-ZAP 与待检抗体结合,之后抗体预混液,以 50ul/孔加入

5 MDA-MB-231 细胞孔中, 37°C, 5% CO₂ 孵育 3 天后,取细胞板加入 CTG 试剂(普洛麦格公司, Promega)裂解细胞 2min,再室温平衡 5min,用 Enspire 酶标仪(珀金埃尔默公司, Perkin Elmer)测量发光值, GraphPad Prism 软件统计细胞生长曲线。

权利要求

1. 一种分离的抗体或其抗原结合部分，其中，所述的分离的抗体或其抗原结合部分包含含有 HCDR1、HCDR2、HCDR3 序列的重链可变区；以及含有 LCDR1、
5 LCDR2、LCDR3 序列的轻链可变区，其中：
 - (a) 所述 HCDR1 包含选自 SEQ ID NO: 5、18、31、43 和 56 及其保守修饰形式的氨基酸序列；
 - (b) 所述 HCDR2 包含选自 SEQ ID NO: 6、19、32、44 和 57 及其保守修饰形式的氨基酸序列；
 - 10 (c) 所述 HCDR3 包含选自 SEQ ID NO: 7、20、33、45 和 58 及其保守修饰形式的氨基酸序列；
 - (d) 所述 LCDR1 包含选自 SEQ ID NO: 10、23、36、48 和 61 及其保守修饰形式的氨基酸序列；
 - (e) 所述 LCDR2 包含选自 SEQ ID NO: 11、24、37、49 和 62 及其保守修饰
15 形式的氨基酸序列；以及
 - (f) 所述 LCDR3 包含选自 SEQ ID NO: 12、25、38、50 和 63 及其保守修饰形式的氨基酸序列。
2. 根据权利要求 1 所述的分离的抗体或其抗原结合部分，其中，所述的分离的抗体或其抗原结合部分包含：
 - 20 1) (a)包含 SEQ ID NO: 5 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 6 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 7 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 10 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 11 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 12 的 LCDR3；
 - 2) (a)包含 SEQ ID NO: 18 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 19 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 20 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 23 的 LCDR1,
25 (e)包含 SEQ ID NO: 24 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 25 的 LCDR3；
 - 3) (a)包含 SEQ ID NO: 31 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 32 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 33 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 36 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 37 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 38 的 LCDR3；

- 4) (a)包含 SEQ ID NO: 43 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 44 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 45 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 48 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 49 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 50 的 LCDR3;
或者
- 5) (a)包含 SEQ ID NO: 56 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 57 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 58 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 61 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 62 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 63 的 LCDR3。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 所述的分离的抗体或其抗原结合部分包含: (a)包含 SEQ ID NO: 5 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 6 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 7 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 10 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 11 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 12 的 LCDR3。
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 所述的分离的抗体或其抗原结合部分包含: (a)包含 SEQ ID NO: 18 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 19 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 20 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 23 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 24 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 25 的 LCDR3。
5. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 所述的分离的抗体或其抗原结合部分包含: (a)包含 SEQ ID NO: 31 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 32 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 33 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 36 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 37 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 38 的 LCDR3。
6. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 所述的分离的抗体或其抗原结合部分包含: (a)包含 SEQ ID NO: 43 的 HCDR1, (b)包含 SEQ ID NO: 44 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 45 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 48 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 49 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 50 的 LCDR3。
7. 根据权利要求 1 或 2 所述的分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 所述的分离的抗体或其抗原结合部分包含: (a)包含 SEQ ID NO: 56 的 HCDR1, (b)包

含 SEQ ID NO: 57 的 HCDR2, (c)包含 SEQ ID NO: 58 的 HCDR3, (d)包含 SEQ ID NO: 61 的 LCDR1, (e)包含 SEQ ID NO: 62 的 LCDR2, 以及(f)包含 SEQ ID NO: 63 的 LCDR3。

8. 根据权利要求 1 所述的分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 所述的分离的
5 抗体或其抗原结合部分包含:

(i) 所述重链可变区 (VH) 包含选自以下组的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列: SEQ ID NO: 3、16、29、41、54、66、67、76、77 和 78 及其保守修饰形式的氨基酸序列; 以及

(ii) 所述轻链可变区 (VL) 包含选自以下组的氨基酸序列至少 85%同源性的
10 氨基酸序列: SEQ ID NO: 8、21、34、46、59、68、69、70、79 和 80 及其保守修饰形式的氨基酸序列。

9. 根据权利要求 8 所述的分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 所述的重链可变区包含与选自 (i) 中的重链可变区至少 90%, 至少 95%, 至少 96%, 至少 97%, 至少 98%, 至少 99%或者 100%同源性的氨基酸序列; 所述的轻链可变
15 区包含与选自 (ii) 中的轻链可变区至少 90%, 至少 95%, 至少 96%, 至少 97%, 至少 98%, 至少 99%或者 100%同源性的氨基酸序列。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 所述的分离的抗体或其抗原结合部分包含:

1) 重链可变区 (VH), 其包含与 SEQ ID NO: 3 的氨基酸序列至少 85%同
20 源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与 SEQ ID NO: 8 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列;

2) 重链可变区 (VH), 其包含与 SEQ ID NO: 16 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与 SEQ ID NO: 21 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列;

25 3) 重链可变区 (VH), 其包含与 SEQ ID NO: 29 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与 SEQ ID NO: 34 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列;

- 4) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 41 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 46 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 5) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 54 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 59 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 6) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 66 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 68 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 7) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 66 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 69 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 8) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 66 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 70 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 9) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 67 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 68 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 10) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 67 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 69 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 11) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 67 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 70 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 12) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 76 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 79 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；

- 13) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 76 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 80 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 5 14) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 77 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 79 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 15) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 77 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 80 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 10 16) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 78 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 79 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 17) 重链可变区 (VH)，其包含与 SEQ ID NO: 78 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链可变区 (VL)，其包含与 SEQ ID NO: 80 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列。
- 15 11. 根据权利要求 10 所述的分离的抗体或其抗原结合部分，其中，所述重链可变区及轻链可变区分别包含与选自 1)-17) 中重链可变区及轻链可变区至少 90%，至少 95%，至少 96%，至少 97%，至少 98%，至少 99% 或者 100% 同源性的氨基酸序列。
- 20 12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分，其中，所述的分离的抗体是 IgG。
13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分，其中，所述的分离的抗体是 IgG1、IgG2 或 IgG4。
14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分，其中，所述
- 25 的分离的抗体是单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人改造抗体、人抗体、Fv、单链抗体 (scFv)、Fab、Fab'，Fab'-SH 或者 F(ab')₂。
15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分，其中，所述的分离的抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链，其中：

- (I) 所述重链包含选自以下组的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列：
SEQ ID NO: 13、15、26、27、39、51、52、64、71、72、81、82、
83、86、87、90、91、124、125、126 和 127 及其保守修饰形式的氨基酸序列；以及
- 5 (II) 所述轻链包含选自以下组的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列：
SEQ ID NO: 14、28、40、53、65、73、74、75、84、85、88 和 89
及其保守修饰形式的氨基酸序列。
16. 根据权利要求 15 所述的分离的抗体或其抗原结合部分，其中，所述的重链包含与选自 (I) 中的重链至少至少 90%，至少 95%，至少 96%，至少 97%，
10 至少 98%，至少 99%或者 100%同源性的氨基酸序列；所述的轻链包含与选自 (II) 中的轻链至少 90%，至少 95%，至少 96%，至少 97%，至少 98%，
至少 99%或者 100%同源性的氨基酸序列。
17. 根据权利要求 1-16 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分，其中，所述的分离的抗体或其抗原结合部分包含：
- 15 1) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 13 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO:14 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 2) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 15 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 14 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
20 氨基酸序列；
- 3) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 26 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 28 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 4) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 27 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 28 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
25 氨基酸序列；
- 5) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 39 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 40 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；

- 6) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 51 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 53 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 5 7) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 52 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 53 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 8) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 64 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 65 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 10 9) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 71 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 73 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 10) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 71 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 74 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 15 11) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 71 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 75 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 12) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 72 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 73 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 20 13) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 72 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 74 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 25 14) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 72 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 75 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；

- 15) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 81 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 5 16) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 81 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 17) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 82 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 10 18) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 82 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 19) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 83 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 15 20) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 83 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 21) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 90 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 20 22) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 90 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 25 23) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 91 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；

- 24) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 91 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 5 25) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 86 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 88 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 26) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 86 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 89 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 10 27) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 87 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 88 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 28) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 87 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 89 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 15 29) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 124 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 30) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 124 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 20 31) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 125 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列；
- 25 32) 重链，其包含与 SEQ ID NO: 125 的氨基酸序列至少 85%同源性的氨基酸序列，以及轻链，其包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸至少 85%同源性的氨基酸序列。

18. 根据权利要求 17 所述的分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 所述重链及轻链分别包含与选自 1) -32) 中重链及轻链至少 90%, 至少 95%, 至少 96%, 至少 97%, 至少 98%, 至少 99% 或者 100% 同源性的氨基酸序列。
19. 一种分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 含有 SEQ ID NO: 71 所示的重链,
5 以及含有 SEQ ID NO: 73 所示的轻链。
20. 一种分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 含有基本上由 SEQ ID NO: 72 组成的重链, 以及含有基本上由 SEQ ID NO: 74 组成的轻链。
21. 一种分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 含有 SEQ ID NO: 72 所示的重链, 以及含有 SEQ ID NO: 75 所示的轻链。
- 10 22. 一种分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 含有基本上由 SEQ ID NO: 81 组成的重链, 以及含有基本上由 SEQ ID NO: 85 组成的轻链。
23. 一种分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 含有基本上由 SEQ ID NO: 82 组成的重链, 以及含有基本上由 SEQ ID NO: 84 组成的轻链。
24. 一种分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 含有基本上由 SEQ ID NO: 83 组
15 成的重链, 以及含有基本上由 SEQ ID NO: 85 组成的轻链。
25. 一种分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 含有基本上由 SEQ ID NO: 124 组成的重链, 以及含有基本上由 SEQ ID NO: 85 组成的轻链。
26. 一种分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 含有基本上由 SEQ ID NO: 125 组成的重链, 以及含有基本上由 SEQ ID NO: 85 组成的轻链。
- 20 27. 根据权利要求 1-26 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 所述分离的抗体或其抗原结合部分为 CD73 拮抗剂或 CD73 的 5' 核苷酶拮抗剂。
28. 根据权利要求 27 所述的分离的抗体或其抗原结合部分, 其中, 所述 CD73 是人 CD73。
29. 一种用于在患有肿瘤的受试者中降低腺苷水平的方法, 包括向所述受试者给
25 予有效量的权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分。
30. 一种用于在患有肿瘤的受试者中提高 T 细胞应答的方法, 包括施用有效剂量的权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分。
31. 一种用于刺激受试者中的免疫应答的方法, 包括对受试者施用有效剂量的权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分。

32. 根据权利要求 31 所述的方法，其中，所述受试者是患有肿瘤的受试者。
33. 根据权利要求 31 所述的方法，其中，所述受试者具有表达 CD73 的肿瘤细胞和/或含有 CD73 的肿瘤微环境。
34. 一种用于抑制受试者中肿瘤细胞的生长的方法，包括对受试者施用有效剂量的权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分。
35. 权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分在制备药物中的用途，所述药物用于降低肿瘤细胞和/或肿瘤微环境中的腺苷水平。
36. 权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分在制备药物中的用途，所述药物用于刺激患肿瘤的受试者中 T 细胞的应答。
37. 权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分在制备药物中的用途，所述药物用于刺激受试者中的免疫应答。
38. 根据权利要求 37 所述的用途，其中，所述受试者是患有肿瘤的受试者。
39. 根据权利要求 37 所述的用途，其中，所述受试者具有表达 CD73 的肿瘤细胞和/或含有 CD73 的肿瘤微环境。
40. 权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分在制备药物中的用途，所述药物用于抑制受试者中肿瘤细胞的生长。
41. 用于降低肿瘤细胞和/或肿瘤微环境中的腺苷水平的权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分。
42. 用于刺激患有肿瘤的个体中 T 细胞的应答的权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分。
43. 用于刺激受试者中的免疫应答的权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分。
44. 根据权利要求 43 所述的分离的抗体或其抗原结合部分，其中，所述受试者患有肿瘤的受试者。
45. 根据权利要求 43 所述的分离的抗体或其抗原结合部分，其中，所述受试者具有表达 CD73 的肿瘤细胞和/或含有 CD73 的肿瘤微环境。
46. 用于抑制受试者中肿瘤细胞的生长的权利要求 1-28 任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分。
47. 一种分离的核酸组合物，其包含：

(I) 第一核酸, 包含选自 SEQ ID NO: 4、17、30、42、55、92、93、102、103 和 104 所示的核苷酸序列; 以及

(II) 第二核酸, 包含选自 SEQ ID NO: 9、22、35、47、60、94、95、96、105 和 106 所示的核苷酸序列。

5 48. 根据权利要求 47 所述的分离的核酸组合物, 其包含:

- 1) 含有 SEQ ID NO: 4 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 9 所示的所述第二核酸;
- 2) 含有 SEQ ID NO: 17 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 22 所示的所述第二核酸;
- 10 3) 含有 SEQ ID NO: 30 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 35 所示的所述第二核酸;
- 4) 含有 SEQ ID NO: 42 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 47 所示的所述第二核酸;
- 5) 含有 SEQ ID NO: 55 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 60 所示的所述第二核酸;
- 15 6) 含有 SEQ ID NO: 92 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 94 所示的所述第二核酸;
- 7) 含有 SEQ ID NO: 92 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 95 所示的所述第二核酸;
- 20 8) 含有 SEQ ID NO: 92 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 96 所示的所述第二核酸;
- 9) 含有 SEQ ID NO: 93 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 94 所示的所述第二核酸;
- 10) 含有 SEQ ID NO: 93 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 95 所示的所述第二核酸;
- 25 11) 含有 SEQ ID NO: 93 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 96 所示的所述第二核酸;
- 12) 含有 SEQ ID NO: 102 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 105 所示的所述第二核酸;

- 13) 含有 SEQ ID NO: 102 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 106 所示的所述第二核酸;
- 14) 含有 SEQ ID NO: 103 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 105 所示的所述第二核酸;
- 5 15) 含有 SEQ ID NO: 103 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 106 所示的所述第二核酸;
- 16) 含有 SEQ ID NO: 104 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 105 所示的所述第二核酸;
- 17) 含有 SEQ ID NO: 104 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 106 所示的所述第二核酸。
- 10
49. 一种表达载体组合物, 其包含:
- (I) 第一表达载体, 其中, 所述的第一表达载体含有选自 SEQ ID NO: 4、17、30、42、55、92、93、102、103 和 104 所示的核苷酸序列; 以及
- (II) 第二表达载体, 其中, 所述的第二表达载体含有选自 SEQ ID NO: 9、
- 15 22、35、47、60、94、95、96、105 和 106 所示的核苷酸序列。
50. 根据权利要求 49 所述的表达载体组合物, 其包含:
- 1) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 9 所示的核苷酸序列;
- 20 2) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 17 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 22 所示的核苷酸序列;
- 3) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 30 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 35 所示的核苷酸序列;
- 25 4) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 42 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 47 所示的核苷酸序列;

- 5) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 55 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 60 所示的核苷酸序列;
- 6) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 94 所示的核苷酸序列;
- 7) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 95 所示的核苷酸序列;
- 8) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 96 所示的核苷酸序列;
- 9) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 94 所示的核苷酸序列;
- 10) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 95 所示的核苷酸序列;
- 11) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 96 所示的核苷酸序列;
- 12) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 102 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列;
- 13) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 102 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列;

- 14) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 103 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列;
- 15) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 103 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列;
- 16) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 104 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列; 或者
- 17) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 104 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列。
51. 一种表达载体, 其包含:
- (I) 第一核酸序列, 其中, 所述的第一核酸序列含有选自 SEQ ID NO: 4、17、30、42、55、92、93、102、103 和 104 所示的核苷酸序列; 以及
- (II) 第二核酸序列, 其中, 所述的第二核酸序列含有选自 SEQ ID NO: 9、22、35、47、60、94、95、96、105 和 106 所示的核苷酸序列。
52. 根据权利要求 51 所述的表达载体, 其包含:
- 1) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 9 所示的核苷酸序列;
- 2) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 17 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 22 所示的核苷酸序列;
- 3) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 30 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 35 所示的核苷酸序列;

- 4) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 42 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 47 所示的核苷酸序列;
- 5) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 55 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 60 所示的核苷酸序列;
- 6) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 94 所示的核苷酸序列;
- 7) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 95 所示的核苷酸序列;
- 8) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 92 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 96 所示的核苷酸序列;
- 9) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 94 所示的核苷酸序列;
- 10) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 95 所示的核苷酸序列;
- 11) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 93 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 96 所示的核苷酸序列;
- 12) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 102 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列;

- 13) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 102 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列;
- 14) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 103 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列;
- 15) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 103 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列;
- 16) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 104 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 105 所示的核苷酸序列; 或者
- 17) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 104 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 106 所示的核苷酸序列。
53. 一种分离的核酸组合物, 其包含:
- (I) 第一核酸, 包含选自 SEQ ID NO: 97、98、107、108、109、112、113、116 和 117 所示的核苷酸序列; 以及
- (II) 第二核酸, 包含选自 SEQ ID NO: 99、100、101、110、111、114 和 115 所示的核苷酸序列。
54. 根据权利要求 53 所述的分离的核酸组合物, 其包含:
- 1) 含有 SEQ ID NO: 97 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 99 所示的所述第二核酸;
- 2) 含有 SEQ ID NO: 97 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 100 所示的所述第二核酸;
- 3) 含有 SEQ ID NO: 97 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 101 所示的所述第二核酸;
- 4) 含有 SEQ ID NO: 98 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 99 所示的所述第二核酸;

- 5) 含有 SEQ ID NO: 98 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 100 所示的所述第二核酸;
- 6) 含有 SEQ ID NO: 98 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 101 所示的所述第二核酸;
- 5 7) 含有 SEQ ID NO: 107 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 110 所示的所述第二核酸;
- 8) 含有 SEQ ID NO: 107 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 111 所示的所述第二核酸;
- 9) 含有 SEQ ID NO: 108 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 110 所示的所述第二核酸;
- 10 10) 含有 SEQ ID NO: 108 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 111 所示的所述第二核酸;
- 11) 含有 SEQ ID NO: 109 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 110 所示的所述第二核酸;
- 15 12) 含有 SEQ ID NO: 109 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 111 所示的所述第二核酸;
- 13) 含有 SEQ ID NO: 116 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 110 所示的所述第二核酸;
- 14) 含有 SEQ ID NO: 116 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 111 所示的所述第二核酸;
- 20 15) 含有 SEQ ID NO: 117 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 110 所示的所述第二核酸;
- 16) 含有 SEQ ID NO: 117 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 111 所示的所述第二核酸;
- 25 17) 含有 SEQ ID NO: 112 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 114 所示的所述第二核酸;
- 18) 含有 SEQ ID NO: 112 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 115 所示的所述第二核酸;

- 19) 含有 SEQ ID NO: 113 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 114 所示的所述第二核酸;
- 20) 含有 SEQ ID NO: 113 所示的所述第一核酸, 以及含有 SEQ ID NO: 115 所示的所述第二核酸。
- 5 55. 一种表达载体组合物, 其包含:
- (I) 第一表达载体, 其中, 所述的第一表达载体含有选自 SEQ ID NO: 97、98、107、108、109、112、113、116 和 117 所示的核苷酸序列; 以及
- (II) 第二表达载体, 其中, 所述的第二表达载体含有选自 SEQ ID NO: 99、100、101、110、111、114 和 115 所示的核苷酸序列。
- 10 56. 根据权利要求 55 所述的表达载体组合物, 其包含:
- 1) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 99 所示的核苷酸序列;
- 2) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 100 所示的核苷酸序列;
- 15 3) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 101 所示的核苷酸序列;
- 20 4) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 99 所示的核苷酸序列;
- 5) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 100 所示的核苷酸序列;
- 25 6) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 101 所示的核苷酸序列;

- 7) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 107 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 8) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 107 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 9) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 108 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 10) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 108 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 11) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 109 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 12) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 109 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 13) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 116 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 14) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 116 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 15) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 117 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;

- 16) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 117 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 17) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 112 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 114 所示的核苷酸序列;
- 18) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 112 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 115 所示的核苷酸序列;
- 19) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 113 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 114 所示的核苷酸序列; 或者
- 20) 第一表达载体, 其中, 所述第一表达载体含有 SEQ ID NO: 113 所示的核苷酸序列; 以及第二表达载体, 其中, 所述第二表达载体含有 SEQ ID NO: 115 所示的核苷酸序列。
57. 一种表达载体, 其包含:
- (I) 第一核酸序列, 含有选自 SEQ ID NO: 97、98、107、108、109、112、113、116 和 117 所示的核苷酸序列; 以及
- (II) 第二核酸序列, 含有选自 SEQ ID NO: 99、100、101、110、111、114 和 115 所示的核苷酸序列。
58. 根据权利要求 57 所述的表达载体, 其包含:
- 1) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 99 所示的核苷酸序列;
- 2) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 100 所示的核苷酸序列;

- 3) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 97 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 101 所示的核苷酸序列;
- 5 4) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 99 所示的核苷酸序列;
- 5) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 100 所示的核苷酸序列;
- 10 6) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 98 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 101 所示的核苷酸序列;
- 7) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 107 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 15 8) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 107 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 9) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 108 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 20 10) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 108 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 25 11) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 109 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;

- 12) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 109 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 13) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 116 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 14) 第一核酸序列载体, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 116 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 15) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 117 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 110 所示的核苷酸序列;
- 16) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 117 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 111 所示的核苷酸序列;
- 17) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 112 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 114 所示的核苷酸序列;
- 18) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 112 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 115 所示的核苷酸序列;
- 19) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 113 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 114 所示的核苷酸序列; 或者
- 20) 第一核酸序列, 其中, 所述第一核酸序列含有 SEQ ID NO: 113 所示的核苷酸序列; 以及第二核酸序列体, 其中, 所述第二核酸序列含有 SEQ ID NO: 115 所示的核苷酸序列。
59. 一种细胞, 含有权利要求 49、50、51、52、55、56、57 和 58 任一项所述的表达载体组合物。

60. 一种制备分离的抗体或其抗原结合部分的方法，包括：在权利要求 59 所述的细胞中表达所述分离的抗体或其抗原结合部分，并且从所述细胞中分离出所述抗分离的抗体或其抗原结合部分。
61. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-28 中任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分，及药学上可接受载体。
62. 一种试剂盒，其包含权利要求 1-28 中任一项所述的分离的抗体或其抗原结合部分。
63. 一种治疗肿瘤的方法，其包括向有需要的受试者给予有效剂量的权利要求 1-28 中任一项所述的分离的抗体或其抗原结合片段，或权利要求 61 所述的药物组合物。
64. 根据权利要求 63 所述的方法，其中，所述的肿瘤选自实体瘤或血液瘤。
65. 根据权利要求 63 或 64 所述的方法，其中所述的肿瘤选自膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、食道癌、胃肠道癌、胰腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肾癌、头颈癌、肺癌（小细胞癌或非小细胞肺癌）、胃癌、骨癌、肝癌、甲状腺癌、皮肤癌、中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤和病毒相关癌。
66. 权利要求 1-28 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，或权利要求 61 所述的药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用。
67. 根据权利要求 66 所述的应用，其中，所述的肿瘤选自实体瘤或血液瘤。
68. 根据权利要求 66 或 67 所述的应用，其中所述的肿瘤选自膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、食道癌、胃肠道癌、胰腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肾癌、头颈癌、肺癌（小细胞癌或非小细胞肺癌）、胃癌、骨癌、肝癌、甲状腺癌、皮肤癌、中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤和病毒相关癌。
69. 用于治疗肿瘤的权利要求 1-28 任一项所述的抗体或其抗原结合片段或权利要求 61 所述的药物组合物。
70. 根据权利要求 69 所述的抗体或抗原结合片段，或所述的药物组合物，其中所述的癌症选自实体瘤或血液瘤。

71. 根据权利要求 69 或 70 所述的所述的抗体或抗原结合片段，或所述的药物组合物，其中所述的癌症选自膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、食道癌、胃肠道癌、胰腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肾癌、头颈癌、肺癌（小细胞癌或非小细胞肺癌）、胃癌、骨癌、肝癌、甲状腺癌、皮肤癌、
- 5 中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤和病毒相关癌。