



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110366558 A

(43)申请公布日 2019.10.22

(21)申请号 201780080585.4

(22)申请日 2017.10.27

(30)优先权数据

62/414,569 2016.10.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.06.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/058881 2017.10.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/081649 EN 2018.05.03

(71)申请人 班扬生物标记公司

地址 美国佛罗里达州

(72)发明人 M·卡塔尼亚 R·L·海斯

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

C07K 16/18(2006.01)

C07K 16/40(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

权利要求书19页 说明书162页

序列表89页

(54)发明名称

针对泛素C末端水解酶L1(UCH-L1)和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的抗体及相关方法

(57)摘要

本发明提供了抗UCH-L1抗体和抗GFAP抗体及其分别在来自个体的样品中的UCH-L1和GFAP的体外检测中的用途,所述个体比如已知或疑似患有脑损伤或损害例如轻度创伤性脑损伤等神经损害的个体。还提供了利用上述抗体以及包含抗UCH-L1抗体和抗GFAP抗体的组合物诊断个体的脑损伤或损害比如神经损害的方法、系统和试剂盒。

1. 一种与人泛素c末端水解酶L1 (UCH-L1) 特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包括包含与选自SEQ ID NO:51-63中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含与选自SEQ ID NO:64-76中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

2. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中重链可变区包含与选自SEQ ID NO:51-63中任一者的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;或具有选自SEQ ID NO:51-63中任一者的氨基酸序列。

3. 权利要求1或2的抗体或抗原结合片段,其中轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:64-76的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列或具有选自SEQ ID NO:64-76中任一者的氨基酸序列。

4. 权利要求1-3中任一项的抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变区包含:(i) 包含选自SEQ ID NO:1-8的氨基酸序列的CDR-H1;(ii) 包含选自SEQ ID NO:9-18的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii) 包含选自SEQ ID NO:20-27的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者

所述轻链可变区包含:(i) 包含选自SEQ ID NO:28-36的氨基酸序列的CDR-L1;(ii) 包含选自SEQ ID NO:37-44的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii) 包含选自SEQ ID NO:45-50的氨基酸序列的CDR-L3。

5. 权利要求1-4中任一项的抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变区包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含在选自SEQ ID NO:51-63中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列;并且/或者

所述轻链可变区包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:64-76中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

6. 一种与人泛素c末端水解酶L1 (UCH-L1) 特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区,其中:

所述重链可变区包含:(i) 包含选自SEQ ID NO:1-8的氨基酸序列的CDR-H1;(ii) 包含选自SEQ ID NO:9-18的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii) 包含选自SEQ ID NO:20-27的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者

其中所述轻链可变区包含:(i) 包含选自SEQ ID NO:28-36的氨基酸序列的CDR-L1;(ii) 包含选自SEQ ID NO:37-44的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii) 包含选自SEQ ID NO:45-49的氨基酸序列的CDR-L3。

7. 权利要求1-6中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:21的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:

38和SEQ ID NO:46的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:22的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:23的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(f) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(g) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(h) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(i) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(j) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:25的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(k) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:26的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(l) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:27的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(m) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:50的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

8. 权利要求1-7中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:51或与氨基酸序列SEQ ID NO:51具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:64或与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(b) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:52或与氨基酸序列SEQ ID NO:52具有至少90%同一性

的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:65或与氨基酸序列SEQ ID NO:65具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(c) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:53或与氨基酸序列SEQ ID NO:53具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:66或与氨基酸序列SEQ ID NO:66具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(d) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:54或与氨基酸序列SEQ ID NO:54具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:67或与氨基酸序列SEQ ID NO:67具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(e) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:55或与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:68或与氨基酸序列SEQ ID NO:68具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(f) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:56或与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:69或与氨基酸序列SEQ ID NO:69具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(g) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:57或与氨基酸序列SEQ ID NO:57具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:70或与氨基酸序列SEQ ID NO:70具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(h) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:58或与氨基酸序列SEQ ID NO:58具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:71或与氨基酸序列SEQ ID NO:71具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:59或与氨基酸序列SEQ ID NO:59具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:72或与氨基酸序列SEQ ID NO:72具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(j) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:60或与氨基酸序列SEQ ID NO:60具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:73或与氨基酸序列SEQ ID NO:73具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(k) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:61或与氨基酸序列SEQ ID NO:61具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:74或与氨基酸序列SEQ ID NO:74具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(l) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:62或与氨基酸序列SEQ ID NO:62具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:75或与氨基酸序列SEQ ID NO:75具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;或

(m) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:63或与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:76或与氨基酸序列SEQ ID NO:76具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

9. 权利要求1-8中任一项的抗体或抗原结合片段,其中:

所述抗体或抗原结合片段以小于或小于约 $1.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-11} \text{M}$

10^{-11} M或 1.0×10^{-12} M的解离常数 (K_D) 结合UCH-L1;或者

所述抗体或抗原结合片段或以以约 2.0×10^{-10} M至 4.0×10^{-10} M、 1.0×10^{-11} M至 9.0×10^{-11} M、 1.0×10^{-12} M至 5.0×10^{-12} M或 2.0×10^{-10} M至 1.0×10^{-12} M的解离常数 (K_D) 结合UCH-L1。

10. 权利要求1-9中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36、UCH-L1蛋白的残基98-106、UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

11. 一种与人UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基98-106之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

12. 权利要求11的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;或

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:50的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

13. 一种与人UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1的残基28-36之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的UCH-L1的氨基酸位置。

14. 权利要求13的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:21的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:46的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(f) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:25的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(g) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:26的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(h) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:27的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

15. 一种与人UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基138-145之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

16. 权利要求15的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:22的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

17. 一种与人UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

18. 权利要求17的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:23的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

19. 权利要求1-18中任一项的抗体或抗原结合片段,其中UCH-L1是重组UCH-L1。

20. 权利要求1-18中任一项的抗体或抗原结合片段,其中UCH-L1是天然UCH-L1。

21. 权利要求20的抗体或抗原结合片段,其中天然UCH-L1存在于血清、血浆、血液、脑脊液(CSF)、尿液、汗液或唾液中或从其获得。

22. 一种与人胶质纤维酸性蛋白(GFAP)特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包括包含与选自SEQ ID NO:172-188中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含与选自SEQ ID NO:189-206中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

23. 权利要求22的抗体或抗原结合片段,其中重链可变区包含与选自SEQ ID NO:172-188中任一者的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列或具有选自SEQ ID NO:172-188中任一者的氨基酸序列。

24. 权利要求22或23的抗体或抗原结合片段,其中轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:189-206中任一者的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列或具有选自SEQ ID NO:189-206中任一者的氨基酸序列。

25. 权利要求22-24中任一项的抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:77-90的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含选自SEQ ID NO:91-107的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:108-124的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者

其中所述轻链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:125-141的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含选自SEQ ID NO:142-156的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:157-171的氨基酸序列的CDR-L3。

26. 权利要求22-25中任一项的抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变区包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含在选自SEQ ID NO:172-188中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列;并且/或者

所述轻链可变区包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:189-206中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

27. 一种与胶质纤维酸性蛋白(GFAP)特异性地结合的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区,其中:

所述重链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:77-90的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含选自SEQ ID NO:91-107的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:108-124的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者

所述轻链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:125-141的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含选自SEQ ID NO:142-156的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:157-171的氨基酸序列的CDR-L3。

28. 权利要求22-27中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:108的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:157的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:109的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:110的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:159的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:112的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(f) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:113的CDR-

H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:146和SEQ ID NO:161的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(g) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(h) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:114的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:147和SEQ ID NO:162的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(i) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:115的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:148和SEQ ID NO:163的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(j) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:116的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:149和SEQ ID NO:164的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(k) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:100和SEQ ID NO:117的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:150和SEQ ID NO:165的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(l) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:118的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:151和SEQ ID NO:166的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(m) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:102和SEQ ID NO:119的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:152和SEQ ID NO:167的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(n) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:120的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(o) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:121的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:153和SEQ ID NO:168的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(p) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:122的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:169的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(q) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:123的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:155和SEQ ID NO:170的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(r) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:124的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:156和SEQ ID NO:171的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

29. 权利要求22-28中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包

含：

(a) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:172或与氨基酸序列SEQ ID NO:172具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:189或与氨基酸序列SEQ ID NO:189具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(b) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:173或与氨基酸序列SEQ ID NO:173具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:190或与氨基酸序列SEQ ID NO:190具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(c) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:174或与氨基酸序列SEQ ID NO:174具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:191或与氨基酸序列SEQ ID NO:191具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(d) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:175或与氨基酸序列SEQ ID NO:175具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:192或与氨基酸序列SEQ ID NO:192具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(e) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:176或与氨基酸序列SEQ ID NO:176具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:193或与氨基酸序列SEQ ID NO:193具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(f) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:177或与氨基酸序列SEQ ID NO:177具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:194或与氨基酸序列SEQ ID NO:194具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(g) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:175或与氨基酸序列SEQ ID NO:175具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:195或与氨基酸序列SEQ ID NO:195具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(h) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:178或与氨基酸序列SEQ ID NO:178具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:196或与氨基酸序列SEQ ID NO:196具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:179或与氨基酸序列SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:197或与氨基酸序列SEQ ID NO:197具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(j) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:180或与氨基酸序列SEQ ID NO:180具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:198或与氨基酸序列SEQ ID NO:198具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(k) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:181或与氨基酸序列SEQ ID NO:181具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:199或与氨基酸序列SEQ ID NO:199具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(l) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:182或与氨基酸序列SEQ ID NO:182具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:200或与氨基酸序列SEQ ID NO:200具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(m) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:183或与氨基酸序列SEQ ID NO:183具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:201或与氨基酸序列SEQ

ID NO:201具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(n) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:184或与氨基酸序列SEQ ID NO:184具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:202或与氨基酸序列SEQ ID NO:202具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(o) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:185或与氨基酸序列SEQ ID NO:185具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:203或与氨基酸序列SEQ ID NO:203具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(p) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:186或与氨基酸序列SEQ ID NO:186具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:204或与氨基酸序列SEQ ID NO:204具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(q) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:187或与氨基酸序列SEQ ID NO:187具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:205或与氨基酸序列SEQ ID NO:205具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；或

(r) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:188或与氨基酸序列SEQ ID NO:188具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:206或与氨基酸序列SEQ ID NO:206具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

30. 权利要求22-29中任一项的抗体或抗原结合片段，其中：

所述抗体或抗原结合片段以小于或小于约 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 或 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 的解离常数 (K_D) 结合GFAP；或者

所述抗体或抗原结合片段以或以约 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 至 $2.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $6.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $9.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 至 $8.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 或 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 的解离常数 (K_D) 结合GFAP。

31. 权利要求22-30中任一项的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基190-202、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387之内（或为或包括所述残基）和/或在GFAP蛋白的残基138-149之内的表位结合，所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

32. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基92-106之内的表位结合，所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

33. 权利要求32的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段包含：包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:108的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:142和SEQ ID

NO:157的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

34. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

35. 权利要求34的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:109的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

36. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基16-35和/或380之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

37. 权利要求36的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:110的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:159的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

38. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与为或包括GFAP蛋白的残基119和/或190的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

39. 权利要求38的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:112的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

40. 权利要求1-39中任一项的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段:

不与对应于SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置的人GFAP蛋白的残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位结合;并且/或者

不与包含SEQ ID NO:173中列出的可变重链和SEQ ID NO:190中列出的可变轻链的参考抗体结合相同或重叠的表位;并且/或者

不与包含SEQ ID NO:173中列出的可变重链和SEQ ID NO:190中列出的可变轻链的参考抗体竞争结合GFAP。

41. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基380-391之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

42. 权利要求41的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;或

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:114的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:147和SEQ ID NO:162的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

43. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基119-130之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

44. 权利要求43的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:113的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:146和SEQ ID NO:161的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:116的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:149和SEQ ID NO:164的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:100和SEQ ID NO:117的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:150和SEQ ID NO:165的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:123的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:155和SEQ ID NO:170的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;或

(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:124的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:156和SEQ ID NO:171的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

45. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基210-221之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

46. 权利要求45的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:118的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:151和SEQ ID NO:166的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:102和SEQ ID NO:119的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:152和SEQ ID NO:167的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;或

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:120的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

47. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基320-329之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

48. 权利要求47的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:121的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:153和SEQ ID NO:168的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;或

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:122的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:169的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

49. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

50. 权利要求49的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:122的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:169的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

51. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

52. 权利要求51的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:123的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:155和SEQ ID NO:170的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

53. 权利要求22-52中任一项的抗体或抗原结合片段,其中GFAP是重组GFAP。

54. 权利要求22-52中任一项的抗体或抗原结合片段,其中GFAP是天然GFAP。

55. 权利要求54的抗体或抗原结合片段,其中天然GFAP存在于血清、血浆、血液、脑脊液(CSF)、尿液、汗液或唾液中或从其获得。

56. 权利要求1-55中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段是分离的。

57. 权利要求1-56中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体是人源化抗体、嵌合抗体或人抗体。

58. 权利要求1-56中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体是鼠抗体。

59. 权利要求1-58中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体是其抗原结合片段。

60. 权利要求59的抗体或抗原结合片段,其中其抗原结合片段是Fab、Fab'-SH、Fv、scFv或(Fab')₂片段。

61. 权利要求1-58中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体进一步包含重链恒定结构域和/或轻链恒定结构域。

62. 权利要求61的抗体或抗原结合片段,其中重链和/或轻链恒定结构域是鼠或人的。

63. 权利要求61或62的抗体或抗原结合片段,其中重链恒定结构域是IgG1、IgG2a、IgG2b或IgM。

64. 权利要求1-58和61-63中任一项的抗体或抗原结合片段,其为全长或完整抗体。

65. 权利要求1-64中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体是单克隆抗体。

66. 权利要求1-65中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体与标记物附接。
67. 权利要求66的抗体或抗原结合片段,其中标记物是荧光染料、荧光蛋白、放射性同位素、发色团、金属离子、金颗粒、银颗粒、磁性颗粒、多肽、酶、链霉亲和素、生物素、发光化合物或寡核苷酸。
68. 一种编码权利要求1-67中任一项的抗体或抗原结合片段的核酸。
69. 一种编码包含权利要求1-67中任一项的重链可变区的重链的核酸。
70. 一种编码包含权利要求1-67中任一项的轻链可变区的轻链的核酸。
71. 一种包含权利要求68-70中任一项的核酸的载体。
72. 权利要求71的载体,其中所述载体是表达载体。
73. 一种包含权利要求68-70中任一项的核酸或权利要求71或72的载体的宿主细胞。
74. 一种产生抗体或其抗原结合片段的方法,其包括在产生所述抗体或抗原结合片段的条件下培养权利要求73的宿主细胞。
75. 权利要求74的方法,其进一步包括回收宿主细胞产生的抗体或抗原结合片段。
76. 一种抗UCH-L1抗体或其抗原结合片段,其通过权利要求74或权利要求75的方法产生。
77. 一种抗GFAP抗体或其抗原结合片段,其通过权利要求74或权利要求75的方法产生。
78. 一种包含权利要求1-67、76和77中任一项的抗体或抗原结合片段的组合物。
79. 权利要求78的组合物,其进一步包含药学上可接受的载体。
80. 一种组合制剂,其包含权利要求1-21、56-67和76中任一项的两种或更多种抗UCH-L1抗体或其抗原结合片段。
81. 权利要求80的组合制剂,其中所述两种或更多种抗体或抗原结合片段包括:
与UCH-L1内的第一表位或区域结合的一种或多种第一抗体或其抗原结合片段;和
与UCH-L1内的第二表位或区域结合的一种或多种第二抗体或其抗原结合片段。
82. 权利要求81的组合制剂,其中所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段以及所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与人UCH-L1的非重叠表位或区域结合,并且/或者不竞争结合UCH-L1。
83. 权利要求80-82中任一项的组合制剂,其中:
(i) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36、UCH-L1蛋白的残基98-106、UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置;并且
(ii) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(i)的表位不相同或不重叠的表位。
84. 权利要求80-83中任一项的组合制剂,其中:
(i) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36和/或UCH-L1蛋白的残基98-106之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置;并且
(ii) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

85. 一种组合制剂,其包含权利要求22-67和77中任一项的两种或更多种抗GFAP抗体或其抗原结合片段。

86. 权利要求85的组合制剂,其中所述两种或更多种抗体包括:

与GFAP内的第一表位或区域结合的一种或多种第一抗体或其抗原结合片段;和

与GFAP内的第二表位或区域结合的一种或多种第二抗体或其抗原结合片段。

87. 权利要求86的组合制剂,其中所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段以及所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与人GFAP的非重叠表位或区域结合,并且/或者不竞争结合GFAP。

88. 权利要求85-87中任一项的组合制剂,其中:

(i) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基190-202、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置;并且

(ii) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(i)的表位不相同或不重叠的表位。

89. 权利要求85-88中任一项的组合制剂,其中:

(i) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与GFAP蛋白的氨基酸残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置;并且

(ii) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

90. 权利要求80-89中任一项的组合制剂,其中将至少一种抗体或抗原结合片段,任选地将一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与标记物缀合。

91. 权利要求80-90中任一项的组合制剂,其中将至少一种抗体或抗原结合片段,任选地将一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或一种或多种第二抗体或其抗原结合片段附着或固定到固体支持物上。

92. 权利要求80-91中任一项的组合制剂,其中所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段附着或固定到固体支持物上,并且所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段的另一者与标记物缀合。

93. 权利要求90-92中任一项的组合制剂,其中标记物是荧光染料、荧光蛋白、放射性同位素、发色团、金属离子、金颗粒、银颗粒、磁性颗粒、多肽、酶、链霉亲和素、生物素、发光化合物或寡核苷酸。

94. 权利要求91-93中任一一项的组合制剂,其中固体支持物是珠子、柱子、阵列、测定板、微孔、棒、过滤器或条带。

95. 一种组合制剂,其包含:

权利要求1-21、56-67和76中任一一项的至少一种抗UCH-L1抗体或权利要求80-84和90-94任一一项中列出的抗UCH-L1抗体的组合;和

权利要求22-67和77中任一一项的至少一种抗GFAP抗体或权利要求85-94任一一项中列出的抗GFAP抗体的组合。

96. 一种固体支持物,其包含固定到其上的权利要求1-67、76和77中任一一项的抗体或抗原结合片段。

97. 权利要求96的固体支持物,其中固体支持物是珠子、柱子、阵列、测定板、微孔、棒、过滤器或条带。

98. 一种包含权利要求96或权利要求97的固体支持物的装置。

99. 权利要求98的装置,其中所述装置是快速检测装置或快速诊断装置。

100. 一种试剂盒,其包含权利要求1-67、76和77中任一一项的抗体或抗原结合片段、权利要求78或79的组合物或权利要求80-95中任一一项的组合制剂、以及任选的使用说明书。

101. 权利要求100的试剂盒,其进一步包括固体支持物或包含固体支持物的装置。

102. 权利要求101的试剂盒,其中固体支持物是珠子、柱子、阵列、测定板、微孔、棒、过滤器或条带。

103. 权利要求101或权利要求102的试剂盒,其中所述装置是快速检测装置或快速诊断装置。

104. 权利要求100-103中任一一项的试剂盒,其中说明书详细说明了用于检测样品中的UCH-L1或GFAP和/或用于确定样品中UCH-L1或GFAP的量的测定法。

105. 一种检测人受试者中的UCH-L1的方法,所述方法包括以下步骤:

(a) 使样品与权利要求1-21、56-67和76中任一一项的一种或多种第一抗体或抗原结合片段在形成包含所述抗体或抗原结合片段和UCH-L1的复合物的条件下接触;和

(b) 检测样品中复合物的存在或不存在,由此检测样品中的UCH-L1。

106. 权利要求105的方法,其为免疫测定。

107. 权利要求106的方法,其中免疫测定是酶联免疫吸附测定(ELISA)。

108. 权利要求107的方法,其中ELISA是夹心ELISA。

109. 权利要求105-108中任一一项的方法,其中步骤(b)中检测复合物的存在或不存在包括:

(i) 使步骤(a)的复合物与一种或多种第二抗体或其抗原结合片段在结合复合物中的UCH-L1的条件下接触,所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与能够产生可检测信号的标记物缀合;和

(ii) 评估可检测信号的存在或不存在。

110. 权利要求109的方法,其中所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段包括权利要求1-21、56-67和76中任一一项的一种或多种抗体或抗原结合片段。

111. 权利要求109或110的方法,其中所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段与UCH-L1的表位结合,所述表位与(a)的抗体或抗原结合片段所结合的表位不相同或不重叠。

112. 权利要求109-111中任一项的方法,其中:

(1) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36、UCH-L1蛋白的残基98-106、UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置;并且

(2) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(1)的表位不相同或不重叠的表位。

113. 权利要求109-111中任一项的方法,其中:

(1) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36和/或UCH-L1蛋白的残基98-106之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置;并且

(2) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

114. 一种检测人受试者中的GFAP的方法,所述方法包括以下步骤:

(a) 使样品与权利要求22-67和77中任一项的一种或多种第一抗体或抗原结合片段在形成包含所述抗体或抗原结合片段和GFAP的复合物的条件下接触;和

(b) 检测样品中复合物的存在或不存在,由此检测样品中的GFAP。

115. 权利要求114的方法,其为免疫测定。

116. 权利要求115的方法,其中免疫测定是酶联免疫吸附测定(ELISA)。

117. 权利要求116的方法,其中ELISA是夹心ELISA。

118. 权利要求114-117中任一项的方法,其中步骤(b)中检测复合物的存在或不存在包括:

(i) 使步骤(a)的复合物与一种或多种第二抗体或其抗原结合片段在结合复合物中的GFAP的条件下接触,所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与能够产生可检测信号的标记物缀合;和

(ii) 评估可检测信号的存在或不存在。

119. 权利要求118的方法,其中所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段包括权利要求22-67和77中任一项的一种或多种抗体或抗原结合片段。

120. 权利要求118或119的方法,其中所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段与GFAP的表位结合,所述表位与(a)的抗体或抗原结合片段所结合的表位不相同或不重叠。

121. 权利要求118-120中任一项的方法,其中:

(1) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基190-202、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置;并且

(2) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(1)的表位不相同或不重叠的表位。

122. 权利要求118-120中任一项的方法,其中:

(1) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与GFAP蛋白的氨基酸残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置;并且

(2) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

123. 权利要求105-122中任一项的方法,其中在步骤(b)之前,将步骤(a)中形成的复合物与未包含在所述复合物中的样品分离或将其洗涤。

124. 权利要求105-123中任一项的方法,其中所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段附着或固定到固体支持物上。

125. 权利要求109-113和118-124中任一项的方法,其中在步骤(b)(ii)之前,除去未与复合物结合的所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段。

126. 权利要求105-125中任一项的方法,其中所述样品从个体分离或获得。

127. 权利要求105-126中任一项的方法,其中样品是血清、血浆、血液、脑脊液(CSF)、尿液、汗液或唾液。

128. 权利要求105-113和123-127中任一项的方法,进一步包括:(c) 确定样品中检测到的UCH-L1的量。

129. 权利要求105-128中任一项的方法,进一步包括:(c) 确定样品中检测到的GFAP的量。

130. 一种诊断受试者的脑损伤或损害的方法,所述方法包括执行权利要求128的方法,由此确定样品中UCH-L1的量;并且

(i) 如果样品中UCH-L1的量高于或等于或大约为UCH-L1阈值水平,则诊断所述受试者患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险;或者

(ii) 如果样品中UCH-L1的量低于UCH-L1阈值水平,则诊断所述受试者未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险。

131. 一种诊断受试者的脑损伤或损害的方法,所述方法包括执行权利要求129的方法,由此确定样品中GFAP的量;并且

(i) 如果样品中GFAP的量高于或等于或大约为GFAP阈值水平,则诊断所述受试者患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险;或者

(ii) 如果样品中GFAP的量低于GFAP阈值水平,则诊断所述受试者未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险。

132. 一种诊断受试者的脑损伤或损害的方法,所述方法包括:

(a) 执行权利要求128的方法,由此确定样品中UCH-L1的量;

(b) 执行权利要求129的方法,由此确定样品中GFAP的量;和

(i) 如果样品中UCH-L1的量高于或等于或大约为UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量高于或等于或大约为GFAP阈值水平,则诊断所述受试者患有脑损伤或损害或具有

患脑损伤或损害的风险;或者

(ii) 如果样品中UCH-L1的量低于UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量低于GFAP阈值水平,则诊断所述受试者未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险。

133. 权利要求130-132中任一项的方法,其中如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者施用治疗剂来治疗所述脑损伤或损害。

134. 一种治疗受试者的脑损伤或损害的方法,其包括:

a) 执行权利要求130-132中任一项的方法;和

b) 如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者施用治疗剂来治疗所述脑损伤或损害。

135. 权利要求133或权利要求134的方法,其中治疗剂选自N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、一氧化氮合酶(NOS)抑制剂、甘氨酸位点拮抗剂、钾通道开放剂、AMPA/红藻氨酸盐受体拮抗剂、钙通道拮抗剂、GABA-A受体调节剂、抗炎剂或其组合。

136. 权利要求130-132中任一项的方法,其中如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者的大脑进行神经成像。

137. 权利要求130-132中任一项的方法,其中如果受试者被鉴定为未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险,则不进行受试者大脑的神经成像。

138. 一种预测受试者是否需要针对疑似脑损伤或损害进行神经成像的方法,所述方法包括:

(a) 执行权利要求128的方法,由此确定样品中UCH-L1的量;和/或

(b) 执行权利要求129的方法,由此确定样品中GFAP的量;和

(i) 如果样品中UCH-L1的量高于或等于或大约为UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量高于或等于或大约为GFAP阈值水平,则预测所述受试者需要神经成像;或者

(ii) 如果样品中UCH-L1的量低于UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量低于GFAP阈值水平,则预测所述受试者不需要神经成像。

139. 一种预测受试者是否需要针对疑似脑损伤或损害进行神经成像的方法,其包括:

a) 执行权利要求130-132中任一项的方法;和

b) 如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则预测所述受试者需要神经成像。

140. 权利要求139的方法,进一步包括对受试者的大脑进行神经成像。

141. 权利要求136、139或140中任一项的方法,其中神经成像是通过计算机断层摄影术(CT)或磁共振成像(MRI)进行的。

142. 权利要求130和132-141中任一项的方法,其中UCH-L1阈值水平为或约为30pg/mL、为或约为40pg/mL、为或约为60pg/mL、为或约为80pg/mL、为或约为100pg/mL、为或约为150pg/mL、为或约为200pg/mL、为或约为250pg/mL、为或约为300pg/mL、为或约为400pg/mL或为或约为500pg/mL。

143. 权利要求131-142中任一项的方法,其中GFAP阈值水平为或约为10pg/mL、为或约为20pg/mL、为或约为30pg/mL、为或约为40pg/mL、为或约为50pg/mL、为或约为60pg/mL、为或约为70pg/mL、为或约为80pg/mL、为或约为90pg/mL、为或约为100pg/mL、为或约为150pg/mL、为或约为200pg/mL、为或约为250pg/mL或为或约为300pg/mL。

144. 权利要求132-143中任一项的方法,其中UCH-L1阈值水平为200pg/mL,并且GFAP阈值水平为70pg/mL。

145. 权利要求130-144中任一项的方法,其中脑损伤或损害与机械损伤、缺氧、传染病、影响神经细胞的疾病、毒素伤害或神经疾病或病症相关,或由其引起。

146. 权利要求145的方法,其中机械损伤是创伤性脑损伤或慢性创伤性脑病。

147. 权利要求146中任一项的方法,其中脑损伤或损害是创伤性脑损伤。

148. 权利要求147的方法,其中创伤性脑损伤是轻度创伤性脑损伤。

149. 权利要求145的方法,其中脑损伤或损害与缺氧相关,并且所述缺氧与中风、血管炎、缺血或心脏病相关。

150. 权利要求145的方法,其中脑损伤或损害与传染病相关,并且所述传染病包括感染分枝杆菌属细菌、脑膜炎奈瑟球菌、疱疹病毒科病毒、脊髓灰质炎病毒、腮腺炎病毒、肠病毒科病毒、西尼罗河病毒或蜱传脑炎病毒。

151. 权利要求145的方法,其中脑损伤或损害与影响神经细胞的疾病相关,并且所述影响神经细胞的疾病是阿尔茨海默病、路易体痴呆、血管性痴呆、糖尿病性痴呆、帕金森病、ALS或朊病毒病。

152. 权利要求145的方法,其中脑损伤或损害与毒素伤害相关,并且所述毒素伤害与暴露于神经毒剂、酒精性痴呆、重金属中毒、精神活性剂、化学治疗剂、生物制剂或抗生素相关。

153. 权利要求105-152中任一项的方法,其中在脑损伤或损害或疑似脑损伤或损害之后不超过约30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时、24小时或48小时从受试者获得样品。

154. 权利要求105-153中任一项的方法,其中在脑损伤或损害或疑似脑损伤或损害之后不超过8小时从受试者获得样品。

155. 权利要求105-154中任一项的方法,其中样品是血清。

156. 权利要求105-154中任一项的方法,其中样品是CSF。

157. 权利要求105-156中任一项的方法,其在体外进行。

针对泛素C末端水解酶L1 (UCH-L1) 和胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 的抗体及相关方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2016年10月28日提交的名称“针对泛素C末端水解酶L1 (UCH-L1) 和胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 的抗体及相关方法”的美国临时申请号62/414,569的优先权,将其内容通过提述完整并入本文。

以ASCII文本文件提交序列列表

[0002] 将以下提交的ASCII文本文件的内容通过提述完整并入本文:序列列表的计算机可读形式(CRF)(文件名:750582000140SeqList.txt,记录日期:2017年10月23日,大小:133,320字节)。

发明领域

[0003] 本公开涉及抗UCH-L1抗体和抗GFAP抗体以及方法、系统和试剂盒,其用于检测例如来自患有或疑似患有脑损伤的个体的样品中的UCH-L1和GFAP,比如用于诊断个体的脑损伤。

发明背景

[0004] 许多类型的损伤、疾病和疾患都可能导致神经损害,如果不能迅速检测到,可能会导致更严重的损害。例如,由创伤性、缺血性和神经毒性化学伤害引起的初始损伤可能导致神经损害。影响神经细胞(或其他脑细胞,比如神经胶质细胞)的疾病或疾患也可能导致损伤或损害,导致神经病症的发展。诊断神经病症的常用方法通常包括神经系统检查并对个体分配格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Score)。这些方法的价值有限,并且由于测试的主观性以及患者能够有意改变其真实反应以实现期望的结果而经常妨碍细致的诊断。为了获得由损害或损伤引起的神经病症的诊断,广泛使用诸如计算机断层摄影术(CT)和磁共振成像(MRI)等神经成像来帮助确定损伤的范围和干预的可能性。然而,这些检查是昂贵、耗时的,并且可能不像生物标志物测试那样敏感。

[0005] 因此,仍然需要检测患有神经病症、疑似患有神经病症或将发生神经病症的个体中的损害或损伤的试剂、装置和方法。具体而言,允许个体中的损害的快速和/或早期体外检测的试剂、装置和方法可以促进诊断和治疗,预防或减轻神经病症的进展。本文中提供了满足这种需要的实施方案。

发明概述

[0006] 本文中提供了抗泛素c末端水解酶L1 (UCH-L1) 抗体和抗胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 抗体,包括其抗原结合片段、含有这样的抗体或抗原结合片段的组合物、这样的抗体或抗原结合片段的组合制剂及其使用方法。在具体的实施方案中,抗体或抗原结合片段用于预测受试者是否需要神经成像和/或诊断受试者的脑损伤或损害的方法中。

[0007] 本文中提供了抗体或其抗原结合片段,包括与UCH-L1比如人UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段含有特定的互补决定区(CDR),包括重链CDR(即CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3)和轻链CDR(即CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3),比

如本文所述的任何CDR。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包括比如本文所述的任何重链可变区和/或轻链可变区。

[0008] 在一些实施方案中,本文中提供了与UCH-L1(例如人UCH-L1)特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包括包含与选自SEQ ID NO:51-63中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含与选自SEQ ID NO:64-76中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施方案中,重链可变区包含与选自SEQ ID NO:51-63中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;或具有选自SEQ ID NO:51-63中任一者的氨基酸序列。在本文任何实施方案的一些中,轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:64-76的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;或具有选自SEQ ID NO:64-76中任一者的氨基酸序列。在本文任何实施方案的一些中,重链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:1-8的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含选自SEQ ID NO:9-19的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:20-27的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者轻链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:28-36的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含选自SEQ ID NO:37-44的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:45-50的氨基酸序列的CDR-L3。在本文任何实施方案的一些中,重链可变区包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含在选自SEQ ID NO:51-63中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列;并且/或者轻链可变区包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:64-76中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

[0009] 在一些实施方案中,本文中提供了与UCH-L1(例如人UCH-L1)特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包括包含与选自SEQ ID NO:53-62中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含与选自SEQ ID NO:66-75中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施方案中,重链可变区与选自SEQ ID NO:53-62中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性或包含在SEQ ID NO:53-62任一者中列出的氨基酸序列;并且/或者轻链可变区与选自SEQ ID NO:66-75中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性,或轻链可变区包含在SEQ ID NO:66-75任一者中列出的氨基酸序列。在本文任何实施方案的一些中,重链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:3-8的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含选自SEQ ID NO:11-18的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:20-27的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者轻链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:30-36的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含选自SEQ ID NO:37-44的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:45-49的氨基酸序列的CDR-L3;或者,重链可变区包含CDR-H1、CDR-H2

和CDR-H3,其分别包含在选自SEQ ID NO:53-62中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列并且/或者轻链可变区包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:66-75中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

[0010] 在一些实施方案中,本文中提供了与UCH-L1(例如人UCH-L1)特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:1-8的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含选自SEQ ID NO:9-18的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:20-27的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者其中轻链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:28-36的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含选自SEQ ID NO:37-44的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:45-49的氨基酸序列的CDR-L3。

[0010] 在本文任何实施方案的一些中,与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(b)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:21的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:46的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(c)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(d)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:22的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(e)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:23的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(f)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(g)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3轻链可变区;(h)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(i)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(j)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:25的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(k)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:

26的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(l) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:27的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(m) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:50的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0011] 在本文任何实施方案的一些中，与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:51或与氨基酸序列SEQ ID NO:51具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:64或与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；和/或(b) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:52或与氨基酸序列SEQ ID NO:52具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:65或与氨基酸序列SEQ ID NO:65具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(c) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:53或与氨基酸序列SEQ ID NO:53具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:66或与氨基酸序列SEQ ID NO:66具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(d) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:54或与氨基酸序列SEQ ID NO:54具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:67或与氨基酸序列SEQ ID NO:67具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(e) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:55或与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:68或与氨基酸序列SEQ ID NO:68具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(f) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:56或与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:69或与氨基酸序列SEQ ID NO:69具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(g) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:57或与氨基酸序列SEQ ID NO:57具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:70或与氨基酸序列SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(h) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:58或与氨基酸序列SEQ ID NO:58具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:71或与氨基酸序列SEQ ID NO:71具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:59或与氨基酸序列SEQ ID NO:59具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:72或与氨基酸序列SEQ ID NO:72具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(j) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:60或与氨基酸序列SEQ ID NO:60具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:73或与氨基酸序列SEQ ID NO:73具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(k) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:61或与氨基酸序列SEQ ID NO:61具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:74或与氨基酸序列SEQ ID NO:74具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(l) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:62或与氨基酸序列SEQ ID NO:62具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；

和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:75或与氨基酸序列SEQ ID NO:75具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;或(m)包含氨基酸序列SEQ ID NO:63或与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:76或与氨基酸序列SEQ ID NO:76具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在本文任何实施方案的一些中,与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含与任何上述SEQ ID NO的序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与任何上述SEQ ID NO的序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0012] 在本文任何实施方案的一些中,与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(b)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:21的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:46的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(c)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:22的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(d)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;或(e)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:23的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0013] 在本文任何实施方案的一些中,与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:51或与氨基酸序列SEQ ID NO:51具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:64或与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:52或与氨基酸序列SEQ ID NO:52具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:65或与氨基酸序列SEQ ID NO:65具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:54或与氨基酸序列SEQ ID NO:54具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:67或与氨基酸序列SEQ ID NO:67具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:56或与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:69或与氨基酸序列SEQ ID NO:69具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;或(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:55或与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:68或与氨基酸序列SEQ ID NO:68具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链

可变区。在本文任何实施方案的一些中,与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含与任何上述SEQ ID NO的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与任何上述SEQ ID NO的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0014] 在本文任何实施方案的一些中,与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:51或与氨基酸序列SEQ ID NO:51具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:64或与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;或(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:52或与氨基酸序列SEQ ID NO:52具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:65或与氨基酸序列SEQ ID NO:65具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在本文任何实施方案的一些中,与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含与任何上述SEQ ID NO的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与任何上述SEQ ID NO的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0015] 在本文任何实施方案的一些中,与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:50的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0016] 在本文任何实施方案的一些中,与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:63或与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:76或与氨基酸序列SEQ ID NO:76具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在本文任何实施方案的一些中,与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列SEQ ID NO:76具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0017] 在本文任何实施方案的一些中,与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;或(b)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:22的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区

和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(c)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:23的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(d)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(e)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3轻链可变区；或(f)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(g)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(h)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:25的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(i)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:26的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(j)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:27的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0018] 在本文任何实施方案的一些中，与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:53或与氨基酸序列SEQ ID NO:53具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:66或与氨基酸序列SEQ ID NO:66具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；或(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:54或与氨基酸序列SEQ ID NO:54具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:67或与氨基酸序列SEQ ID NO:67具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；或(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:55或与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:68或与氨基酸序列SEQ ID NO:68具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:56或与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:69或与氨基酸序列SEQ ID NO:69具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:57或与氨基酸序列SEQ ID NO:57具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:70或与氨基酸序列SEQ ID NO:70具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:58或与氨基酸序列SEQ ID NO:58具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:71或与氨基酸序列

SEQ ID NO:71具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(g) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:59或与氨基酸序列SEQ ID NO:59具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:72或与氨基酸序列SEQ ID NO:72具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(h) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:60或与氨基酸序列SEQ ID NO:60具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:73或与氨基酸序列SEQ ID NO:73具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:61或与氨基酸序列SEQ ID NO:61具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:74或与氨基酸序列SEQ ID NO:74具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；或(k) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:62或与氨基酸序列SEQ ID NO:62具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:75或与氨基酸序列SEQ ID NO:75具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在本文任何实施方案的一些中，与UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a) 包含与任何上述SEQ ID NO中列出的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与任何上述SEQ ID NO中列出的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0019] 在本文任何这样的实施方案的一些中，抗体或抗原结合片段以具有小于或小于约 $1.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 或更小的解离常数(K_D)的结合亲和力结合UCH-L1；或者抗体或抗原结合片段以(约) $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-12} \text{M}$ ，比如(约) $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 或 $5.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ ，例如(约) $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $4.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 至 $9.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 或 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 的解离常数(K_D)结合UCH-L1。

[0020] 在本文任何这样的实施方案的一些中，抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36、UCH-L1蛋白的残基98-106、UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合，所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

[0021] 在一些方面，本文中提供了与UCH-L1(例如，人UCH-L1)特异性地结合的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基98-106之内(或为或包括所述残基)的表位结合，所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中，抗体或抗原结合片段包含(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:20的CDR-H1、

CDR-H2和CDR-H3的重链可变区；和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(c)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:50的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0022] 在一些方面,本文中提供了与UCH-L1(例如,人UCH-L1)特异性地结合的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1的残基28-36之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的UCH-L1的氨基酸位置。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包含(a)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:21的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:46的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(b)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(c)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(d)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(e)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(f)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:25的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(g)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:26的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(h)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:27的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0023] 在一些方面,本文中提供了与UCH-L1(例如,人UCH-L1)特异性地结合的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基138-145之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:22的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0024] 在一些方面,本文中提供了与UCH-L1(例如,人UCH-L1)特异性地结合的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。在一些实

实施方案中,抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:23的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0025] 在本文任何实施方案的一些中,UCH-L1(例如,人UCH-L1)是重组UCH-L1(例如,重组人UCH-L1)。在本文任何实施方案的一些中,UCH-L1(例如,人UCH-L1)是天然UCH-L1(例如,天然人UCH-L1)。在一些进一步的实施方案中,天然UCH-L1存在于血清、血浆、血液、脑脊液(CSF)、尿液、汗液或唾液中或从其获得。

[0026] 本文中提供了抗体或其抗原结合片段,包括与GFAP比如人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段含有特定的互补决定区(CDR),包括重链CDR(即CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3)和轻链CDR(即CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3),比如本文所述的任何CDR。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包括比如本文所述的任何重链可变区和/或轻链可变区。

[0027] 在一些实施方案中,本文中提供了与GFAP(例如人GFAP)特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包括包含与选自SEQ ID NO:172-188中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含与选自SEQ ID NO:189-206中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施方案中,重链可变区包含与选自SEQ ID NO:172-188中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列或具有选自SEQ ID NO:172-188中任一者的氨基酸序列。在本文任何实施方案的一些中,轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:189-206中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;或具有选自SEQ ID NO:189-206中任一者的氨基酸序列。在一些实施方案中,重链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:77-90的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含选自SEQ ID NO:91-107的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:108-124的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者,其中轻链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:125-141的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含选自SEQ ID NO:142-156的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:157-171的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,重链可变区包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含在选自SEQ ID NO:172-188中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列;并且/或者轻链可变区包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:189-206中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

[0028] 在一些实施方案中,本文中提供了与GFAP(例如人GFAP)特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包括包含与选自SEQ ID NO:174-188中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含与选自SEQ ID NO:191-206中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施方案中,重链可变区与选自SEQ ID NO:174-188中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少

93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性或包含在SEQ ID NO:174-188任一者中列出的氨基酸序列;并且/或者轻链可变区与选自SEQ ID NO:191-206中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性,或轻链可变区包含在SEQ ID NO:191-206任一者中列出的氨基酸序列。在一些任何实施方案中,重链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:79-90的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含选自SEQ ID NO:93-107的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:110-124的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者轻链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:127-141的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含选自SEQ ID NO:144-156的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:159-171的氨基酸序列的CDR-L3;或者,重链可变区包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含在选自SEQ ID NO:174-188中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列并且/或者轻链可变区包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:191-206中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

[0029] 在一些实施方案中,本文中提供了与GFAP(例如人GFAP)特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:77-90的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含选自SEQ ID NO:91-107的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:108-124的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者轻链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:125-141的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含选自SEQ ID NO:142-156的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:157-171的氨基酸序列的CDR-L3。

[0030] 在本文任何这样的实施方案的一些中,与GFAP特异性地结合的抗体或抗原结合片段包含(a)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:108的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:157的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(b)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:109的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(c)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:110的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:159的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(d)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(e)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:112的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(f)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:113的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:146和SEQ ID NO:161的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(g)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的

CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(h) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:114的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:147和SEQ ID NO:162的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(i) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:115的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:148和SEQ ID NO:163的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(j) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:116的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:149和SEQ ID NO:164的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(k) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:100和SEQ ID NO:117的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:150和SEQ ID NO:165的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(l) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:118的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:151和SEQ ID NO:166的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(m) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:102和SEQ ID NO:119的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:152和SEQ ID NO:167的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(n) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:120的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(o) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:121的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:153和SEQ ID NO:168的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(p) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:122的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:169的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(q) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:123的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:155和SEQ ID NO:170的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(r) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:124的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:156和SEQ ID NO:171的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0031] 在本文任何这样的实施方案的一些中，与GFAP特异性地结合的抗体或抗原结合片段包含(a) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:172或与氨基酸序列SEQ ID NO:172具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:189或与氨基酸序列SEQ ID NO:189具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(b) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:173或与氨基酸序列SEQ ID NO:173具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:190或与氨基酸序列SEQ ID NO:190具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(c) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:174或与氨基酸序列SEQ

或(r)包含氨基酸序列SEQ ID NO:188或与氨基酸序列SEQ ID NO:188具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:206或与氨基酸序列SEQ ID NO:206具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在本文任何实施方案的一些中,与GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含与任何上述SEQ ID NO的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与任何上述SEQ ID NO中列出的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0032] 在本文任何这样的实施方案的一些中,与GFAP特异性地结合的抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:108的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:157的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0033] 在本文任何这样的实施方案的一些中,与GFAP特异性地结合的抗体或抗原结合片段包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:172或与氨基酸序列SEQ ID NO:172具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:189或与氨基酸序列SEQ ID NO:189具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在本文任何实施方案的一些中,与GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含与氨基酸序列SEQ ID NO:172具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列SEQ ID NO:189具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0034] 在本文任何这样的实施方案的一些中,与GFAP特异性地结合的抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:109的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0035] 在本文任何这样的实施方案的一些中,与GFAP特异性地结合的抗体或抗原结合片段包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:173或与氨基酸序列SEQ ID NO:173具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:190或与氨基酸序列SEQ ID NO:190具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在本文任何实施方案的一些中,与GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a)包含与氨基酸序列SEQ ID NO:173具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与SEQ ID NO:190提供的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0036] 在本文任何这样的实施方案的一些中,与GFAP特异性地结合的抗体或抗原结合片段包含(a)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:110的CDR-

H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:159的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:112的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:113的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:146和SEQ ID NO:161的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(f) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:114的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:147和SEQ ID NO:162的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(g) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:115的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:148和SEQ ID NO:163的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(h) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:116的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:149和SEQ ID NO:164的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(i) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:100和SEQ ID NO:117的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:150和SEQ ID NO:165的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(j) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:118的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:151和SEQ ID NO:166的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(k) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:102和SEQ ID NO:119的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:152和SEQ ID NO:167的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(l) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:120的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(n) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:121的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:153和SEQ ID NO:168的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(o) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:122的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:169的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(p) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:123的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:155和SEQ ID NO:170的CDR-L1、CDR-

L2和CDR-L3的轻链可变区；或(q)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:124的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:156和SEQ ID NO:171的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0037] 在本文任何这样的实施方案的一些中，与GFAP特异性地结合的抗体或抗原结合片段包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:174或与氨基酸序列SEQ ID NO:174具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:191或与氨基酸序列SEQ ID NO:191具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:175或与氨基酸序列SEQ ID NO:175具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:192或与氨基酸序列SEQ ID NO:192具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:176或与氨基酸序列SEQ ID NO:176具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:193或与氨基酸序列SEQ ID NO:193具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:177或与氨基酸序列SEQ ID NO:177具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:194或与氨基酸序列SEQ ID NO:194具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:175或与氨基酸序列SEQ ID NO:175具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:195或与氨基酸序列SEQ ID NO:195具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:178或与氨基酸序列SEQ ID NO:178具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:196或与氨基酸序列SEQ ID NO:196具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(g)包含氨基酸序列SEQ ID NO:179或与氨基酸序列SEQ ID NO:179具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:197或与氨基酸序列SEQ ID NO:197具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(h)包含氨基酸序列SEQ ID NO:180或与氨基酸序列SEQ ID NO:180具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:198或与氨基酸序列SEQ ID NO:198具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:181或与氨基酸序列SEQ ID NO:181具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:199或与氨基酸序列SEQ ID NO:199具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(j)包含氨基酸序列SEQ ID NO:182或与氨基酸序列SEQ ID NO:182具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:200或与氨基酸序列SEQ ID NO:200具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(k)包含氨基酸序列SEQ ID NO:183或与氨基酸序列SEQ ID NO:183具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:201或与氨基酸序列SEQ ID NO:201具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(l)包含氨基酸序列SEQ ID NO:184或与氨基酸序列SEQ ID NO:184具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:202或与氨基酸序列SEQ ID NO:202具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(n)包含氨基酸序列SEQ ID NO:185或与氨基酸序列SEQ ID NO:185具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:203或与氨基酸序列SEQ ID NO:203具有至少

85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(o) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:186或与氨基酸序列SEQ ID NO:186具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:204或与氨基酸序列SEQ ID NO:204具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；(p) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:187或与氨基酸序列SEQ ID NO:187具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:205或与氨基酸序列SEQ ID NO:205具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；或(q) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:188或与氨基酸序列SEQ ID NO:188具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:206或与氨基酸序列SEQ ID NO:206具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在本文任何实施方案的一些中，与GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段包含(a) 包含与任何所述SEQ ID NO中列出的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与任何所述SEQ ID NO中列出的氨基酸序列具有至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0038] 在本文任何这样的实施方案的一些中，所述抗体或抗原结合片段以具有小于或小于约 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 或 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 的解离常数(K_D)的结合亲和力结合GFAP；或者所述抗体或抗原结合片段以约 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-12} \text{M}$ ，比如(约) $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ ，例如(约) $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 至 $2.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $6.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $9.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 至 $8.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 或 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 的解离常数(K_D)结合GFAP。

[0039] 在本文任何这样的实施方案的一些中，结合GFAP的抗体或抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基190-202、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387之内(或为或包括所述残基)和/或在GFAP蛋白的残基138-149之内的表位结合，所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

[0040] 在一些方面，本文中提供了与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基92-106之内的表位结合，所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中，抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:108的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:157的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0041] 在一些方面,本文中提供了与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基190-202之内的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:109的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0042] 在一些方面,本文中提供了与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基16-35和/或380之内的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:110的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:159的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0043] 在一些方面,本文中提供了与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基119和/或190之内的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:112的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0044] 在一些方面,本文中提供了与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基380-391之内的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包含(a)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(b)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区;和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;或(c)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:114的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:147和SEQ ID NO:162的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0045] 在一些方面,本文中提供了与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基119-130之内的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包含(a)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:113的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:146和SEQ ID NO:161的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(b)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:116的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:149和SEQ ID NO:164的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;(c)包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:100和

SEQ ID NO:117的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:150和SEQ ID NO:165的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:123的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:155和SEQ ID NO:170的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:124的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:156和SEQ ID NO:171的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0046] 在一些方面,本文中提供了与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基210-221之内的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包含(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:118的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:151和SEQ ID NO:166的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:102和SEQ ID NO:119的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:152和SEQ ID NO:167的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:120的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0047] 在一些方面,本文中提供了与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基320-329之内的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包含(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:121的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:153和SEQ ID NO:168的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:122的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:169的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0048] 在一些方面,本文中提供了与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387之内的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:122的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:169的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0049] 在一些方面,本文中提供了与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基138-149之内的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:123的CDR-H1、CDR-H2和

CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:155和SEQ ID NO:170的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

[0050] 在本文任何实施方案的一些中,抗体或抗原结合片段不与对应于SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置的人GFAP蛋白的残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位结合;并且/或者不与包含SEQ ID NO:173中列出的可变重链和SEQ ID NO:190中列出的可变轻链的参考抗体结合相同或重叠的表位;并且/或者不与包含SEQ ID NO:173中列出的可变重链和SEQ ID NO:190中列出的可变轻链的参考抗体竞争结合GFAP。

[0051] 在本文任何实施方案的一些中,GFAP(例如,人GFAP)是重组GFAP(例如,重组人GFAP)。在本文任何实施方案的一些中,GFAP(例如,人GFAP)是天然GFAP(例如,天然人GFAP)。在一些进一步的实施方案中,天然GFAP存在于血清、血浆、血液、脑脊液(CSF)、尿液、汗液或唾液中或从其获得。

[0052] 在本文任何实施方案的一些中,所述抗体或抗原结合片段被分离。在本文任何实施方案的一些中,抗体是人源化抗体、嵌合抗体或人抗体。在本文任何实施方案的一些中,抗体是鼠抗体。

[0053] 在本文任何实施方案的一些中,抗体是其抗原结合片段。在进一步的实施方案中,其抗原结合片段是Fab、Fab'-SH、Fv、scFv或(Fab')₂片段。

[0054] 在本文任何实施方案的一些中,抗体是全长或完整抗体。

[0055] 在本文任何实施方案的一些中,抗体进一步包含重链恒定结构域和/或轻链恒定结构域。在进一步的实施方案中,重链和/或轻链恒定结构域是鼠或人的。在一些进一步的实施方案中,重链恒定结构域是IgG1、IgG2a、IgG2b或IgM。

[0056] 在本文任何实施方案的一些中,抗体是单克隆抗体。

[0057] 在本文任何实施方案的一些中,抗体与标记物附接。在进一步的实施方案中,标记物是荧光染料、荧光蛋白、放射性同位素、发色团、金属离子、金颗粒、银颗粒、磁性颗粒、多肽、酶、链霉亲和素、生物素、发光化合物或寡核苷酸。

[0058] 在一些方面,本文中提供了编码本文所述的抗体或抗原结合片段的核酸。在一些实施方案中,本文中提供了编码这种核酸的载体。在进一步的实施方案中,所述载体是表达载体。在一些实施方案中,本文中提供了包含这种核酸或载体的宿主细胞。

[0059] 在一些方面,本文中提供了编码包含本文所述的重链可变区的重链的核酸。在一些实施方案中,本文中提供了编码这种核酸的载体。在进一步的实施方案中,所述载体是表达载体。在一些实施方案中,本文中提供了包含这种核酸或载体的宿主细胞。

[0060] 在一些方面,本文中提供了编码包含本文所述的轻链可变区的轻链的核酸。在一些实施方案中,本文中提供了编码这种核酸的载体。在进一步的实施方案中,所述载体是表达载体。在一些实施方案中,本文中提供了包含这种核酸或载体的宿主细胞。

[0061] 在一些方面,本文中提供了产生本文所述的抗体或其抗原结合片段(例如,抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体)的方法,其包括在产生所述抗体或抗原结合片段的条件下培养本文所述的宿主细胞。在进一步的实施方案中,所述方法进一步包括回收宿主细胞产生的抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,本文中提供了通过这样的方法产生的抗UCH-L1抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,本文中提供了通过这样的方法产生的抗GFAP抗体或其抗原结合片段。

[0062] 在一些方面,本文中提供了包含本文所述的抗体或其抗原结合片段(例如,抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体)的组合物。在一些实施方案中,所述组合物进一步包含药学上可接受的载体。

[0063] 在一些方面,本文中提供了抗体或其抗原结合片段的组合制剂,其中所述组合制剂包含两种或更多种本文所述的抗UCH-L1抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,所述两种或更多种抗体或抗原结合片段包括与UCH-L1内的第一表位或区域结合的一种或多种第一抗体或其抗原结合片段;和与UCH-L1内的第二表位或区域结合的一种或多种第二抗体或其抗原结合片段。在一些进一步的实施方案中,所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段以及所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与UCH-L1(例如,人UCH-L1)的非重叠表位或区域结合,并且/或者不竞争结合UCH-L1。

[0064] 在任何这样的实施方案的一些中,(i)所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36、UCH-L1蛋白的残基98-106、UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置;并且(ii)所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(i)的表位不相同或不重叠的表位。在任何这样的实施方案的一些中,(i)所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36和/或UCH-L1蛋白的残基98-106之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置;并且(ii)所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

[0065] 在一些实施方案中,将本文所述的两种或更多种抗UCH-L1抗体或抗原结合片段的组合制剂的至少一种抗体或抗原结合片段,任选地将所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与标记物缀合。在一些实施方案中,将至少一种抗体或抗原结合片段,任选地将一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或一种或多种第二抗体或其抗原结合片段附着或固定到固体支持物上。在一些实施方案中,将一种或多种第一或第二抗体或抗原结合片段附着或固定到固体支持物上,并将另外一种或多种第一或第二抗体或抗原结合片段与标记物缀合。在一些实施方案中,标记物是荧光染料、荧光蛋白、放射性同位素、发色团、金属离子、金颗粒、银颗粒、磁性颗粒、多肽、酶、链霉亲和素、生物素、发光化合物或寡核苷酸。在一些实施方案中,固体支持物是珠子、柱子、阵列、测定板、微孔、棒、过滤器或条带。

[0066] 在一些方面,本文中提供了抗体或其抗原结合片段的组合制剂,其中所述组合制剂包含两种或更多种本文所述的抗GFAP抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,所述两种或更多种抗体或抗原结合片段包括与GFAP内的第一表位或区域结合的一种或多种第一抗体或其抗原结合片段;和与GFAP内的第二表位或区域结合的一种或多种第二抗体或其抗原结合片段。在一些进一步的实施方案中,所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段以及所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与GFAP(例如,人GFAP)的非重叠表位或区域结合,并且/或者不竞争与GFAP结合。

[0067] 在任何这样的实施方案的一些中,(i)所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基190-202、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、

GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置;并且(ii)所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(i)的表位不相同或不重叠的表位。在任何这样的实施方案的一些中,(i)所述一种或多种第一抗体或抗原结合片段与在GFAP蛋白的氨基酸残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置;并且(ii)所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或在GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

[0068] 在一些实施方案中,将本文所述的两种或更多种抗GFAP抗体或抗原结合片段的组合制剂的至少一种抗体或抗原结合片段,任选地将所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与标记物缀合。在一些实施方案中,将至少一种抗体或抗原结合片段,任选地将一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或一种或多种第二抗体或其抗原结合片段附着或固定到固体支持物上。在一些实施方案中,将一种或多种第一或第二抗体或抗原结合片段附着或固定到固体支持物上,并将另外一种或多种第一或第二抗体或抗原结合片段与标记物缀合。在一些实施方案中,标记物是荧光染料、荧光蛋白、放射性同位素、发色团、金属离子、金颗粒、银颗粒、磁性颗粒、多肽、酶、链霉亲和素、生物素、发光化合物或寡核苷酸。在一些实施方案中,固体支持物是珠子、柱子、阵列、测定板、微孔、棒、过滤器或条带。

[0069] 在一些方面,本文中提供了抗体或其抗原结合片段的组合制剂,其中所述组合制剂包含至少一种抗UCH-L1抗体,比如本文所述的至少一种抗UCH-L1抗体或本文中列出的抗UCH-L1抗体的组合;和至少一种抗GFAP抗体,比如本文所述的至少一种抗GFAP抗体或本文中列出的抗GFAP抗体的组合。

[0070] 在一些方面,本文中提供了固体支持物,其包含固定到其上的本文所述的抗体或抗原结合片段(例如,抗UCH-L1抗体和/或抗GFAP抗体)。在进一步的实施方案中,固体支持物是珠子、柱子、阵列、测定板、微孔、棒、过滤器或条带。

[0071] 在一些方面,本文中提供了包含本文所述固体支持物的装置。在进一步的实施方案中,所述装置是快速检测装置或快速诊断装置。

[0072] 在一些方面,本文中提供了试剂盒,其包含本文所述的抗体或抗原结合片段(例如,抗UCH-L1抗体和/或抗GFAP抗体)、本文所述的组合物或本文所述的抗体或抗原结合片段的组合制剂、以及任选的使用说明书。在一些实施方案中,试剂盒进一步包括固体支持物或包含固体支持物的装置。在进一步的实施方案中,固体支持物是珠子、柱子、阵列、测定板、微孔、棒、过滤器或条带。在本文一些实施方案中,所述装置是快速检测装置或快速诊断装置。在本文任何这样的实施方案的一些中,说明书详细说明了用于检测样品中的UCH-L1或GFAP和/或用于确定样品中UCH-L1或GFAP的量的测定法。

[0073] 在一些方面,本文中提供了检测人受试者中的UCH-L1的方法,所述方法包括以下

步骤：(a) 使样品与一种或多种第一抗体或抗原结合片段（例如本文所述的一种或多种）（例如，抗UCH-L1抗体）在形成包含所述抗体或抗原结合片段和UCH-L1的复合物的条件下接触；和(b) 检测样品中复合物的存在或不存在，由此检测样品中的UCH-L1。在进一步的实施方案中，检测方法包括免疫测定。在进一步的实施方案中，免疫测定是酶联免疫吸附测定(ELISA)。在进一步的实施方案中，ELISA是夹心ELISA。在任何这样的实施方案的一些中，在步骤(b)中检测复合物的存在或不存在包括(i) 使步骤(a)的复合物与一种或多种第二抗体或其抗原结合片段在结合复合物中的UCH-L1的条件下接触，所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与能够产生可检测信号的标记物缀合；和(ii) 评估可检测信号的存在或不存在。在进一步的实施方案中，所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段包括本文所述的一种或多种抗体或抗原结合片段（例如，抗UCH-L1抗体）。

[0074] 在一些方面，本文中提供了检测来自受试者的样品中的人UCH-L1的方法，所述方法包括(a) 使样品与特异性结合人UCH-L1的一种或多种第一抗体或抗原结合片段在形成包含所述抗体或抗原结合片段和UCH-L1的复合物的条件下接触；和(b) 检测样品中复合物的存在或不存在，所述检测包括：(i) 使步骤(a)的复合物与特异性结合UCH-L1的一种或多种第二抗体或其抗原结合片段在结合复合物中的UCH-L1的条件下接触，所述一种或多种第二抗体或其抗原结合其片段与能够产生可检测信号的标记物缀合；和(ii) 评估可检测信号的存在或不存在，由此检测样品中的UCH-L1，其中所述一种或多种第一抗体或抗原结合片段和所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段中的至少一种包括本文所述的抗体或抗原结合片段（例如，抗UCH-L1抗体）。在进一步的实施方案中，所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段与UCH-L1的表位结合，所述表位与(a)的抗体或抗原结合片段所结合的表位不相同或不重叠。在任何这样的实施方案的一些中，(1) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36、UCH-L1蛋白的残基98-106、UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内（或为或包括所述残基）的表位结合，所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置；并且(2) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(1)的表位不相同或不重叠的表位。在任何这样的实施方案的一些中，(1) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36和/或UCH-L1蛋白的残基98-106之内（或为或包括所述残基）的表位结合，所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置；并且(2) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内（或为或包括所述残基）的表位结合，所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

[0075] 在一些方面，本文中提供了检测人受试者中的GFAP的方法，所述方法包括以下步骤：(a) 使样品与一种或多种第一抗体或抗原结合片段（例如本文所述的一种或多种）（例如，抗GFAP抗体）在形成包含所述抗体或抗原结合片段和GFAP的复合物的条件下接触；和(b) 检测样品中复合物的存在或不存在，由此检测样品中的GFAP。在进一步的实施方案中，检测方法包括免疫测定。在进一步的实施方案中，免疫测定是酶联免疫吸附测定(ELISA)。在进一步的实施方案中，ELISA是夹心ELISA。在任何这样的实施方案的一些中，在步骤(b)中检测复合物的存在或不存在包括(i) 使步骤(a)的复合物与一种或多种第二抗体或其抗原结合片段在结合复合物中的GFAP的条件下接触，所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与能够产生可检测信号的标记物缀合；和(ii) 评估可检测信号的存在或不存在。在进

一步的实施方案中,所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段包括本文所述的一种或多种抗体或抗原结合片段(例如,抗GFAP抗体)。

[0076] 在一些方面,本文中提供了检测来自受试者的样品中的人GFAP的方法,所述方法包括(a)使样品与特异性结合人GFAP的一种或多种第一抗体或抗原结合片段在形成包含所述抗体或抗原结合片段和GFAP的复合物的条件下接触;和(b)检测样品中复合物的存在或不存在,所述检测包括:(i)使步骤(a)的复合物与特异性结合GFAP的一种或多种第二抗体或其抗原结合片段在结合复合物中的GFAP的条件下接触,所述一种或多种第二抗体或其抗原结合其片段与能够产生可检测信号的标记物缀合;和(ii)评估可检测信号的存在或不存在,由此检测样品中的GFAP,其中所述一种或多种第一抗体或抗原结合片段和所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段中的至少一种包括本文所述的抗体或抗原结合片段(例如,抗GFAP抗体)。在进一步的实施方案中,所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段与GFAP的表位结合,所述表位与(a)的抗体或抗原结合片段所结合的表位不相同或不重叠。在任何这样的实施方案的一些中,(1)所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基190-202、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置;并且(2)所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(1)的表位不相同或不重叠的表位。在任何这样的实施方案的一些中,(1)所述一种或多种第一抗体或抗原结合片段与在GFAP蛋白的氨基酸残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置;并且(2)所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或在GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

[0077] 在本文检测方法的一些实施方案中(例如,检测UCH-L1和/或GFAP),在步骤(b)之前,将步骤(a)中形成的复合物与未包含在所述复合物中的样品分离或将其洗涤。在所述方法的一些实施方案中,将所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段附着或固定到固体支持物上。在所述方法的一些实施方案中,在步骤(b)(ii)之前,除去未与复合物结合的所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段。在任何这样的实施方案的一些中,从个体分离或获得所述样品。在任何这样的实施方案的一些中,样品是血清、血浆、血液、脑脊液(CSF)、尿液、汗液或唾液。在任何这样的实施方案的一些中,所述方法进一步包括(c)确定样品中检测到的UCH-L1的量。在任何这样的实施方案的一些中,所述方法进一步包括(c)确定样品中检测到的GFAP的量。

[0078] 在一些方面,本文中提供了诊断受试者的脑损伤或损害的方法,所述方法包括执行检测UCH-L1的方法,比如本文所述的检测方法,由此确定样品中UCH-L1的量;并且(i)如果样品中UCH-L1的量大于或等于或大约为UCH-L1阈值水平,则诊断所述受试者患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险;或者(ii)如果样品中UCH-L1的量低于UCH-L1阈值水

平,则诊断所述受试者未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险。在一些实施方案中,如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者施用治疗剂来治疗所述脑损伤或损害。在任何这样的实施方案的一些中,如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者的大脑进行神经成像。在任何这样的实施方案中,如果受试者被鉴定为未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险,则不进行受试者大脑的神经成像。

[0079] 在一些方面,本文中提供了诊断受试者的脑损伤或损害的方法,所述方法包括执行检测GFAP的方法,比如本文所述的检测方法,由此确定样品中GFAP的量;并且(i)如果样品中GFAP的量大于或等于或大约为GFAP阈值水平,则诊断所述受试者患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险;或者(ii)如果样品中GFAP的量低于GFAP阈值水平,则诊断所述受试者未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险。在一些实施方案中,如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者施用治疗剂来治疗所述脑损伤或损害。在任何这样的实施方案的一些中,如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者的大脑进行神经成像。在任何这样的实施方案中,如果受试者被鉴定为未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险,则不进行受试者大脑的神经成像。

[0080] 在一些方面,本文中提供了诊断受试者的脑损伤的方法,所述方法包括:(a)执行检测UCH-L1的方法,比如本文所述的检测方法,由此确定样品中UCH-L1的量;(b)执行检测GFAP的方法,比如本文所述的检测方法,由此确定样品中GFAP的量;并且(i)如果样品中UCH-L1的量大于或等于或大约为UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量大于或等于或大约为GFAP阈值水平,则诊断所述受试者患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险;或者(ii)如果样品中UCH-L1的量低于UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量低于GFAP阈值水平,则诊断所述受试者未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险。在一些实施方案中,如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者施用治疗剂来治疗所述脑损伤或损害。在任何这样的实施方案的一些中,如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者的大脑进行神经成像。在任何这样的实施方案中,如果受试者被鉴定为未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险,则不进行受试者大脑的神经成像。

[0081] 在一些方面,本文中提供了治疗受试者的脑损伤或损害的方法,其包括:a)执行诊断方法,比如本文所述的方法;和b)如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对所述受试者施用治疗剂来治疗所述脑损伤或损害。在进一步的实施方案中,治疗剂选自N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、一氧化氮合酶(NOS)抑制剂、甘氨酸位点拮抗剂、钾通道开放剂、AMPA/红藻氨酸盐受体拮抗剂、钙通道拮抗剂、GABA-A受体调节剂、抗炎剂或其组合。

[0082] 在一些方面,本文中提供了预测受试者是否需要针对疑似的脑损伤或损害的神经成像的方法,所述方法包括(a)执行检测UCH-L1的方法,比如本文所述的检测方法,由此确定样品中UCH-L1的量;和/或(b)执行检测GFAP的方法,比如本文所述的检测方法,由此确定样品中GFAP的量;并且(i)如果样品中UCH-L1的量大于或等于或大约为UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量大于或等于或大约为GFAP阈值水平,则预测所述受试者需要神经成

像;或者(ii)如果样品中UCH-L1的量低于UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量低于GFAP阈值水平,则预测所述受试者不需要神经成像。

[0083] 在一些方面,本文中提供了预测受试者是否需要针对疑似的脑损伤或损害的神经成像的方法,包括a)执行诊断或检测UCH-L1和/或GFAP的方法,比如本文所述的诊断或检测方法;并且b)如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则预测所述受试者需要神经成像。在一些实施方案中,所述方法进一步包括对受试者的大脑进行神经成像。

[0084] 在本文方法的任何这样的实施方案的一些中,神经成像是通过计算机断层摄影术(CT)或磁共振成像(MRI)来进行的。

[0085] 在本文方法的任何这样的实施方案的一些中,UCH-L1阈值水平为或约为30pg/mL、为或约为40mg/mL、为或约为60pg/mL、为或约为80pg/mL、为或约为100pg/mL、为或约为150pg/mL、为或约为200pg/mL、为或约为250pg/mL、为或约为300pg/mL、为或约为400pg/mL或为或约为500pg/mL。在一些实施方案中,UCH-L1阈值水平为或约为100pg/mL。在一些实施方案中,UCH-L1阈值水平是或约为200pg/mL。

[0086] 在本文方法的任何这样的实施方案的一些中,GFAP阈值水平为或约为10pg/mL、为或约为20pg/mL、为或约为30pg/mL、为或约为40pg/mL、为或约为50pg/mL、为或约为60pg/mL、为或约为70pg/mL、为或约为80pg/mL、为或约为90pg/mL、为或约为100pg/mL、为或约为150pg/mL、为或约为200pg/mL、为或约为250pg/mL或为或约为300pg/mL。在一些实施方案中,GFAP阈值水平为或约为50pg/mL。在一些实施方案中,GFAP阈值水平为或约为70pg/mL。

[0087] 在本文任何这样的实施方案的一些中,UCH-L1阈值水平为200pg/mL,并且GFAP阈值水平为70pg/mL。

[0088] 在本文方法的任何这样的实施方案的一些中,脑损伤或损害与机械损伤、缺氧、传染病、影响神经细胞的疾病、毒素伤害或神经疾病或病症相关,或由其引起。在一些实施方案中,机械损伤是创伤性脑损伤或慢性创伤性脑病。在进一步的实施方案中,脑损伤或损害是创伤性脑损伤。在进一步的实施方案中,创伤性脑损伤是轻度创伤性脑损伤。在一些实施方案中,缺氧与中风、血管炎、缺血或心脏病相关。在一些实施方案中,传染病包括感染分枝杆菌属细菌、脑膜炎奈瑟球菌、疱疹病毒科病毒、脊髓灰质炎病毒、腮腺炎病毒、肠病毒科病毒、西尼罗河病毒或蜱传脑炎病毒。在一些实施方案中,影响神经细胞的疾病是阿尔茨海默病、路易体痴呆、血管性痴呆、糖尿病性痴呆、帕金森病、ALS或朊病毒病。在一些实施方案中,毒素伤害与暴露于神经毒剂、酒精性痴呆、重金属中毒、精神活性剂、化学治疗剂、生物制剂或抗生素相关。

[0089] 在本文方法的任何这样的实施方案的一些中,在脑损伤或损害或疑似脑损伤或损害之后不超过约30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时、24小时或48小时从受试者获得样品。

[0090] 在本文方法的任何这样的实施方案的一些中,在脑损伤或损害或疑似脑损伤或损害之后不超过8小时从受试者获得样品。

[0091] 在本文方法的任何这样的实施方案的一些中,样品是血清。

[0092] 在本文方法的任何这样的实施方案的一些中,样品是CSF。

[0093] 在本文方法的任何这样的实施方案的一些中,所述方法在体外执行。

[0094] 应该理解,可以组合本文所述的各种实施方案的一个、一些或全部特性以形成本发明的其他实施方案。本发明的这些和其他方面对于本领域的技术人员将变得显而易见。通过下文详述进一步描述本发明的这些和其他实施方案。

发明详述

[0095] 提供了结合泛素c末端水解酶L1 (UCH-L1) 的抗体,包括这样的抗体的抗原结合片段、编码这样的抗体和抗原结合片段的核酸、以及用于表达和产生这些抗体和抗原结合片段的细胞,比如重组细胞。本文中还提供了解结合胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 的抗体,包括这样的抗体的抗原结合片段、编码这样的抗体和抗原结合片段的核酸、以及用于表达和产生这些抗体和抗原结合片段的细胞,比如重组细胞。还提供了产生和使用所述抗体和抗原结合片段的方法,例如用于检测来自个体的样品中的UCH-L1和/或GFAP的方法、诊断个体的脑损伤或神经病症的方法以及预测这样的个体将需要神经成像(例如,计算机断层摄影扫描)和/或治疗干预的可能性的方法。

[0096] 出于所有目的,将本文中引用的所有参考文献,包括专利申请、专利公开文本和科学文献和数据库在内,通过提述完整并入本文,其程度如同具体地和单独地明示将每一单独的参考文献通过提述并入本文一样。

[0097] 为了清楚地公开,而不是为了限制,详细描述被分成以下小节。在本文中使用的章节标题仅仅是出于组织的目的,而不应当解释为限制所描述的主题。

I. 定义

[0098] 除非另外定义,本文中使用的术语、符号和其他技术和科学术语或用辞预期具有与所要求保护的主体所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。在一些情况下,为了清楚和/或为了便于参考而在本文中定义了具有通常理解的含义的术语,并且本文中包含的这些定义不应被解释为表示与本领域通常所理解的实质性差异。

[0099] 在详细描述本发明之前,应当理解本发明并不限于特定的组合物或生物系统,它们当然可以变化。还应当理解,本文中使用的术语是仅仅出于描述具体实施方案的目的,而不意图限制。

[0100] 如在本说明书和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物,除非上下文另外明确地指示。因此,例如,对“分子”的提述任选地包括两种或更多种这样的分子的组合,等等。

[0101] 如本文中使用的术语“约”是指本技术领域的技术人员容易知道的对应值的通常误差范围。在本文中提及的“大约”值或参数包括(并描述)针对该值或参数本身的实施方案。

[0102] 应当理解的是,在本文中描述的本发明的方面和实施方案包括“包含”、“其组成为”、以及“其基本上组成为”这些方面和实施方案。

[0103] 如本文中使用的,“任选的”和“任选地”意指随后描述的事件或情形发生或不发生,并且该描述包括所述事件或情形发生的情况和其不发生的情况。例如,任选取代的基因意指该基因未被取代或被取代。

[0104] 如本文中使用的,“抗体”是指免疫球蛋白和免疫球蛋白片段,而不论是天然的还是部分或完全合成的,比如重组产生的,包括含有免疫球蛋白分子的重链可变区和/或轻链可变区的至少一部分的任何其片段,所述片段足以形成抗原结合位点,并且在组装的情况

下特异性地结合抗原。因此,抗体包括具有与免疫球蛋白抗原结合结构域(抗体结合位点)同源或基本同源的结合结构域的任何蛋白质。通常,抗体最低限度地包括可变重链(V_H)和/或可变轻链(V_L)的全部或至少一部分。通常, V_H 和 V_L 配对一起形成抗原结合位点,但是在一些情况下,单个 V_H 或 V_L 结构域对于抗原结合是足够的。抗体还可包括恒定区的全部或一部分。因此,应当理解,本文对抗体的提及包括全长抗体和抗原结合片段,包括与UCH-L1或GFAP特异性地结合的那些。术语抗体还包括具有多表位特异性的抗体组合物、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、双抗体和单链分子。抗体包括多克隆抗体或单克隆抗体。抗体还包括合成抗体或重组产生的抗体。术语“免疫球蛋白”(Ig)在本文中可与“抗体”互换使用。

[0105] 因此,术语抗体包括全长抗体及其部分,包括抗体片段,其中这样的片段含有重链或其部分和/或轻链或其部分。抗体可含有两条重链(可以表示为H和H')和两条轻链(可以表示为L和L')。每条L链通过一个共价二硫键与H链连接,而两条H链根据H链同种型通过一个或多个二硫键彼此连接。H和L链各自还具有规则间隔的链内二硫桥。每条H链在N端具有可变结构域(V_H),随后是链和链各自的三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3),以及和同种型的四个 C_H 结构域(CH1、CH2、CH3和CH4)。每条L链在N端具有可变结构域(V_L),随后是在其另一端的恒定结构域(C_L)。在一些情况下,重链可以是全长免疫球蛋白重链或其足以形成抗原结合位点的部分(例如,重链包括但不限于 V_H 链、 V_H -CH1链和 V_H -CH1-CH2-CH3链),并且/或者每条轻链可以是全长轻链或其足以形成抗原结合位点的部分(例如,轻链包括但不限于 V_L 链和 V_L - C_L 链)。对于不同种类的抗体的结构和性质,参见例如Basic and Clinical Immunology,第8版,Daniel P.Sties,Abba I.Terr和Tristram G.Parslow(编辑),Appleton&Lange,Norwalk,CT,1994,page 71and Chapter 6。每条重链(H和H')与一条轻链(分别为L和L')配对。

[0106] 术语“全长抗体”、“完整抗体”或“全抗体”可互换使用,指的是处于它的基本上完整形式的抗体,与抗体片段相反。全长抗体是通常具有两条全长重链(例如, V_H -CH1-CH2-CH3或 V_H -CH1-CH2-CH3-CH4)和两条全长轻链(V_L - C_L)和铰链区的抗体,比如由哺乳动物物种(例如人、小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物等)通过分泌抗体的B细胞产生的抗体,以及具有相同结构域的合成产生的抗体。具体地说,全抗体包括具有包含Fc区的重链和轻链的抗体。恒定结构域可以是天然序列恒定结构域(例如,人天然序列恒定结构域)或其氨基酸序列变体。在一些情况下,完整抗体可以具有一种或多种效应子功能。

[0107] “抗体片段”包含完整抗体的一部分、完整抗体的抗原结合区和/或可变区。抗体片段包括但不限于Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段、二硫键连接的Fv(dsFv)、Fd片段、Fd'片段;双抗体;线性抗体(参见美国专利号5,641,870,实施例2;Zapata等人,Protein Eng. 8(10):1057-1062[1995]);单链抗体分子,包括单链Fv(scFv)或单链Fab(scFab);任何上述抗原结合片段和来自抗体片段的多特异性抗体。

[0108] “Fv”由通过非共价结合连接的一个重链可变区结构域和一个轻链可变区结构域组成。从这两个结构域的折叠产生发出六个互补决定区(CDR)(从重链和轻链各发出3个),所述互补决定区对抗体贡献用于抗原结合的氨基酸残基并对所述抗体赋予抗原结合特异性。然而,即使是单个可变结构域(或者仅包含对抗原特异的3个CDR的Fv的一半)也具有识别和结合抗原的能力,不过在一些情况下其亲和力低于完整的结合位点。

[0109] “dsFv”是指具有工程化分子间二硫键的Fv,所述二硫键使 V_H - V_L 对稳定。

[0110] “Fd片段”是含有抗体重链的可变结构域(V_H)和一个恒定区结构域(C_{H1})的抗体片段。

[0111] “Fab片段”是通过用木瓜蛋白酶消化全长免疫球蛋白产生的抗体片段或合成产生(例如通过重组方法)的具有相同结构的片段。Fab片段含有轻链(含有 V_L 和 C_L)和含有重链可变结构域(V_H)和重链的一个恒定区结构域(C_{H1})的另一条链。

[0112] “F(ab')₂片段”是通过用木瓜蛋白酶在pH 4.0-4.5消化免疫球蛋白产生的抗体片段或合成产生(例如通过重组方法)的具有相同结构的片段。F(ab')₂片段基本上含有两个Fab片段,其中每个重链部分含有另外的几个氨基酸,包括形成连接所述两个片段的二硫键的半胱氨酸残基。

[0113] “Fab'片段”是含有F(ab')₂片段的一半(一条重链和一条轻链)的片段。

[0114] “Fd'片段”是含有F(ab')₂片段的一个重链部分的抗体片段。

[0115] “Fv'片段”是仅含有抗体分子的 V_H 和 V_L 结构域的片段。

[0116] “scFv片段”是指含有通过多肽接头以任何顺序共价连接的可变轻链(V_L)和可变重链(V_H)的抗体片段。接头的长度使得两个可变结构域桥接而没有实质性干扰。示例性接头是(Gly-Ser)_n残基,其中在各处分散有一些Glu或Lys残基以增加溶解度。

[0117] “双抗体”是二聚体scFv;双抗体通常比scFv具有更短的肽接头,并且优先二聚化。

[0118] 如本文中使用的,关于抗体的“可变结构域”是抗体重链或轻链的特异性Ig结构域,其通常是抗体的变化最大的部分(相对于相同类别的其他抗体)。每条轻链和每条重链的氨基末端结构域具有一个可变区结构域。重链和轻链的可变结构域可以分别称为“ V_H ”和“ V_L ”。每个可变区含有互补决定区CDR(其为抗原结合位点结构域的一部分)和框架区(FR)。含有抗原结合位点的可变结构域提供抗原特异性,并因此负责抗原识别。

[0119] 术语“互补决定区”或“CDR”是指抗体可变区内的与同源抗原相互作用并赋予抗原特异性和/或结合亲和力的氨基酸序列。CDR是(或发现于)抗体的“高变区”或“HVR”,其在序列上是高变的和/或形成结构上定义的环(“高变环”)。在一些情况下,CDR也称为高变区或高变环。通常,在每个重链可变区中有三个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3),并且在每个轻链可变区中有三个CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。

[0120] “框架区”和“FR”是指除本文中定义的CDR残基之外的重链和轻链可变区的那些可变结构域残基。通常,在每个全长重链可变区中有四个FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3和FR-H4),并且在每个全长轻链可变区中有四个FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3和FR-L4)。

[0121] 使用许多熟知方案中的任何一种确定给定CDR或FR的氨基酸序列边界在本领域技术人员的水平内,包括由以下文献描述的那些方案:Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”第5版.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(“Kabat”编号方案),Al-Lazikani等人,(1997) JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案),MacCallum等人,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),“Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding site topography,” J.Mol.Biol.262,732-745.”(“Contact”编号方案),Lefranc MP等人,“IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,”Dev Comp Immunol,2003Jan;27(1):55-77(“IMGT”编号方案),Honegger A和Plückthun A,“Yet another numbering scheme for immunoglobulin

variable domains:an automatic modeling and analysis tool,”J Mol Biol,2001Jun 8;309(3):657-70, (“Aho”编号方案)和Martin等人,“Modeling antibody hypervariable loops:a combined algorithm,”PNAS,1989,86(23):9268-9272, (“AbM”编号方案)。

[0122] 给定CDR或FR的边界可以根据用于鉴定的方案而变化。例如,Kabat方案基于结构比对,而Chothia方案基于结构信息.Kabat和Chothia方案两者的编号都基于最常见的抗体区序列长度,其中通过插入字母表示插入,例如“30a”,并且在一些抗体中出现缺失。这两种方案在不同位置放置某些插入和缺失(“插入缺失”),导致编号差别.Contact方案基于对复杂晶体结构的分析,并且在许多方面与Chothia编号方案相似。

[0123] 表1提供了技术人员已知的用于鉴定抗体中的CDR和FR的示例性编号方案.Kabat命名的基础是结构比对和序列变异性,并且是最常用的(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th Ed.Public Health Service,National Institute of Health,Bethesda,MD(1991))。Chothia命名的基础是与结构环的位置相关的结构信息(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。“Contact”命名的基础是对可用的复杂晶体结构的分析.AbM命名是描述CDR的另一个标准,并且被Oxford的Molecular的AbM抗体建模软件使用。

表1

CDR	Kabat	AbM	Chothia	Contact
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1 (Kabat编号 ¹)	H31--H35B	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B
CDR-H1 (Chothia编号 ²)	H31--H35	H26--H35	H26--H32	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

1-Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD

2-Al-Lazikani等人,(1997) JMB 273,927-948

[0124] 除非另有说明,否则根据上文Kabat等人将可变结构域残基(CDR残基和框架区残基)编号。根据任何其他熟知的编号方案和命名容易地确定CDR和FR可变结构域残基在本领域技术人员的水平内。应当理解,基于抗体的CDR或高变环的描述或分类的任何其他替代的已知标准或方案,本文中还提供了描述关于Kabat CDR的实施方案。

[0125] 用语“如Kabat中的可变结构域残基编号”或“如Kabat中的氨基酸位置编号”或“根据Kabat的编号”及其变化形式是指用于在上文Kabat等人的抗体汇编的重链可变结构域或

轻链可变结构域的编号系统。使用该编号系统,实际的线性氨基酸序列可以含有对应于可变结构域的FR或HVR的缩短或插入其中的较少或另外的氨基酸。例如,重链可变结构域可以包括在H2的残基52之后的单个氨基酸插入物(依照Kabat的残基52a)和在重链FR残基82之后的插入残基(例如,依照Kabat的残基82a、82b和82c等)。通过抗体序列与“标准”Kabat编号序列的同源区比对,可以确定给定抗体的残基的Kabat编号。

[0126] 如本文中使用的,恒定区结构域是抗体重链或轻链中的结构域,其含有在抗体中比可变区结构域相对更保守的氨基酸序列。每条轻链具有单个轻链恒定区(CL)结构域,其为 κ 或 λ 型。每条重链含有一个或多个重链恒定区(CH)结构域,所述结构域可被指定为不同的类型或同种型。有五类免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,其分别具有分别命名为、

和的重链。全长IgA、IgD和IgG同种型含有CH1、CH2、CH3和铰链区,而IgE和IgM含有CH1、CH2、CH3和CH4。根据CH序列和功能的相对小的差异,将和类进一步分成亚类,例如,人类表达以下亚类:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。IgG1抗体可以以多种多态变体的形式存在,其被称为同种异型(综述于Jefferis和Lefranc 2009.mAbs Vol 1 Issue 4 1-7),其中任何一种都是适合的。抗体恒定区可包括Fc部分。虽然免疫球蛋白重链Fc区的边界可能发生变化,但是人IgG重链Fc区通常包括含有CH2和CH3结构域和铰链区的区域,比如位置Cys226处的氨基酸残基或从Pro230到其羧基末端。

[0127] “分离的”抗体是已经从其产生环境(例如,天然或重组)的组分中鉴定、分离和/或回收的抗体。在一些实施方案中,分离的多肽与来自其产生环境的所有其他组分不相关。其产生环境的污染组分(比如重组转染细胞所产生的组分)通常为将会干扰该抗体的研究、诊断或治疗用途的物质,并且可包括酶、激素、和其他蛋白性或非蛋白性溶质。在一些实施方案中,多肽被纯化至:(1)达到正如通过例如洛瑞法(Lowry Method)确定的按抗体的重量计大于95%,并且在一些实施方案中按重量计大于99%;(2)达到足以通过使用转杯测序仪获得至少N端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度,或(3)达到通过利用考马斯亮蓝或银染色在非还原或还原条件下进行的SDS-PAGE的同质性的程度。分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体,因为抗体的天然环境的至少一种组分将不存在。然而一般而言,通过至少一个纯化步骤制备分离的多肽或抗体。

[0128] 如本文中使用的术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群获得的抗体,即,除了可能的天然存在的突变和/或可能以少量存在的翻译后修饰(例如异构化、酰胺化)之外,构成该群的单独的抗体是完全相同的。在一些实施方案中,单克隆抗体具有在重链和/或轻链的C末端切割。例如,在重链和/或轻链的C末端的1、2、3、4或5个氨基酸残基被切割。在一些实施方案中,C末端切割从重链除去C末端赖氨酸。在一些实施方案中,单克隆抗体具有在重链和/或轻链的N末端切割。例如,在重链和/或轻链的N末端的1、2、3、4或5个氨基酸残基被切割。在一些实施方案中,可以通过重组技术制造截短形式的单克隆抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体针对单个抗原位点是高度特异的。在一些实施方案中,单克隆抗体针对多个抗原位点是高度特异的(比如双特异性抗体或多特异性抗体)。修饰语“单克隆的”表示从基本上同质的抗体群获得的抗体的特性,并且不被解释为需要通过任何特定的方法产生抗体。例如,可以通过多种技术制造根据本公开提供的单克隆抗体,所述技术包括例如杂交瘤方法、重组DNA方法、噬菌体展示技术和本领域技术人员已知的用于制造或产生抗体的其他技术。

[0129] 本文中的单克隆抗体具体包括这样的“嵌合”抗体(免疫球蛋白):其中重链和/或轻链的一部分与衍生自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,而所述链的其余部分与衍生自另一物种或属于另一种抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源;还包括这样的抗体的片段,只要它们表现出期望的生物活性即可(美国专利No.4,816,567;Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984))。如本文中使用的,“人源化抗体”用作“嵌合抗体”的子集。

[0130] 非人(例如,鼠)抗体的“人源化”形式是含有衍生自非人免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗体。在一个实施方案中,人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体),其中来自受体的CDR的残基被来自具有期望的特异性、亲和力和/或能力的诸如小鼠、大鼠、兔或非人灵长类动物等非人物种的CDR(供体抗体)的残基替换。在一些情况下,人免疫球蛋白的FR残基被相应的非人残基替换。此外,人源化抗体可以包含在受体抗体中或在供体抗体中未发现的残基。可以进行这些修饰以进一步改进抗体性能,比如结合亲和力。一般而言,人源化抗体将包含基本上所有至少一个(一般为两个)可变结构域,其中所有或基本上所有CDR对应于非人免疫球蛋白序列的CDR,并且所有或基本上所有FR区是人免疫球蛋白序列的FR区,不过FR区可以包括改善抗体性能(比如结合亲和力、异构化、免疫原性等)的一个或多个单独的FR残基取代。在一些实施方案中,FR中的这些氨基酸取代的数目在H链中一般不超过6个,在L链中不超过3个。人源化抗体任选地还将包含免疫球蛋白恒定区(Fc)(一般是人免疫球蛋白的恒定区)的至少一部分。关于更多详情,参见,例如Jones等人,Nature 321:522-525(1986);Riechmann等人,Nature 332:323-329(1988);和Presta,Curr.Op.Struct.Biol.2:593-596(1992)。还参见,例如Vaswani和Hamilton,Ann.Allergy,Asthma&Immunol.1:105-115(1998);Harris,Biochem.Soc.Transactions 23:1035-1038(1995);Hurle和Gross,Curr.Op.Biotech.5:428-433(1994);以及美国专利No.6,982,321和7,087,409。在一些实施方案中,人源化抗体针对单个抗原位点。在一些实施方案中,人源化抗体针对多个抗原位点。替代的人源化方法描述于美国专利No.7,981,843和美国专利申请公开号2006/0134098。

[0131] 相对于参考多肽序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”定义为在序列比对和引入空位(如果需要的话,达到最大序列同一性百分比,并且不考虑作为序列同一性的一部分的任何保守取代)之后候选序列中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。以本领域技术人员熟知的各种方法可实现为了确定氨基酸序列同一性百分比的比对,例如,利用可公开获得的计算机软件,如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可确定用于比对序列的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需要的任何算法。例如,给定氨基酸序列A相对于(与、或针对)给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性%(或者可表述为给定氨基酸序列A相对于(与、或针对)给定氨基酸序列B具有或包含一定的氨基酸序列同一性%)计算如下:

[0132] $100 \times \text{分数} X/Y$

[0133] 其中X为在A与B的程序比对中评定为序列的相同匹配的氨基酸残基的数目,且其中Y为B中的氨基酸残基的总数。应当理解的是,在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况下,A与B的氨基酸序列同一性%不等于B与A的氨基酸序列同一性%。

[0134] 与特定多肽或特定多肽上的表位“结合”、“特异性地结合”或“对其特异的”的抗体

是与特定多肽或特定多肽上的表位结合而基本上不与任何其他多肽或多肽表位结合的抗体。在一些实施方案中,如通过本领域已知的方法(例如,酶联免疫吸附试验(ELISA))测量的,本文所述的抗UCH-L1抗体与无关非UCH-L1多肽的结合小于所述抗体与UCH-L1结合的约10%。在一些实施方案中,如通过本领域已知的方法(例如,酶联免疫吸附试验(ELISA))测量的,本文所述的抗GFAP抗体与无关非GFAP多肽的结合小于所述抗体与GFAP结合的约10%。通常,与UCH-L1或GFAP免疫特异性地结合(或特异性地结合)的抗体是以 $1 \times 10^{-7}M$ 或 $1 \times 10^{-8}M$ 或更小的解离常数(K_D)(或以约 $1 \times 10^7M^{-1}$ 或 $1 \times 10^8M^{-1}$ 或更大的亲和常数 K_A)与其结合。

[0135] 如本文中使用的“结合亲和力”是指分子(例如抗体)的单一结合位点与其结合配偶体(例如抗原)之间的非共价相互作用的强度。在一些实施方案中,抗体对UCH-L1或GFAP的亲和力通常可由解离常数(K_D)表示。可以通过本领域已知的常用方法测量亲和力,包括本文所述的那些方法。

[0136] 如本文中使用的术语“UCH-L1”是指人UCH-L1蛋白或其同工型或变体,包括天然存在的人UCH-L1变体,比如剪接变体或等位基因变体。示例性人UCH-L1的氨基酸序列显示在SEQ ID NO:207中。另一示例性人UCH-L1的氨基酸序列显示在SEQ ID NO:208中。又另一示例性人UCH-L1的氨基酸序列显示在SEQ ID NO:209中。示例性人UCH-L1的氨基酸序列显示在SEQ ID NO:210中。另一示例性人UCH-L1的氨基酸序列显示在SEQ ID NO:211中。在一些实施方案中,人UCH-L1可以是指变体,比如等位基因变体或剪接变体,其表现出与SEQ ID NO:207、208、209、210或211的任一者具有至少或至少约85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。在一些实施方案中,应当理解所提供的抗体或抗原结合片段可表现出与另一种哺乳动物UCH-L1蛋白(比如鼠UCH-L1或灵长类动物UCH-L1)的交叉反应性结合。

人UCH-L1同工型1氨基酸序列

MQLKPMEINPEMLNKVLSRLGVAGQWRFVDVGLGLEEESLGSVPAPACALLLPLTAQHENFRKKQIEELKG
QEVSPKVYFMKQTIGNSCGTIGLIHAVANNQDKLGFEDGSVLKQFLSETEKMSPEDRAKCFEKNEAIQAAHDAVAQ
EGQCRVDDKVNHFHILFNNVDGHLIELDGRMPFPVNHGASSEDTLKDAAKVCREFTEREQGEVRFSAVALCKAA
(SEQ ID NO:207)

人UCH-L1同工型2氨基酸序列

MQLKPMEINPEMLNKVLSRLGVAGQWRFVDVGLGLEEESLGSVPAPACALLLPLTAQHENFRKKQIEELKG
QEVSPKVYFMKQTIGNSCGTIGLIHAVANNQDKLGFEDGSVLKQFLSETEKMSPEDRAKCFEKNEAIQAAHDAVAQ
EGQCRVDDKVNHFHILFNNVDGHLIELDGRMPFPVNHGASSEDTLKDAAKALKHKQSAQLSTGPLWCELQMVKHS
PQCMSIRYLTL (SEQ ID NO:208)

人UCH-L1同工型3氨基酸序列

MQLKPMEINPEMLNKVLSRLGVAGQWRFVDVGLGLEEESLGSVPAPACALLLPLTAQHENFRKKQIEELKG
QEVSPKVYFMKQTIGNSCGTIGLIHAVANNQDKLGFEDGSVLKQFLSETEKMSPEDRAKCFEKNEAIQAAHDAVAQ
EGQCRVDDKMDECLFR (SEQ ID NO:209)

人UCH-L1同工型4氨基酸序列

MQLKPMEINPEMLNKVLSRLGVAGQWRFVDVGLGLEEESLGSVPAPACALLLPLTAQHENFRKKQIEELKG
QEVSPKVYFMKQTIGNSCGTIGLIHAVANNQDKLGFEDGSVLKQFLSETEKMSPEDRAKCFEKNEAIQAAHDAVAQ

EGQCRVDDKTLPRSAENSPSVSKEKSASLPWLSARQPNALWEGLC (SEQ ID NO:210)

人UCH-L1同工型5氨基酸序列

MQLKPMIEINPEMLNKVLSRLGVAGQWRFVDVLGLEEESLGSVPAPACALLLPLTAQHENFRKKQIEELKG
QEVSPKVYFMKQTIGNSCGTIGLIHAVANNQDKLGFEDGSVLKQFLSETEKMSPEDRAKCFEKNEAIQAAHDAVAQ
EGQCRVDDKTLPRHLSTSRVHSCPLGHCGVSFRW (SEQ ID NO:211)

[0137] 如本文中使用的术语“胶质纤维酸性蛋白质”或“GFAP”是指人GFAP蛋白或其同工型、片段或变体,包括天然存在的人GFAP变体,比如剪接变体或等位基因变体。示例性人GFAP的氨基酸序列显示在SEQ ID NO:212中。另一示例性人GFAP的氨基酸序列显示在SEQ ID NO:213中。又另一示例性人GFAP的氨基酸序列显示在SEQ ID NO:214中。在一些实施方案中,人GFAP可以是指变体,比如等位基因变体或剪接变体,其表现出与SEQ ID NO:212、213或214的任一者具有至少或至少约85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。在一些实施方案中,应当理解所提供的抗体或抗原结合片段可表现出与另一种哺乳动物GFAP蛋白(比如鼠GFAP或灵长类动物GFAP)的交叉反应性结合。

人GFAP同工型1氨基酸序列

MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLGPGTRLSLARMPPPLPTRVDFSLAGALNAGFKETRASERAE
MMELNDRFASYIEKVRFLEQQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDL
ATVRQKLQDETNLRLAENNLAAAYRQEADATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVEL
DVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNAELLRQAKHEANDYRRQLQSLTCDLESLR
GTNESLERQMREQEERHVREAASYQEALARLEEEGQSLKDEMARHLQEYQDLLNVKLALDIEIATYRKLLEGEENR
ITIPVQTFNSLQIRETSLDTKSVSEGLKRNIVVKTVMERDGEVIKESKQEHKQDVM (SEQ ID NO:212) .

人GFAP同工型2氨基酸序列

MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLGPGTRLSLARMPPPLPTRVDFSLAGALNAGFKETRASERAE
MMELNDRFASYIEKVRFLEQQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDL
ATVRQKLQDETNLRLAENNLAAAYRQEADATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVEL
DVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNAELLRQAKHEANDYRRQLQSLTCDLESLR
GTNESLERQMREQEERHVREAASYQEALARLEEEGQSLKDEMARHLQEYQDLLNVKLALDIEIATYRKLLEGEENR
ITIPVQTFNSLQIRGGKSTKDGENHKVTRYLKSILTIRVIPIQAHQIVNGTPPARG (SEQ ID NO:213) .

人GFAP同工型3氨基酸序列

MERRRITSAARRSYVSSGEMMVGGLAPGRRLGPGTRLSLARMPPPLPTRVDFSLAGALNAGFKETRASERAE
MMELNDRFASYIEKVRFLEQQNKALAAELNQLRAKEPTKLADVYQAELELRLRLDQLTANSARLEVERDNLAQDL
ATVRQKLQDETNLRLAENNLAAAYRQEADATLARLDLERKIESLEEEIRFLRKIHEEEVRELQEQLARQQVHVEL
DVAKPDLTAALKEIRTQYEAMASSNMHEAEWYRSKFADLTDAARNAELLRQAKHEANDYRRQLQSLTCDLESLR
GTNESLERQMREQEERHVREAASYQEALARLEEEGQSLKDEMARHLQEYQDLLNVKLALDIEIATYRKLLEGEENR
ITIPVQTFNSLQIRGQYSRASWEGHWPAPSSRACRLLQTGTEDQGKGIQLSLGAFVTLQRS (SEQ ID NO:
214) .

[0138] 如本文中使用的,关于氨基酸序列的“对应”或“在对应于……的位置”或叙述氨基酸位置“对应于”公开序列中(比如在序列列表中列出)的氨基酸位置,是指使用标准比对算法在与公开序列比对使同一性达到最大时鉴定的氨基酸位置。在一些实施方案中,可通过将

序列与SEQ ID NO:207中列出的示例性UCH-L1序列比对来鉴定UCH-L1的示例性对应残基。在一些实施方案中,可通过将序列与SEQ ID NO:212中列出的示例性GFAP序列比对来鉴定GFAP蛋白的示例性对应残基。通过比对序列,本领域技术人员可以鉴定对应的残基,例如,使用保守和相同的氨基酸残基作为引导。通常,为了鉴定对应的位置,比对氨基酸序列以获得最高级别的匹配(参见,例如:Computational Molecular Biology,Lesk,A.M.,ed.,Oxford University Press,New York,1988;Biocomputing:Informatics and Genome Projects,Smith,D.W.,ed.,Academic Press,New York,1993;Computer Analysis of Sequence Data,Part I,Griffin,A.M.,and Griffin,H.G.,eds.,Humana Press,New Jersey,1994;Sequence Analysis in Molecular Biology,von Heinje,G.,Academic Press,1987;和Sequence Analysis Primer,Gribskov,M.and Devereux,J.,eds.,M Stockton Press,New York,1991;Carrillo等人(1988)SIAM J Applied Math 48:1073)。

[0139] 编码本文中的抗体或抗体链(L或H链)的“分离的”核酸分子是从产生它的环境中通常与它关联的至少一种污染性核酸分子鉴定和分离的核酸分子。在一些实施方案中,分离的核酸和与产生环境相关的所有组分不相关。编码本文中的多肽和抗体的分离的核酸分子以不同于其天然存在的形式或环境的形式存在。因此,分离的核酸分子与编码本文中天然存在于细胞中的多肽和抗体的核酸不同。

[0140] 术语“裸抗体”是指未与模块或标记物缀合的抗体。

[0141] 如本文中使用的,“抗体缀合物”是指通过共价或非共价相互作用与模块或标记物附接的抗体。

[0142] 如本文中使用的,当提及模块(比如标记物或其他模块)与抗体或其抗原结合片段附接时,短语“与抗体缀合”、“与抗体连接”或“与抗体附接”或其他变化形式意指所述模块通过任何已知的连接分子的手段(包括通过共价或非共价相互作用)与抗体或其抗原结合片段附接。对于缀合,可以采用多种连接剂的任何一种来实现缀合,包括但不限于肽或化合物接头或化学交联剂。在一些实施方案中,通过任何已知的用于连接肽的手段进行附接,例如通过重组手段产生融合蛋白或通过翻译后化学手段。

[0143] 如本文中使用的,检测包括允许蛋白质可视化(通过眼睛或设备)的方法。可以使用对蛋白质特异的抗体使蛋白质可视化。也可以通过蛋白质与标签(包括表位标签或标记物)融合促进蛋白质的检测。

[0144] 术语“标记物”表示任何可以直接或间接地与抗体附接或连接的模块,并且其功能为:(i)提供可检测信号;(ii)与第二标记物相互作用以修饰由第一或第二标记物提供的可检测信号,例如,FRET(荧光共振能量转移);(iii)使与抗原或配体的相互作用稳定或增加结合亲和力;(iv)通过电荷、疏水性、形状或其他物理参数影响迁移率(例如电泳迁移率)或细胞渗透性;或(v)提供捕获模块,用于调节配体亲和力、抗体/抗原结合或离子络合。

[0145] 如本文中使用的,“固相结合测定”是指其中在抗原或配体之一与固体支持物结合的情况下抗原与配体接触的体外测定法。在抗原-配体相互作用后,可以除去不需要的或非特异性的组分(例如通过洗涤)并检测抗原-配体复合物。

[0146] “固体支持物”是指根据所提供的公开内容的抗体可以粘附或附着于其上的非水性基质。例如,固体支持物包括但不限于微量滴定板、膜(例如硝酸纤维素)、珠子、浸渍片、薄层色谱板或其他固体培养基。

[0147] 术语“组合物”是指包括抗体在内的两种或更多种产物、物质或化合物的任何混合物。它可以是溶液、悬浮液、液体、粉末、糊剂、水性的、非水性的或其任何组合。制剂通常处于诸如允许活性成分(例如抗体)的生物活性有效的形式。

[0148] 如本文中使用的“载体”包括药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂,它们对暴露于所采用的剂量和浓度的细胞或哺乳动物是无毒的。还包括适合用于诊断测定或检测测定的可接受的载体、赋形剂或稳定剂。通常可接受的载体是水性pH缓冲溶液。可接受的载体的实例包括:诸如磷酸盐、柠檬酸盐、和其他有机酸的缓冲剂;包括抗坏血酸在内的抗氧化剂;低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,比如血清白蛋白、明胶、或免疫球蛋白;亲水性聚合物,比如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,比如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸、或赖氨酸;单糖类、二糖类、和其他碳水化合物类,包括葡萄糖、甘露糖、或糊精;螯合剂,比如EDTA;糖醇,比如甘露醇或山梨糖醇;成盐反离子,比如钠;和/或非离子型表面活性剂,比如TWEEN™、聚乙二醇(PEG)和PLURONICS™。

[0149] 如本文中使用的,组合是指在两个或更多个物品之间的任何关联。组合制剂可以是两个或更多个单独的物品,例如两种组合物或两个集合,可以是它们的混合物,例如两种或更多种物品的单一混合物,或其任何变体。组合的要素通常在功能上相关或有关。

[0150] 如本文中使用的,试剂盒是包装的组合制剂,其任选地包括其他成分,比如另外的试剂和使用该组合制剂或其成分的说明书,目的包括但不限于检测、诊断和/或评估生物活性或特性。

[0151] 如本文中使用的,“制品”是制造和销售的产品。如本申请各处使用的,该术语旨在涵盖包含在包装物品中的本文中提供的任何抗体,包括其组合物和组合制剂。

[0152] 如本文中使用的,“有……风险”发生疾患的个体可能具有或可能不具有可检测的疾病或疾病症状,并且可能已经或可能尚未显示可检测的疾病或疾病症状。“有……风险”表示个体具有一个或多个与脑损害或损伤比如本领域已知的创伤性脑损伤或其他神经损伤或病症的发生相关的风险因子。这些风险因子的非限制性示例包括,例如,头部的猛冲(bolt)或震摇、穿透性头部损伤、精神状态或意识的改变(短期或长期)、记忆丧失或其他可指示脑损伤的相似症状或结果。具有一个或多个这些风险因子的个体比没有一个或多个这些风险因子的个体具有更高的发生疾患的可能性。

[0153] 如本文中使用的,术语“治疗”是指旨在改变临床病理学过程中被治疗个体或细胞的自然进程的临床干预。期望的治疗效果包括降低疾病进展速度、改善或减轻疾病状态以及缓解或改善预后。例如,如果减轻或消除了与疾患(例如,嗜酸性粒细胞介导的疾病)相关的一种或多种症状,则个体被成功“治疗”。例如,如果治疗使得患有疾病的个体的生活质量提高,降低了治疗疾病所需的其他药物的剂量,降低了疾病复发的频率,减轻了疾病的严重性,延缓了疾病的发展或进展,和/或延长了个体的存活,则个体被成功“治疗”。

[0154] “有效量”是指至少在剂量和时间段方面有效实现期望的或指示的效果(包括治疗或预防结果)所需的量。可按一次或多次施用的形式提供有效量。“治疗有效量”是至少实现特定疾患的可测量的改善所需的最小浓度。本文中的治疗有效量可以根据患者的疾病状态、年龄、性别和体重等因素以及抗体以在个体中引出期望应答的能力而变化。治疗有效量可以是抗体的治疗有益效果超过任何毒性或有害作用的量。“预防有效量”是指在剂量和时间段方面有效实现期望的预防结果所需的量。通常(但不一定),由于预防剂量是在疾病之

前或早期的受试者中使用,因此预防有效量可以小于治疗有效量。

[0155] 如本文中使用的,“个体”或“受试者”是哺乳动物。用于治疗目的的“哺乳动物”包括人类、家畜和农场动物,以及动物园、运动或宠物动物,比如狗、马、兔、牛、猪、仓鼠、沙鼠、小鼠、雪貂、大鼠、猫等。在一些实施方案中,个体或受试者是人。

II. 抗UCH-L1抗体和抗GFAP抗体

[0156] 本文中提供了抗GFAP抗体和抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,所提供的抗体分别检测比如来自个体(比如人类患者)的样品中的GFAP和UCH-L1。在一些实施方案中,样品来自患有或疑似患有比如由于神经变性疾病、中风或损害或损伤所致的脑损伤(比如本文所述的轻度、中度或重度创伤性脑损伤)的个体。

[0157] 在一些实施方案中,已显示GFAP和UCH-L1与神经损害或脑损伤相关(参见例如US2011/0143375)。脑中的细胞,包括神经元细胞和非神经元细胞(例如神经胶质细胞),可能由于损伤或疾病而受到直接和/或间接损害。包括GFAP和UCH-L1在内的几种蛋白质可以从受损脑细胞或与受损脑细胞相关的未受损脑细胞中释放出来。例如,直接受损的脑细胞可以释放指示直接损害的蛋白质。替代地或同时地,未受损脑细胞可以对周围脑细胞的损害作出反应并释放指示该区域中的损害的蛋白质。

[0158] GFAP是细胞骨架蛋白家族的成员,是中枢神经系统(CNS)的神经胶质细胞比如成熟星形胶质细胞的主要8-9纳米的中间丝。GFAP是单体分子,其分子量在35或40到53kDa之间,等电点在5.7到5.8之间。GFAP是通常未在CNS外发现可观量的高度脑特异性的蛋白质。在脑损伤后不久,GFAP可以释放到体内,例如血液和脑脊液(CSF)中。例如,在一些情况下,由于创伤、疾病、遗传障碍或化学伤害后,CNS中的星形胶质细胞可以这样的方式变得具有反应性,所述方式的特征为通过称为星形胶质细胞增生或神经胶质增生的过程快速合成GFAP。在一些实施方案中,GFAP易于经历蛋白水解修饰,在一些情况下,其可产生GFAP的分解产物(参见例如Papa等人(2012) *Ann Emerg. Med.*, 59:10McMahon等人(2015) *J. Neurotrauma*, 32:527-533)。在一些情况下,损害或损伤部位的钙蛋白酶过度活化可导致GFAP分解产物的释放。在一些情况下,用于检测体液中的GFAP的现有方法并不是最佳的。

[0159] UCH-L1存在于神经元中并且在神经元损害后升高。它通常用作哺乳动物CNS研究中的生物标志物。存在UCH-L1的几种同工型,其中已知原型UCH-L1的大小约为25kDa。尽管UCH-L1似乎是用作检测脑损害的生物标志物的良好候选物,但部分地由于UCH-L1的复杂结构,难以可靠地检测升高的UCH-L1水平。这是在其自身上打结的三级结构折叠以及使来自针对UCH-L1产生的检测抗体的结合位点模糊的结果。在一些情况下,用于检测体液中的UCH-L1的现有方法并不是最佳的。

[0160] 所提供的抗体克服了这些问题。示范性抗GFAP或抗UCH-L1抗体描述于以下小节中。在一些实施方案中,一种或多种所提供的抗UCH-L1抗体和/或一种或多种所提供的抗GFAP抗体可以单独地或一起用于检测或诊断比如由于与脑损伤相关的神经病症或其他病症所致的脑损害的方法中和/或预测受试者是否需要(例如需要或不需要)CT扫描的方法中。

A. 抗UCH-L1抗体

[0161] 在一个方面,提供了与人UCH-L1(包括人UCH-L1蛋白的片段、同工型或变体)结合的抗体。在一些实施方案中,人UCH-L1蛋白是由于脑损害或损伤而从受损细胞或组织释放

和/或存在于体液(例如血清、脑脊液或如所述的其他体液)中的蛋白质。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体与人UCH-L1蛋白结合,所述人UCH-L1蛋白包含选自SEQ ID NO:207-211中任一者的氨基酸序列或其具有与选自SEQ ID NO:207-211的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的变体。

[0162] 在一些实施方案中,UCH-L1变体是与下列UCH-L1氨基酸序列具有至少约80%氨基酸序列同一性的UCH-L1,所述UCH-L1氨基酸序列为:(i)全长天然人UCH-L1氨基酸序列,例如,在SEQ ID NO:207-211任一者中列出;(ii)全长重组人UCH-L1氨基酸序列,例如,在SEQ ID NO:207-211任一者中列出;(iii)缺乏信号肽的(i)或(ii)的UCH-L1氨基酸序列;或(iv)(i)或(ii)的全长UCH-L1氨基酸序列的任何其他片段,比如由仅代表全长UCH-L1蛋白的完整编码序列的一部分的核酸编码的那些片段。这样的UCH-L1变体包括,例如,其中在全长天然氨基酸序列或全长重组氨基酸序列的N末端或C末端添加或缺失一个或多个氨基酸残基的多肽。通常,UCH-L1变体与全长天然UCH-L1氨基酸序列(例如在SEQ ID NO:207-211中列出)、全长重组UCH-L1氨基酸序列(例如在SEQ ID NO:207-211中列出)、或其缺乏信号肽的UCH-L1氨基酸序列或这样的全长UCH-L1氨基酸序列的任何其他片段将具有至少约80%氨基酸序列同一性,或者至少约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%氨基酸序列同一性。在一些实施方案中,UCH-L1变体(包括全长序列的片段)的长度为至少约10个氨基酸,或者长度为至少约20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220个氨基酸或更多。在一些实施方案中,与天然UCH-L1氨基酸序列或重组UCH-L1氨基酸序列相比,UCH-L1变体将具有不超过一个保守氨基酸取代,或者与天然UCH-L1氨基酸序列或重组UCH-L1氨基酸序列相比不超过2、3、4、5、6、7、8、9或10个保守氨基酸取代。

[0163] 在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体结合的表位或区域对应于包含在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1蛋白中的表位或区域,或在SEQ ID NO:207中列出的UCH-L1蛋白的同工型或片段或变体中的相同表位或区域。

[0164] 在一些实施方案中,UCH-L1蛋白(例如,人UCH-L1蛋白)是重组UCH-L1蛋白,比如在细菌宿主细胞(例如,大肠杆菌细胞)或哺乳动物宿主细胞(例如,CHO细胞)中产生的重组UCH-L1蛋白。在一些实施方案中,UCH-L1蛋白(例如,人UCH-L1蛋白)是天然UCH-L1蛋白,例如存在于或获自血清、血浆、血液(例如全血)、脑脊液、尿液、汗液、唾液或存在于或获自个体(例如人)的任何其他生物流体中的天然UCH-L1蛋白。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体与糖基化UCH-L1结合。

[0165] 在一些实施方案中,本文所述的抗UCH-L1抗体与UCH-L1(例如人UCH-L1)的线性表位结合。在一些实施方案中,本文所述的抗UCH-L1抗体与UCH-L1(例如人UCH-L1)的构象表位结合。

[0166] 在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体与UCH-L1的特定表位或区域结合。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的位置98-106的UCH-L1的一部分或在其内(或完全在其内)。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的位置28-36的UCH-L1的一部分或在其内

(或完全在其内)。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的位置138-145的UCH-L1的一部分或在其内(或完全在其内)。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的位置142-149的UCH-L1的一部分或在其内(或完全在其内)。例如,在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体与这样的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的位置98-106的UCH-L1的一部分或在其内(或完全在其内)。

[0167] 在一些实施方案中,其中提供的抗体是与一种或多种其他提供的抗体结合相同或重叠表位和/或与一种或多种其他提供的抗体竞争结合UCH-L1的抗体。在一些实施方案中,其中提供的抗体是与一种或多种其他提供的抗体相比结合不同或相异的表位和/或不与一种或多种其他提供的抗体竞争结合UCH-L1的抗体。例如,在一些实施方案中,提供了与本文所述的命名为UCH-L1-1和UCH-L1-2的抗体相比与不同的表位结合和/或不竞争结合UCH-L1的抗体。在一些实施方案中,提供了与本文所述的命名为UCH-L1-5的抗体相比与不同的表位结合和/或不竞争结合UCH-L1的抗体。

[0168] 在一些实施方案中,所述抗体与在来自不同物种的UCH-L1中保守的UCH-L1表位结合。在一些实施方案中,所述抗体与存在于人UCH-L1或其同工型或变体中但不存在于一种或多种其他非人物种中的UCH-L1表位结合。

[0169] 在一些实施方案中,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包括包含选自SEQ ID NO:20-27的氨基酸序列的CDR-H3。在一些实施方案中,重链可变区进一步包括包含选自SEQ ID NO:1-8的氨基酸序列的CDR-H1和/或包含选自SEQ ID NO:9-19的氨基酸序列的CDR-H2。

[0170] 在一些实施方案中,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中轻链可变区包括包含选自SEQ ID NO:45-50的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,轻链可变区进一步包括包含选自SEQ ID NO:28-36的氨基酸序列的CDR-L1和/或包含选自SEQ ID NO:37-44的氨基酸序列的CDR-L2。

[0171] 在一些实施方案中,重链CDR序列包含下述项:

- a) 在SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2中列出的CDR-H1;
- b) 在SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10中列出的CDR-H2;和/或
- c) 在SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:21中列出的CDR-H3。

[0172] 在一些实施方案中,重链CDR序列包含下述项:

- a) 在SEQ ID NO:3;SEQ ID NO:4;SEQ ID NO:5;SEQ ID NO:6;SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8中列出的CDR-H1;
- b) 在SEQ ID NO:11;SEQ ID NO:12;SEQ ID NO:13;SEQ ID NO:14;SEQ ID NO:15;SEQ ID NO:16;SEQ ID NO:17或SEQ ID NO:18中列出的CDR-H2;和/或
- c) 在SEQ ID NO:20;SEQ ID NO:22;SEQ ID NO:23;SEQ ID NO:24;SEQ ID NO:25;SEQ ID NO:26或SEQ ID NO:27中列出的CDR-H3。

[0173] 在一些实施方案中,重链CDR序列包含下述项:

- a) 在SEQ ID NO:1中列出的CDR-H1;
- b) 在SEQ ID NO:19中列出的CDR-H2;和/或

c) 在SEQ ID NO:20中列出的CDR-H3。

[0174] 在一些实施方案中,轻链CDR序列包含下述项:

- a) 在SEQ ID NO:28或SEQ ID NO:29中列出的CDR-L1;
- b) 在SEQ ID NO:37或SEQ ID NO:38中列出的CDR-L2;和/或
- c) 在SEQ ID NO:45或SEQ ID NO:46中列出的CDR-L3。

[0175] 在一些实施方案中,轻链CDR序列包含下述项:

- a) 在SEQ ID NO:30;SEQ ID NO:31;SEQ ID NO:32;SEQ ID NO:33;SEQ ID NO:34;SEQ ID NO:35或SEQ ID NO:36中列出的CDR-L1;
- b) 在SEQ ID NO:37;SEQ ID NO:39;SEQ ID NO:40;SEQ ID NO:41;SEQ ID NO:42;SEQ ID NO:43或SEQ ID NO:44中列出的CDR-L2;和/或
- c) 在SEQ ID NO:45;SEQ ID NO:47或SEQ ID NO:49中列出的CDR-L3。

[0176] 在一些实施方案中,轻链CDR序列包含下述项:

- a) 在SEQ ID NO:28中列出的CDR-L1;
- b) 在SEQ ID NO:37中列出的CDR-L2;和/或
- c) 在SEQ ID NO:50中列出的CDR-L3。

[0177] 还提供了包含分别与任何上述CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3序列至少或至少约85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3序列的抗体。

[0178] 在一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:9的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:20的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:28的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:45的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基98-106之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0179] 在一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:10的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:21的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:46的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基28-36之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0180] 在一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:11的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:20的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:45的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基98-

106之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0181] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:12的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:22的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:31的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:47的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基138-145之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0182] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:13的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:23的CDR-H3,并且/或者轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:32的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:47的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0183] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:14的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:24的CDR-H3,并且/或者轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:40的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:48的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基28-36之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0184] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:14的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:24的CDR-H3,并且/或者轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:34的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:41的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:48的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基28-36之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0185] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:15的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:24的CDR-H3,并且/或者轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:34的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:48的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基28-36之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0186] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:14的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:24的CDR-H3,并且/或者轻链可变区包

含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:35的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:41的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:48的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基28-36之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0187] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:16的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:25的CDR-H3,并且/或者轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:34的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:48的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基28-36之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0188] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:17的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:26的CDR-H3,并且/或者轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:36的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:43的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:49的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基28-36之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0189] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:8的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:18的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:27的CDR-H3,并且/或者轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:36的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:44的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:49的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基28-36之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0190] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗UCH-L1抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:19的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:20的CDR-H3,并且/或者轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:28的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:50的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的残基98-106之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0191] 在一些实施方案中,抗UCH-L1包括包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区,其分别包含在选自SEQ ID NO:51-63中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗UCH-L1包括包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区,其分别包含在选自SEQ ID NO:51或52任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗UCH-L1包括包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区,其分别包含在选自SEQ ID NO:53-62中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列。在一些实施方案中,

抗UCH-L1包括包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区,其分别包含在选自SEQ ID NO: 63任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列。

[0192] 在一些实施方案中,抗UCH-L1包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:64-76中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗UCH-L1包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:64或65任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗UCH-L1包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:66-75中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗UCH-L1包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:76任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

[0193] 本文所述的抗UCH-L1抗体可包含任何适合的框架可变结构域序列,条件是抗体保留结合UCH-L1(例如人UCH-L1)的能力。如本文中使用的,重链框架区被命名为“HC-FR1-FR4”,并且轻链框架区被命名为“LC-FR1-FR4”。

[0194] 在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:51-63的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域的抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:51或52的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域的抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:53-62的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域的抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:63的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域的抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列含有相对于参考序列的取代、插入或缺失,但包含该氨基酸序列的抗体保留了与UCH-L1(例如人UCH-L1)结合的能力。在一些实施方案中,取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR外部的区域中(即在FR中)。

[0195] 在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含选自SEQ ID NO:51-63的氨基酸序列的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:51的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:52的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:53的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:54的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:55的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:56的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:57的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:58

的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:59的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:60的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:61的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:62的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:63的重链可变结构域。

[0196] 在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:64-76的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域的抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:64或65的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域的抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:66-75的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域的抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:76的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域的抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列含有相对于参考序列的取代、插入或缺失,但包含该氨基酸序列的抗体保留了与UCH-L1(例如人UCH-L1)结合的能力。在一些实施方案中,取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR外部的区域中(即在FR中)。

[0197] 在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含选自SEQ ID NO:64-76的氨基酸序列的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:64的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:65的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:66的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:67的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:68的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:69的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:70的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:71的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:72的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:73的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:74的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:75的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:76的轻链可变结构域。

[0198] 在一个方面,本文中提供了包括包含选自SEQ ID NO:51-63的氨基酸序列的重链可变结构域和/或包含选自SEQ ID NO:64-76的氨基酸序列的轻链可变结构域的抗UCH-L1

抗体。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含选自SEQ ID NO:51或52的氨基酸序列的重链可变结构域并且/或者包括包含选自SEQ ID NO:64或65的氨基酸序列的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含选自SEQ ID NO:53-62的氨基酸序列的重链可变结构域并且/或者包括包含选自SEQ ID NO:66-75的氨基酸序列的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含选自SEQ ID NO:63的氨基酸序列的重链可变结构域并且/或者包括包含选自SEQ ID NO:76的氨基酸序列的轻链可变结构域。还提供了包含分别与任何上述重链可变结构域和/或轻链可变结构域序列至少或至少约85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的重链可变结构域和/或轻链可变结构域序列的抗体。

[0199] 在一些实施方案中,本文中提供了包含表6中所示的抗体(例如UCH-L1-1、UCH-L1-2等等)的重链可变结构域和/或轻链可变结构域的抗UCH-L1抗体。

[0200] 在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:51的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:64的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:52的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:65的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:53的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:66的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:54的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:67的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:55的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:68的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:56的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:69的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:57的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:70的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:58的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:71的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:59的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:72的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:60的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:73的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:61的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:74的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:62的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:75的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗UCH-L1抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:73的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:76的轻链可变结构域。

[0201] 在一个方面,本文所述的抗UCH-L1抗体是抗体片段(包括抗原结合片段),例如Fab、Fab'-SH、Fv、scFv或(Fab')₂片段。

[0202] 在本文任何实施方案中,抗体可包含重链恒定结构域。在一些实施方案中,重链恒定结构域是非人哺乳动物的。在一些实施方案中,重链恒定结构域是非人灵长类动物的。在一些实施方案中,重链恒定结构域是非人灵长类动物的。在一些实施方案中,重链恒定结构

域是鼠的(例如小鼠或大鼠)。在一些实施方案中,鼠重链恒定结构域是IgG1、IgG2a、IgG2b或IgM。在一些实施方案中,鼠重链恒定结构域是鼠IgG1。在一些实施方案中,鼠IgG1包含氨基酸序列SEQ ID NO:215或与SEQ ID NO:215具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,鼠重链恒定结构域是鼠IgG2a。在一些实施方案中,鼠IgG2a包含氨基酸序列SEQ ID NO:216或与SEQ ID NO:216具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,鼠重链恒定结构域是鼠IgG2b。在一些实施方案中,鼠IgG2b包含氨基酸序列SEQ ID NO:217或与SEQ ID NO:217具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,鼠重链恒定结构域是鼠IgM。在一些实施方案中,鼠IgM包含氨基酸序列SEQ ID NO:223或与SEQ ID NO:223具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,重链恒定结构域是人的。在一些实施方案中,人重链恒定结构域是人IgG1。在一些实施方案中,人IgG1包含氨基酸序列SEQ ID NO:218或与SEQ ID NO:218具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,人重链恒定结构域是人IgM。在一些实施方案中,人IgM包含氨基酸序列SEQ ID NO:224或与SEQ ID NO:224具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。

[0203] 基于其恒定结构域的氨基酸序列,有两种类型的轻链: κ 和 λ 。在本文任何实施方案中,本文中提供的抗体可包含轻链恒定结构域。在一些实施方案中,轻链恒定结构域是非人哺乳动物的。在一些实施方案中,轻链恒定结构域是非人灵长类动物的。在一些实施方案中,轻链恒定结构域是非人灵长类动物的。在一些实施方案中,轻链恒定结构域是鼠的(例如小鼠或大鼠)。在一些实施方案中,鼠轻链恒定结构域是鼠 κ 或鼠 λ 。在一些实施方案中,鼠 κ 包含氨基酸序列SEQ ID NO:219或与SEQ ID NO:219具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,鼠 λ 包含氨基酸序列SEQ ID NO:220或与SEQ ID NO:220具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,轻链恒定结构域是人的。在一些实施方案中,人轻链恒定结构域是人 κ 或人 λ 。在一些实施方案中,人 κ 包含氨基酸序列SEQ ID NO:221或与SEQ ID NO:221具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,人 λ 包含氨基酸序列SEQ ID NO:222或与SEQ ID NO:222具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。

[0204] 在一个方面,本文所述的抗UCH-L1抗体是单克隆抗体。在一个方面,本文所述的抗UCH-L1抗体是人源化抗体、嵌合抗体或人抗体。在一个方面,本文所述的抗UCH-L1抗体是小鼠抗体、兔抗体、大鼠抗体或非人灵长类动物抗体。在一些实施方案中,任何抗UCH-L1抗体都是重组的。在一个方面,本文所述的任何抗UCH-L1抗体是分离或纯化的。

[0205] 在一些实施方案中,本文中提供的抗UCH-L1抗体具有解离常数(K_D)为 10^{-8} M或更

小,例如 10^{-8}M 至 10^{-13}M ,例如 10^{-9}M 至 10^{-13}M ,例如 10^{-10}M 至 10^{-12}M 的结合亲和力。在一些实施方案中,本文中提供的抗UCH-L1抗体具有小于或等于 $1\mu\text{M}$ 、小于或等于 150nM 、小于或等于 100nM 、小于或等于 50nM 、小于或等于 10nM 、小于或等于 1nM 、小于或等于 0.1nM 、小于或等于 0.01nM 、或小于或等于 0.001nM 的解离常数(K_D)。在一些实施方案中,本文中提供的抗UCH-L1抗体具有小于或小于约 $1.0\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $2.0\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $3.0\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $4.0\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $5.0\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $6.0\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $7.0\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $8.0\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $9.0\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $1.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $2.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $3.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $4.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $5.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $6.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $7.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $8.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $9.0\times 10^{-11}\text{M}$ 或 $1.0\times 10^{-12}\text{M}$ 的解离常数(K_D)。

[0206] 在一些实施方案中,本文中提供的抗UCH-L1抗体具有解离常数(K_D)为或约为 $2.0\times 10^{-10}\text{M}$ 至 $5.0\times 10^{-12}\text{M}$,比如为或约为 $2.0\times 10^{-10}\text{M}$ 至 $1.0\times 10^{-12}\text{M}$ 、 $2.0\times 10^{-10}\text{M}$ 至 $5.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $2.0\times 10^{-10}\text{M}$ 至 $1.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $2.0\times 10^{-10}\text{M}$ 至 $5.0\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $5.0\times 10^{-10}\text{M}$ 至 $1.0\times 10^{-12}\text{M}$ 、 $5.0\times 10^{-10}\text{M}$ 至 $5.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $5.0\times 10^{-10}\text{M}$ 至 $1.0\times 10^{-11}\text{M}$ 、 $1.0\times 10^{-11}\text{M}$ 至 $1.0\times 10^{-12}\text{M}$ 、 $1.0\times 10^{-11}\text{M}$ 至 $5.0\times 10^{-11}\text{M}$ 或 $5.0\times 10^{-11}\text{M}$ 至 $1.0\times 10^{-12}\text{M}$ 的结合亲和力。在一些实施方案中,本文中提供的抗UCH-L1抗体具有为或约为 $2\times 10^{-10}\text{M}$ 至约 $1\times 10^{-12}\text{M}$ 的解离常数(K_D)。在一些实施方案中,本文中提供的抗UCH-L1抗体具有为或约为 $2.0\times 10^{-10}\text{M}$ 至 $4.0\times 10^{-10}\text{M}$ 、 $1.0\times 10^{-11}\text{M}$ 至 $9.0\times 10^{-11}\text{M}$ 或 $1.0\times 10^{-12}\text{M}$ 至 $5.0\times 10^{-12}\text{M}$ 的解离常数(K_D)。在一些实施方案中,本文中提供的抗UCH-L1抗体具有表4中所示抗体(例如UCH-L1-1、UCH-L1-2等等)的解离常数(K_D)。

[0207] 在一个方面,提供了编码抗UCH-L1抗体的核酸。在一些实施方案中,核酸可以编码本文中提供的抗UCH-L1抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,核酸可以编码包含本文中提供的抗UCH-L1抗体或抗原结合片段的重链可变区的重链。在一些实施方案中,核酸可以编码包含本文中提供的抗UCH-L1抗体或抗原结合片段的轻链可变区的轻链。

[0208] 在某些实施方案中,提供了包含编码抗UCH-L1抗体的核酸的载体,比如表达载体。在某些实施方案中,提供了包含这样的核酸和/或载体的宿主细胞。例如,本文中提供的宿主细胞可包括包含编码本文中提供的抗UCH-L1抗体或抗原结合片段的重链的核酸的载体。在一些实施方案中,这样的宿主细胞可进一步包括包含编码本文中提供的抗UCH-L1抗体或抗原结合片段的轻链的核酸的载体。

[0209] 在本发明的另一个方面,提供了包含抗UCH-L1抗体或编码抗UCH-L1抗体的核酸的组合物。在某些实施方案中,本文中提供的组合物可用于检测UCH-L1,诊断在患有或疑似患有脑损害或损伤的个体中的脑损害或损伤(例如由于神经病症、中风或创伤性脑损伤所致)和/或预测受试者是否需要CT扫描,例如本文中列举的那些方法。在一些实施方案中,所提供的抗UCH-L1抗体可以与本文中提供的任何一种或多种抗GFAP抗体联合用于所述方法中。

B. 抗GFAP抗体

[0210] 在一个方面,本文中提供了与人GFAP蛋白(包括人GFAP蛋白的片段、同工型或变体)结合的抗体。在一些实施方案中,人GFAP蛋白是由于脑损害或损伤而从受损细胞或组织释放和/或存在于体液(例如血清、脑脊液或如所述的其他体液)中的蛋白质。在一些实施方案中,抗GFAP抗体与人GFAP蛋白结合,所述人GFAP蛋白包含选自SEQ ID NO:212-214中任一者的氨基酸序列或其具有与选自SEQ ID NO:212-214的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的变体。

[0211] 在一些实施方案中,GFAP变体是与下列GFAP氨基酸序列具有至少约80%氨基酸序列同一性的GFAP,所述GFAP氨基酸序列为:(i)全长天然人GFAP氨基酸序列,例如,在SEQ ID NO:212-214任一者中列出;(ii)全长重组人GFAP氨基酸序列,例如,在SEQ ID NO:212-214任一者中列出;(iii)缺乏信号肽的(i)或(ii)的GFAP氨基酸序列;或(iv)(i)或(ii)的全长GFAP氨基酸序列的任何其他片段,比如由仅代表全长GFAP蛋白的完整编码序列的一部分的核酸编码的那些片段。这样的GFAP变体包括,例如,其中在全长天然氨基酸序列或全长重组氨基酸序列的N末端或C末端添加或缺失一个或多个氨基酸残基的多肽。通常,GFAP变体与全长天然GFAP氨基酸序列(例如在SEQ ID NO:212-214中列出)、全长重组GFAP氨基酸序列(例如在SEQ ID NO:212-214中列出)、或其缺乏信号肽的GFAP氨基酸序列或全长GFAP氨基酸序列的任何其他片段将具有至少约80%氨基酸序列同一性,或者至少约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%氨基酸序列同一性。在一些实施方案中,GFAP变体(包括全长序列的片段)的长度为至少约10个氨基酸,或者长度为至少约20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430个氨基酸或更多。在一些实施方案中,与天然GFAP氨基酸序列或重组GFAP氨基酸序列相比,GFAP变体将具有不超过一个保守氨基酸取代,或者与天然GFAP氨基酸序列或重组GFAP氨基酸序列相比不超过2、3、4、5、6、7、8、9或10个保守氨基酸取代。

[0212] 在一些实施方案中,抗GFAP抗体结合的表位或区域对应于包含在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP蛋白中的表位或区域,或在SEQ ID NO:212中列出的GFAP蛋白的同工型或片段或变体中的相同表位或区域。

[0213] 在一些实施方案中,GFAP蛋白(例如,人GFAP蛋白)是重组GFAP蛋白,比如在细菌宿主细胞(例如,大肠杆菌细胞)或哺乳动物宿主细胞(例如,CHO细胞)中产生的重组GFAP蛋白。在一些实施方案中,GFAP蛋白(例如,人GFAP蛋白)是天然GFAP蛋白,例如存在于或获自血清、血浆、血液(例如全血)、脑脊液、尿液、汗液、唾液或存在于或获自个体(例如人)的任何其他生物流体中的天然GFAP蛋白。在一些实施方案中,抗GFAP抗体与修饰的GFAP结合,所述修饰为瓜氨酸化、糖基化、磷酸化或其他修饰。

[0214] 在一些实施方案中,本文所述的抗GFAP抗体与GFAP(例如人GFAP)的线性表位结合。在一些实施方案中,本文所述的抗GFAP抗体与GFAP(例如人GFAP)的构象表位结合。

[0215] 在一些实施方案中,抗GFAP抗体与GFAP的特定表位或区域结合。在一些实施方案中,抗GFAP抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP蛋白的位置92-106的GFAP的一部分或在其内(或完全在其内)。在一些实施方案中,抗GFAP抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP蛋白的位置190-202的GFAP的一部分或在其内(或完全在其内)。在一些实施方案中,抗GFAP抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP蛋白的位置16-35和/或380的GFAP的一部分或在其内(或完全在其内)。在一些实施方案中,抗GFAP抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP蛋白的位置119和/或190的GFAP的一部分或在其内(或完全在其内)。在一些实施方案中,抗GFAP抗体与包含一个

或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP蛋白的位置380-391的GFAP的一部分或在其内(或完全在其内)。在一些实施方案中,抗GFAP抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP蛋白的位置119-130的GFAP的一部分或在其内(或完全在其内)。在一些实施方案中,抗GFAP抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP蛋白的位置210-221的GFAP的一部分或在其内(或完全在其内)。在一些实施方案中,抗GFAP抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP蛋白的位置320-329、346-357和/或376-387的GFAP的一部分或在其内(或完全在其内)。在一些实施方案中,抗GFAP抗体与包含一个或多个氨基酸的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP蛋白的位置138-149的GFAP的一部分或在其内(或完全在其内)。

[0216] 在一些实施方案中,其中提供的抗体是与一种或多种其他提供的抗体结合相同或重叠表位和/或与一种或多种其他提供的抗体竞争结合GFAP的抗体。在一些实施方案中,其中提供的抗体是与一种或多种其他提供的抗体相比结合不同或相异的表位和/或不与一种或多种其他提供的抗体竞争结合GFAP的抗体。例如,在一些实施方案中,提供了与本文所述的命名为GFAP-2的抗体相比与不同的表位结合和/或不竞争结合GFAP的抗体。在一些实施方案中,提供了与本文所述的命名为GFAP-6的抗体相比与不同的表位结合和/或不竞争结合GFAP的抗体。

[0217] 在一些实施方案中,所述抗体与在来自不同物种的GFAP中保守的GFAP表位结合。在一些实施方案中,所述抗体与存在于人GFAP或其同工型或变体中但不存在于一种或多种其他非人物种中的GFAP表位结合。

[0218] 在一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包括包含选自SEQ ID NO:108-124的氨基酸序列的CDR-H3。在一些实施方案中,重链可变区进一步包括包含选自SEQ ID NO:77-90的氨基酸序列的CDR-H1和/或包含选自SEQ ID NO:91-107的氨基酸序列的CDR-H2。

[0219] 在一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中轻链可变区包括包含选自SEQ ID NO:157-171的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,重链可变区进一步包括包含选自SEQ ID NO:125-141的氨基酸序列的CDR-L1和/或包含选自SEQ ID NO:142-156的氨基酸序列的CDR-L2。

[0220] 在一些实施方案中,重链CDR序列包含下述项:

a) 在SEQ ID NO:77;SEQ ID NO:78;SEQ ID NO:79;SEQ ID NO:80;SEQ ID NO:81;SEQ ID NO:82;SEQ ID NO:83;SEQ ID NO:84;SEQ ID NO:85;SEQ ID NO:86;SEQ ID NO:87;SEQ ID NO:88;SEQ ID NO:89或SEQ ID NO:90中列出的CDR-H1;

b) 在SEQ ID NO:91;SEQ ID NO:92;SEQ ID NO:93;SEQ ID NO:94;SEQ ID NO:95;SEQ ID NO:96;SEQ ID NO:97;SEQ ID NO:98;SEQ ID NO:99;SEQ ID NO:100;SEQ ID NO:101;SEQ ID NO:102;SEQ ID NO:103;SEQ ID NO:104;SEQ ID NO:105;SEQ ID NO:106或SEQ ID NO:107中列出的CDR-H2;和

c) 在SEQ ID NO:108;SEQ ID NO:109;SEQ ID NO:110;SEQ ID NO:111;SEQ ID NO:112;SEQ ID NO:113;SEQ ID NO:114;SEQ ID NO:115;SEQ ID NO:116;SEQ ID NO:117;SEQ

ID NO:118;SEQ ID NO:119;SEQ ID NO:120;SEQ ID NO:121;SEQ ID NO:122;SEQ ID NO:123或SEQ ID NO:124中列出的CDR-H3。

[0221] 在一些实施方案中,重链CDR序列包含下述项:

a) 在SEQ ID NO:77;SEQ ID NO:78;SEQ ID NO:79;SEQ ID NO:80;SEQ ID NO:81;SEQ ID NO:82;SEQ ID NO:83;SEQ ID NO:84;SEQ ID NO:85;SEQ ID NO:86;SEQ ID NO:87;SEQ ID NO:88;SEQ ID NO:89或SEQ ID NO:90中列出的CDR-H1;

b) 在SEQ ID NO:93;SEQ ID NO:94;SEQ ID NO:95;SEQ ID NO:96;SEQ ID NO:97;SEQ ID NO:98;SEQ ID NO:99;SEQ ID NO:100;SEQ ID NO:101;SEQ ID NO:102;SEQ ID NO:103;SEQ ID NO:104;SEQ ID NO:105;SEQ ID NO:106或SEQ ID NO:107中列出的CDR-H2;和

c) 在SEQ ID NO:110;SEQ ID NO:111;SEQ ID NO:112;SEQ ID NO:113;SEQ ID NO:114;SEQ ID NO:115;SEQ ID NO:116;SEQ ID NO:117;SEQ ID NO:118;SEQ ID NO:119;SEQ ID NO:120;SEQ ID NO:121;SEQ ID NO:122;SEQ ID NO:123或SEQ ID NO:124中列出的CDR-H3。

[0222] 在一些实施方案中,重链CDR序列包含下述项:

a) 在SEQ ID NO:77中列出的CDR-H1;

b) 在SEQ ID NO:91中列出的CDR-H2;和

c) 在SEQ ID NO:108中列出的CDR-H3。

[0223] 在一些实施方案中,重链CDR序列包含下述项:

a) 在SEQ ID NO:78中列出的CDR-H1;

b) 在SEQ ID NO:92中列出的CDR-H2;和

c) 在SEQ ID NO:109中列出的CDR-H3。

[0224] 在一些实施方案中,轻链CDR序列包含下述项:

a) 在SEQ ID NO:125;SEQ ID NO:126;SEQ ID NO:127;SEQ ID NO:128;SEQ ID NO:129;SEQ ID NO:130;SEQ ID NO:131;SEQ ID NO:132;SEQ ID NO:133;SEQ ID NO:134;SEQ ID NO:135;SEQ ID NO:136;SEQ ID NO:137;SEQ ID NO:138;SEQ ID NO:139;SEQ ID NO:140或SEQ ID NO:141中列出的CDR-L1;

b) 在SEQ ID NO:142;SEQ ID NO:143;SEQ ID NO:144;SEQ ID NO:145;SEQ ID NO:146;SEQ ID NO:147;SEQ ID NO:148;SEQ ID NO:149;SEQ ID NO:150;SEQ ID NO:151;SEQ ID NO:152;SEQ ID NO:153;SEQ ID NO:154;SEQ ID NO:155或SEQ ID NO:156中列出的CDR-L2;和

c) 在SEQ ID NO:157;SEQ ID NO:158;SEQ ID NO:159;SEQ ID NO:160;SEQ ID NO:161;SEQ ID NO:162;SEQ ID NO:163;SEQ ID NO:164;SEQ ID NO:165;SEQ ID NO:166;SEQ ID NO:167;SEQ ID NO:168;SEQ ID NO:169;SEQ ID NO:170或SEQ ID NO:171中列出的CDR-L3。

[0225] 在一些实施方案中,轻链CDR序列包含下述项:

a) 在SEQ ID NO:126;SEQ ID NO:127;SEQ ID NO:128;SEQ ID NO:129;SEQ ID NO:130;SEQ ID NO:131;SEQ ID NO:132;SEQ ID NO:133;SEQ ID NO:134;SEQ ID NO:135;SEQ ID NO:136;SEQ ID NO:137;SEQ ID NO:138;SEQ ID NO:139;SEQ ID NO:140或SEQ ID NO:141中列出的CDR-L1;

b) 在SEQ ID NO:142;SEQ ID NO:144;SEQ ID NO:145;SEQ ID NO:146;SEQ ID NO:147;SEQ ID NO:148;SEQ ID NO:149;SEQ ID NO:150;SEQ ID NO:151;SEQ ID NO:152;SEQ ID NO:153;SEQ ID NO:154;SEQ ID NO:155或SEQ ID NO:156中列出的CDR-L2;和

c) 在SEQ ID NO:158;SEQ ID NO:159;SEQ ID NO:160;SEQ ID NO:161;SEQ ID NO:162;SEQ ID NO:163;SEQ ID NO:164;SEQ ID NO:165;SEQ ID NO:166;SEQ ID NO:167;SEQ ID NO:168;SEQ ID NO:169;SEQ ID NO:170或SEQ ID NO:171中列出的CDR-L3。

[0226] 在一些实施方案中,轻链CDR序列包含下述项:

- a) 在SEQ ID NO:125中列出的CDR-L1;
- b) 在SEQ ID NO:142中列出的CDR-L2;和
- c) 在SEQ ID NO:157中列出的CDR-L3。

[0227] 在一些实施方案中,轻链CDR序列包含下述项:

- a) 在SEQ ID NO:126中列出的CDR-L1;
- b) 在SEQ ID NO:143中列出的CDR-L2;和
- c) 在SEQ ID NO:158中列出的CDR-L3。

[0228] 还提供了包含分别与任何上述CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3序列至少或至少约85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3序列的抗体。

[0229] 在一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:77的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:91的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:108的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:125的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:142的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:157的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基92-106之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0230] 在一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:78的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:92的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:109的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:126的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:143的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:158的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0231] 在一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:79的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:93的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:110的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:127的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:144的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:159的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基16-35和/或380之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0232] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:77的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:94的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:111的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:128的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:145的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:160的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基119和/或190之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0233] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:80的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:95的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:112的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:126的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:142的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:158的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基119-130之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0234] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:81的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:96的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:113的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:129的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:146的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:161的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基380-391之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0235] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:77的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:94的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:111的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:130的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:145的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:160的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基380-391之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0236] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:82的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:97的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:114的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:131的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:147的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:162的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基380-391之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0237] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:83的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:98的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:115的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:132的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:

148的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:163的CDR-L3。

[0238] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:84的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:99的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:116的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:133的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:149的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:164的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基119-130之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0239] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:85的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:100的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:117的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:134的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:150的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:165的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基119-130之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0240] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:86的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:101的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:118的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:135的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:151的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:166的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基210-221之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0241] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:78的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:102的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:119的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:136的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:152的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:167的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基210-221之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0242] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:78的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:103的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:120的CDR-H3,并且/或者其中轻链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:137的CDR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:142的CDR-L2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:158的CDR-L3。在一些实施方案中,本文所述的抗体与这样的表位结合,所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基210-221之内(或为或包括所述残基)的表位。

[0243] 在另一个方面,本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体,其中重链可变区包含(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:87的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:104的CDR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:121的CDR-H3,并且/或者其中轻链可

变区包含 (i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:138的CDR-L1, (ii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:153的CDR-L2, 和 (iii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:168的CDR-L3。在一些实施方案中, 本文所述的抗体与这样的表位结合, 所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基320-329之内 (或为或包括所述残基) 的表位。

[0244] 在另一个方面, 本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体, 其中重链可变区包含 (i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:88的CDR-H1, (ii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:105的CDR-H2, 和 (iii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:122的CDR-H3, 并且/或者其中轻链可变区包含 (i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:139的CDR-L1, (ii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:154的CDR-L2, 和 (iii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:169的CDR-L3。在一些实施方案中, 本文所述的抗体与这样的表位结合, 所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基320-329、346-357和/或376-387之内 (或为或包括所述残基) 的表位。

[0245] 在另一个方面, 本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体, 其中重链可变区包含 (i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:89的CDR-H1, (ii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:106的CDR-H2, 和 (iii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:123的CDR-H3, 并且/或者其中轻链可变区包含 (i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:140的CDR-L1, (ii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:155的CDR-L2, 和 (iii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:170的CDR-L3。在一些实施方案中, 本文所述的抗体与这样的表位结合, 所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基119-130和/或138-149之内 (或为或包括所述残基) 的表位。

[0246] 在另一个方面, 本文中提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗GFAP抗体, 其中重链可变区包含 (i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:90的CDR-H1, (ii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:107的CDR-H2, 和 (iii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:124的CDR-H3, 并且/或者其中轻链可变区包含 (i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:141的CDR-L1, (ii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:156的CDR-L2, 和 (iii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:171的CDR-L3。在一些实施方案中, 本文所述的抗体与这样的表位结合, 所述表位对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的残基119-130之内 (或为或包括所述残基) 的表位。

[0247] 在一些实施方案中, 抗GFAP包括包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区, 其分别包含在选自SEQ ID NO:172-188中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列。在一些实施方案中, 抗GFAP包括包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区, 其分别包含在选自SEQ ID NO:174-188中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列。在一些实施方案中, 抗GFAP包括包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区, 其分别包含在重链可变区氨基酸序列SEQ ID NO:172中包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列。在一些实施方案中, 抗GFAP包括包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区, 其分别包含在重链可变区氨基酸序列SEQ ID NO:173中包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列。

[0248] 在一些实施方案中, 抗GFAP包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3, 其分别包含在选自SEQ ID NO:189-206中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。在一些实施方案中, 抗GFAP包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3, 其分别包含在选自SEQ ID NO:191-206中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。在一些实施方案中, 抗GFAP包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3, 其分别包含在轻链可

变区氨基酸序列SEQ ID NO:189中包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗GFAP包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在轻链可变区氨基酸序列SEQ ID NO:190中包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

[0249] 本文所述的抗GFAP抗体可包含任何适合的框架可变结构域序列,条件是抗体保留结合GFAP(例如人GFAP)的能力。如本文中使用的,重链框架区被命名为“HC-FR1-FR4”,并且轻链框架区被命名为“LC-FR1-FR4”。

[0250] 在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:172-188的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域的抗GFAP抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:174-188的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域的抗GFAP抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与氨基酸序列SEQ ID NO:172具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域的抗GFAP抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与氨基酸序列SEQ ID NO:173具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域的抗GFAP抗体。在一些实施方案中,具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列含有相对于参考序列的取代、插入或缺失,但包含该氨基酸序列的抗体保留了与GFAP(例如人GFAP)结合的能力。在一些实施方案中,取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR外部的区域中(即在FR中)。

[0251] 在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含选自SEQ ID NO:172-188的氨基酸序列的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:172的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含选自SEQ ID NO:173的氨基酸序列的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:174的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:175的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:176的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:177的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:178的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:179的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:180的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:181的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:182的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:183的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:184的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:185的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:186的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:187的重链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:188的重链可变结构域。

域。

[0252] 在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:189-206的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域的抗GFAP抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与选自SEQ ID NO:191-206的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域的抗GFAP抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与氨基酸序列SEQ ID NO:189具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域的抗GFAP抗体。在一些实施方案中,本文中提供了包括包含与氨基酸序列SEQ ID NO:190具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域的抗GFAP抗体。在一些实施方案中,具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列含有相对于参考序列的取代、插入或缺失,但包含该氨基酸序列的抗体保留了与GFAP(例如人GFAP)结合的能力。在一些实施方案中,取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR外部的区域中(即在FR中)。

[0253] 在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含选自SEQ ID NO:189-206的氨基酸序列的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:189的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:190的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:191的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:192的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:193的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:194的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:195的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:196的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:197的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:198的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:199的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:200的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:201的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:202的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:203的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:204的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:205的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:206的轻链可变结构域。

[0254] 在一个方面,本文中提供了包括包含选自SEQ ID NO:172-188的氨基酸序列的重链可变结构域和/或包含选自SEQ ID NO:189-206的氨基酸序列的轻链可变结构域的抗GFAP抗体。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含选自SEQ ID NO:174-188的氨基酸序列

的重链可变结构域并且/或者包括包含选自SEQ ID NO:191-206的氨基酸序列的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含选自SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链可变结构域并且/或者包括包含选自SEQ ID NO:189的氨基酸序列的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含选自SEQ ID NO:173的氨基酸序列的重链可变结构域并且/或者包括包含选自SEQ ID NO:190的氨基酸序列的轻链可变结构域。还提供了包含分别与任何上述重链可变结构域和/或轻链可变结构域序列至少或至少约85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的重链可变结构域和/或轻链可变结构域序列的抗体。

[0255] 在一些实施方案中,本文中提供了包含表10中所示的抗体(例如GFAP-2、GFAP-6等等)的重链可变结构域和/或轻链可变结构域的抗GFAP抗体。

[0256] 在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:172的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:189的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:173的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:190的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:174的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:191的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:175的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:192的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:176的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:193的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:177的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:194的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:175的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:195的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:178的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:196的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:179的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:197的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:180的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:198的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:181的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:199的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:182的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:200的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:183的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:201的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:184的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:202的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:185的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:203的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:186的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:204的轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:187的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:205的轻

链可变结构域。在一些实施方案中,抗GFAP抗体包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:188的重链可变结构域并且/或者包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:206的轻链可变结构域。

[0257] 在一些实施方案中,抗GFAP抗体不包括分别包含在SEQ ID NO:78、92和109中列出的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的可变重链以及分别包含在SEQ ID NO:126、143和158中列出的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的可变轻链。在一些实施方案中,抗GFAP抗体不包括在SEQ ID NO:173中列出的可变重链序列和在SEQ ID NO:190中列出的可变轻链。在一些实施方案中,抗GFAP抗体不是被命名为GFAP-2的抗体。

[0258] 在一个方面,本文所述的抗GFAP抗体是单克隆抗体。在一个方面,本文所述的抗GFAP抗体是抗体片段(包括抗原结合片段),例如Fab、Fab'-SH、Fv、scFv或(Fab')₂片段。

[0259] 在本文任何实施方案中,抗体可包含重链恒定结构域。在一些实施方案中,重链恒定结构域是非人哺乳动物的。在一些实施方案中,重链恒定结构域是非人灵长类动物的。在一些实施方案中,重链恒定结构域是非人灵长类动物的。在一些实施方案中,重链恒定结构域是鼠的(例如小鼠或大鼠)。在一些实施方案中,鼠重链恒定结构域是IgG1、IgG2a或IgG2b。在一些实施方案中,鼠重链恒定结构域是鼠IgG1。在一些实施方案中,鼠IgG1包含氨基酸序列SEQ ID NO:215或与SEQ ID NO:215具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,鼠重链恒定结构域是鼠IgG2a。在一些实施方案中,鼠IgG2a包含氨基酸序列SEQ ID NO:216或与SEQ ID NO:216具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,鼠重链恒定结构域是鼠IgG2b。在一些实施方案中,鼠IgG2b包含氨基酸序列SEQ ID NO:217或与SEQ ID NO:217具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,重链恒定结构域是人的。在一些实施方案中,人重链恒定结构域是人IgG1。在一些实施方案中,人IgG1包含氨基酸序列SEQ ID NO:218或与SEQ ID NO:218具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。

[0260] 基于其恒定结构域的氨基酸序列,有两种类型的轻链: κ 和 λ 。在本文任何实施方案中,本文中提供的抗体可包含轻链恒定结构域。在本文任何实施方案中,本文中提供的抗体可包含轻链恒定结构域。在一些实施方案中,轻链恒定结构域是非人哺乳动物的。在一些实施方案中,轻链恒定结构域是非人灵长类动物的。在一些实施方案中,轻链恒定结构域是非人灵长类动物的。在一些实施方案中,轻链恒定结构域是鼠的(例如小鼠或大鼠)。在一些实施方案中,鼠轻链恒定结构域是 κ 或 λ 。在一些实施方案中,鼠 κ 包含氨基酸序列SEQ ID NO:219或与SEQ ID NO:219具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,鼠 λ 包含氨基酸序列SEQ ID NO:220或与SEQ ID NO:220具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,轻链恒定结构域是人的。在一些实施方案中,人轻链恒定结构域是 κ 或 λ 。在一些实施方案中,人 κ 包含氨基酸序列SEQ ID NO:221或与SEQ ID NO:221具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序

列同一性的其同工型或变体。在一些实施方案中,人 λ 包含氨基酸序列SEQ ID NO:222或与SEQ ID NO:222具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的其同工型或变体。

[0261] 在一个方面,本文所述的抗GFAP抗体是单克隆抗体。在一个方面,本文所述的抗GFAP抗体是人源化抗体、嵌合抗体或人抗体。在一个方面,本文所述的抗GFAP抗体是小鼠抗体、兔抗体、大鼠抗体或非人灵长类动物抗体。在一些实施方案中,任何抗GFAP抗体都是重组的。在一个方面,本文所述的任何抗GFAP抗体被分离或纯化。

[0262] 在一些实施方案中,本文中提供的抗GFAP抗体具有解离常数(K_D)为 10^{-8} M或更小,例如 10^{-8} M至 10^{-13} M,例如 10^{-8} M至 10^{-12} M,例如 10^{-9} M至 10^{-13} M的结合亲和力。在一些实施方案中,本文中提供的抗GFAP抗体具有小于或等于 $1\mu\text{M}$ 、小于或等于 150nM 、小于或等于 100nM 、小于或等于 50nM 、小于或等于 10nM 、小于或等于 1nM 、小于或等于 0.1nM 、小于或等于 0.01nM 、或小于或等于 0.001nM 的解离常数(K_D)。在一些实施方案中,本文中提供的抗GFAP抗体具有小于或小于约 $1.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 或 $1.0 \times 10^{-12}\text{M}$ 的解离常数(K_D)。

[0263] 在一些实施方案中,本文中提供的抗GFAP抗体具有为或约为 $1.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-12}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12}\text{M}$ 的解离常数(K_D)。在一些实施方案中,本文中提供的抗GFAP抗体具有为或约为 $1.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12}\text{M}$ 的解离常数(K_D)。在一些实施方案中,本文中提供的抗GFAP抗体具有为或约为 $1.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 至 $2.0 \times 10^{-8}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-9}\text{M}$ 至 $6.0 \times 10^{-9}\text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 至 $9.0 \times 10^{-10}\text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 至 $8.0 \times 10^{-11}\text{M}$ 或 $1.0 \times 10^{-12}\text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-12}\text{M}$ 的解离常数(K_D)。在一些实施方案中,本文中提供的抗GFAP抗体具有表8中所示抗体(例如GFAP-1、GFAP-2等等)的解离常数(K_D)。

[0264] 在一个方面,提供了编码抗GFAP抗体的核酸。在一些实施方案中,核酸可以编码本文中提供的抗GFAP抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,核酸可以编码包含本文中提供的抗GFAP抗体或抗原结合片段的重链可变区的重链。在一些实施方案中,核酸可以编码包含本文中提供的抗GFAP抗体或抗原结合片段的轻链可变区的轻链。

[0265] 在某些实施方案中,提供了包含编码抗GFAP抗体的核酸的载体,比如表达载体。在某些实施方案中,提供了包含这样的核酸和/或载体的宿主细胞。例如,本文中提供的宿主细胞可包括包含编码本文中提供的抗GFAP抗体或抗原结合片段的重链的核酸的载体。在一些实施方案中,这样的宿主细胞可进一步包括包含编码本文中提供的抗GFAP抗体或抗原结合片段的轻链的核酸的载体。

[0266] 在本发明的另一个方面,提供了包含抗GFAP抗体或编码抗GFAP抗体的核酸的组合物。在某些实施方案中,本文中提供的组合物可用于检测GFAP,诊断在患有或疑似患有脑损害或损伤的个体中的脑损害或损伤(例如由于神经病症、中风或创伤性脑损伤所致)和/或

预测受试者是否需要CT扫描,例如本文中列举的那些方法。在一些实施方案中,所提供的抗GFAP抗体可以与本文中提供的任何一种或多种抗UCH-L1抗体联合用于所述方法中。

C. 评估示例性特征的方法

[0267] 提供的抗体表现出一种或多种如所述的示例性特征。根据提供的描述评估抗体的特征在本领域技术人员的水平内。本节提供了可用于评估所提供的抗体的亲和力、表位特异性和一个或多个其他特征的示例性方法的描述。

[0268] 在一些实施方案中,可以评估所提供的抗体或其片段与UCH-L1或GFAP或其变体或同工型(包括UCH-L1或GFAP的片段)的结合。可以在体外(例如在免疫测定中)或离体或体内评估结合。在一些实施方案中,使用免疫测定评估结合。免疫测定包括使用诸如但不限于Western印迹或免疫印迹(比如定量Western印迹)等技术的竞争性和非竞争性测定系统;放射免疫测定;ELISA(酶联免疫吸附测定);中尺度发现(Meso Scale Discovery)(MSD, Gaithersburg, Maryland);“夹心”免疫测定;免疫沉淀测定;ELISPOT;沉淀素反应;凝胶扩散沉淀素反应;免疫扩散测定;凝集测定;补体结合测定;免疫放射测定;荧光免疫测定;蛋白A免疫测定;免疫组织化学;免疫电子显微镜检查或脂质体免疫测定(LIA)。这样的测定法是常规的并且是本领域熟知的(参见,例如,Ausubel等人编辑,1994,Current Protocols in Molecular Biology, Vol.1, John Wiley&Sons, Inc., New York)。

[0269] 在一些情况下,取决于选择用于测量抗体结合的定量测定,可以将绝对结合例如表示为光密度(OD),比如来自光密度测定法或分光光度法测量;任意荧光单位(AFU),比如来自荧光测量;或流明,比如来自化学发光测量。在一些实例中,通过用绝对结合信号除以抗体蛋白浓度来计算比活性。在一些实施方案中,可以相对于参考抗体将结合活性标准化。

[0270] 在一些实施方案中,也可以根据结合亲和力来量度结合活性,其中结合亲和力可以根据结合动力学来确定,比如测量结合速率(k_a 或 k_{on})和/或解离速率(k_d 或 k_{off})、半数最大有效浓度(EC_{50})值和/或热力学数据(例如,吉布斯自由能(G)、焓(H)、熵(-T S)和/或计算结合(K_A)或解离(K_D)常数。通常,结合动力学的确定需要已知的抗体和抗原或底物蛋白浓度。结合速率(k_a)和结合常数(K_A)与结合亲和力正相关。相反,解离速率(k_d)、解离常数(K_D)和 EC_{50} 值与结合亲和力负相关。因此,较高的结合亲和力由较低的 k_d 、 K_D 和 EC_{50} 值表示。

[0271] 用于确定抗体结合亲和力的测定法是本领域熟知的(参见Chen, Y.等人,(1999) J.Mol.Biol.293:865-881 and Scatchard, G., Ann.N.Y.Acad.Sci. 51:660(1947))。将亲和常数表示为倒数摩尔浓度(即 M^{-1})的单位,并且可以根据通过抗体反应的标准动力学方法(例如,免疫测定、表面等离子体共振、生物层干涉测量法或本领域已知的其他动力学相互作用测定法)测量的结合-解离反应的速率常数计算出亲和常数。抗体的结合亲和力也可以表示为解离常数或 K_D 。解离常数是结合常数的倒数, $K_D=1/K_A$ 。因此,亲和常数也可以用 K_D 表示。可以通过抗体反应的标准动力学方法来确定亲和常数,例如,免疫测定、表面等离子体共振(SPR)(Rich和Myszka(2000) Curr.Opin.Biotechnol 11:54;Englebienne(1998) Analyst.123:1599)、等温滴定量热法(ITC)、生物层干涉测量法(Tobias等人, Biomolecular Binding Kinetic Assays in the Octet Platform, Application Note 14, ForteBio, Div.of Pall Life Sciences, 2013)或本领域已知的其他动力学相互作用测定法(参见,例如,Paul等人, Fundamental Immunology, 第2版, Raven Press, New York, pages 332-336(1989);还参见美国专利No.7,229,619关于计算抗体的结合亲和力的示例

性SPR和ITC方法的说明)。用于实时检测和监测结合速率的仪器和方法是已知的并且是可商购的(例如,BIAcore 2000,BIAcore AB,Upsala,Sweden and GE Healthcare Life Sciences;Malmqvist (2000) Biochem.Soc.Trans.27:335;Octet QK^e,ForteBio)。

[0272] 在一个实施方案中,可以通过生物层干涉测量法(测定法)来确定抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体的结合亲和力。例如,将带有UCH-L1-His标签的蛋白质固定在捕获传感器(ForteBio)上,并与渐增浓度的抗UCH-L1抗体或抗UCH-L1Fab一起温育,使用诸如例如Octet QK^e系统(ForteBio)的仪器获得亲和力测量结果。

[0273] 在一些实施方案中,所提供的抗UCH-L1或抗GFAP抗体分别与UCH-L1或GFAP中的特定表位结合,所述表位比如为如所述UCH-L1或GFAP的区域或在所述区域内或包括所述区域。还可以使用针对抗体和参考抗体所结合的表位作图的测定法,并且这些测定法是已知的。在一些实施方案中,所述表位可以是线性表位。在一些实施方案中,所述表位可以是构象表位。

[0274] 在示例性表位作图测定中,将蛋白质抗原(比如重组人UCH-L1或重组人GFAP或其特定片段)加入微孔板中并温育,使得蛋白质包被板上的孔。在一些实施方案中,可以评估蛋白质的各种截短的一种或多种,其中每种截短因存在或不存在特定的氨基酸区域或序列而代表或不同于一种或多种其他截短的蛋白质。在一些实施方案中,可以生成多个重叠的截短蛋白质,其各自缺乏多达10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250个或更多个N末端或C末端氨基酸残基。作为比较,还可以比较与全长蛋白的结合。可以使每个截短片段或全长蛋白与特定的测试抗体接触,并且可以使用已知技术评估或确定结合。

[0275] 在一些实施方案中,与参考抗体(例如第二抗体)相比,所提供的抗体(例如第一抗体)与不同或非重叠的表位结合。在一些实施方案中,如果抗原中降低或消除一种抗体结合的所有或基本上所有氨基酸突变不降低或消除另一种抗体的结合,则这两种抗体与不同或非重叠的表位特异性地结合。在一些实施方案中,如果抗原中降低一种抗体与抗原结合或消除所述结合的至少一些氨基酸突变不降低或消除另一种抗体与抗原的结合,则这两种抗体不与重叠表位特异性地结合。

[0276] 在一些实施方案中,可以使用竞争测定法评估抗体与特定抗原或底物(例如UCH-L1或GFAP)的“竞争结合”。如果抗体竞争性地抑制参考抗体与抗原的结合,并且/或者如果参考抗体竞争性地抑制所述抗体与抗原的结合,则所述抗体和参考抗体与抗原(例如UCH-L1或GFAP)“竞争结合”。如果过量的抗体的存在可检测地抑制(阻断)其他抗体与其抗原的结合,则所述抗体竞争性地抑制参考抗体与抗原的结合。可以规定具体的抑制程度。在一些实施方案中,与参考抗体的量或浓度相比,过量添加所提供的抗体(例如1倍、2倍、5倍、10倍、50倍或100倍过量)可以用于评估与抗原的结合是否被另一者抑制。在一些实施方案中,如果结合被抑制至少50%,并且在一些实施方案中至少75%、90%或99%,则抗体竞争结合。在一些实施方案中,如果结合被抑制小于50%,比如在一些实施方案中小于40%、30%、20%、10%或更小,则抗体不竞争结合。在一些方面,竞争性抑制是在竞争性结合测定中测量的(参见,例如,Junghans等人,Cancer Res.1990:50:1495-1502)。

[0277] 在一些实施方案中,其中所提供的抗体是不与一种或多种其他参考抗体竞争结合的抗体。在一些实施方案中,与相同抗原(例如UCH-L1或GFAP)结合但不竞争结合的抗体可用作测定法(例如夹心ELISA)中的配对抗体,用于检测或测量如所述的样品中的UCH-L1或

GFAP。

[0278] 在一些实施方案中,为了确定可以成对使用的抗UCH-L1抗体,可以用可检测标记物(例如HRP)标记如上所述提供的每种抗UCH-L1抗体,并且用其他提供的每种抗UCH-L1抗体单独地以夹心形式进行测试。

[0279] 在一些实施方案中,为了确定可以成对使用的抗GFAP抗体,可以用可检测标记物(例如HRP)标记如上所述提供的每种抗GFAP抗体,并且用其他提供的每种抗GFAP抗体单独地以夹心形式进行测试。

III. 抗体产生和制备

[0280] 在一些实施方案中,使用本领域可用于生成抗体的技术制备所提供的抗体或其片段,在以下部分中更详细地描述了其示例性方法。

A. 抗体形式和修饰

1. 抗体片段

[0281] 其中提供的抗体为抗体片段。可以通过传统手段(比如酶消化)或通过重组技术生成抗体片段。在某些情况下,使用抗体片段(而不是全抗体)具有优势。关于某些抗体片段的综述,参见Hudson等人,(2003)Nat.Med.9:129-134。

[0282] 已经开发了用于产生抗体片段的各种技术。传统上,这些片段是通过完整抗体的蛋白水解消化而衍生的(参见,例如,Morimoto等人,Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117(1992);和Brennan等人,Science,229:81(1985))。然而,目前可以通过重组宿主细胞直接产生这些片段。Fab、Fv和ScFv抗体片段都可以在大肠杆菌中表达并且从其分泌,因此便于这些片段的大量产生。可以从以上论述的抗体噬菌体文库中分离抗体片段。或者,可以直接从大肠杆菌中回收Fab'-SH片段并进行化学偶联以形成F(ab')₂片段(Carter等人,Bio/Technology 10:163-167(1992))。根据另一种方法,可以直接从重组宿主细胞培养物中分离F(ab')₂片段。包含补救受体结合表位残基的具有增加的体内半衰期的Fab和F(ab')₂片段描述于美国专利No.5,869,046。用于产生抗体片段的其他技术对于技术人员来说将是显而易见的。在某些实施方案中,抗体是单链Fv片段(scFv)。参见W093/16185;美国专利No.5,571,894;和5,587,458。Fv和scFv是仅有的具有完整结合位点的缺乏恒定区的种类;因此,它们可能适合于在体内使用期间降低非特异性结合。可以构建scFv融合蛋白,以便在scFv的氨基末端或羧基末端产生效应蛋白的融合。参见Antibody Engineering,ed.Borrebaeck,上文。抗体片段也可以是“线性抗体”,例如,如美国专利No.5,641,870中所述。这样的线性抗体可以是单特异性的或双特异性的。

2. 人源化抗体

[0283] 其中提供的抗体是人源化抗体。用于人源化非人抗体的各种方法是本领域已知的。例如,人源化抗体可以具有从非人来源引入其中的一个或多个氨基酸残基。这些非人氨基酸残基通常被称为“输入”残基,一般取自“输入”可变结构域。基本上可以遵循Winter的方法通过用高变区序列取代人抗体的相应序列进行人源化(Jones等人(1986)Nature 321:522-525;Riechmann等人(1988)Nature 332:323-327;Verhoeyen等人(1988)Science 239:1534-1536)。因此,这样的“人源化”抗体是嵌合抗体(美国专利No.4,816,567),其中基本上不太完整的人可变结构域已被来自非人物种的相应序列取代。在实践中,人源化抗体通常是人抗体,其中一些高变区残基和可能的一些FR残基被来自啮齿动物抗体中的类似位点的

残基取代。

[0284] 用于制造人源化抗体的人可变结构域(轻链和重链两者)的选择对于降低抗原性可能是重要的。根据所谓的“最佳拟合”方法,针对已知人可变结构域序列的整个文库,筛选啮齿动物(例如小鼠)抗体可变结构域的序列。然后接受最接近啮齿动物的人序列作为人源化抗体的人框架(Sims等人(1993) *J. Immunol.* 151:2296; Chothia等人(1987) *J. Mol. Biol.* 196:901.。另一种方法使用衍生自特定轻链或重链亚组的所有人抗体的共有序列的特定框架。相同的框架可用于几种不同的人源化抗体(Carter等人(1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285; Presta等人(1993) *J. Immunol.*, 151:2623。

[0285] 通常还希望将抗体人源化,同时保留对抗原的高亲和力和其他有利的生物学特性。为了实现这个目标,根据一种方法,通过使用亲本和人源化序列的三维模型分析亲本序列和各种概念性人源化产物的过程来制备人源化抗体。三维免疫球蛋白模型通常是可获得的并且是本领域技术人员熟悉的。可获得说明和显示所选的候选免疫球蛋白序列的可能的三维构象结构的计算机程序。对这些显示的检查允许分析残基在候选免疫球蛋白序列功能中的可能作用,即分析影响候选免疫球蛋白结合其抗原的能力的残基。以这种方式,可以根据受体序列和输入序列选择和组合FR残基,使得实现期望的抗体特征,比如增加的对靶抗原的亲和力。通常,高变区残基直接地且最主要地参与影响抗原结合。

3. 人抗体

[0286] 其中提供的抗体为人抗体。可通过杂交瘤方法制造人抗UCH-L1抗体和/或人抗GFAP抗体。用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤细胞系已有描述,例如, Kozbor *J. Immunol.*, 133:3001 (1984); Brodeur等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp.51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 和Boerner等人 *J. Immunol.*, 147:86 (1991)。

[0287] 还可以使用基因改组从非人(例如啮齿动物)抗体衍生人抗体,其中人抗体与起始非人抗体具有相似的亲和力和特异性。根据这种也被称为“表位印记”的方法,通过本文所述的噬菌体展示技术获得的非人抗体片段的重链或轻链可变区被人V结构域基因库替换,产生了非人链/人链scFv或Fab嵌合体的群体。用抗原进行选择导致非人链/人链嵌合scFv或Fab的分离,其中人链恢复了在去除初级噬菌体展示克隆中相应的非人链后被破坏的抗原结合位点,即表位支配了人链配偶体的选择。当重复该过程以便替换剩余的非人链时,获得人抗体(参见1993年4月1日公开的PCT WO 93/06213)。与通过CDR移植的非人抗体的传统人源化不同,该技术完全提供不具有非人源的FR或CDR残基的人抗体。

4. 双特异性抗体

[0288] 在一些实施方案中,本文中提供了双特异性抗体,其为具有针对至少两种不同抗原的结合特异性的单克隆抗体。在某些实施方案中,双特异性抗体是人抗体或人源化抗体。在某些实施方案中,结合特异性之一是针对UCH-L1而另一者是针对任何其他抗原(例如,GFAP)。在某些实施方案中,结合特异性之一是针对GFAP而另一者是针对任何其他抗原(例如,UCH-L1)。在某些实施方案中,双特异性抗体可以与UCH-L1的两个不同表位结合。在某些实施方案中,双特异性抗体可以与GFAP的两个不同表位结合。还可以使用双特异性抗体将细胞毒性剂定位于表达UCH-L1和/或GFAP的细胞。可以将双特异性抗体制备为全长抗体或抗体片段(例如F(ab')₂双特异性抗体)。

[0289] 用于制造双特异性抗体的方法是本领域已知的。参见Milstein和Cuello, *Nature*, 305:537 (1983), WO 93/08829 published May 13, 1993, 和Traunecker等人, *EMBO J.*, 10: 3655 (1991)。关于生成双特异性抗体的更多详情, 参见, 例如, Suresh等人, *Methods in Enzymology*, 121:210 (1986)。双特异性抗体包括交联或“异源偶联”抗体。例如, 异源偶联物中的抗体之一可以与亲和素偶联, 另一者与生物素偶联。可以使用任何合宜的交联方法制造异源偶联抗体。适合的交联剂是本领域熟知的, 并与多种交联技术一起公开在美国专利 No. 4,676,980 中。

5. 单结构域抗体

[0290] 在一些实施方案中, 根据所提供的公开的抗体是单结构域抗体。单结构域抗体是包含抗体的全部或部分重链可变结构域或全部或部分轻链可变结构域的单多肽链。在某些实施方案中, 单结构域抗体是人单域抗体 (Domantis, Inc., Waltham, Mass; 参见例如美国专利 No. 6,248,516B1)。在一个实施方案中, 单结构域抗体由抗体的全部或部分重链可变结构域组成。

6. 抗体变体

[0291] 在一些实施方案中, 考虑了本文所述的抗体的氨基酸序列修饰。例如, 可能希望改善抗体的结合亲和力和/或其他生物学性质。可通过将适当的变化引入编码抗体的核苷酸序列中或通过肽合成来制备抗体的氨基酸序列变体。这样的修饰包括, 例如, 抗体氨基酸序列中的残基的缺失和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以得到最终的构建体, 条件是最终构建体具有期望的特征。可以在制造序列时在主题抗体氨基酸序列中引入氨基酸改变。

[0292] 用于鉴定用于诱变的优选位置的抗体的某些残基或区域的有用方法被称为“丙氨酸扫描诱变”, 如Cunningham和Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所述。在此, 鉴定了残基或一组靶残基 (例如, 带电荷的残基, 比如arg、asp、his、lys和glu), 并用中性或带负电荷的氨基酸 (例如丙氨酸或聚丙氨酸) 替换, 以影响氨基酸与抗原的相互作用。然后通过取代位点或针对取代位点引入另外的或其他的变体, 将那些证明对取代具有功能敏感性的氨基酸位置精细化。因此, 虽然预先确定了引入氨基酸序列变异的位点, 但不需要预先确定突变本身的性质。例如, 为了分析给定位点突变的性能, 在靶密码子或区域进行丙氨酸扫描或随机诱变, 并针对期望活性筛选表达的免疫球蛋白。

[0293] 氨基酸序列插入包括长度范围从一个残基到含有一百个或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基末端融合, 以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N末端甲硫氨酰残基的抗体。

[0294] 在某些实施方案中, 改变本发明的抗体以增加或降低抗体糖基化的程度。多肽的糖基化通常是N-连接的或O-连接的。N-连接是指碳水化合物模块与天冬酰胺残基侧链的附接。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸 (其中X是除脯氨酸外的任何氨基酸) 是用于碳水化合物模块与天冬酰胺侧链的酶附接的识别序列。因此, 多肽中的这些三肽序列中任一个的存在产生了潜在的糖基化位点。O-连接的糖基化是指糖类N-乙酰半乳糖胺、半乳糖或木糖之一与羟基氨基酸的附接, 所述羟基氨基酸最常见的是丝氨酸或苏氨酸, 不过也可以使用5-羟脯氨酸或5-羟赖氨酸。

[0295] 通过改变氨基酸序列而产生或除去一个或多个上述三肽序列 (对于N-连接的糖基

化位点),可以方便地完成抗体糖基化位点的添加或缺失。也可以通过针对原始抗体的序列的一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基的添加、缺失或取代来进行改变(对于O-连接的糖基化位点)。

[0296] 另一种类型的变体是氨基酸取代变体。这些变体在抗体分子中具有至少一个氨基酸残基被不同的残基置换。用于取代诱变的感兴趣的位点包括高变区,但也考虑了FR改变。表2中以表头“优选取代”表示保守取代。如果这样的取代导致生物活性的期望变化,则可引入表2中命名为“示例性取代”或如下文参考氨基酸类别进一步描述的更实质的变化,并筛选产物。

表2.

原始残基	示例性取代	优选取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸	Leu
Leu (L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe

Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮 氨酸	Leu
---------	-----------------------------------	-----

[0297] 通过选择取代而完成在抗体的生物学性质方面的实质性修饰,所述取代在其维持下述项的作用方面显著不同:(a)在取代区中的多肽主链结构,例如作为片层或螺旋构象,(b)在靶位点的分子的电荷或疏水性,或c)侧链的体积。可以根据氨基酸的侧链性质的相似性将其分组(见于A.L.Lehninger,引自Biochemistry,第二版,第73-75页,Worth Publishers,New York(1975)):

- (1) 非极性:Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M)
- (2) 不带电的极性的:Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q)
- (3) 酸性的:Asp (D), Glu (E)
- (4) 碱性的:Lys (K), Arg (R), His (H)

[0298] 或者,根据常见的侧链性质,天然存在的残基可以分为几组:

- (1) 疏水的:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;
- (2) 中性亲水的:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;
- (3) 酸性的:Asp、Glu;
- (4) 碱性的:His、Lys、Arg;
- (5) 影响链取向的残基:Gly、Pro;
- (6) 芳香族的:Trp、Tyr、Phe。

[0299] 非保守取代需要将这些类之一的成员替换为另一类。也可以将这样的取代残基引入到保守的取代位点中,或引入到剩余(非保守)的位点中。

[0300] 一种类型的取代变体涉及取代亲本抗体(例如,人源化或人抗体)的一个或多个高变区残基。通常,经选择用于进一步开发的所得变体相对于生成它们的亲本抗体具有修饰的(例如,改善的)生物学性质。用于生成这样的取代变体的便利方式涉及使用噬菌体展示的亲合力成熟。简言之,使几个高变区位点(例如,6-7个位点)突变,以在每个位点产生所有可能的氨基酸取代。由此生成的抗体从丝状噬菌体颗粒展示,其形式为与每个颗粒内包装的噬菌体外壳蛋白(例如,M13的基因III产物)的至少一部分的融合物。然后筛选噬菌体展示变体的生物活性(例如结合亲和力)。为了鉴定用于修饰的候选高变区位点,可以进行扫描诱变(例如,丙氨酸扫描)以鉴定对抗原结合有显著贡献的高变区残基。替代地,或另外地,分析抗原-抗体复合物的晶体结构可能是有益的,以便鉴定抗体和抗原之间的接触点。根据本领域已知的技术,包括本文中详细说明的那些,这样的接触残基和相邻残基是取代候选者。一旦生成这样的变体,就使用本领域已知的技术(包括本文所述的那些)对变体组进行筛选,并且可以选择在一种或多种相关测定法中具有优异性质的抗体用于进一步开发。

[0301] 通过本领域已知的多种方法制备编码抗体的氨基酸序列变体的核酸分子。这些方法包括但不限于,从天然来源分离(在天然存在的氨基酸序列变体的情况下)或通过早期制备的抗体变体或非变体形式的寡核苷酸介导的(或定点)诱变、PCR诱变和盒式诱变进行制备。

[0302] 可能希望在本发明抗体的恒定结构域中引入一个或多个氨基酸修饰,由此生成恒

定结构域变体。恒定结构域变体可包含人恒定结构域序列(例如,人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定结构域)或鼠恒定结构域序列(例如,鼠IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG2c和IgG3恒定结构域),其包含在一个或多个氨基酸位置(包括铰链半胱氨酸的位置)处的氨基酸修饰(例如取代)。

B. 载体、宿主细胞和重组方法

[0303] 为了重组产生本发明抗体,分离编码它的核酸并将所述核酸插入可复制载体中进行进一步克隆(扩增DNA)或进行表达。使用常规程序(例如通过使用能够特异性结合编码抗体重链和轻链的基因的寡核苷酸探针),容易对编码所述抗体的DNA进行分离和测序。许多载体是可用的。载体的选择部分地取决于有待使用的宿主细胞。通常,宿主细胞是原核生物或真核生物(通常是哺乳动物)来源的。应当理解的是,任何同种型的恒定区都可用于这个目的,包括IgG、IgM、IgA、IgD和IgE恒定区,并且这样的恒定区可以从任何人或动物物种(例如,小鼠、非人灵长类动物等)获得。

1. 使用原核宿主细胞生成抗体:

a) 载体构建

[0304] 可使用标准重组技术获得编码本发明抗体的多肽组分的多核苷酸序列。可以从抗体产生细胞比如杂交瘤细胞中分离期望的多核苷酸序列并将其测序。或者,可以使用核苷酸合成仪或PCR技术来合成多核苷酸。一旦获得,将编码多肽的序列插入到能够在原核宿主中复制和表达异源多核苷酸的重组载体中。本领域可得和已知的许多载体可用于本发明的目的。适当载体的选择将主要取决于有待插入所述载体中的核酸的大小和有待用所述载体转化的特定宿主细胞。根据其功能(异源多核苷酸的扩增或表达或这两者)及其与其所居留的特定宿主细胞的相容性,每种载体含有不同的组分。载体组分通常包括但不限于:复制起点、选择标志物基因、启动子、核糖体结合位点(RBS)、信号序列、异源核酸插入物和转录终止序列。

[0305] 通常,将含有衍生自与宿主细胞相容的物种的复制子和控制序列的质粒载体与这些宿主结合使用。载体通常携带复制位点,以及能够在转化细胞中提供表型选择的标记序列。例如,通常使用衍生自大肠杆菌物种的质粒pBR322转化大肠杆菌。pBR322含有编码氨苄青霉素(Amp)和四环素(Tet)抗性的基因,因此提供了用于鉴定转化细胞的简易手段。pBR322、其衍生物或其他微生物质粒或噬菌体也可以含有或被修饰成含有启动子,所述启动子可被微生物有机体用于表达内源蛋白质。用于表达特定抗体的pBR322衍生物的实例详细描述于Carter等人的美国专利No. 5,648,237中。

[0306] 另外,含有与宿主微生物相容的复制子和控制序列的噬菌体载体可以用作与这些宿主结合的转化载体。例如,诸如λGEM. TM.-11的噬菌体可用于制造可用于转化易感宿主细胞比如大肠杆菌LE392的重组载体。

[0307] 本发明的表达载体可以包含编码每种多肽组分的两个或更多个启动子-顺反子对。启动子是位于调控其表达的顺反子上游(5')的非翻译调控序列。原核启动子通常分为两类:诱导型和组成型。诱导型启动子是响应于培养条件的改变(例如,营养素的存在或不存在或温度的变化)启动在其控制下的升高的顺反子转录水平的启动子。

[0308] 大量的被多种可能的宿主细胞识别的启动子是众所周知的。通过限制酶消化从源DNA移除启动子并将所述分离的启动子序列插入到本发明的载体中,可以将选定的启动子与编码轻链或重链的顺反子DNA可操作连接。可以使用天然启动子序列和许多异源启动子

来指导靶基因的扩增和/或表达。在一些实施方案中,使用了异源启动子,因为与天然靶多肽启动子相比,它们通常允许被表达靶基因的更好转录和更高产率。

[0309] 适合于与原核宿主一起使用的启动子包括PhoA启动子、 β -内酰胺酶和乳糖启动子系统、色氨酸(trp)启动子系统、和杂合启动子比如tac或trc启动子。然而,在细菌中起作用的其他启动子(比如其他已知的细菌或噬菌体启动子)也是适合的。它们的核苷酸序列已经公开,从而使得技术工作者能够使用接头或衔接子将它们可操作地与编码靶轻链和重链的顺反子连接(Siebenlist等人,(1980)Cell 20:269),以提供任何需要的限制性位点。

[0310] 在本发明的一个方面,重组载体内的每个顺反子包含指导所表达的多肽的跨膜易位的分泌信号序列组分。一般而言,信号序列可以是载体的组分,或者它可以是插入到载体中的靶多肽DNA的一部分。为了本发明的目的选择的信号序列应该是被宿主细胞识别和加工(即,被信号肽酶切割)的信号序列。对于不识别和加工相对于异源多肽为天然的信号序列的原核宿主细胞,所述信号序列被例如选自下组的原核信号序列取代,该组的组成为:碱性磷酸酶、青霉素酶、Ipp、或热稳定肠毒素II(STII)前导序列、LamB、PhoE、PelB、OmpA和MBP。在本发明的一个实施方案中,在表达系统的两个顺反子中使用的信号序列是STII信号序列或其变体。

[0311] 在另一个方面,根据本发明的免疫球蛋白的产生可以发生在宿主细胞的细胞质中,因此并不要求在每个顺反子内都存在分泌信号序列。在这方面,免疫球蛋白轻链和重链被表达、折叠和组装,从而在细胞质内形成功能性免疫球蛋白。某些宿主菌株(例如,大肠杆菌trxB-菌株)提供有利于二硫键形成的细胞质条件,由此允许表达的蛋白质亚基的正确折叠和组装。Proba和Pluckthun Gene,159:203(1995)。

[0312] 还可以通过使用表达系统产生本发明的抗体,其中表达的多肽组分的数量比可以调控,以便使本发明的分泌和正确组装的抗体的产率最大化。这种调控至少部分地通过同时调控多肽组分的翻译强度来完成。

[0313] 一种用于调控翻译强度的技术公开于Simmons等人的美国专利No.5,840,523中。它利用顺反子内的翻译起始区(TIR)的变体。对于给定的TIR,可以产生一系列具有一定范围的翻译强度的氨基酸或核酸序列变体,由此提供合宜的用于针对特异性链的期望表达水平调整这个因素的手段。可以通过常规诱变技术生成TIR变体,所述技术导致可能改变氨基酸序列的密码子变化。在某些实施方案中,核苷酸序列的变化是沉默的。TIR中的改变可以包括例如Shine-Dalgarno序列的数目或间距的改变、以及信号序列的改变。一种生成突变型信号序列的方法是,在编码序列开始时生成“密码子库”,其不改变信号序列的氨基酸序列(即,变化是沉默的)。这可以通过改变每个密码子的第三个核苷酸的位置来完成;另外,一些氨基酸,比如亮氨酸、丝氨酸和精氨酸具有多个第一和第二位置,这可能增加形成该库的复杂性。这种诱变方法详细描述于Yansura等人,(1992)METHODS:A Companion to Methods in Enzymol.4:151-158中。

[0314] 在一个实施方案中,生成一组载体,其中的每个顺反子具有一系列TIR强度。这个有限的组提供了在各种TIR强度组合下每条链表达水平的比较以及期望的抗体产物的产率。可以通过定量报告基因的表达水平来确定TIR强度,如Simmons等人的美国专利No.5,840,523中详细描述。基于翻译强度比较,选择期望的个体TIR以在本发明的表达载体构建体中进行组合。

[0315] 适合于表达本发明抗体的原核宿主细胞包括古细菌和真细菌,比如革兰氏阴性或革兰氏阳性生物。有用的细菌的实例包括埃希氏菌属(例如大肠杆菌)、芽孢杆菌(例如枯草芽孢杆菌)、肠杆菌、假单胞菌物种(例如铜绿假单胞菌)、鼠伤寒沙门氏菌、粘质沙雷氏菌、克雷伯菌属、变形杆菌属、志贺菌属、根瘤菌、透明颤菌属或副球菌属。在一个实施方案中,使用革兰氏阴性细胞。在一个实施方案中,大肠杆菌细胞被用作本发明的宿主。大肠杆菌菌株的实例包括菌株W3110(Bachmann, Cellular and Molecular Biology, vol.2 (Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1987), pp.1190-1219; ATCC保藏号27,325)及其衍生物,包括具有基因型W3110 Δ fhuA (Δ tonA) ptr3lac Iq lacL8 Δ ompT Δ (nmpc-fepE) degP41kanR的菌株33D3(美国专利No.5,639,635)。诸如大肠杆菌294(ATCC 31,446)、大肠杆菌B、大肠杆菌 λ 1776(ATCC 31,537)和大肠杆菌RV308(ATCC 31,608)的其他菌株及其衍生物也是适合的。这些实例是说明性而非限制性的。用于构建具有确定基因型的任何上述细菌的衍生物的方法是本领域已知的,并且在例如Bass等人, Proteins, 8: 309-314 (1990) 中有描述。通常,选择适当的细菌需要考虑复制子在细菌细胞中的复制性。例如,当使用熟知的质粒如pBR322、pBR325、pACYC177或pKN410来提供复制子时,可适当地使用大肠杆菌、沙雷菌属或沙门菌属物种作为宿主。通常,宿主细胞应该分泌最小量的蛋白水解酶,并且预期可以将另外的蛋白酶抑制剂掺入细胞培养物中。

B) 抗体产生

[0316] 宿主细胞用上述表达载体转化并将其在常规营养培养基中培养,所述营养培养基改良为适于诱导启动子、选择转化体、或扩增编码期望序列的基因。

[0317] 转化是指将DNA引入原核宿主中,使得DNA可作为染色体外元件或染色体整合体复制。取决于使用的宿主细胞,使用适合于这种细胞的标准技术进行转化。采用氯化钙的钙处理通常用于含有大量细胞壁屏障的细菌细胞。另一种转化方法采用聚乙二醇/DMSO。然而使用的另一种技术是电穿孔。

[0318] 用于产生本发明多肽的原核细胞在培养基中生长,所述培养基是本领域已知的并且适合于培养选定的宿主细胞。适合的培养基的实例包括添加必需营养补充剂的溶菌肉汤(LB)。在一些实施方案中,培养基还含有基于表达载体构建所选择的选择剂,从而选择性地允许含有所述表达载体的原核细胞的生长。例如,将氨苄青霉素添加到培养基中,以便表达氨苄青霉素抗性基因的细胞生长。

[0319] 除碳、氮和无机磷酸盐源之外的任何必要的补充剂也可以以适当的浓度包括在内,将所述补充剂单独地或与另一种补充剂或介质如复合氮源以混合物的形式一起引入。任选地,培养基可以含有一种或多种选自下组的还原剂,该组的组成为:谷胱甘肽、半胱氨酸、胱胺、巯基乙酸酯、二硫赤藓糖醇和二硫苏糖醇。

[0320] 将原核宿主细胞在适宜的温度下培养。在某些实施方案中,为了大肠杆菌生长,生长温度范围为约20°C至约39°C;约25°C至约37°C;或约30°C。培养基的pH可以是约5至约9范围的任何pH,主要取决于宿主生物体。在某些实施方案中,对于大肠杆菌,pH为约6.8至约7.4,或约7.0。

[0321] 如果在本发明的表达载体中使用诱导型启动子,那么在适合于激活启动子的条件下诱导蛋白质表达。在本发明的一个方面,使用PhoA启动子控制多肽的转录。因此,在磷酸盐限制性培养基中培养转化的宿主细胞进行诱导。在某些实施方案中,磷酸盐限制性培养

基是C.R.A.P培养基(参见,例如Simmons等人,J.Immunol.Methods(2002),263:133-147)。如本领域已知的,根据采用的载体构建体,可以使用各种其他诱导物。

[0322] 在一个实施方案中,本发明的表达的多肽被分泌到宿主细胞的周质中并将其从宿主细胞的周质中回收。蛋白质回收通常涉及破坏微生物,一般借助于诸如渗透压休克、超声处理或溶解等手段。一旦细胞被破坏,可通过离心或过滤去除细胞碎片或全细胞。可以进一步纯化蛋白质,例如通过亲和树脂色谱法。或者,蛋白质可被转运到培养基中并从其中分离蛋白质。可以从培养物中去除细胞,过滤并浓缩培养物上清液,以进一步纯化产生的蛋白质。可以使用通常已知的方法如聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)和Western印迹分析进一步分离和鉴定表达的多肽。

[0323] 在本发明的一个方面,通过发酵过程进行大量抗体生产。各种大规模补料分批发酵程序可用于生产重组蛋白质。大规模发酵至少有1000升的容量,并且在某些实施方案中为约1,000至100,000升的容量。这些发酵罐利用搅拌器叶轮来分配氧气和营养素,尤其是葡萄糖。小规模发酵通常指的是在体积容量不超过大约100升的发酵罐中发酵,并且可以在约1升至约100升的范围内。

[0324] 在发酵过程中,通常在适合条件下使细胞生长至期望的密度(例如约180-220的OD₅₅₀)之后(在该阶段细胞处于早期稳定期)启动蛋白质表达的诱导。如本领域已知和上文所述,根据采用的载体构建体,可以使用各种其他诱导物。在诱导之前,可以培养细胞更短的时间。通常诱导细胞约12-50小时,不过可以使用更长或更短的诱导时间。

[0325] 为了提高本发明的多肽的产率和质量,可以改良各种发酵条件。例如,为了改善分泌的抗体多肽的正确组装和折叠,可以使用另外的过表达伴侣蛋白比如Dsb蛋白(DsbA、DsbB、DsbC、DsbD和/或DsbG)或FkpA(具有伴侣活性的肽基脯氨酰顺反异构酶)的载体共转化宿主原核细胞。已证明伴侣蛋白有助于在细菌宿主细胞中产生的异源蛋白的正确折叠和溶解性。Chen等人,(1999)J.Biol.Chem.274:19601-19605;Georgiou等人,美国专利No.6,083,715;Georgiou等人,美国专利No.6,027,888;Bothmann和Pluckthun(2000)J.Biol.Chem.275:17100-17105;Ramm和Pluckthun(2000)J.Biol.Chem.275:17106-17113;Arie等人,(2001)Mol.Microbiol.39:199-210。

[0326] 为了使表达的异源蛋白(特别是蛋白水解敏感的蛋白)的蛋白水解最小化,可将蛋白水解酶缺陷的某些宿主菌株用于本发明。例如,可以修饰宿主细胞菌株,从而在编码已知的细菌蛋白酶如蛋白酶III、OmpT、DegP、Tsp、蛋白酶I、蛋白酶Mi、蛋白酶V、蛋白酶VI及其组合的基因中引起基因突变。一些大肠杆菌蛋白酶缺陷型菌株是可用的并且描述于,例如,Joly等人,(1998),上文;Georgiou等人,美国专利No.5,264,365;Georgiou等人,美国专利No.5,508,192;Hara等人,Microbial Drug Resistance,2:63-72(1996)。

[0327] 在一个实施方案中,本发明的表达系统中,使用蛋白水解酶缺陷的并且用过表达一种或多种伴侣蛋白的质粒转化的大肠杆菌菌株作为宿主细胞。

c) 抗体纯化

[0328] 在一个实施方案中,将本文中产生的抗体蛋白进一步纯化以获得基本均一的制剂,以备进一步分析和使用。可以采用本领域已知的标准蛋白质纯化方法。以下程序是适合的纯化程序的示例:在免疫亲和或离子交换柱上分馏、乙醇沉淀、反相HPLC、在二氧化硅上或在阳离子交换树脂如DEAE上的色谱法、色谱聚焦、SDS-PAGE、硫酸铵沉淀、以及使用例如

Sephacryl S-200的凝胶过滤。

[0329] 在一个方面,将固定在固相上的蛋白A用于本发明抗体产物的免疫亲和纯化。蛋白A是来自金黄色葡萄球菌的41kD细胞壁蛋白,其以高亲和力与抗体的Fc区结合。Lindmark等人,(1983) J. Immunol. Meth. 62:1-13。蛋白A固定在其上的固相可以是包含玻璃或二氧化硅表面的柱、或可控孔径的玻璃柱或硅酸柱。在一些应用中,所述柱包被有试剂,比如甘油,以便可能防止污染物的非特异性粘附。

[0330] 作为纯化的第一步,可以将源自如上所述的细胞培养物的制剂施加到蛋白A固定的固相上,以允许感兴趣的抗体与蛋白A特异性地结合。然后将洗涤固相以去除与固相非特异性地结合的污染物。最后通过洗脱从固相回收感兴趣的抗体。

2. 使用真核宿主细胞生成抗体:

[0331] 在真核宿主细胞中使用的载体通常包括一种或多种下列非限制性组分:信号序列、复制起点、一种或多种标志物基因、增强子元件、启动子和转录终止序列。

a) 信号序列组分

[0332] 在真核宿主细胞中使用的载体也可以含有信号序列或在感兴趣的成熟蛋白质或多肽的N末端具有特异性切割位点的其他多肽。选择的异源信号序列可以是被宿主细胞识别和加工(即,由信号肽酶切割)的信号序列。在哺乳动物细胞表达中,可使用哺乳动物信号序列以及病毒分泌前导序列,例如单纯疱疹gD信号。这样的前体区域的DNA以阅读框的方式连接于编码所述抗体的DNA。

b) 复制起点

[0333] 通常,哺乳动物表达载体不需要复制起点组分。例如,通常可以仅使用SV40起点,因为它含有早期启动子。

c) 选择基因组分

[0334] 表达载体和克隆载体可包含选择基因,也称为可选择标志物。典型的选择基因编码这样的蛋白质,所述蛋白质(a) 赋予对抗生素或其他毒素例如氨基青霉素、新霉素、甲氨蝶呤、或四环素的抗性,(b) 补足营养缺陷型缺陷(在有关的情况下),或(c) 提供从复合培养基中不可得的关键养分。

[0335] 选择方案的一个实例利用药物来阻止宿主细胞的生长。成功地用异源基因转化的那些细胞产生赋予抗药性的蛋白质,并且因此在选择计划中存活。这种显性选择的实例使用药物新霉素、霉酚酸和潮霉素。

[0336] 适合的用于哺乳动物细胞的选择标志物的另一个实例是可以鉴定能够摄取抗体核酸的细胞的标志物,比如DHFR、胸苷激酶、金属硫蛋白I和II、灵长类金属硫蛋白基因、腺苷脱氨酶、鸟氨酸脱羧酶等。

[0337] 例如,在一些实施方案中,首先通过在含有DHFR的竞争性拮抗剂甲氨蝶呤(Mtx)的培养基中培养所有转化体来鉴定用DHFR选择基因转化的细胞。在一些实施方案中,当采用野生型DHFR时,适当的宿主细胞是DHFR活性缺陷型中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系(例如,ATCC CRL-9096)。

[0338] 或者,通过在含有针对可选择标志物的选择剂(比如氨基糖苷类抗生素,例如卡那霉素、新霉素或G418)的培养基中的细胞生长,可以选择用编码抗体、野生型DHFR蛋白和另一种可选择标志物如氨基糖苷3'-磷酸转移酶(APH)的DNA序列转化或共转化的宿主细胞

(特别是含有内源DHFR的野生型宿主)。参见美国专利No.4,965,199。宿主细胞可包括NS0、CHOK1、CHOK1SV或衍生物,包括谷氨酰胺合成酶(GS)缺陷的细胞系。使用GS作为哺乳动物细胞的可选择标志物的方法描述于美国专利No.5,122,464和美国专利No.5,891,693。

d) 启动子组分

[0339] 表达载体和克隆载体常常含有被宿主生物识别并且与编码感兴趣的多肽(例如抗体)的核酸可操作连接的启动子。真核生物的启动子序列是已知的。例如,几乎所有的真核基因都具有富AT区,它位于转录起始的位点上游大约25至30个碱基处。在许多基因的转录起点上游70至80个碱基处发现的另一个序列为CNCAAT区,其中N可以是任何核苷酸。大多数真核基因的3'端为AATAAA序列,其可以是多聚A尾添加到编码序列的3'端的信号。在某些实施方案中,可以将任何或所有这些序列适当地插入真核表达载体中。

[0340] 在哺乳动物宿主细胞中从载体转录例如受到从病毒(如多瘤病毒、禽痘病毒、腺病毒(如腺病毒2)、牛乳头瘤病毒、禽肉瘤病毒、巨细胞病毒、逆转录病毒、乙型肝炎病毒和猴病毒40(SV40))的基因组中获得的启动子、来自异源哺乳动物的启动子例如肌动蛋白启动子或免疫球蛋白启动子、热休克启动子的控制,只要这样的启动子与宿主细胞系统相容即可。

[0341] 以SV40限制性片段的形式合宜地获得SV40病毒的早期启动子和晚期启动子,所述片段还包含SV40病毒复制起点。以HindIII E限制性片段的形式合宜地获得人巨细胞病毒的立即早期启动子。美国专利No.4,419,446中公开了利用牛乳头瘤病毒作为载体在哺乳动物宿主中表达DNA的系统。在美国专利No.4,601,978中描述了对这个系统的改良。还参见Reyes等人,Nature,297:598-601(1982),其描述人 β -干扰素cDNA在来自单纯疱疹病毒的胸苷激酶启动子控制下在小鼠细胞中的表达。或者,可使用劳斯肉瘤病毒长末端重复序列作为启动子。

e) 增强子元件组分

[0342] 经常通过向载体中插入增强子序列来增加高等真核生物对编码本发明抗体的DNA的转录。目前已知许多来自哺乳动物基因(珠蛋白、弹性蛋白酶、白蛋白、 α 甲胎蛋白、和胰岛素)的增强子序列。然而,通常将使用来自真核细胞病毒的增强子。实例包括位于复制起点晚期侧(late side)的SV40增强子(bp 100-270)、人巨细胞病毒早期启动子增强子、小鼠巨细胞病毒早期启动子增强子、位于复制起点晚期侧的多瘤病毒增强子、以及腺病毒增强子。还参见Yaniv,Nature,297:17-18(1982),其描述了真核生物启动子活化的增强子元件。可在抗体多肽编码序列5'或3'位置但通常位于启动子的5'位点将增强子剪接到载体中。

f) 转录终止组分

[0343] 用于真核宿主细胞的表达载体还可含有终止转录和稳定mRNA必需的序列。这样的序列通常可从真核生物或病毒DNA的5'及有时的3'非翻译区或cDNA得到。这些区域含有转录为编码抗体的mRNA的非翻译部分中的多腺苷酸化片段的核苷酸区段。一种有用的转录终止组分为牛生长激素多腺苷酸化区。参见W094/11026及其中所公开的表达载体。

g) 宿主细胞的选择和转化

[0344] 适合的用于在本文载体中克隆或表达DNA的宿主细胞包括本文所述的高等真核生物细胞,包括脊椎动物宿主细胞。在培养(组织培养)中增殖脊椎动物细胞已经成为常规程序。有用的哺乳动物宿主细胞系的实例为:经SV40转化的猴肾CV1系(COS-7, ATCC CRL

1651);人胚胎肾系(经亚克隆在悬浮培养物中生长的293或293细胞,Graham等人,J.Gen Virol.36:59(1977));幼仓鼠肾细胞(BHK,ATCC CCL 10);中国仓鼠卵巢细胞/-DHFR(CHO, Urlaub等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216(1980));小鼠塞托利(Sertoli)细胞(TM4, Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980));猴肾细胞(CV1ATCC CCL 70);非洲绿猴肾细胞(VERO-76,ATCC CRL-1587);人宫颈癌细胞(HELA,ATCC CCL 2);犬肾细胞(MDCK,ATCC CCL 34);牛鼠(buffalo rat)肝细胞(BRL 3A,ATCC CRL 1442);人肺细胞(W138,ATCC CCL75);人肝细胞(Hep G2,HB 8065);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562,ATCC CCL51);TRI细胞(Mather等人,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982));MRC5细胞;FS4细胞;和人肝细胞瘤系(Hep G2)。

[0345] 用上述用于产生抗体的表达载体或克隆载体转化宿主细胞,并在常规营养培养基中培养宿主细胞,所述营养培养基改良为适于诱导启动子、选择转化体、或扩增编码期望序列的基因。

h) 培养宿主细胞

[0346] 可在各种培养基中培养用于产生本发明抗体的宿主细胞。可商购的培养基,如Ham's F10(Sigma)、最低必需培养基(MEM),Sigma)、RPMI-1640(Sigma)、和达尔伯克改良伊格尔培养(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)(DMEM),Sigma)适合于培养宿主细胞。另外,在Ham等人,Meth.Enz.58:44(1979),Barnes等人,Anal.Biochem.102:255(1980),美国专利No.4,767,704;4,657,866;4,927,762;4,560,655;或5,122,469;WO 90/03430;WO 87/00195;或美国专利Re.30,985中描述的培养基的任一者可用作宿主细胞的培养基。在需要时,可对任何这些培养基补充激素及/或其他生长因子(如胰岛素、转铁蛋白或表皮生长因子)、盐(如氯化钠、钙、镁、和磷酸盐)、缓冲液(如HEPES)、核苷酸(如腺苷和胸苷)、抗生素(如GENTAMYCINTM药物)、微量元素(定义为通常以微摩尔范围的终浓度存在的无机化合物)、以及葡萄糖或等效能源。还可包括适当浓度的本领域技术人员已知的任何其他补充剂。诸如温度、PH值等培养条件为先前用于经选择用于表达的宿主细胞的那些条件,且对于普通技术人员而言是显而易见的。

i) 抗体的纯化

[0347] 当使用重组技术时,抗体可以在细胞内产生,或者直接分泌到培养基中。如果抗体在细胞内产生,那么第一步为,例如通过离心或超滤,可以去除微粒碎片(宿主细胞或裂解片段)。在抗体分泌到培养基中的情况下,可以首先使用可商购的蛋白质浓缩滤器例如Amicon或Millipore Pellicon超滤单元浓缩来自这样的表达系统的上清液。蛋白酶抑制剂如PMSF(苯甲基磺酰氟)可包括在任何前述步骤中,以抑制蛋白水解,并可包括抗生素以防止外来污染物的生长。

[0348] 可以使用例如羟基磷灰石色谱法、凝胶电泳、透析和亲和色谱法来纯化由细胞制备的抗体组合物,其中亲和色谱法是合宜的技术。蛋白A作为亲和配体的适合性取决于存在于抗体中的任何免疫球蛋白Fc结构域的种类和同种型。蛋白A可用于纯化基于人 γ 1、 γ 2或 γ 4重链的抗体(Lindmark等人,J.Immunol.Methods 62:1-13(1983))。推荐蛋白G用于所有小鼠同种型和人 γ 3(Guss等人,EMBO J.5:1567-1575(1986))。亲和配体所连接的基质可以是琼脂糖,但可以用其他基质。机械稳定的基质,比如可控孔径的玻璃或聚(苯乙烯-二乙烯基)苯,可以提供比琼脂糖所能达到的更快的流速和更短的处理时间。在抗体包含CH3结构

域的情况下,使用Bakerbond ABX™树脂(J.T.Baker,Phillipsburg,N.J.)进行纯化。取决于待回收的抗体,还可以利用蛋白质纯化的其他技术,比如在离子交换柱上分馏、乙醇沉淀、反相HPLC、硅胶色谱法、在肝素SEPHAROSE™上的色谱法、在阴离子或阳离子交换树脂(如聚天冬氨酸柱)上的色谱法、色谱聚焦、SDS-PAGE和硫酸铵沉淀。

[0349] 在任何初步纯化步骤之后,可以例如通过使用pH介于约2.5-4.5之间的洗脱缓冲液在低盐浓度(例如0-0.25M的盐)下进行的低pH疏水相互作用色谱,对包含感兴趣的抗体和污染物的混合物进行进一步纯化。

C. 标记抗体

[0350] 可以将本文中提供的抗UCH-L1抗体和/或抗GFAP抗体与标记物直接或间接附接。例如,抗体可以与标记物缀合、偶联或连接。标记物是本领域技术人员熟知的。本文中考虑的标记物包括但不限于荧光染料、荧光蛋白、放射性同位素、发色团、金属离子、金颗粒(例如,胶体金颗粒)、银颗粒、具有强光散射特性的颗粒、磁性颗粒(例如,磁珠颗粒,比如Dynabeads®磁珠)、多肽(如FLAG™标签、人流感血凝素(HA)标签等)、酶类比如过氧化物酶(例如辣根过氧化物酶)或磷酸酶(例如碱性磷酸酶)、链霉亲和素、生物素、发光化合物(例如,化学发光底物)、寡核苷酸、特异性结合对的成员(例如,配体及其受体)和用于可视化或检测抗体(当与所述抗体直接或间接附接时)的本领域熟知的其他标记物。

[0351] 在一些实施方案中,标记物用于定性和/或定量测定被抗体(例如抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体)结合的靶抗原(例如UCH-L1或GFAP)的位置。在一些实施方案中,标记物用于定性和/或定量测定被抗体(例如抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体)结合的靶抗原(例如UCH-L1或GFAP)的量。

[0352] 在一些实施方案中,标记物是可检测标记物(例如,荧光染料标记物)。在一些实施方案中,标记物是亲和标记物(例如,生物素标记物)。

[0353] 将标记物直接或间接地与抗体附接的方法是本领域熟知的。标记物和标记试剂盒可商购获得,比如来自Invitrogen Corp,Carlsbad,Calif。

[0354] 在一些实施方案中,标记物适用于检测测定。在一些实施方案中,标记物适用于诊断测定。例如,与辣根过氧化物酶直接或间接附接的抗UCH-L1抗体可用于本文提供的检测测定或诊断测定中。辣根过氧化物酶标记的抗UCH-L1抗体可以与样品中的UCH-L1蛋白(例如人UCH-L1蛋白)结合。通过添加在辣根过氧化物酶存在下产生颜色变化的适当底物,可以检测与UCH-L1蛋白结合的抗UCH-L1抗体。在另一个实例中,与胶体金颗粒直接或间接附接的抗GFAP抗体可用于本文提供的检测测定或诊断测定中。胶体金颗粒标记的抗GFAP抗体可以与样品中的GFAP蛋白(例如人GFAP蛋白)结合。通过检测由于金颗粒的聚集引起的溶液中的颜色变化,可以检测与GFAP蛋白结合的抗GFAP抗体。用于检测金颗粒标记的抗体的其他方法是本领域熟知的(参见Dykman等人(2011)Acta Naturae.3(2):34-55)。

[0355] 在一些实施方案中,为了能够检测其与靶抗原(例如,UCH-L1或GFAP)的结合,本文中提供的抗UCH-L1抗体和/或抗GFAP抗体不需要与标记物附接。例如,通过使用与标记物直接或间接附接的二级抗体,可以实现抗UCH-L1抗体和UCH-L1蛋白之间结合的检测。在一些实施方案中,可以使用包含一级抗体和二级抗体的系统来检测被抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体结合的靶抗原(例如UCH-L1或GFAP)。这样的系统是本领域技术人员熟知的。例如,使特异性识别靶蛋白的一级抗体(例如,小鼠抗UCH-L1抗体)暴露于可能含有感兴趣的靶蛋白(例

如人UCH-L1)的样品。然后使识别一级抗体(例如,抗小鼠抗体)的种类或同种型的具有适当标记物(例如本文所述的标记物(例如,胶体金颗粒))的二级抗体与样品接触,从而实现样品中靶蛋白的特异性检测。在一些实施方案中,一级抗体是抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,一级抗UCH-L1抗体是裸的一级抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,一级抗UCH-L1抗体是标记的一级抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,一级抗体是抗GFAP抗体。在一些实施方案中,一级抗GFAP抗体是裸的一级抗GFAP抗体。在一些实施方案中,一级抗GFAP抗体是标记的一级抗GFAP抗体。本文中考虑的二级抗体可以是多克隆或单克隆的。在一些实施方案中,本文中考虑的二级抗体可以是任何免疫球蛋白类别,包括IgG、IgM、IgE、IgA、IgD及其任何亚类。在一些实施方案中,针对但不限于小鼠抗体、人抗体、大鼠抗体、非人灵长类动物抗体、马抗体、兔抗体、鸡抗体和山羊抗体,二级抗体可以是反应性的。在一些实施方案中,二级抗体是抗原结合片段。

D. 抗体与固体支持物附着

[0356] 可以使本文中提供的抗UCH-L1抗体和/或抗GFAP抗体直接或间接附着到固体支持物上。例如,抗体可以与固体支持物缀合、偶联或连接。本文中涵盖的固体支持物的实例包括但不限于部分或完全地由下述材料形成的那些:玻璃(例如,可控孔径玻璃)、多糖(例如,琼脂糖)、聚丙烯酰胺、聚苯乙烯、聚乙烯醇、硝酸纤维素、纤维素、尼龙、硅酮和本领域熟知的其他材料,所述材料用于固体支持物中,用于直接或间接附着抗体。固体支持物的其他实例包括但不限于珠子、柱子(例如,色谱柱等)、阵列(例如,微阵列、纳米阵列等)、测定板、盒、棒、过滤器或条带。在一些实施方案中,固体支持物可包括测定板的孔。在一些实施方案中,固体支持物是微阵列。在一些实施方案中,固体支持物可以包括珠子或者是珠子。在一些实施方案中,固体支持物是色谱柱(例如,亲和色谱柱)。在一些实施方案中,固体支持物是离散颗粒的不连续固相,比如在美国专利No.4,275,149中所述的那些。

[0357] 将抗体直接或间接地附着到固体支持物上的方法是本领域熟知的。附着方法通常包括抗体到固体支持物上的非特异性吸附或抗体(通常通过游离胺基)与固体支持物上的化学反应性基团(比如活化的羧基、羟基或醛基)的共价附接。附着方法还包括将抗体间接附着到固体支持物上,例如通过用捕获试剂(比如链霉亲和素)包被固体支持物,并将亲和标记的抗体(比如生物素标记的抗体)添加到固体支持物上,使得在亲和标记物(例如,生物素)和捕获试剂(例如链霉亲和素)之间的相互作用将抗体连接到固体支持物上。在一些实施方案中,固体支持物包含一种或多种不是抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体的抗体。例如,固体支持物可包含一种或多种结合与神经损害和/或神经病症相关的其他蛋白质或分子的抗体或一种或多种用作对照抗体的抗体。

[0358] 在一些情况下,固体支持物是装置的一部分,或者与装置(比如诊断装置)是相容的,或者被配置为与所述装置一起使用。例如,本文所述的固体支持物可以是珠子、柱子、阵列、测定板、微孔、盒、棒、过滤器或条带,其被插入到装置中或附着到装置上并用作装置的一部分,以便可操作所述装置。在一些实施方案中,固体支持物是所述装置。在一些实施方案中,所述装置是便携式装置,比如手持式装置。在一些实施方案中,所述装置是固定装置。所述装置可以手动操作或自动操作。在一些实施方案中,所述装置是电子装置。可以使用与本文中提供的固体支持物一起使用或在本文中提供的方法中使用的任何适合的装置。适合的装置的非限制性实例描述如下,并且包括商业上可获得的装置,诸如但不限于i-STAT®

手持式(Abbott)、Minicare I-20(Phillips)和类似的手持式装置。

[0359] 在一些实施方案中,本文中提供的装置(例如,包含本文所述的固体支持物的装置)用于定性和/或定量测定被抗体(例如抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体)结合的靶抗原(例如UCH-L1或GFAP)的量。在一些实施方案中,定性和/或定量测定的UCH-L1的量为约80pg/mL至约2560pg/mL。在一些实施方案中,定性和/或定量测定的GFAP的量为约10pg/mL至约320pg/mL。

[0360] 在一些实施方案中,固体支持物适用于检测测定。在一些实施方案中,固体支持物适用于诊断测定。在一些实施方案中,使样品例如如本文所述的体液或其他样品与固体支持物接触。在一些实施方案中,固体支持物用于定性和/或定量测定被抗体(例如抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体)结合的靶抗原(例如UCH-L1或GFAP)的位置。在一些实施方案中,固体支持物用于定性和/或定量测定被抗体(例如抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体)结合的靶抗原(例如UCH-L1或GFAP)的量。

[0361] 在一些实施方案中,通过本文所述的固体支持物(比如在检测测定和/或诊断测定中使用)定性和/或定量测定的UCH-L1的量为约80pg/mL至约2560pg/mL。在一些实施方案中,通过本文所述的固体支持物(比如在检测测定和/或诊断测定中使用)定性和/或定量测定的GFAP的量为约10pg/mL至约320pg/mL。

[0362] 一般而言,用于制备在研究、测试和临床用途中使用的抗体的各种方法在本领域中被良好地建立,其与上述方法学一致并且/或者被本领域技术人员认为对于感兴趣的特定抗体是适当的。

IV. 组合物和组合制剂

[0363] 本文中提供了任何提供的抗体的组合物。任何抗体试剂(例如抗UCH-L1或抗GFAP抗体),包括其组合物,可以在根据本公开的检测或诊断方法中单独使用或联合使用。还提供了任何提供的抗体或其组合物与一种或多种其他抗体的组合制剂。在根据本公开的检测或诊断方法中,组合制剂(其可以提供为试剂盒的形式)可以一起使用。

A. 组合物

[0364] 在一些方面,本文中还提供了包含本文所述的抗UCH-L1抗体和/或抗GFAP抗体的任何一种或多种的组合物(例如,药物组合物)。所述组合物可用于本文提供的方法中,比如用于检测样品中UCH-L1和/或GFAP的方法、以及诊断患有脑损害或损伤或神经病症的个体的方法。

[0365] 通过将具有期望纯度的活性成分与任意的可接受的载体、赋形剂或稳定剂比如药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合来制备用于储存的组合物(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000)。在一些实施方案中,可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所采用剂量和浓度下对接受者是无毒的。在一些实施方案中,比如当抗体用于诊断测定时,可接受的载体、赋形剂或稳定剂基本上不改变抗体的活性。在一些实施方案中,可接受的载体、赋形剂或稳定剂适用于诊断测定或检测测定。可接受的载体、赋形剂或稳定剂包括缓冲剂;抗氧化剂,包括抗坏血酸、甲硫氨酸、维生素E、焦亚硫酸钠;防腐剂、等渗剂、稳定剂、金属复合物(例如Zn-蛋白质复合物);螯合剂,如EDTA和/或非离子表面活性剂。

[0366] 使用缓冲剂将pH值控制在使抗体的效果活性最佳的范围,尤其是在稳定性为pH依

赖性的情况下。缓冲剂可以以约50mM至约250mM的浓度范围存在。用于本发明的适合的缓冲剂包括有机酸和无机酸两者及其盐。例如，柠檬酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、草酸盐、乳酸盐、乙酸盐。另外，缓冲剂可以由组氨酸和三甲胺盐比如Tris组成。

[0367] 可以添加防腐剂阻止微生物生长，并且通常以约0.2%-1.0% (w/v) 的范围存在。适合的用于本发明的防腐剂包括叠氮化物、甲基异噻唑啉酮(MIT)、十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯化六甲双铵；苯扎卤化铵(例如氯化物、溴化物、碘化物)；苄索氯铵；硫柳汞、苯酚、丁醇或苯甲醇；对羟基苯甲酸烷基酯，比如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇、3-戊醇和间甲酚。

[0368] 可以存在张度剂，其有时被称为“稳定剂”，用于调节或维持组合物中液体的张度。当与大的、带电荷的生物分子比如蛋白质和抗体一起使用时，它们通常被称为“稳定剂”，因为它们可以与带电荷的氨基酸侧链基团相互作用，从而降低分子间和分子内相互作用的可能性。考虑到其他成分的相对量，张度剂可以按重量计约0.1%至约25%或按重量计约1%至约5%的任何量存在。在一些实施方案中，张度剂包括多元糖醇、三元或三元以上糖醇，比如甘油、赤藓糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨醇和甘露醇。

[0369] 另外的赋形剂包括可以用作以下一种或多种的药剂：(1) 填充剂，(2) 溶解度增强剂，(3) 稳定剂和(4) 防止变性或粘附到容器壁上的药剂。这样的赋形剂包括：多元糖醇(上面列举的)；氨基酸，如丙氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、亮氨酸、2-苯丙氨酸、谷氨酸、苏氨酸等；有机糖或糖醇，如蔗糖、乳糖、乳糖醇、海藻糖、水苏糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、核糖醇、肌糖(myoinisitose)、肌醇(myoinisitol)、半乳糖、半乳糖醇、甘油、环多醇(例如肌醇)、聚乙二醇；含硫还原剂，如尿素、谷胱甘肽、硫辛酸(thioctic acid)、巯基乙酸钠、硫代甘油、 α -一硫代甘油和硫代硫酸钠；低分子量蛋白质，如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明胶或其他免疫球蛋白；亲水聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮；单糖(例如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖)；二糖(例如乳糖、麦芽糖、蔗糖)；三糖，如棉子糖；以及多糖，如糊精或葡聚糖。

[0370] 可以存在非离子表面活性剂或洗涤剂(也称为“润湿剂”)以帮助溶解抗体以及保护抗体免于搅动诱导的聚集，这也允许组合物暴露于剪切表面应力而不引起活性抗体的变性。非离子表面活性剂以约0.05mg/ml至约1.0mg/ml或约0.07mg/ml至约0.2mg/ml的范围存在。在一些实施方案中，非离子表面活性剂以约0.001%至约0.1% w/v或约0.01%至约0.1% w/v或约0.01%至约0.025% w/v的范围存在。

[0371] 适合的非离子表面活性剂包括聚山梨酯(20、40、60、65、80等)、泊洛沙姆(184、188等)、PLURONIC®多元醇、TRITON®、聚氧乙烯山梨聚糖单醚(TWEEN®-20、TWEEN®-80等)、聚桂醇400、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油10、50和60、甘油单硬脂酸酯、蔗糖脂肪酸酯、甲基纤维素和羧甲基纤维素。可以使用的阴离子洗涤剂包括十二烷基硫酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠和二辛基磺酸钠。阳离子洗涤剂包括苯扎氯铵或苄索氯铵。

[0372] 在一些实施方案中，组合物是无菌的。可以通过无菌过滤膜过滤组合物而使其无菌。在一些实施方案中，将本文中的组合物置于具有无菌入口的容器中，例如具有可被皮下注射针头刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶。

B. 组合制剂

[0373] 本文中提供了含有多于一种抗体(例如,一种、两种、三种、四种或更多种抗体)的组合制剂,用于结合或检测UCH-L1和/或GFAP。在一些实施方案中,可基于应用选择特定的组合,例如在如本文提供的检测或诊断测定中使用。例如,通常选择具有互补活性的抗体组合,使得抗体彼此无不良影响,例如,彼此不竞争结合。这样的抗体以对预期目的有效的量适当地组合存在。在一些实施方案中,以如本文中其他地方描述的试剂盒、制品或系统的一部分的形式提供所述组合制剂。

[0374] 在一些实施方案中,本文中提供了与UCH-L1(例如人UCH-L1)结合的两种或更多种抗UCH-L1抗体或其组合物的组合制剂。在一些实施方案中,所述组合制剂包含相容的并且可以同时结合UCH-L1的一对抗体和/或抗体组。在一些实施方案中,抗体对包括第一抗体或第一组抗体和第二抗体或第二组抗体,其中与第二抗体或第二组抗体的每种抗体相比,第一抗体或第一组抗体的每种抗体与相异的或非重叠的表位结合,并且/或者不与第二抗体或抗体组竞争结合UCH-L1。当提供为组时,第一组抗体中的抗体通常各自与UCH-L1的相同或重叠的表位或区域结合并且/或者不与第一组抗体中的一种或多种其他抗体竞争结合UCH-L1,并且/或者第二组抗体中的抗体各自与UCH-L1的相同或重叠的表位或区域结合并且/或者不与第二组抗体中的一种或多种其他抗体竞争结合UCH-L1。在一些实施方案中,第一抗体或抗体组用于捕获UCH-L1,并且第二抗体或抗体组用于检测结合的UCH-L1,或反之亦然。在一些实施方案中,抗体对中的至少一者与标记物(例如可检测标记物)比如本文所述的标记物附接。在一些实施方案中,抗体对中的至少一者附着于固体支持物或能够附着于固体支持物,比如本文所述的固体支持物。在一些实施方案中,以试剂盒或本文中其他地方所述的系统的一部分的形式提供组合制剂,其用于与免疫测定法(例如夹心ELISA或竞争ELISA)结合使用。

[0375] 在一个方面,第一(或在一些情况下第二)抗UCH-L1抗体或抗体组与UCH-L1的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:207中列出人UCH-L1的氨基酸位置98-106的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为UCH-L1-1、UCH-L1-3或UCH-L1-13的抗体,或包含与存在于命名为UCH-L1-1、UCH-L1-3或UCH-L1-13的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为UCH-L1-1、UCH-L1-3或UCH-L1-13的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体),并且第一或第二抗体或抗体组中的另一者与相异的或非重叠的区域结合并且/或者不竞争结合对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的氨基酸位置98-106的区域内的表位。在一些实施方案中,抗体或抗体组的另一者(可以是第一或第二抗体的另一者)与UCH-L1的表位结合,所述表位是或包括对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的氨基酸位置28-36的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为UCH-L1-2、UCH-L1-6、UCH-L1-7、UCH-L1-8、UCH-L1-9、UCH-L1-10、UCH-L1-11或UCH-L1-12的抗体,或包含与存在于命名为UCH-L1-2、UCH-L1-6、UCH-L1-7、UCH-L1-8、UCH-L1-9、UCH-L1-10、UCH-L1-11或UCH-L1-12的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为UCH-L1-2、UCH-L1-6、UCH-L1-7、UCH-L1-8、UCH-L1-9、UCH-L1-10、UCH-L1-11或UCH-L1-12的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体)。在其他实施方案中,抗体或抗体组的另一者(可以是第一或第二抗体)与UCH-L1的表位结合,所述表位是或包括对应于在SEQ ID

NO:207中列出的人UCH-L1的氨基酸位置138-145的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为UCH-L1-4的抗体,或包含与存在于命名为UCH-L1-4的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包括包含命名为UCH-L1-4的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体)。在其他实施方案中,抗体或抗体组的另一者(可以是第一或第二抗体)与UCH-L1的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:207中列出的人UCH-L1的氨基酸位置142-149的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为UCH-L1-5的抗体,或包含与存在于命名为UCH-L1-5的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包括包含命名为UCH-L1-5的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体)。

[0376] 在一些实施方案中,第一(或在一些情况下第二)抗UCH-L1抗体或抗体组是命名为UCH-L1-1或UCH-L1-2的抗体,或包含与存在于命名为UCH-L1-1或UCH-L1-2的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为UCH-L1-1或UCH-L1-2的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体;并且另一抗体(可以是第一或第二抗体)是命名为UCH-L1-5的抗体,或包含与存在于命名为UCH-L1-5的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为UCH-L1-5的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体。

[0377] 在一些实施方案中,所述组合制剂或试剂盒包含第一抗体,所述第一抗体是包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:51的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:64的轻链可变结构域的抗UCH-L1抗体,和/或是包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:52的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:64的轻链可变结构域的抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,所述组合制剂包含第一抗体组,所述第一抗体组包括:包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:51的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:64的轻链可变结构域的抗UCH-L1抗体,以及包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:52的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:64的轻链可变结构域的抗UCH-L1抗体。在一些实施方案中,组合制剂或试剂盒包含第二抗体,其为包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:55的重链可变区和包含氨基酸序列SEQ ID NO:68的轻链可变结构域的抗UCH-L1抗体。

[0378] 在一些实施方案中,本文中提供了与GFAP(例如人GFAP)结合的两种或更多种抗GFAP抗体或其组合物的组合制剂。在一些实施方案中,所述组合制剂包含相容的并且可以同时结合GFAP的一对抗体和/或抗体组。在一些实施方案中,抗体对包括第一抗体或抗体组和第二抗体或抗体组,其中与第二抗体或第二抗体组相比,第一抗体或第一抗体组的每种抗体与相异的或非重叠的表位结合,并且/或者不与第二抗体或抗体组竞争结合GFAP。当提供为组时,第一组抗体中的抗体各自与GFAP的相同或重叠的表位或区域结合并且/或者不与第一组抗体中的一种或多种其他抗体竞争结合GFAP,并且/或者第二组抗体中的抗体各自与GFAP的相同或重叠的表位或区域结合并且/或者不与第二组抗体中的一种或多种其他抗体竞争结合GFAP。在一些实施方案中,第一抗体或第一组抗体用于捕获GFAP,并且第二抗体或第二组抗体用于检测结合的GFAP,或反之亦然。在一些实施方案中,抗体对中的至少一者与标记物(例如可检测标记物)比如本文所述的标记物附接。在一些实施方案中,抗体对中的至少一者附着于固体支持物或能够附着于固体支持物,比如本文所述的固体支持物。在一些实施方案中,以试剂盒或本文中其他地方所述的系统的一部分的形式提供组合制

剂,其用于与夹心免疫测定法(例如夹心ELISA)或竞争免疫测定法(例如竞争ELISA)结合使用。

[0379] 在一个方面,第一(或在一些情况下第二)抗GFAP抗体或抗体组与GFAP的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出人GFAP的氨基酸位置92-106的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为GFAP-1的抗体,或包含与存在于命名为GFAP-1的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-1的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体),并且第一或第二抗体或抗体组中的另一者与相异的或非重叠的区域结合并且/或者不竞争结合对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的氨基酸位置92-106的区域内的表位。在一些实施方案中,抗体或抗体组的另一者(可以是第一或第二抗体的另一者)与GFAP的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的氨基酸位置190-202的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为GFAP-2的抗体,或包含与存在于命名为GFAP-2的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-2的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体)。在其他实施方案中,抗体或抗体组的另一者(可以是第一或第二抗体的另一者)与GFAP的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的氨基酸位置16-35和/或380的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为GFAP-3的抗体,或包含与存在于命名为GFAP-3的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-3的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体)。在进一步的实施方案中,抗体或抗体组的另一者(可以是第一或第二抗体的另一者)与GFAP的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的氨基酸位置119和/或190的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为GFAP-5的抗体,或包含与存在于命名为GFAP-5的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-5的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体)。在另外的实施方案中,抗体或抗体组的另一者(可以是第一或第二抗体的另一者)与GFAP的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的氨基酸位置380-391的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为GFAP-4、GFAP-7、GFAP-8或GFAP-9的抗体,或包含与存在于命名为GFAP-4、GFAP-7、GFAP-8或GFAP-9的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-4、GFAP-7、GFAP-8或GFAP-9的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体)。

[0380] 在一个方面,第一(或在一些情况下第二)抗GFAP抗体或抗体组与GFAP的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出人GFAP的氨基酸位置119-130的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如抗体GFAP-6、GFAP-11、GFAP-12、GFAP-18或GFAP-19,或包含与存在于命名为GFAP-6、GFAP-11、GFAP-12、GFAP-18或GFAP-19的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-6、GFAP-11、GFAP-12、GFAP-18或GFAP-19的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体),并且第一或第二抗体或抗体组中的另一者与相异的或非重叠的区域结合并且/或者不竞争结合对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的氨基酸位置119-130的区域内的表位。在一些实施方案中,抗体或抗体组的另一者(可以是第一或第二抗体的另一者)与

GFAP的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出人GFAP的氨基酸位置210-221的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为GFAP-13、GFAP-14或GFAP-15的抗体,或包含与存在于命名为GFAP-13、GFAP-14或GFAP-15的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-13、GFAP-14或GFAP-15的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体),并且第一或第二抗体或抗体组中的另一者与相异的或非重叠的区域结合并且/或者不竞争结合对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的氨基酸位置210-221的区域内的表位。在其他实施方案中,抗体或抗体组的另一者(可以是第一或第二抗体的另一者)与GFAP的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出人GFAP的氨基酸位置320-390的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为GFAP-16或GFAP-17的抗体,或包含与存在于命名为GFAP-16或GFAP-17的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-16或GFAP-17的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体),并且第一或第二抗体或抗体组中的另一者与相异的或非重叠的区域结合并且/或者不竞争结合对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的氨基酸位置320-390的区域内的表位。在进一步的实施方案中,抗体或抗体组的另一者(可以是第一或第二抗体的另一者)与GFAP的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出人GFAP的氨基酸位置346-357和/或376-387的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为GFAP-17的抗体,或包含与存在于命名为GFAP-17的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-17的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体),并且第一或第二抗体或抗体组中的另一者与相异的或非重叠的区域结合并且/或者不竞争结合对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的氨基酸位置346-357和/或376-387的区域内的表位。在进一步的实施方案中,抗体或抗体组的另一者(可以是第一或第二抗体的另一者)与GFAP的表位结合,所述表位是、包括对应于在SEQ ID NO:212中列出人GFAP的氨基酸位置138-149的区域或在其内(或完全在其内)(例如,如所述的任何抗体,比如命名为GFAP-18的抗体,或包含与存在于命名为GFAP-18的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-18的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体),并且第一或第二抗体或抗体组中的另一者与相异的或非重叠的区域结合并且/或者不竞争结合对应于在SEQ ID NO:212中列出的人GFAP的氨基酸位置138-149的区域内的表位。

[0381] 在一些实施方案中,第一(或在一些情况下第二)抗GFAP抗体或抗体组是命名为GFAP-2的抗体,或包含与存在于命名为GFAP-2的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-2的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体;并且另一抗体(可以是第一或第二抗体)是命名为GFAP-6的抗体,或包含与存在于命名为GFAP-6的抗体的可变重链和可变轻链中相同的CDR的抗体,或包含分别包含命名为GFAP-6的抗体的可变重链和可变轻链的序列的可变重链和可变轻链的抗体。

[0382] 在一些实施方案中,所述组合制剂或试剂盒包含第一抗体和第二抗体,所述第一抗体是包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:173的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:190的轻链可变结构域的抗GFAP抗体,所述第二抗体是包括包含氨基酸序列SEQ ID NO:177的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:194的轻链可变结构域的抗GFAP抗体。

[0383] 在一些实施方案中,本文中提供了包含至少一种本文所述的抗UCH-L1抗体或其组合物和至少一种本文所述的抗GFAP抗体或其组合物的组合制剂。在一些实施方案中,组合制剂包含比如任何如所述的抗UCH-L1抗体对或组和比如任何如所述的抗GFAP抗体对或组。在一些实施方案中,组合制剂包含至少两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种但不多于十种抗体。

V. 检测UCH-L1和/或GFAP以及诊断或预测结果的方法

[0384] 在一些方面,本文中提供了用于检测来自受试者或个体的样品中的UCH-L1和/或GFAP的方法。在一些实施方案中,所提供的方法涉及使用本文中提供的任何抗体进行UCH-L1和/或GFAP的基于免疫亲和力的检测。在一些实施方案中,所述方法在体外进行。在一些实施方案中,从受试者或个体获得或分离样品。在一些实施方案中,受试者或个体是人。

[0385] 在一些实施方案中,提供了检测来自受试者的样品中的UCH-L1和/或GFAP的方法,其中所述方法包括以下步骤:(a)使来自受试者的样品与本文中提供的一种或多种抗UCH-L1抗体和/或本文中提供的一种或多种GFAP抗体比如本文所述的抗体组合或抗体对接触;(b)基于样品中UCH-L1和/或GFAP分别与一种或多种抗UCH-L1抗体或抗GFAP之间的结合,检测样品中UCH-L1和/或GFAP的存在或不存在。在一些实施方案中,在形成包含抗体或抗原结合片段及其抗原(例如UCH-L1和/或GFAP)的复合物的条件下进行接触。在一些实施方案中,可以通过本领域公知的用于检测蛋白质靶标和结合剂(例如抗体)之间的结合的检测技术来实现结合的检测,所述技术诸如但不限于分光光度法、高效液相色谱法(HPLC)、免疫测定法比如酶联免疫吸附测定(ELISA)、Western印迹、自动成像、免疫组织化学、流式细胞术、诸如微阵列或纳米阵列的阵列的高通量筛选、和表面等离子体共振。在一些实施方案中,使用本领域技术人员已知的任何结合测定法或免疫测定法,包括但不限于酶联免疫吸附测定(ELISA)或其他相似的免疫测定法,包括夹心ELISA或竞争ELISA;免疫组织化学(IHC);流式细胞术或Western印迹,本文中提供的抗体可检测UCH-L1或GFAP。

[0386] 在一些实施方案中,在本文方法中使用的样品获自己知患有或已经患有或者很可能或疑似患有或已经患有脑损害或损伤(例如由于神经损害和/或神经病症所致,比如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的受试者或个体。在一些实施方案中,在损伤(例如,对大脑的直接或间接物理损伤)之后不超过约30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时、24小时或48小时从个体获得样品。在一些实施方案中,在损伤之后不超过8小时从个体获得样品。例如,在损伤之后(或约)5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时之内但不超过约8小时从个体获得样品。

[0387] 在一些实施方案中,样品是存在于个体(例如人)或从其获得的血清、血浆、血液(例如全血)、脑脊液(CSF)、尿液、汗液、唾液或任何其他生物流体。在一些实施方案中,样品是血清。在其他实施方案中,样品是CSF。在从个体获得样品之后,样品可以直接用于本文提供的方法中,或者可以在用于本文提供的方法之前加以处理。例如,可以从个体获得CSF样品,并通过使样品与本文中提供的一种或多种抗UCH-L1和/或抗GFAP抗体接触而直接用于本文的方法中。或者,可以从个体获得CSF样品,并且在使样品与本文中提供的一种或多种抗UCH-L1和/或抗GFAP抗体接触之前对其加以处理。样品的处理包括本领域常用于纯化和/或浓缩蛋白质样品的技术,比如在缓冲液中洗涤、温育、离心、过滤、免疫沉淀、吸附和/或添加去除污染物的试剂,所述污染物可能干扰在UCH-L1和/或GFAP与抗体之间的结合的检测。

测。

[0388] 在一些实施方案中,所述方法是夹心或竞争性免疫测定法(例如夹心ELISA或竞争ELISA测定法),并且所述方法包括(a)使来自受试者的样品与至少一种第一抗UCH-L1抗体接触以捕获或结合样品中的UCH-L1(例如,在形成包含所述抗体或抗原结合片段和UCH-L1的复合物的条件下)并且/或者使来自受试者的样品与至少一种第一抗GFAP抗体接触以捕获或结合样品中的GFAP(例如,在形成包含所述抗体或抗原结合片段和GFAP的复合物的条件下);和(b)通过添加至少一种第二抗UCH-L1抗体检测样品中或与复合物结合的UCH-L1的存在或不存在,检测样品中的结合UCH-L1,并且/或者通过添加至少一种第二抗GFAP抗体检测样品中或与复合物结合的GFAP的存在或不存在,检测样品中的结合GFAP。在一些实施方案中,直接或间接标记至少一种第二抗体以便检测或能够检测。

[0389] 在一些实施方案中,所述方法包括仅检测或测量样品中的UCH-L1。在一些实施方案中,所述方法包括仅检测或测量样品中的GFAP。在一些实施方案中,所述方法包括检测或测量来自受试者的样品中的UCH-L1和GFAP,在这种情况下,其中测量或检测UCH-L1和GFAP的样品是同一个样品、同一个样品的一部分或来自同一受试者的不同样品。在任何所提供的方法的一些实施方案中,可以检测或测量在来自受试者的样品中的一种或多种比如与脑损伤或损害相关的其他生物标志物。

[0390] 任何所提供的抗体可以在所提供的方法中单独使用或联合使用。例如,在夹心ELISA或竞争ELISA中,可以使用两种或更多种抗UCH-L1抗体(例如抗UCH-L1抗体对)和/或两种或更多种抗GFAP抗体(例如抗GFAP抗体对)。在一些实施方案中,本文中提供的抗体可以与能够检测的模块直接或间接缀合。在一些实例中,一种或多种抗体被修饰以允许检测结合。例如,抗体可以与可检测分子缀合,所述可检测分子允许直接检测或通过第二药剂加以检测。在一些实施方案中,如上文所述直接标记抗体。在一些实例中,可以使用二级试剂检测抗体,比如借助于与本文中提供的一级抗体结合并且与可检测蛋白质偶联的二级抗体试剂,比如荧光探针或可检测酶,比如辣根过氧化物酶。

[0391] 在本文一些实施方案中,一种或多种抗体是一种或多种捕获抗体,其捕获样品中的UCH-L1和/或GFAP。在本文一些实施方案中,一种或多种抗体是一种或多种检测抗体,其结合样品中的UCH-L1和/或GFAP并且是可检测的(例如,与标记物附接)。例如,一种或多种抗体可以是一种或多种捕获抗体(例如,捕获抗UCH-L1抗体)和一种或多种检测抗体(例如,检测抗UCH-L1抗体)。

[0392] 在一些实施方案中,可以使用固相结合测定法评估来自受试者的样品中UCH-L1和/或GFAP的存在、不存在或量。固相结合测定法可以借助于底物与结合剂(例如第一抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体,比如捕获抗体)的结合来检测流体样品中的底物(例如UCH-L1或GFAP),所述结合剂被固定或固定化在固体表面上。在一些实施方案中,本文中的方法的步骤a)中的接触包括将样品(例如,获自个体的样品)添加至固体支持物或包含固体支持物的装置,其中固体支持物包含一种或多种本文所述的抗体(例如,抗UCH-L1抗体和/或抗GFAP抗体)。在一些实施方案中,本文中方法的步骤a)中的接触包括将样品(例如,获自个体的样品)和本文所述的一种或多种抗体(例如,抗UCH-L1抗体和/或抗GFAP抗体)在形成包含所述抗体或抗原结合片段和抗原或底物(例如UCH-L1或GFAP)的复合物的条件下混合。在一些实施方案中,在固体支持物或包含固体支持物的装置的存在下或之上或之中将样品与一种或

多种抗体混合。在一些实施方案中,将样品与一种或多种抗体混合以产生混合物,随后将该混合物施用于固体支持物或包含固体支持物的装置。在本文一些实施方案中,将一种或多种抗体直接或间接附着到固体支持物上。在一些实施方案中,步骤a)中的接触进一步包括样品和一种或多种抗体的一次或多次温育。一次或多次温育可以持续适合于允许样品与一种或多种抗体接触的时间,比如在使样品与如本文所述的一种或多种抗体接触后至少或至少约30秒、1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、20分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、3小时、6小时或12小时或更长但不超过约24小时。在一些实施方案中,接触发生在(或约)0°C至约50°C的温度下,比如通常2°C至8°C或23°C至28°C或37°C至42°C。在一些实施方案中,步骤a)中的接触进一步包括在一定条件下的一次或多次洗涤,以便将结合的UCH-L1和/或GFAP保留在固体支持物上和/或将复合物与不是复合物的一部分的样品部分分开。

[0393] 在一些实施方案中,本文中的方法的步骤b)中的检测包括检测UCH-L1和/或GFAP与第二底物特异性抗体(例如第二抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体,比如检测抗体)的结合,所述抗体能够检测底物(例如UCH-L1或GFAP)。在一些实施方案中,第二抗体是裸的(未标记的)抗体(例如,裸的抗UCH-L1抗体或裸的抗GFAP抗体),并且通过添加与所述裸抗体结合的标记的二级抗体进行间接检测。在一些实施方案中,第二抗体是标记抗体(例如,标记的抗UCH-L1抗体或标记的抗GFAP抗体)并且检测是直接的。在一些实施方案中,第二抗体是标记抗体但不能直接检测。例如,标记物可以是酶,并且可以通过添加产生信号(例如比色信号)的底物来实现检测。在一些实施方案中,第二抗体(检测抗体)与复合物中的结合UCH-L1和/或GFAP一起施用或接触,并允许在一定条件下温育以允许与复合物中的结合底物(例如UCH-L1或GFAP)结合。在一些实施方案中,所述温育可以持续适合于允许第二抗体(检测抗体)与结合的UCH-L1或GFAP接触的时间,比如在使样品与如本文所述的第二抗体接触后至少或至少约30秒、1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、20分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、3小时、6小时或12小时或更长但不超过约24小时。在一些实施方案中,接触发生在(或约)0°C至约30°C的温度下,比如通常2°C至8°C或23°C至28°C。在一些实施方案中,步骤b)中的接触进一步包括一个或多个在一定条件下洗涤的步骤,以保持第二抗体与结合的底物或复合物的结合并除去任何未结合的第二抗体。

[0394] 在一些实施方案中,然后检测第二抗体的存在,比如信号。检测方法包括但不限于比色、荧光、发光或放射性方法。检测方法的选择取决于所使用的可检测标记物。在一些实例中,使用比色反应,其中抗体与酶偶联,所述酶比如辣根过氧化物酶(HRP)、碱性磷酸酶或其他可检测的酶。

[0395] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括确定或量化样品中UCH-L1或GFAP的量。在一些这样的方面,样品中存在的底物的量与所产生的信号例如颜色的量成比例。用于量化信号的方法是本领域熟知的,比如通过使用发光计、分光光度计或数字成像仪。在一些实施方案中,通常采用底物标准品来量化或确定样品中底物(例如UCH-L1或GFAP)的量。在一些实施方案中,标准品包含已知浓度(例如连续稀释)的蛋白质的重组或天然形式。在一些实施方案中,可以通过将数据内插到标准曲线来计算样品中底物(例如UCH-L1或GFAP)的浓度。在一些实施方案中,可以将UCH-L1或GFAP的量表示为流体样品的浓度。

[0396] 在一些实施方案中,提供了检测来自受试者的样品中的UCH-L1的方法,其中所述方法包括以下步骤:(a)使来自受试者的样品与本文中提供的一种或多种抗UCH-L1抗体(比

如本文所述的抗体组合或抗体对)在形成一种或多种包含所述抗体或抗原结合片段和UCH-L1的复合物的条件下接触;和(b)基于样品中UCH-L1与一种或多种抗UCH-L1抗体之间的结合,在一些情况下,可以借助于检测含有结合UCH-L1的复合物的存在或不存在,由此检测样品中UCH-L1的存在或不存在。在一些实施方案中,使两种或更多种抗体同时或依次与样品或样品的组分接触。在一些实施方案中,所述方法是夹心或竞争性免疫测定法(例如夹心ELISA或竞争ELISA测定法),并且所述方法包括(a)使来自受试者的样品与至少一种第一抗体或第一抗体组比如在形成包含所述抗体或抗原结合片段和UCH-L1的复合物的条件下接触以捕获或结合样品中的UCH-L1;和(b)随后,例如在一个或多个任选的洗涤步骤之后,使结合的UCH-L1(比如含有UCH-L1的复合物)与至少一种第二抗体或第二抗体组接触以检测样品或复合物中UCH-L1的存在或不存在。在一些实施方案中,一种或多种第一抗体用于捕获或结合UCH-L1,其可以相同或不同。在一些实施方案中,第一抗体(或第一抗体中的每一种)与第二抗体相同和/或与第二抗体竞争结合UCH-L1。在一些实施方案中,第一抗体(或第一抗体中的每一种)与第二抗体不同,例如与第二抗体相比结合相异的或非重叠的表位并且/或者不与第二抗体竞争结合UCH-L1。在一些实施方案中,直接或间接标记至少一种第二抗体以便检测。在一些实施方案中,第一和第二抗体可以是用于检测UCH-L1的抗体对的一部分,如本文中其他地方所述。

[0397] 在一些实施方案中,所述方法可用于确定样品中UCH-L1的量。因此,还提供了确定或量化样品中UCH-L1的量的方法。在一些实施方案中,在上述步骤(a)和(b)之后,所述方法进一步包括(c)通过确定或量化被一种或多种抗UCH-L1抗体结合的UCH-L1的量来确定或量化样品中UCH-L1的量。在一些实施方案中,通过将可检测信号与标准曲线比较来确定UCH-L1的量,所述标准曲线比如由重组或天然UCH-L1的一系列已知浓度组成的标准曲线。

[0398] 在示例性方法中,首先将通常未标记的一种或多种第一抗UCH-L1抗体固定在固体支持物上(例如包被在微量滴定板的孔中),然后与含有或可能含有UCH-L1的流体样品(例如血清或血浆或脑脊液)例如在形成一种或多种第一抗体与UCH-L1的复合物的条件下一起温育,以捕获样品中的任何UCH-L1。在用适当的缓冲液洗涤流体样品之后,可以使含有结合UCH-L1的复合物与如所述的标记的一种或多种第二抗UCH-L1抗体(例如HRP缀合的抗UCH-L1抗体或生物素缀合的抗UCH-L1抗体)接触,以便与作为固体支持物上的复合物的结合UCH-L1结合。除去未结合的标记的第二抗体或抗体组后,直接地或通过使用检测试剂检测结合的标记抗体。例如,在一个非限制性实例中,可以通过添加检测底物来检测第二抗体的HRP标记物,所述检测底物比如ABTS(2,2'-联氮双[3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸]-二铵盐)、OPD(邻苯二胺二盐酸盐)或TMB(3,3',5,5'-四甲基联苯胺)检测底物。适用于特定的可检测标记物的其他检测试剂是本领域技术人员熟知的。在一些实施方案中,可以通过与标准曲线比较来确定或量化测试样品中UCH-L1的量。

[0399] 在一些实施方案中,提供了检测来自受试者的样品中的GFAP的方法,其中所述方法包括以下步骤:(a)使来自受试者的样品与本文中提供的一种或多种抗GFAP抗体(比如本文所述的抗体组合)在形成一种或多种包含所述抗体或抗原结合片段和GFAP的复合物的条件下接触;和(b)基于样品中GFAP与一种或多种抗GFAP抗体之间的结合,在一些情况下,可以检测含有结合GFAP的复合物的存在或不存在,由此检测样品中GFAP的存在、不存在或量。在一些实施方案中,使两种或更多种抗体同时或依次与样品或样品的组分接触。在一些实

实施方案中,所述方法是夹心或竞争性免疫测定法(例如夹心ELISA或竞争ELISA测定法),并且所述方法包括(a)使来自受试者的样品与至少一种第一抗体比如在形成包含所述抗体或抗原结合片段和GFAP的复合物的条件下接触以捕获或结合样品中的GFAP;和(b)随后,例如在一个或多个任选的洗涤步骤之后,使结合的GFAP(比如含有GFAP的复合物)与至少一种第二抗体接触以检测或确定样品中GFAP的存在、不存在或量。在一些实施方案中,一种或多种第一抗体用于捕获或结合GFAP,其可以相同或不同。在一些实施方案中,第一抗体(或第一抗体中的每一种)与第二抗体相同和/或与第二抗体竞争结合GFAP。在一些实施方案中,第一抗体(或第一抗体中的每一种)与第二抗体不同,例如与第二抗体相比结合相异的或非重叠的表位并且/或者不与第二抗体竞争结合GFAP。在一些实施方案中,直接或间接标记至少一种第二抗体以便检测。在一些实施方案中,第一和第二抗体可以是用于检测GFAP的抗体对的一部分,如本文中其他地方所述。

[0400] 在一些实施方案中,所述方法可用于确定样品中GFAP的量。因此,还提供了确定或量化样品中GFAP的量的方法。在一些实施方案中,在上述步骤(a)和(b)之后,所述方法进一步包括(c)通过确定或量化被一种或多种抗GFAP抗体结合的GFAP的量来确定或量化样品中GFAP的量。在一些实施方案中,通过将可检测信号与标准曲线比较来确定GFAP的量,所述标准曲线比如由重组或天然GFAP的一系列已知浓度组成的标准曲线。

[0401] 在示例性方法中,首先将通常未标记的一种或多种第一抗GFAP抗体固定在固体支持物上(例如包被在微量滴定板的孔中),然后与含有或可能含有GFAP的流体样品(例如血清或血浆或脑脊液)例如在形成一种或多种第一抗体与GFAP的复合物的条件下一起温育,以捕获样品中的任何GFAP。在用适当的缓冲液洗涤流体样品之后,可以使结合的GFAP与如所述的标记的一种或多种第二抗GFAP抗体(例如HRP缀合的抗GFAP抗体或生物素缀合的抗GFAP抗体)接触,以便与作为固体支持物上的复合物的结合GFAP结合。除去未结合的标记的第二抗体或抗体组后,直接地或通过使用检测试剂检测结合的标记抗体。例如,在一个非限制性实例中,可以通过添加检测底物来检测第二抗体的HRP标记物,所述检测底物比如ABTS(2,2'-联氮双[3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸]-二铵盐)、OPD(邻苯二胺二盐酸盐)或TMB(3,3',5,5'-四甲基联苯胺)检测底物。适用于特定的可检测标记物的其他检测试剂是本领域技术人员熟知的。在一些实施方案中,可以通过与标准曲线比较来确定或量化测试样品中GFAP的量。

[0402] 在一些实施方案中,提供了如上所述检测来自受试者的第一样品中的UCH-L1或确定UCH-L1的量以及如上所述检测来自受试者的第二样品中的GFAP或确定GFAP的量的方法,所述方法可以同时或以任何顺序依次进行。在一些实施方案中,第一样品和第二样品是相同的或衍生自同一个测试样品(例如,每个样品代表样品的一部分或部份)。在一些实施方案中,可以同时进行检测样品中的UCH-L1和GFAP或确定其量的方法。在一些实施方案中,为了帮助检测结合的UCH-L1与结合的GFAP,可以采用一种或多种相异的检测标记物。在一些实施方案中,检测UCH-L1或确定UCH-L1的量以及检测GFAP或确定GFAP的量是分开进行的,比如依次进行。

[0403] 在一些实施方案中,所提供的方法可用于检测、诊断或监测脑损伤或损害或脑损伤或损害的可能性,从而预测对替代诊断或评估(例如成像,比如CT扫描或MRI)的需要,选择患者进行脑损伤或损害的治疗,和/或可以用作受试者治疗方案的一部分,所述受试者正

在接受脑(例如神经)损伤或损害的治疗或者是所述治疗的候选者。在本文方法的任何这样的实施方案的一些中,个体患有神经或脑损害或疑似患有神经或脑损害。在一些实施方案中,考虑到引起或可能引起脑细胞(神经胶质或神经元)损害的任何疾病、病症或创伤。在一些实施方案中,脑损伤或损害可以是外源的,比如由于传染病或创伤所致。在一些实施方案中,神经或脑损害是由于物理损伤所致。在一些实施方案中,神经或脑损害是由于疾病或疾患所致。在一些实施方案中,脑损伤或损害可以是内源的,例如由于遗传疾病(由基因编码的蛋白质的不足或过量)所致。在一些实施方案中,脑或神经损害或损伤与神经病症相关。在一些实施方案中,脑或神经损害或损伤导致神经病症的发展或进展。

[0404] 神经损害可由脑细胞的直接或间接损伤引起。在一些情况下,神经损害可在个体中进展并导致神经病症。在一些情况下,神经病症可导致神经损害,并随着时间的推移逐渐恶化。在一些实施方案中,损伤可以是物理的,例如直接损害脑细胞的跌倒或冲击力,或者可能是由于可导致神经损害或与神经损害相关的疾病或疾患。疾病或疾患可由于外部因素比如传染病或环境毒素所致。疾病或疾患可归因于身体状况,比如遗传疾病或维生素或矿物质或蛋白质不足。在一些实施方案中,疾病或疾患与感觉运动协调的功能障碍相关。在一些实施方案中,疾病或疾患与感觉运动协调的功能障碍相关。在一些实施方案中,所述疾病或疾患与周围神经系统功能障碍和/或中枢神经系统功能障碍相关。在一些实施方案中,个体患有由于机械损伤、缺氧、传染病、影响神经细胞的疾病或毒素伤害所致的神经损害和/或神经病症。机械损伤可以是但不限于创伤性脑损伤或慢性创伤性脑病(CTE)。在一些实施方案中,脑损伤或损害是创伤性脑损伤,包括轻度或中度创伤性脑损伤。

[0405] 创伤性脑损伤(TBI)是工业化国家45岁以下人群死亡和残疾的主要原因(McAllister, T.W. (1992). *Neuropsychiatric sequelae of head injuries. The Psychiatric clinics of North America*. 15, 395-413)。在美国,在估计的每年发生的150万人的头部创伤中,有50万人可能需要住院治疗,并且导致8万人具有某种形式的慢性残疾(Langlois等人, (2006). *Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalization, and Deaths*, vol. Atlanta (GA) Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control)。美国疾病控制中心(CDC)估计,目前至少有530万美国人(或约2%的人口)由于TBI而长期需要日常生活活动的辅助。此外,TBI的卫生总费用量为每年大致350亿美元。

[0406] 创伤性脑损伤的严重性可以在轻度、中度到重度之间变化。在一些实施方案中,创伤性脑损伤分为两个级别,轻度创伤性脑损伤(MBTI)和创伤性脑损伤(TBI)。还可以采用中度TBI的中等级别对损伤进行分类。在MTBI和延伸通过中度TBI之间的谱也称为“轻度至中度TBI”或缩写为MMTBI。TBI定义为与分子标志物水平或活性升高两倍以上或降低两倍以上相关的损伤。MTBI定义为与分子标志物水平或活性升高两倍以下或降低两倍以下相关的损伤。

[0407] 在一些情况下,医生通常尝试区分轻度创伤性脑损伤(MBTI)和TBI。MTBI通常由临床症状定义,包括“任何时期观察到的或自我报告的短暂性意识错乱、定向障碍或意识障碍;任何时期观察到的或在损伤时自我报告的记忆功能障碍(健忘症);头部损伤后观察到的其他神经或神经心理功能障碍的征象,比如急性癫痫发作;在婴儿和幼儿中:头部受伤后易怒、嗜睡或呕吐;在损伤后不久确定的年龄较大的儿童和成人的症状,比如头痛、头晕、易

怒、疲劳或注意力不集中,可用于支持轻度TBI的诊断,但在没有意识丧失或意识改变的情况下不能用于做出诊断。任何时期观察到的或自我报告的持续30分钟或更短时间的意识丧失。”(National Center for Injury Prevention and Control.Report to Congress on Mild Traumatic Brain Injury in the United States:Steps to Prevent a Serious Public Health Problem.Atlanta,Ga.:Centers for Disease Control and Prevention; 2003.)传统上涵盖TBI的症状包括超过30分钟的无意识;创伤后遗忘持续超过24小时;和穿透性颅脑损伤。在一些实施方案中,本文中提供的方法允许检测在患有或疑似患有TBI(比如MTBI)的个体中的UCH-L1和/或GFAP。在一些实施方案中,本文中提供的方法允许诊断个体中的TBI(比如MTBI)。

[0408] 在一些实施方案中,本文中提供的方法允许预测患有或疑似患有MTBI的个体将需要神经成像比如CT扫描或MRI的可能性。

[0409] 在一些实施方案中,所提供的方法用于检测、诊断或监测创伤性脑损伤的进展或创伤性脑损伤的可能性,从而预测创伤性脑损伤或创伤性脑损伤的可能性的替代诊断或评估的需要,选择患者进行创伤性脑损伤的治疗,并且/或者可以与患有或疑似患有创伤性脑损伤的受试者的治疗结合使用。在一些实施方案中,创伤性脑损伤是轻度、中度或重度创伤性脑损伤。在一些实施方案中,创伤性脑损伤是脑震荡,比如由头部的打击或震荡引起。在一些实施方案中,可以通过所提供的方法评估具有脑震荡风险或疑似患有脑震荡的受试者,从而检测、诊断或监测脑损伤,预测脑损伤的替代诊断或评估的需要,选择患者进行治疗震荡性脑损伤的治疗,并且/或者可以与患有或可能患有或发展为震荡性脑损伤的受试者的治疗结合使用。在一些实施方案中,患有或疑似患有创伤性脑损伤(例如脑震荡)的受试者可能是需要紧急或急救护理、患有或疑似患有运动相关头部损伤或其他头部损伤、或遭遇跌倒或交通事故的受试者。

[0410] 在一些实施方案中,脑损伤或损害是由于缺氧所致。在一些实施方案中,由于缺氧而患有神经损害和/或神经病症的个体患有或已经患有中风、血管炎、缺血和/或心脏病。在一些实施方案中,缺血是全身缺血,比如由心脏病、心脏病发作或停留在重症监护病房引起。在一些情况下,缺氧可被视为其中全身或身体区域被剥夺了足够的氧气供应的病理状态。在一些方面,当全身被剥夺了足够的氧气供应时,它可以被称为全身缺氧。在其他方面,当身体的某个区域被剥夺足够的氧气供应时,它可以被称为组织缺氧或局部缺氧。在一些情况下,缺氧可导致组织损害(例如脑损害)甚至细胞死亡。例如,由于动脉阻塞所致的血流减少引起的中风被称为缺血性中风,因为它可导致血液供应不足和脑区域组织死亡。最常见的缺血性中风包括血栓性中风和栓塞性中风。当在大脑供血动脉之一中形成血凝块时,发生血栓性中风。凝块可由动脉中积聚的脂肪沉积物(例如斑块)引起,并且引起血流减少(例如动脉粥样硬化)或其他动脉病况。当血凝块或其他碎片远离大脑(比如在心脏中)形成并且扫过血流在较窄的脑动脉中停留时,发生栓塞性中风。

[0411] 在一些实施方案中,所提供的方法可用于检测、诊断或监测缺氧性脑损伤或缺氧性脑损伤的可能性,预测缺氧性脑损伤或可能的缺氧性脑损伤的替代诊断或评估的需要,选择受试者进行缺氧性脑损伤或损害的治疗,并且/或者可以与患有或疑似患有缺氧性脑损伤的受试者的治疗方法结合使用。在一些实施方案中,所提供的方法可用于检测、诊断或监测与中风、血管炎或缺血相关的脑损害或损伤、或脑损害或损伤的可能性;预测与中风、

血管炎或缺血相关的脑损害或损伤、或脑损害或损伤的可能性的替代诊断或评估的需要；选择受试者进行中风、血管炎或缺血的治疗；并且/或者可以与患有或疑似患有中风、血管炎或缺血的受试者的治疗方法结合使用。

[0412] 在一些实施方案中，脑损伤或损害是由于传染病所致。在一些情况下，传染病可直接损害脑细胞或可能引起炎症（例如脑炎），所述炎症引起附近细胞的损害，并且个体患有或已经患有导致传染病或与传染病相关的感染。在一些实施方案中，受试者由于感染病毒、细菌、真菌、寄生虫或朊病毒而患有或可能患有脑损伤或损害。感染传染病可导致比如中枢神经系统的急性或慢性炎症。例如，病毒感染可导致病毒性脑炎（例如HIV脑炎），并且细菌感染可导致脑膜炎或脑中脓肿形成。在一些实施方案中，病毒是西尼罗河病毒、单纯疱疹病毒（例如HSV-1、HSV-2、HSV-3、HSV-4或HSV-5）、蜱传脑炎病毒、HIV或痘病毒。在一些实施方案中，细菌是革兰氏阴性细菌或革兰氏阳性细菌。在一些实施方案中，革兰氏阳性细菌是分枝杆菌（例如结核分枝杆菌）。由于病毒、细菌、真菌、寄生虫或朊病毒感染所致的疾病可直接损害细胞或引起炎症，导致附近细胞（比如脑细胞或神经系统细胞）的损伤。在一些实施方案中，所提供的方法可用于检测、诊断或监测与任何这样的传染病相关或由其引起的脑损伤或损害、或脑损害或损伤的可能性；预测与这样的传染病相关的脑损害或损伤的替代诊断或评估的需要、或脑损害或损伤的可能性；选择受试者进行传染病的治疗；或者可以与患有或疑似患有传染病的受试者的治疗结合使用。

[0413] 在一些实施方案中，脑损伤或损害是由于影响神经细胞的疾病过程或病症所致，并且个体患有或已经患有影响神经细胞的疾病。本文中考虑的影响神经细胞的疾病包括但不限于：缺血性中风、出血性中风、蛛网膜下腔出血、颅内出血、短暂性脑缺血发作、血管性痴呆、皮质基底神经节变性、脑炎、癫痫、Landau-Kleffner综合征、脑积水、假性脑瘤、丘脑疾病、脑膜炎、脊髓炎、运动障碍、特发性震颤、脊髓疾病、脊髓空洞症、阿尔茨海默病（如早发型阿尔茨海默病或晚发型阿尔茨海默病）、多发梗塞性痴呆、皮克病、亨廷顿病、帕金森病、帕金森综合征、额颞叶痴呆、皮质基底节变性、多系统萎缩、进行性核上性麻痹、路易体病、血管性痴呆、糖尿病性痴呆、肌萎缩侧索硬化症（ALS）、朊病毒病（例如，克雅病（Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)）、丹迪-沃克综合征（Dandy-Walker syndrome）、弗里德赖希共济失调（Friedreich ataxia）、马查多-约瑟夫病（Machado-Joseph disease）、偏头痛、精神分裂症、情绪障碍和抑郁症。在一些实施方案中，影响神经细胞的疾病是阿尔茨海默病、路易体病、血管性痴呆、糖尿病性痴呆、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症（ALS）和/或朊病毒病。在一些实施方案中，所提供的方法可用于检测、诊断或监测患有或已经患有比如任何上述的影响神经细胞的疾病或病症的受试者的脑损伤或损害的进展；预测与这样的疾病或病症相关的脑损害或损伤的替代诊断或评估的需要、或脑损害或损伤的可能性；选择受试者进行这种疾病或病症的治疗；或者可以与患有或疑似患有这种疾病或病症的受试者的治疗结合使用。

[0414] 在一些实施方案中，脑损伤或损害是由于急性或慢性毒素伤害所致，并且个体暴露于或已经暴露于一种或多种毒素。个体可以通过任何途径暴露于毒素，例如通过消费、吸入、注射毒素或与毒素物理接触。可能在长达或长达约一天、约两天、约三天、约四天、约五天、约六天或约七天的时间段内发生过一次或多次暴露。在一些实施方案中，可能在长达或长达约1周、约2周、约3周或约4周的时间段内发生过一次或多次暴露。在一些实施方案中，

可能在长达或长达约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12个月的时间段内发生过一次或多次暴露。在一些实施方案中,可能在长达或长达约1、2、3、4、5、6、7、8、9年或10年或更长的时间段内发生过一次或多次暴露。本文中考虑的毒素包括但不限于:神经毒剂(例如氟磷酸盐)、农药、酒精、重金属(例如铅)、精神活性剂(例如3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺(MDMA))、化学治疗剂、抗生素(例如,链霉素、头孢菌素等)、化妆品制剂(例如 **BOTOX®**)或其他生物制剂,比如衍生自细菌、病毒、朊病毒、真菌或寄生虫的毒素(例如肉毒杆菌毒素)。在一些实施方案中,所提供的方法可用于检测、诊断或监测患有与毒素伤害相关的疾病或病症的受试者的脑损伤或损害、或脑损害或损伤的可能性,所述毒素伤害比如由于包括任何如上所述的毒素剂所致或与之相关;预测与这样的疾病或病症相关的脑损害或损伤的替代诊断或评估的需要、或脑损害或损伤的可能性;选择受试者进行这种疾病或病症的治疗;或者可以与患有或疑似患有这种疾病或病症或损害的受试者的治疗结合使用。

[0415] 在一些实施方案中,脑损伤或损害是由于可能损害或影响神经细胞的其他原因所致。在一些实施方案中,神经细胞损害可能与多发性硬化、自身免疫性炎症或直接损害相关(比如导致受试者患有重症肌无力或格林-巴利综合征),或由于癫痫发作(例如患有癫痫的受试者)所致。在一些实施方案中,所提供的方法可用于检测、诊断或监测患有或疑似患有神经细胞损害的受试者的脑损伤或损害的进展,所述受试者比如具有多发性硬化、重症肌无力、格林-巴利综合征或其他自身免疫性疾病或癫痫或以其他方式患有或易患癫痫发作的受试者;预测与这样的疾病或病症相关的脑损害或损伤的替代诊断或评估的需要、或脑损害或损伤的可能性;选择受试者进行这种疾病或病症的治疗;或者可以与患有或疑似患有这种疾病或病症或损害的受试者的治疗结合使用。

[0416] 因此,受益于所提供的方法的个体或受试者是那些疑似患有脑损伤或损害或具有其风险者,包括患有异常神经病症或具有发生其风险者,比如由下列情况引起的脑损伤的受害者:创伤性损伤(例如,枪伤、汽车事故、运动事故或相关损伤、震荡性损伤、婴儿摇晃综合征)、缺血事件(如中风、脑出血、心脏骤停)、神经变性疾病(比如阿尔茨海默症、亨廷顿病和帕金森病;朊病毒相关疾病;其他形式的痴呆)、癫痫、物质滥用(例如,来自苯丙胺类、迷幻药/MDMA或乙醇),以及周围神经系统病变,比如糖尿病神经病变、化学疗法诱导的神经病变和神经病理性疼痛。例如,所提供的方法可用于检测、诊断或监测与某些疾病或病症相关的脑损害、或脑损害的可能性;预测与这样的某些疾病或病症相关的脑损害的替代诊断或评估的需要、或脑损害的可能性,选择受试者进行某些疾病或病症的治疗,并且/或者可以与患有或疑似患有疾病或病症的受试者的治疗结合使用,其中这样的疾病和病症包括但不限于:创伤性脑损伤、中风、阿尔茨海默病、癫痫、缺氧缺血性脑病(HIE)、慢性创伤性脑病(CTE)、自身免疫性疾病(例如,重症肌无力、格林-巴利综合征等)、多发性硬化、癫痫发作、癫痫、神经障碍、脑损害、由于药物或酒精成瘾所致的神经损害,或与脑或神经系统(比如中枢神经系统或周围神经系统)相关的其他疾病和疾患。

[0417] 在一些实施方案中,其中所提供的方法是诊断或确定受试者是否患有、或预测为很可能患有或发生脑损伤或损害(例如由于神经损伤和/或神经病症所致,比如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的方法,其包括如上所述的步骤(a)-(c)并且进一步包括在确定样品中UCH-L1和/或GFAP的量之后,将UCH-L1和/或GFAP的量与对应的阈值水平或值

(比如预定的阈值水平)比较。在一些实施方案中,阈值水平是处于或约为或高于在一组健康或正常受试者或非疑似患有脑损伤或损伤的受试者的样品中平均发现的对应的UCH-L1和/或GFAP的量的水平(例如,处于或约为或大于或大于约1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍以上的水平)。取决于用于检测的特定测定法和/或所使用的一种或多种特定抗体试剂,确定用于诊断脑损伤或损伤的阈值水平在本领域技术人员的水平之内。在一些实施方案中,如果样品中UCH-L1的量高于阈值水平,则诊断或确定受试者患有或很可能患有或发生脑损伤或损伤(例如,创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)。在一些实施方案中,如果样品中GFAP的量高于阈值水平,则诊断或确定受试者患有或很可能患有或发生脑损伤或损伤(例如,创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)。在一些实施方案中,如果样品中UCH-L1和GFAP的量高于阈值水平,则诊断或确定受试者患有或很可能患有或发生脑损伤或损伤(例如,创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)。

[0418] 在一些实施方案中,其中所提供的方法是鉴定需要治疗的受试者和/或针对被确定患有或很可能患有或发生脑损伤或损伤(例如,由于神经损害和/或神经病症所致,比如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的受试者选择不选择疗法的方法,所述方法包括如上所述的步骤(a)-(c),并且进一步包括,如果样品中确定的UCH-L1和/或GFAP的量高于UCH-L1和/或GFAP的量的阈值,则将受试者鉴定为需要治疗并且/或者选择针对受试者的疗法,或者,如果样品中确定的UCH-L1和/或GFAP的量等于或低于UCH-L1和/或GFAP的量的阈值水平,则将受试者鉴定为不需要治疗并且/或者不选择针对受试者的疗法。在一些实施方案中,阈值水平是处于或约为或高于在一组健康或正常受试者或非疑似患有脑损伤或损伤的受试者的样品中平均发现的对应的UCH-L1和/或GFAP的量的水平(例如,不超过1.2倍、1.5倍或2倍以上)。取决于诸如特定疗法、用于检测的特定测定法和/或所使用的一种或多种特定抗体试剂等因素以及技术人员水平之内的其他因素,确定阈值水平在本领域技术人员的水平之内,所述阈值水平用于鉴定或不鉴定需要治疗的受试者和/或选择或不选择针对患有或疑似患有或发生脑损伤或损伤的受试者的疗法。在一些实施方案中,如果样品中UCH-L1的量高于阈值水平,则将受试者鉴定为需要治疗并且/或者选择针对脑损伤或损伤(例如,创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的疗法,或者,如果样品中UCH-L1的量等于或低于阈值水平,则将受试者鉴定为不需要治疗并且/或者不被选择疗法。在一些实施方案中,如果样品中GFAP的量高于阈值水平,则将受试者鉴定为需要治疗并且/或者选择针对脑损伤或损伤(例如,创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的疗法,或者,如果样品中GFAP的量等于或低于阈值水平,则将受试者鉴定为不需要治疗并且/或者不被选择疗法。在一些实施方案中,如果样品中UCH-L1和GFAP的量高于各自对应的阈值水平,则将受试者鉴定为需要治疗并且/或者选择针对脑损伤或损伤(例如,创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的疗法,或者,如果样品中的UCH-L1和GFAP的量等于或低于各自对应的阈值水平,则将受试者鉴定为不需要治疗并且/或者不被选择疗法。

[0419] 在一些实施方案中,这样的方法可进一步包括监测随时间过去的疾病或病症的进展。在一些实施方案中,在针对来自受试者的在初始损伤或损伤或可能或潜在的初始损伤或损伤之后获得的样品的第一次测试之后,可以定期重复上述确定受试者是否患有、或被预测为很可能患有或发生脑损伤或损伤(例如由于神经损害和/或神经病症所致,比如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的方法。在一些实施方案中,针对在第一次测试或先

前测试之后24小时之内、在第一次测试或先前测试之后48小时之内、在第一次测试或先前测试之后72小时之内、在第一次测试或先前测试之后96小时之内、在第一次测试或先前测试之后一周之内、在第一次测试或先前测试之后2周之内、在第一次测试或先前测试之后3周之内、在第一次测试或先前测试之后一个月之内、在第一次测试或先前测试之后6个月之内或在第一次测试或先前测试之后1年之内收集的样品重复所述方法。在一些实施方案中,在一次或多次后续的测试之后,受试者被诊断或确定为患有脑损伤或损害。在一些实施方案中,在一次或多次后续的测试之后,受试者被诊断或确定为不再有脑损伤或损害的风险。在一些实施方案中,在一次或多次后续的测试之后,受试者被选择为需要治疗或被选择为将经历脑损伤或损害的疗法。在一些实施方案中,在一次或多次后续的测试之后,受试者被鉴定为不再需要治疗或脑损伤或损伤的疗法。

[0420] 在一些实施方案中,任何上述方法进一步包括对受试者施用治疗有效量的一种或多种治疗剂以治疗脑损害或损伤(例如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的步骤。例如,在一些实施方案中,如果受试者被选择为需要治疗或被选择为将经历脑损害或损伤(例如由于神经损害和/或神经病症所致,比如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的疗法,则所述方法进一步包括治疗受试者的脑损伤或损害。因此,还提供了治疗受试者的神经损害和/或神经病症的方法,其包括上述步骤(a)-(c),并且进一步包括施用治疗有效量的一种或多种治疗剂以治疗脑损害或损伤(例如由于神经损害和/或神经病症所致,比如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)。

[0421] 在一些实施方案中,可基于神经损害和/或神经病症的诊断来选择所述治疗剂。在一些实施方案中,治疗剂是N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、一氧化氮合酶(NOS)抑制剂、甘氨酸位点拮抗剂、钾通道开放剂、AMPA/红藻氨酸盐受体拮抗剂、钙通道拮抗剂、GABA-A受体调节剂、抗炎剂或其组合。

[0422] 在一些方面,其中所提供的方法是预测个体需要或不需要神经成像诊断测试(比如CT(CAT)扫描或MRI)的可能性的方法,所述神经成像诊断测试用于评估脑损伤或损害的存在或严重性(例如由于神经损害和/或神经病症所致,比如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)。在一些实施方案中,发现所提供的方法与更复杂的方法(比如CT扫描)相关或一致,所述更复杂的方法用于评估或确定受试者是否患有或很可能患有或发生脑损伤。然而,异常CT扫描通常用于检测重度脑损害或损伤(例如重度创伤性脑损伤),但对于检测轻度或中度脑损伤(例如轻度或中度创伤性脑损伤)并不总是适合或可靠的。此外,在一些方面,诸如CT扫描的神经成像方法是复杂的、昂贵的并且在损害或损伤时或接近损害或损伤时不容易获得。许多神经成像方法,包括CT扫描,有可能引起电离辐射暴露,如果过度使用,可能是成问题的。因此,与这些其他方法相比,所提供的方法是定量、更快速地获得、更安全的,对于紧急护理或急诊室外的受试者而言是容易获得和可及的,并且更便宜。因此,当预测到这样的方法不是必需之时,所提供的方法可以避免更复杂和昂贵的诊断方法的需要。

[0423] 在一些实施方案中,所提供的预测个体需要或不需要神经成像诊断测试的可能性的方法包括如上所述的步骤(a)-(c),并且进一步包括:在确定样品中UCH-L1和/或GFAP的量之后,如果确定的UCH-L1和/或GFAP的量高于阈值,则预测或确定受试者需要神经成像诊断测试(例如CT扫描),或者,如果确定的UCH-L1和/或GFAP的量等于或低于阈值,则预测或确定受试者不需要神经成像诊断测试(例如,CT扫描)。在一些实施方案中,如果确定的UCH-

L1的量高于阈值水平,则预测或确定受试者需要神经成像诊断测试(例如CT扫描),或者,如果确定的UCH-L1的量等于或低于阈值水平,则预测或确定受试者不需要神经成像诊断测试(例如CT扫描)。在一些实施方案中,如果确定的GFAP的量高于阈值水平,则预测或确定受试者需要神经成像诊断测试(例如CT扫描),或者,如果确定的GFAP的量等于或低于阈值水平,则预测或确定受试者不需要神经成像诊断测试(例如CT扫描)。在一些实施方案中,如果确定的UCH-L1和GFAP的量各自高于对应的阈值水平,则预测或确定受试者需要神经成像诊断测试(例如CT扫描),或者,如果确定的UCH-L1和GFAP的量各自等于或低于对应的阈值水平,则预测或确定受试者不需要神经成像诊断测试(例如CT扫描)。

[0424] 神经成像技术是本领域熟知的,并且考虑将这样的技术用于本文的方法中。本文中考虑的神经成像技术包括但不限于,计算机断层摄影术(CT)、扩散光学成像(DOI)、事件相关光学信号(EROS)成像、磁共振成像(MRI)、功能性磁共振成像(fMRI)、脑磁图(MEG)、正电子发射断层摄影术(PET)、单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)和颅脑超声。在本文方法的一些实施方案中,通过计算机断层摄影术(CT)来进行神经成像。在本文方法的一些实施方案中,通过磁共振成像(MRI)来进行神经成像。

[0425] 在一些实施方案中,对于上述方法中的每一种,阈值水平或值是截止值,在所述截止值处存在结果的良好预测值(例如准确度、灵敏度、特异性和/或AUC),所述结果例如脑损伤必然或很可能发生,受试者需要或很可能需要进一步神经成像(例如CT扫描)和/或受试者需要或很可能需要治疗干预。在一些情况下,这样的阈值水平或值在执行所述方法之前可以是预先确定或已知的(或者是预先确定或已知的),比如来自多个先前评估的受试者,所述评估针对生物标志物或单独地UCH-L1和GFAP生物标志物中的每一个与脑损害或损伤的存在(例如创伤性脑损伤,比如轻度或中度创伤性脑损害或损伤的存在)、神经成像的需要和/或治疗干预的需要的关联。

[0426] 在一些实施方案中,阈值水平或值的根据是患有或疑似患有脑损伤或损害的受试者群体中的生物标志物或每个生物标志物(UCH-L1和/或GFAP)的接受者操作特征(ROC)曲线。在一些方面,阈值是在受试者中评估、检测或测量的生物标志物的量或浓度。在一些情况下,通过约登(Youden)指数确定阈值,在一些情况下,约登指数是其中灵敏度和特异性最高时的值。在一些实施方案中,技术人员已知的用于确定具有良好预测值(例如准确度、灵敏度、特异性和/或AUC)时的阈值或截止值的其他方法也可用于确定或设定阈值。

[0427] 在一些实施方案中,在任何上述方法中的GFAP或UCH-L1的阈值水平、或GFAP和UCH-L1的阈值的组合的基础是已经预先确定或选择为或真正提供大于0.50、大于0.60、大于0.70、大于0.80、大于0.90或大于0.95的灵敏度或净灵敏度的一个或多个值。在一些情况下,在任何上述方法中的GFAP或UCH-L1的阈值水平、或GFAP和UCH-L1的阈值的组合的基础是已经预先确定或选择为或真正提供大于0.25、大于0.30、大于0.40、大于0.50、大于0.60、大于0.70、大于0.80、大于0.90或大于0.95的特异性或净特异性的一个或多个值。在一些方面,每个生物标志物的阈值或阈值的组合已被选择为或真正提供例如在ROC分析中大于或大于约0.65、大于或大于约0.70、大于或大于约0.75、大于或大于约0.80、大于或大于约0.85、大于或大于约0.90或大于或大于约0.95的曲线下面积(AUC)。

[0428] 在任何上述方法的一些方面,GFAP的阈值水平或量为或约为10pg/mL、为或约为20pg/mL、为或约为30pg/mL、为或约为40pg/mL、为或约为50pg/mL、为或约为60pg/mL、为或

约为70pg/mL、为或约为80pg/mL、为或约为90pg/mL、为或约为100pg/mL、为或约为150pg/mL、为或约为200pg/mL、为或约为250pg/mL或为或约为300pg/mL。

[0429] 在任何上述方法的一些方面,UCH-L1的阈值水平或量为或约为30pg/mL、为或约为40mg/mL、为或约为60pg/mL、为或约为80pg/mL、为或约为100pg/mL、为或约为150pg/mL、为或约为200pg/mL、为或约为250pg/mL、为或约为300pg/mL、为或约为400pg/mL或为或约为500pg/mL。

[0430] 在任何上述方法的一些方面,GFAP的阈值水平或量为或约为或高于参考样品中发现的GFAP的量的0.2倍、0.5倍、1倍、1.2倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3.0倍、3.5倍、4.0倍、4.5倍、5.0倍、6.0倍、7.0倍、8.0倍、9.0倍或10.0倍。在一些实施方案中,参考样品来自非疑似患有脑损害或损伤的健康或正常受试者。在一些实施方案中,参考样品是来自一组非疑似患有脑损害或损伤的健康或正常受试者的平均样品。

[0431] 在任何上述方法的一些方面,UCH-L1的阈值水平或量为或约为或高于参考样品中发现的UCH-L1的量的0.2倍、0.5倍、1倍、1.2倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3.0倍、3.5倍、4.0倍、4.5倍、5.0倍、6.0倍、7.0倍、8.0倍、9.0倍或10.0倍。在一些实施方案中,参考样品来自非疑似患有脑损害或损伤的健康或正常受试者。在一些实施方案中,参考样品是来自一组非疑似患有脑损害或损伤的健康或正常受试者的平均样品。

[0432] 在任何上述方法的一些方面,GFAP的阈值水平或量为或约为5%、为或约为10%、为或约为20%、为或约为30%、为或约为40%、为或约为50%、为或约为60%、为或约为70%、为或约为80%、为或约为90%或为或约为95%的参考样品中发现的GFAP的量或高于前述值。在一些实施方案中,参考样品来自非疑似患有脑损害或损伤的健康或正常受试者。在一些实施方案中,参考样品是来自一组非疑似患有脑损害或损伤的健康或正常受试者的平均样品。

[0433] 在任何上述方法的一些方面,UCH-L1的阈值水平或量为或约为5%、为或约为10%、为或约为20%、为或约为30%、为或约为40%、为或约为50%、为或约为60%、为或约为70%、为或约为80%、为或约为90%或为或约为95%的参考样品中发现的UCH-L1的量或高于前述值。在一些实施方案中,参考样品来自非疑似患有脑损害或损伤的健康或正常受试者。在一些实施方案中,参考样品是来自一组非疑似患有脑损害或损伤的健康或正常受试者的平均样品。

[0434] 特定脑损伤或损害的特定阈值可由技术人员凭经验确定。在一些实施方案中,样品中约200pg/mL或更低的UCH-L1的量和/或样品中约70pg/mL或更低的GFAP的量指示个体不需要神经成像(例如CT扫描)。在一些实施方案中,样品中约201pg/mL或更高的UCH-L1的量和/或样品中约71pg/mL或更高的GFAP的量指示个体需要神经成像(例如CT扫描)。

[0435] 在一些实施方案中,其中所提供的方法是监测受试者中的疗法成功的方法,所述受试者被治疗脑损伤或损害或可能的脑损伤(例如,由于神经损害和/或神经病症所述,例如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)。在一些实施方案中,所提供的方法包括,在治疗受试者的脑损伤或损害或可能的脑损伤或损害之后,重复如上所述的步骤(a)-(c)。在一些实施方案中,监测疗法成功的方法进一步包括将样品中的UCH-L1和/或GFAP的量与第一次测试之后或先前测试之后样品中的UCH-L1和/或GFAP的量进行比较,并且,如果UCH-L1和/或GFAP的量与第一次测试或先前测试的样品中的量相同或比之更高,则疗法或治疗是

无效的;或者,如果UCH-L1和/或GFAP的量低于第一次测试或先前测试的样品中的量,则疗法或治疗是有效的。在一些实施方案中,监测疗法成功的方法进一步包括将样品中UCH-L1的量与第一次测试之后或先前测试之后样品中UCH-L1的量进行比较,并且,如果UCH-L1的量与第一次测试或先前测试的样品中的量相同或比之更高,则疗法或治疗是无效的;或者,如果UCH-L1的量低于第一次测试或先前测试的样品中的量,则疗法或治疗是有效的。在一些实施方案中,监测疗法成功的方法进一步包括将样品中GFAP的量与第一次测试之后或先前测试之后样品中GFAP的量进行比较,并且,如果GFAP的量与第一次测试或先前测试的样品中的量相同或比之更高,则疗法或治疗是无效的;或者,如果GFAP的量低于第一次测试或先前测试的样品中的量,则疗法或治疗是有效的。在一些实施方案中,监测疗法成功的方法进一步包括将样品中的UCH-L1和GFAP的量与第一次测试之后或先前测试之后样品中的UCH-L1和GFAP的量进行比较,并且,如果UCH-L1和GFAP的量与第一次测试或先前测试的样品中的量相同或比之更高,则疗法或治疗是无效的;或者,如果UCH-L1和GFAP的量低于第一次测试或先前测试的样品中的量,则疗法或治疗是有效的。

[0436] 在一些实施方案中,如果确定治疗受试者的方法无效,则所述方法可进一步包括改变脑损害或损伤(例如由于神经损害和/或神经病症所致,比如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括增加施用于受试者的一种或多种治疗剂的量(例如剂量和/或频率),维持施用于受试者的一种或多种治疗剂的量(例如剂量和/或频率),或改变用于治疗脑损害或损伤(例如由于神经损害和/或神经病症所致,比如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的疗法的治疗。

[0437] 在一些实施方案中,如果确定治疗受试者的方法有效,则所述方法可进一步包括改变脑损害或损伤(例如由于神经损害和/或神经病症所致,比如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的治疗。在一些实施方案中,所述方法包括降低施用于受试者的一种或多种治疗剂的量(例如剂量和/或频率),中断用特定治疗剂治疗,或改变用于治疗脑损害或损伤(例如由于神经损害和/或神经病症所致,比如创伤性脑损伤或如所述的其他损害或损伤)的疗法的治疗。

VI. 试剂盒、制品和系统

[0438] 本文中提供了制品或试剂盒,其包含抗UCH-L1抗体、抗GFAP抗体或如本文所述的一种或多种抗UCH-L1和/或抗GFAP抗体的组合。在一些实施方案中,试剂盒适合于与用于根据任何提供的方法检测一个或多个样品中的UCH-L1和/或GFAP的系统或装置结合操作。在一些实施方案中,试剂盒进一步包括所述装置。在一些实施方案中,试剂盒可与用于检测或评估GFAP和/或UCH-L1的装置或系统兼容,或包括装置或系统,例如,用于比如根据任何提供的方法评估个体中的神经或脑损害或损伤和/或神经病症。

[0439] 在一些实施方案中,除了含有如所述的一种或多种抗UCH-L1和/或抗GFAP抗体外,试剂盒进一步含有用于执行所述方法的试剂。试剂盒可任选地包括一种或多种组分,比如使用说明、装置和另外的试剂(例如,用于稀释组合物和/或复原冻干蛋白质的无菌水或盐溶液),以及用于实施所述方法的部件,比如管、容器和注射器。在一些实施方案中,试剂盒可进一步包括用于收集样品、制备和处理样品的试剂和/或用于量化样品中UCH-L1或GFAP的量的试剂,诸如但不限于检测试剂,比如抗体、缓冲剂、用于酶染色的底物、发色团或其他材料,比如载玻片、容器、微量滴定板,以及任选地,用于执行所述方法的说明书。本领域技术

人员将认识到可以根据所提供的方法使用的许多其他可能的容器和板及试剂。

[0440] 在一些实施方案中,试剂盒或制品包含用于实施任何提供的方法的试剂或组分。在一些实施方案中,制品或试剂盒包括固体支持物,包括由玻璃(例如,可控孔径玻璃)、多糖(例如,琼脂糖)、聚丙烯酰胺、聚苯乙烯、聚乙烯醇、硝酸纤维素、纤维素、尼龙、硅酮和本领域熟知的其他材料形成的固体支持物,所述材料用于固体支持物中,用于直接或间接附着抗体。包含在本文提供的制品或试剂盒中的固体支持物包括但不限于珠子、柱子(例如,色谱柱等)、阵列(例如,微阵列、纳米阵列等)、测定板、盒、棒、过滤器、条带或本文所述的任何其他固体支持物。在一些实施方案中,制品或试剂盒包括用于将一种或多种抗UCH-L1抗体和/或一种或多种抗GFAP抗体附着到固体支持物上的说明书。在一些实施方案中,制品或试剂盒包括直接或间接附着到固体支持物上的一种或多种抗UCH-L1抗体和/或一种或多种抗GFAP抗体。

[0441] 在一些实施方案中,制品或试剂盒包含立足于商业、治疗 and 用户立场所需的一种或多种试剂或其他物质,包括二级抗体、亲和标记物、捕获试剂、缓冲剂、稀释剂、信号检测剂、过滤器、针头、注射器、毛细管和具有使用说明书的包装说明书。

[0442] 在一些实施方案中,试剂盒还可以包含代表用于测量UCH-L1和/或GFAP的标准品或参照品的对照样品,比如用于确定或量化测试样品中蛋白质的量。在一些实施方案中,所述标准品或参照品可以是重组UCH-L1或GFAP蛋白或分离的或纯化的天然UCH-L1或GFAP蛋白或从组织或其他样品获得的组合物。在一些实例中,试剂盒包含成对的两种或更多种抗UCH-L1抗体和UCH-L1标准品或参照品和/或成对的两种或更多种抗GFAP抗体和GFAP标准品或参照品。

[0443] 在一些实施方案中,试剂盒提供样品(例如人血清)中UCH-L1的量的定性和/或定量测定。在一些实施方案中,定性和/或定量测定的UCH-L1的量为约80pg/mL至约2560pg/mL。在一些实施方案中,试剂盒提供样品(例如人血清)中GFAP的量的定性和/或定量测定。在一些实施方案中,定性和/或定量测定的GFAP的量为约10pg/mL至约320pg/mL。

[0444] 在一些实施方案中,所述试剂盒可以作为包括包装材料的制品提供,所述包装材料用于包装抗体或其组合物或一种或多种另外的试剂或组分。例如,试剂盒可包括容器、瓶子、管、小瓶和适合于分隔或组织试剂盒组分的任何包装材料。

[0445] 在一些实施方案中,试剂盒包括一个或多个容器。适合的容器包括例如瓶子、小瓶(例如,双室小瓶)、注射器(比如单室或双室注射器)和试管。可以由各种材料比如玻璃或塑料形成一个或多个容器。所述一个或多个容器容纳在所述方法中使用的包含抗体或其他试剂的组合物。本文中的制品或试剂盒可包含在分开的容器中或在同一个容器中的抗体或试剂。在一个实例中,制品或试剂盒可包括容器,所述容器包括包含一组两种或更多种抗UCH-L1抗体的组合物。在其他实例中,如果在同一个容器中提供两种或更多种抗体或试剂,则每种组分或试剂比如通过分隔物与容器中的一种或多种其他组分分开。作为另一个实例,制品或试剂盒可包括第一容器和第二容器,第一容器包括包含第一抗UCH-L1抗体或抗体组的组合物,第二容器包括包含第二抗UCH-L1抗体或抗体组的组合物。在一些实施方案中,制品或试剂盒可包括第一容器和第二容器,第一容器包括包含第一抗GFAP抗体或抗体组的组合物,第二容器包括包含第二抗GFAP抗体或抗体组的组合物。在一些实施方案中,制品或试剂盒可包括任何多个容器,所述容器包含抗UCH-L1抗体和/或抗GFAP抗体的任何组合制剂,比

如本文所述的组合制剂(例如,组合物的组合制剂)。在一些实施方案中,容纳组合物的一个或多个容器可以是一次性小瓶或多次使用的小瓶,在一些情况下,其可以允许重复使用复原的组合物。

[0446] 在一些实施方案中,制品或试剂盒可进一步包括包含适合的稀释剂的第二容器。制品或试剂盒可以进一步包括立足于商业、治疗和用户立场所需的其他物质,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头、注射器、治疗剂和/或具有使用说明书的包装说明书。

[0447] 在一些实施方案中,试剂盒可任选地包括说明书。说明书通常包括描述抗体以及任选地包括在试剂盒中的其他组分、以及使用所述抗体检测样品中的UCH-L1和/或GFAP的方法的有形表达。在一些实施方案中,将说明书提供为位于容器上或与容器相关联的标签或包装说明书。在一些实施方案中,说明书可指示组合物的复原和/或用途的指导。在一些实施方案中,说明书提供在体外检测个体中UCH-L1的方法中使用一种或多种抗UCH-L1抗体的指导。在一些实施方案中,制品或试剂盒包括关于在体内检测个体中GFAP的方法中使用一种或多种抗GFAP抗体的说明书。在一些实施方案中,制品或试剂盒包括关于在体外检测个体中的UCH-L1和/或GFA的方法中使用本文所述抗体组合的说明书,所述组合比如一种或多种抗UCH-L1抗体和/或一种或多种抗GFAP抗体。在一些实施方案中,说明书规定所述个体是人。在一些实施方案中,说明书规定所述个体患有或疑似患有比如任何上文所述的神经或脑损害或损伤。在一些实施方案中,说明书规定所述个体患有、疑似患有或预测患有神经病症。在一些实施方案中,神经病症是轻度创伤性脑损伤(MTBI)。在一些实施方案中,说明书,例如标签或包装说明书,可进一步指示所述组合物可用于或预期用于UCH-L1和/或GFAP的体外检测方法,比如与本文所述的任何方法相结合。

[0448] 在一些实施方案中,试剂盒或制品适合用于或用于与装置(也称为仪器)一起使用,从而用于根据所提供的方法检测结合的抗体。在一些实施方案中,所述装置是可与所提供的抗体和试剂结合使用的装置,以允许使用本领域熟知的一种或多种技术进行蛋白质检测,所述技术诸如但不限于分光光度法、高效液相色谱法(HPLC)、免疫测定法比如酶联免疫吸附测定(ELISA)、Western印迹、自动成像、免疫组织化学、流式细胞术、诸如微阵列或纳米阵列的阵列的高通量筛选、和表面等离子体共振。在一些实施方案中,所述装置包括用于读取测定输出的系统,比如包括用于测定检测的自动细胞成像系统(ACIS)、荧光计、发光计或分光光度计。在一些实施方案中,试剂盒或制品包括所述装置。

[0449] 在一些实施方案中,所述装置包括固体支持物,比如本文所述的固体支持物。在一些实施方案中,固体支持物可以是或包含珠子、柱子、阵列、微孔、测定板、盒、棒、过滤器或条带。在一些实施方案中,例如,当装置运行以便检测样品中的一种或多种蛋白质生物标志物(例如UCH-L1和/或GFAP)时,将固体支持物插入装置中,附着到装置上和/或由装置保持。在一些实施方案中,固体支持物,例如一个或多个微孔,可以含有至少一种固定的结合剂,例如捕获试剂,比如抗体,例如抗本文所述用于捕获蛋白质的第一抗体。在一些实施方案中,固体支持物被配置在装置中以接收加载到装置中的样品。在一些实施方案中,在将固体支持物插入或附着到装置中之前将样品添加到固体支持物中。在一些实施方案中,所述装置被进一步配置为将溶液从分配器添加到固体支持物中和/或从固体支持物中除去溶液。在一些实施方案中,溶液是或包含结合剂,例如检测试剂,比如抗体,例如本文所述用于检测蛋白质的第二抗体。在一些实施方案中,溶液是或包括洗涤溶液。在一些实施方案中,

溶液是或包括底物或终止溶液。在一些实施方案中,所述装置被配置为保持一种或多种上述溶液并且在适当的时间将每种溶液逐一地分配到被保持在或插入装置中的固体支持物中。

[0450] 在一些实施方案中,本文中提供的装置(例如,包含本文所述的固体支持物的装置)用于定性和/或定量测定被抗体(例如抗UCH-L1抗体或抗GFAP抗体)结合的靶抗原(例如UCH-L1或GFAP)的量。在一些实施方案中,定性和/或定量测定的UCH-L1的量为约80pg/mL至约2560pg/mL。在一些实施方案中,定性和/或定量测定的GFAP的量为约10pg/mL至约320pg/mL。

[0451] 在一些实施方案中,所述装置使检测一种特定的生物标志物或多种生物标志物(例如UCH-L1和/或GFAP)的测定方法自动化或部分自动化。在一些实施方案中,可通过仪器自动化的动作包括但不限于,在温育阶段期间混合或搅动样品、分配或添加一种或多种溶液、洗涤样品、控制温育时间、光学照明和/或读取测定、以及计算样品中生物标志物(例如UCH-L1和/或GFAP)的量。在一些实施方案中,任何上述自动化步骤的时间可以比如针对测定特异性指南进行预先设置或预先确定。

[0452] 在一些实施方案中,所述装置是便携式装置,比如手持式装置。在一些实施方案中,所述装置是固定装置。在一些实施方案中,所述装置可以具有桌面打印机的尺寸,或更小,并且可以适用于医师办公室、医院实验室或住宅。所述装置可以手动操作或自动操作。在一些实施方案中,所述装置是电子装置。

[0453] 在一些实施方案中,所述装置包括计算系统或处理器。在一些实施方案中,计算系统包括记录在计算机可读介质上的一个或多个计算机可执行逻辑(例如,一个或多个计算机程序)。例如,计算系统或处理器被配置为执行以下功能中的一些或全部:(i)处理代表检测到的蛋白质的信号,(ii)将从样品中检测到的数据与参考标准品比较,(iii)计算样品中蛋白质生物标志物的量或浓度;和/或(iv)显示或输出代表计算的蛋白质量或浓度的值。计算系统可以被配置为执行本文所述的任何一种方法。

[0454] 在一些实施方案中,计算的量可用于确定神经病症和/或神经损害结果,例如患有或发生如所述的脑损害或损伤的存在、不存在或可能性。在一些实施方案中,确定患有或发生脑损伤或损害的存在、不存在或可能性包括将蛋白质的量或浓度与如本文所述的阈值或截止值比较。在一些实施方案中,通过计算机执行与阈值的比较。在一些实施方案中,通过个体执行与阈值或截止值的比较。

[0455] 计算机可执行逻辑可以在任何计算机中工作,所述计算机可以是各种类型的通用计算机中的任何一种,比如个人计算机、网络服务器、工作站、手持式装置或现在或以后开发的其他计算机平台。在一些实施方案中,描述了包括计算机可用介质的计算系统,所述介质中存储有计算机可执行逻辑(计算机软件程序,包括程序代码)。计算机可执行逻辑可以由处理器执行,从而使处理器执行本文所述的功能。在其他实施方案中,主要使用例如硬件状态机在硬件中实施一些功能。实施硬件状态机从而执行本文所述的功能对于相关领域的技术人员来说是显而易见的。

[0456] 在一些实施方案中,所述系统是这样的装置,比如快速检测装置或快速诊断装置。在一些实施方案中,所述装置被配置或自动化为在样品加载、施加或添加到所述装置(约)1分钟之内,(约)2分钟之内、(约)4分钟之内、(约)8分钟之内、(约)15分钟之内、(约)30分钟

之内、(约)1小时之内或(约)2小时之内确定样品中蛋白质的量。快速检测装置的非限制性实例包括改良自或基于在W02011077333;W02015143387;US20100198142;US20120178186;US20120168305;US20140370583;美国专利No.7,291,497;美国专利No.7,419,821;美国专利No.7,682,833;美国专利No.7,723,099;美国专利No.7,910,352;美国专利No.8,017,382;美国专利No.8,168,439;美国专利No.8,309,364和美国专利No.9,023,651中描述的装置的那些装置。用于本文中提供的制品或试剂盒的适合装置包括商业上可获得的装置,诸如但不限于i-STAT®手持式(Abbott)、Minicare I-20(Phillips)和类似的手持式装置。

VII. 示例性实施方案

[0457] 其中本文提供的实施方案为:

1. 一种与人泛素c末端水解酶L1(UCH-L1)特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包括包含与选自SEQ ID NO:51-63中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含与选自SEQ ID NO:64-76中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

2. 实施方案1的抗体或抗原结合片段,其中重链可变区包含与选自SEQ ID NO:51-63中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;或具有选自SEQ ID NO:51-63中任一者的氨基酸序列。

3. 实施方案1或实施方案2的抗体或抗原结合片段,其中轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:64-76的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列或具有选自SEQ ID NO:64-76中任一者的氨基酸序列。

4. 实施方案1-3中任一项的抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:1-8的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含选自SEQ ID NO:9-18的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:20-27的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者

所述轻链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:28-36的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含选自SEQ ID NO:37-44的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:45-50的氨基酸序列的CDR-L3。

5. 实施方案1-4中任一项的抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变区包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含在选自SEQ ID NO:51-63中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列;并且/或者

所述轻链可变区包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:64-76中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

6. 一种与人泛素c末端水解酶L1(UCH-L1)特异性地结合的抗体或抗原结合片段,其中重链可变区包含与选自SEQ ID NO:53-62中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列;并且/或者轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:66-75中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列。

7. 实施方案6的抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变区与选自SEQ ID NO:53-62中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性或包含在SEQ ID NO:53-62任一者中列出的氨基酸序列;并且/或者

所述轻链可变区与选自SEQ ID NO:66-75中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性或者所述轻链可变区包含在SEQ ID NO:66-75任一者中列出的氨基酸序列。

8. 实施方案6或实施方案7的抗体或抗原结合片段,其中:

(1) 所述重链可变区包含:(i) 包含选自SEQ ID NO:3-8的氨基酸序列的CDR-H1;(ii) 包含选自SEQ ID NO:11-18的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii) 包含选自SEQ ID NO:20-27的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者所述轻链可变区包含:(i) 包含选自SEQ ID NO:30-36的氨基酸序列的CDR-L1;(ii) 包含选自SEQ ID NO:37-44的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii) 包含选自SEQ ID NO:45-49的氨基酸序列的CDR-L3;或者

(2) 重链可变区包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含在选自SEQ ID NO:53-62中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列;并且/或者轻链可变区包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:66-75中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

9. 一种与人泛素c末端水解酶L1 (UCH-L1) 特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区,其中:

所述重链可变区包含:(i) 包含选自SEQ ID NO:1-8的氨基酸序列的CDR-H1;(ii) 包含选自SEQ ID NO:9-18的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii) 包含选自SEQ ID NO:20-27的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者

其中所述轻链可变区包含:(i) 包含选自SEQ ID NO:28-36的氨基酸序列的CDR-L1;(ii) 包含选自SEQ ID NO:37-44的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii) 包含选自SEQ ID NO:45-49的氨基酸序列的CDR-L3。

10. 实施方案1-5和9中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:21的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:46的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:22的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:

39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:23的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(f) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(g) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(h) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(i) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(j) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:25的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(k) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:26的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(l) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:27的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(m) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:50的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

11. 实施方案1-5、9和10中任一项的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段包含：

(a) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:51或与氨基酸序列SEQ ID NO:51具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:64或与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(b) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:52或与氨基酸序列SEQ ID NO:52具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:65或与氨基酸序列SEQ ID NO:65具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(c) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:53或与氨基酸序列SEQ ID NO:53具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:66或与氨基酸序列SEQ ID NO:66具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(d) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:54或与氨基酸序列SEQ ID NO:54具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:67或与氨基酸序列SEQ ID NO:67具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(e) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:55或与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:68或与氨基酸序列SEQ ID NO:68具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(f) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:56或与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:69或与氨基酸序列SEQ ID NO:69具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(g) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:57或与氨基酸序列SEQ ID NO:57具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:70或与氨基酸序列SEQ ID NO:70具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(h) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:58或与氨基酸序列SEQ ID NO:58具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:71或与氨基酸序列SEQ ID NO:71具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:59或与氨基酸序列SEQ ID NO:59具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:72或与氨基酸序列SEQ ID NO:72具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(j) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:60或与氨基酸序列SEQ ID NO:60具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:73或与氨基酸序列SEQ ID NO:73具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(k) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:61或与氨基酸序列SEQ ID NO:61具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:74或与氨基酸序列SEQ ID NO:74具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(l) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:62或与氨基酸序列SEQ ID NO:62具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:75或与氨基酸序列SEQ ID NO:75具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;或

(m) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:63或与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:76或与氨基酸序列SEQ ID NO:76具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

12. 实施方案1-5和9-11中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:21的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:46的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:22的CDR-H1、

CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:23的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

13. 实施方案1-5和9-12中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:21的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:46的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

14. 实施方案1-5和9-13中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:51或与氨基酸序列SEQ ID NO:51具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:64或与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(b) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:52或与氨基酸序列SEQ ID NO:52具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:65或与氨基酸序列SEQ ID NO:65具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(c) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:54或与氨基酸序列SEQ ID NO:54具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:67或与氨基酸序列SEQ ID NO:67具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(d) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:56或与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:69或与氨基酸序列SEQ ID NO:69具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；或

(e) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:55或与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:68或与氨基酸序列SEQ ID NO:68具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

15. 实施方案1-5和9-14中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:51或与氨基酸序列SEQ ID NO:51具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:64或与氨基酸序列SEQ ID NO:64具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；或

(b) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:52或与氨基酸序列SEQ ID NO:52具有至少90%同一性

的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:65或与氨基酸序列SEQ ID NO:65具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

16. 实施方案1-5和10-14中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:50的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

17. 实施方案1-5、10-14和16中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:63或与氨基酸序列SEQ ID NO:63具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:76或与氨基酸序列SEQ ID NO:76具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

18. 实施方案1-11中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:22的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:23的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(f) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(g) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(h) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:25的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(i) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:26的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;或

(k) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:27的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

19. 实施方案1-11和18中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:53或与氨基酸序列SEQ ID NO:53具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:66或与氨基酸序列SEQ ID NO:66具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(b) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:54或与氨基酸序列SEQ ID NO:54具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:67或与氨基酸序列SEQ ID NO:67具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(c) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:55或与氨基酸序列SEQ ID NO:55具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:68或与氨基酸序列SEQ ID NO:68具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(d) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:56或与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:69或与氨基酸序列SEQ ID NO:69具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(e) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:57或与氨基酸序列SEQ ID NO:57具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:70或与氨基酸序列SEQ ID NO:70具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(f) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:58或与氨基酸序列SEQ ID NO:58具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:71或与氨基酸序列SEQ ID NO:71具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(g) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:59或与氨基酸序列SEQ ID NO:59具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:72或与氨基酸序列SEQ ID NO:72具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(h) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:60或与氨基酸序列SEQ ID NO:60具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:73或与氨基酸序列SEQ ID NO:73具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:61或与氨基酸序列SEQ ID NO:61具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:74或与氨基酸序列SEQ ID NO:74具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;或

(j) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:62或与氨基酸序列SEQ ID NO:62具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:75或与氨基酸序列SEQ ID NO:75具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

20. 实施方案1-19中任一项的抗体或抗原结合片段,其中:

所述抗体或抗原结合片段以小于或小于约 $1.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-11} \text{M}$

10^{-11} M或 1.0×10^{-12} M的解离常数(K_D)结合UCH-L1;或者

所述抗体或抗原结合片段以或以约 2.0×10^{-10} M至 4.0×10^{-10} M、 1.0×10^{-11} M至 9.0×10^{-11} M、 1.0×10^{-12} M至 5.0×10^{-12} M或 2.0×10^{-10} M至 1.0×10^{-12} M的解离常数(K_D)结合UCH-L1。

21. 实施方案1-20中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36、UCH-L1蛋白的残基98-106、UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

22. 一种与人UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基98-106之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

23. 实施方案22的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:45的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;或

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:50的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

24. 一种与人UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1的残基28-36之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的UCH-L1的氨基酸位置。

25. 实施方案24的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:21的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:46的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:24的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(f) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:25的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:48的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(g) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:26的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(h) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:27的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:49的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

26. 一种与人UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基138-145之内(或为或包括所述残基)的表位结合，所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

27. 实施方案26的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段包含：包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:22的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

28. 一种与人UCH-L1特异性地结合的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合，所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

29. 实施方案28的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段包含：包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:23的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:47的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

30. 实施方案1-29中任一项的抗体或抗原结合片段，其中UCH-L1是重组UCH-L1。

31. 实施方案1-29中任一项的抗体或抗原结合片段，其中UCH-L1是天然UCH-L1。

32. 实施方案31的抗体或抗原结合片段，其中天然UCH-L1存在于血清、血浆、血液、脑脊液(CSF)、尿液、汗液或唾液中或从其获得。

33. 一种与人胶质纤维酸性蛋白(GFAP)特异性地结合的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段包括包含与选自SEQ ID NO:172-188中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含与选自SEQ ID NO:189-206中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

34. 实施方案33的抗体或抗原结合片段，其中重链可变区包含与选自SEQ ID NO:172-188中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列或具有选自SEQ ID NO:172-188中任一者的氨基酸序列。

35. 实施方案33或实施方案34的抗体或抗原结合片段，其中轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:189-206中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列或具有选自SEQ ID NO:189-206中任一者的氨基

酸序列。

36. 实施方案33-35中任一项的抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:77-90的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含选自SEQ ID NO:91-107的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:108-124的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者

其中所述轻链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:125-141的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含选自SEQ ID NO:142-156的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:157-171的氨基酸序列的CDR-L3。

37. 实施方案33-36中任一项的抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变区包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含在选自SEQ ID NO:172-188中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列;并且/或者

所述轻链可变区包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:189-206中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

38. 一种与人胶质纤维酸性蛋白(GFAP)特异性地结合的抗体或抗原结合片段,其中重链可变区包含与选自SEQ ID NO:174-188中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列;并且/或者轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:191-206中任一者的氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列。

39. 实施方案38的抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变区与选自SEQ ID NO:174-188中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性或包含在SEQ ID NO:174-188任一者中列出的氨基酸序列;并且/或者

所述轻链可变区与选自SEQ ID NO:191-206中任一者的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性或者所述轻链可变区包含在SEQ ID NO:191-206任一者中列出的氨基酸序列。

40. 实施方案38或实施方案39的抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:79-90的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含选自SEQ ID NO:93-107的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:110-124的氨基酸序列的CDR-H3;并且/或者所述轻链可变区包含:(i)包含选自SEQ ID NO:127-141的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含选自SEQ ID NO:144-156的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含选自SEQ ID NO:159-171的氨基酸序列的CDR-L3;或者

所述重链可变区包含CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,其分别包含在选自SEQ ID NO:174-188中任一者的重链可变区氨基酸序列内包含的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列;并且/或者轻链可变区包含CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其分别包含在选自SEQ ID NO:191-206中任一者的轻链可变区氨基酸序列内包含的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列。

41. 一种与胶质纤维酸性蛋白(GFAP)特异性地结合的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区,其中:

所述重链可变区包含：(i) 包含选自SEQ ID NO:77-90的氨基酸序列的CDR-H1；(ii) 包含选自SEQ ID NO:91-107的氨基酸序列的CDR-H2；和(iii) 包含选自SEQ ID NO:108-124的氨基酸序列的CDR-H3；并且/或者

所述轻链可变区包含：(i) 包含选自SEQ ID NO:125-141的氨基酸序列的CDR-L1；(ii) 包含选自SEQ ID NO:142-156的氨基酸序列的CDR-L2；和(iii) 包含选自SEQ ID NO:157-171的氨基酸序列的CDR-L3。

42. 实施方案33-37和41中任一项的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段包含：

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:108的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:157的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:109的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:110的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:159的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:112的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(f) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:113的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:146和SEQ ID NO:161的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(g) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(h) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:114的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:147和SEQ ID NO:162的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(i) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:115的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:148和SEQ ID NO:163的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(j) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:116的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:149和SEQ ID NO:164的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(k) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:100和SEQ ID NO:117的CDR-

H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:150和SEQ ID NO:165的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(l) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:118的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:151和SEQ ID NO:166的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(m) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:102和SEQ ID NO:119的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:152和SEQ ID NO:167的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(n) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:120的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(o) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:121的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:153和SEQ ID NO:168的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(p) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:122的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:169的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(q) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:123的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:155和SEQ ID NO:170的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(r) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:124的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:156和SEQ ID NO:171的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

43. 实施方案33-37、41和42中任一项的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段包含：

(a) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:172或与氨基酸序列SEQ ID NO:172具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:189或与氨基酸序列SEQ ID NO:189具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(b) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:173或与氨基酸序列SEQ ID NO:173具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:190或与氨基酸序列SEQ ID NO:190具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(c) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:174或与氨基酸序列SEQ ID NO:174具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:191或与氨基酸序列SEQ ID NO:191具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(d) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:175或与氨基酸序列SEQ ID NO:175具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:192或与氨基酸序列SEQ ID NO:192具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(e) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:176或与氨基酸序列SEQ ID NO:176具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:193或与氨基酸序列SEQ

ID NO:193具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(f) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:177或与氨基酸序列SEQ ID NO:177具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:194或与氨基酸序列SEQ ID NO:194具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(g) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:175或与氨基酸序列SEQ ID NO:175具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:195或与氨基酸序列SEQ ID NO:195具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(h) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:178或与氨基酸序列SEQ ID NO:178具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:196或与氨基酸序列SEQ ID NO:196具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:179或与氨基酸序列SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:197或与氨基酸序列SEQ ID NO:197具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(j) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:180或与氨基酸序列SEQ ID NO:180具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:198或与氨基酸序列SEQ ID NO:198具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(k) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:181或与氨基酸序列SEQ ID NO:181具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:199或与氨基酸序列SEQ ID NO:199具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(l) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:182或与氨基酸序列SEQ ID NO:182具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:200或与氨基酸序列SEQ ID NO:200具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(m) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:183或与氨基酸序列SEQ ID NO:183具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:201或与氨基酸序列SEQ ID NO:201具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(n) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:184或与氨基酸序列SEQ ID NO:184具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:202或与氨基酸序列SEQ ID NO:202具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(o) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:185或与氨基酸序列SEQ ID NO:185具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:203或与氨基酸序列SEQ ID NO:203具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(p) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:186或与氨基酸序列SEQ ID NO:186具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:204或与氨基酸序列SEQ ID NO:204具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(q) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:187或与氨基酸序列SEQ ID NO:187具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:205或与氨基酸序列SEQ ID NO:205具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；或

(r) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:188或与氨基酸序列SEQ ID NO:188具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:206或与氨基酸序列SEQ

ID NO:206具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

44. 实施方案33-37和41-43中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:108的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:157的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

45. 实施方案33-37和41-44中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:172或与氨基酸序列SEQ ID NO:172具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:189或与氨基酸序列SEQ ID NO:189具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

46. 实施方案33-37和41-43中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:109的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

47. 实施方案33-37、41-43和46中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:173或与氨基酸序列SEQ ID NO:173具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:190或与氨基酸序列SEQ ID NO:190具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

48. 实施方案33-43中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:110的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:159的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:112的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:113的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:146和SEQ ID NO:161的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(f) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:114的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:147和SEQ ID NO:162的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(g) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:115的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:132、SEQ ID

NO:148和SEQ ID NO:163的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(h) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:116的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:149和SEQ ID NO:164的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(i) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:100和SEQ ID NO:117的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:150和SEQ ID NO:165的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(j) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:118的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:151和SEQ ID NO:166的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(k) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:102和SEQ ID NO:119的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:152和SEQ ID NO:167的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(l) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:120的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(n) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:121的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:153和SEQ ID NO:168的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(o) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:122的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:169的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(p) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:123的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:155和SEQ ID NO:170的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(q) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:124的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:156和SEQ ID NO:171的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

49. 实施方案33-43和48中任一项的抗体或抗原结合片段，其中所述抗体或抗原结合片段包含：

(a) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:174或与氨基酸序列SEQ ID NO:174具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:191或与氨基酸序列SEQ ID NO:191具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(b) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:175或与氨基酸序列SEQ ID NO:175具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:192或与氨基酸序列SEQ ID NO:192具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(c) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:176或与氨基酸序列SEQ ID NO:176具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区；和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:193或与氨基酸序列SEQ ID NO:193具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区；

(d) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:177或与氨基酸序列SEQ ID NO:177具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:194或与氨基酸序列SEQ ID NO:194具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(e) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:175或与氨基酸序列SEQ ID NO:175具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:195或与氨基酸序列SEQ ID NO:195具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(f) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:178或与氨基酸序列SEQ ID NO:178具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:196或与氨基酸序列SEQ ID NO:196具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(g) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:179或与氨基酸序列SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:197或与氨基酸序列SEQ ID NO:197具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(h) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:180或与氨基酸序列SEQ ID NO:180具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:198或与氨基酸序列SEQ ID NO:198具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:181或与氨基酸序列SEQ ID NO:181具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:199或与氨基酸序列SEQ ID NO:199具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(j) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:182或与氨基酸序列SEQ ID NO:182具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:200或与氨基酸序列SEQ ID NO:200具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(k) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:183或与氨基酸序列SEQ ID NO:183具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:201或与氨基酸序列SEQ ID NO:201具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(l) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:184或与氨基酸序列SEQ ID NO:184具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:202或与氨基酸序列SEQ ID NO:202具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(n) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:185或与氨基酸序列SEQ ID NO:185具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:203或与氨基酸序列SEQ ID NO:203具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(o) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:186或与氨基酸序列SEQ ID NO:186具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:204或与氨基酸序列SEQ ID NO:204具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;

(p) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:187或与氨基酸序列SEQ ID NO:187具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:205或与氨基酸序列SEQ ID NO:205具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;或

(q) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:188或与氨基酸序列SEQ ID NO:188具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:206或与氨基酸序列SEQ ID NO:206具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

50. 实施方案33-49中任一项的抗体或抗原结合片段,其中:

所述抗体或抗原结合片段以小于或小于约 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $3.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $4.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $5.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $6.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $7.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $8.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $9.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 或 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 的解离常数(K_D)结合GFAP;或者

所述抗体或抗原结合片段以或以约 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 至 $2.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 至 $6.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $2.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 至 $9.0 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 至 $8.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 至 $5.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 或 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 至 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 的解离常数(K_D)结合GFAP。

51. 实施方案33-50中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基190-202、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387之内(或为或包括所述残基)和/或在GFAP蛋白的残基138-149之内的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

52. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基92-106之内的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

53. 实施方案52的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:108的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:157的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

54. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

55. 实施方案54的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:109的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

56. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基16-35和/或380之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

57. 实施方案56的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:110的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:159的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

58. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合

片段与为或包括GFAP蛋白的残基119和/或190的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

59. 实施方案58的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:112的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

60. 实施方案1-59中任一项的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段:不与对应于SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置的人GFAP蛋白的残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位结合;并且/或者

不与包含SEQ ID NO:173中列出的可变重链和SEQ ID NO:190中列出的可变轻链的参考抗体结合相同或重叠的表位;并且/或者

不与包含SEQ ID NO:173中列出的可变重链和SEQ ID NO:190中列出的可变轻链的参考抗体竞争结合GFAP。

61. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基380-391之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

62. 实施方案61的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:111的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:160的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;或

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:114的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:147和SEQ ID NO:162的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

63. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基119-130之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

64. 实施方案63的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:113的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:146和SEQ ID NO:161的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:99和SEQ ID NO:116的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:149和SEQ ID NO:164的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:100和SEQ ID NO:117的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:150和SEQ ID NO:165的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区;

(d) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:123的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:155和SEQ ID NO:170的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(e) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:124的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:156和SEQ ID NO:171的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

65. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基210-221之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

66. 实施方案65的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:118的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:151和SEQ ID NO:166的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:102和SEQ ID NO:119的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:152和SEQ ID NO:167的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(c) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:120的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:158的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

67. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基320-329之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

68. 实施方案67的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

(a) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:104和SEQ ID NO:121的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:153和SEQ ID NO:168的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区；或

(b) 包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:122的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:169的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

69. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

70. 实施方案69的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:122的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:169的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的轻链可变区。

71. 一种与人GFAP特异性地结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段与GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

72. 实施方案71的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包括包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:106和SEQ ID NO:123的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的重链可变区和/或包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:156和SEQ ID NO:171的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或具有氨基酸序列SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:155和SEQ ID NO:170的CDR-L3的轻链可变区。

73. 实施方案33-72中任一项的抗体或抗原结合片段,其中GFAP是重组GFAP。

74. 实施方案1-72中任一项的抗体或抗原结合片段,其中GFAP是天然GFAP。

75. 实施方案74的抗体或抗原结合片段,其中天然GFAP存在于血清、血浆、血液、脑脊液(CSF)、尿液、汗液或唾液中或从其获得。

76. 实施方案1-75中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段是分离的。

77. 实施方案1-76中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体是人源化抗体、嵌合抗体或人抗体。

78. 实施方案1-76中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体是鼠抗体。

79. 实施方案1-78中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体是其抗原结合片段。

80. 实施方案79的抗体或抗原结合片段,其中其抗原结合片段是Fab、Fab'-SH、Fv、scFv或(Fab')₂片段。

81. 实施方案1-78中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体进一步包含重链恒定结构域和/或轻链恒定结构域。

82. 实施方案81的抗体或抗原结合片段,其中重链和/或轻链恒定结构域是鼠或人的。

83. 实施方案81或82的抗体或抗原结合片段,其中重链恒定结构域是IgG1、IgG2a、IgG2b或IgM。

84. 实施方案1-78和81-83的抗体或抗原结合片段,其为全长或完整抗体。

85. 实施方案1-84中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体是单克隆抗体。

86. 实施方案1-85中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体与标记物附接。

87. 实施方案86的抗体或抗原结合片段,其中标记物是荧光染料、荧光蛋白、放射性同位素、发色团、金属离子、金颗粒、银颗粒、磁性颗粒、多肽、酶、链霉亲和素、生物素、发光化合物或寡核苷酸。

88. 一种编码实施方案1-87中任一项的抗体或抗原结合片段的核酸。

89. 一种编码包含实施方案1-87中任一项的重链可变区的重链的核酸。

90. 一种编码包含实施方案1-87中任一项的轻链可变区的轻链的核酸。

91. 一种包含实施方案88-90中任一项的核酸的载体。

92. 实施方案91的载体,其中所述载体是表达载体。

93. 一种包含实施方案88-90中任一项的核酸或实施方案91或92的载体的宿主细胞。

94. 一种产生抗体或其抗原结合片段的方法,其包括在产生所述抗体或抗原结合片段的条件下培养实施方案93的宿主细胞。

95. 实施方案94的方法,其进一步包括回收宿主细胞产生的抗体或抗原结合片段。

96. 一种抗UCH-L1抗体或其抗原结合片段,其通过实施方案94或实施方案95的方法产生。

97. 一种抗GFAP抗体或其抗原结合片段,其通过实施方案94或实施方案95的方法产生。
98. 一种包含实施方案1-87、96和97中任一项的抗体或抗原结合片段的组合物。
99. 实施方案98的组合物,其进一步包含药学上可接受的载体。
100. 一种组合制剂,其包含实施方案1-32、76-87和96中任一项的两种或更多种抗UCH-L1抗体或其抗原结合片段。
101. 实施方案100的组合制剂,其中所述两种或更多种抗体或抗原结合片段包括:
与UCH-L1内的第一表位或区域结合的一种或多种第一抗体或其抗原结合片段;和
与UCH-L1内的第二表位或区域结合的一种或多种第二抗体或其抗原结合片段。
102. 实施方案101的组合制剂,其中所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段以及所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与人UCH-L1的非重叠表位或区域结合,并且/或者不竞争结合UCH-L1。
103. 实施方案100-102中任一项的组合制剂,其中:
(i) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36、UCH-L1蛋白的残基98-106、UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置;并且
(ii) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(i)的表位不相同或不重叠的表位。
104. 实施方案100-103中任一项的组合制剂,其中:
(i) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36和/或UCH-L1蛋白的残基98-106之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置;并且
(ii) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。
105. 一种组合制剂,其包含实施方案33-87和97中任一项的两种或更多种抗GFAP抗体或其抗原结合片段。
106. 实施方案105的组合制剂,其中所述两种或更多种抗体包括:
与GFAP内的第一表位或区域结合的一种或多种第一抗体或其抗原结合片段;和
与GFAP内的第二表位或区域结合的一种或多种第二抗体或其抗原结合片段。
107. 实施方案106的组合制剂,其中所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段以及所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与人GFAP的非重叠表位或区域结合,并且/或者不竞争结合GFAP。
108. 实施方案105-107中任一项的组合制剂,其中:
(i) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基190-202、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置;并且

(ii) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(i)的表位不相同或不重叠的表位。

109. 实施方案105-108中任一项的组合制剂, 其中:

(i) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与GFAP蛋白的氨基酸残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位结合, 所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置; 并且

(ii) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合, 所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

110. 实施方案100-109中任一项的组合制剂, 其中将至少一种抗体或抗原结合片段, 任选地将一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与标记物缀合。

111. 实施方案100-110中任一项的组合制剂, 其中将至少一种抗体或抗原结合片段, 任选地将一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或一种或多种第二抗体或其抗原结合片段附着或固定到固体支持物上。

112. 实施方案100-111中任一项的组合制剂, 其中所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段附着或固定到固体支持物上, 并且所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段或所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段的另一者与标记物缀合。

113. 实施方案110-112中任一项的组合制剂, 其中标记物是荧光染料、荧光蛋白、放射性同位素、发色团、金属离子、金颗粒、银颗粒、磁性颗粒、多肽、酶、链霉亲和素、生物素、发光化合物或寡核苷酸。

114. 实施方案111-113中任一项的组合制剂, 其中固体支持物是珠子、柱子、阵列、测定板、微孔、棒、过滤器或条带。

115. 一种组合制剂, 其包含:

实施方案1-32、76-87和96中任一项的至少一种抗UCH-L1抗体或实施方案100-104和110-114任一项中列出的抗UCH-L1抗体的组合; 和

实施方案33-87和97中任一项的至少一种抗GFAP抗体或实施方案105-114任一项中列出的抗GFAP抗体的组合。

116. 一种固体支持物, 其包含固定到其上的实施方案1-87、96和97中任一项的抗体或抗原结合片段。

117. 实施方案116的固体支持物, 其中固体支持物是珠子、柱子、阵列、测定板、微孔、棒、过滤器或条带。

118. 一种包含实施方案116或实施方案117的固体支持物的装置。

119. 实施方案118的装置, 其中所述装置是快速检测装置或快速诊断装置。

120. 一种试剂盒, 其包含实施方案1-87、96和97中任一项的抗体或抗原结合片段、实施方案98或99的组合物或实施方案100-115中任一项的组合制剂、以及任选的使用说明书。

121. 实施方案120的试剂盒,其进一步包括固体支持物或包含固体支持物的装置。
122. 实施方案121的试剂盒,其中固体支持物是珠子、柱子、阵列、测定板、微孔、棒、过滤器或条带。
123. 实施方案121或实施方案122的试剂盒,其中所述装置是快速检测装置或快速诊断装置。
124. 实施方案120-123中任一项的试剂盒,其中说明书详细说明了用于检测样品中的UCH-L1或GFAP和/或用于确定样品中UCH-L1或GFAP的量的测定法。
125. 一种检测人受试者中的UCH-L1的方法,所述方法包括以下步骤:
- (a) 使样品与实施方案1-32、76-87和96中任一项的一种或多种第一抗体或抗原结合片段在形成包含所述抗体或抗原结合片段和UCH-L1的复合物的条件下接触;和
- (b) 检测样品中复合物的存在或不存在,由此检测样品中的UCH-L1。
126. 实施方案125的方法,其为免疫测定。
127. 实施方案126的方法,其中免疫测定是酶联免疫吸附测定(ELISA)。
128. 实施方案127的方法,其中ELISA是夹心ELISA。
129. 实施方案125-128中任一项的方法,其中步骤(b)中检测复合物的存在或不存在包括:
- (i) 使步骤(a)的复合物与一种或多种第二抗体或其抗原结合片段在结合复合物中的UCH-L1的条件下接触,所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与能够产生可检测信号的标记物缀合;和
- (ii) 评估可检测信号的存在或不存在。
130. 实施方案129的方法,其中所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段包括实施方案1-32、76-87和96中任一项的一种或多种抗体或抗原结合片段。
131. 一种检测来自受试者的样品中的人UCH-L1的方法,所述方法包括:
- (a) 使样品与特异性结合人UCH-L1的一种或多种第一抗体或抗原结合片段在形成包含所述抗体或抗原结合片段和UCH-L1的复合物的条件下接触;和
- (b) 检测样品中复合物的存在或不存在,所述检测包括:
- (i) 使步骤(a)的复合物与特异性结合UCH-L1的一种或多种第二抗体或其抗原结合片段在结合复合物中的UCH-L1的条件下接触,所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与能够产生可检测信号的标记物缀合;和
- (ii) 评估可检测信号的存在或不存在,由此检测样品中的UCH-L1,
- 其中所述一种或多种第一抗体或抗原结合片段和一种或多种第二抗体或抗原结合片段中的至少一种包括实施方案1-32、76-87和96中任一项的抗体或抗原结合片段。
132. 实施方案129-131中任一项的方法,其中所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段与UCH-L1的表位结合,所述表位与(a)的抗体或抗原结合片段所结合的表位不相同或不重叠。
133. 实施方案129-132中任一项的方法,其中:
- (1) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36、UCH-L1蛋白的残基98-106、UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置;并且

(2) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(1)的表位不相同或不重叠的表位。

134. 实施方案129-132中任一项的方法, 其中:

(1) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基28-36和/或UCH-L1蛋白的残基98-106之内(或为或包括所述残基)的表位结合, 所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置; 并且

(2) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与UCH-L1蛋白的残基138-145和/或UCH-L1蛋白的残基142-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合, 所述残基对应于在SEQ ID NO:207中列出的氨基酸位置。

135. 一种检测人受试者中的GFAP的方法, 所述方法包括以下步骤:

(a) 使样品与实施方案33-87和97中任一项的一种或多种第一抗体或抗原结合片段在形成包含所述抗体或抗原结合片段和GFAP的复合物的条件下接触; 和

(b) 检测样品中复合物的存在或不存在, 由此检测样品中的GFAP。

136. 实施方案135的方法, 其为免疫测定。

137. 实施方案136的方法, 其中免疫测定是酶联免疫吸附测定(ELISA)。

138. 实施方案137的方法, 其中ELISA是夹心ELISA。

139. 实施方案135-138中任一项的方法, 其中步骤(b)中检测复合物的存在或不存在包括:

(i) 使步骤(a)的复合物与一种或多种第二抗体或其抗原结合片段在结合复合物中的GFAP的条件下接触, 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与能够产生可检测信号的标记物缀合; 和

(ii) 评估可检测信号的存在或不存在。

140. 实施方案139的方法, 其中所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段包括实施方案33-87和97中任一项的一种或多种抗体或抗原结合片段。

141. 一种检测来自受试者的样品中的人GFAP的方法, 所述方法包括:

(a) 使样品与特异性结合人GFAP的一种或多种第一抗体或抗原结合片段在形成包含所述抗体或抗原结合片段和GFAP的复合物的条件下接触; 和

(b) 检测样品中复合物的存在或不存在, 所述检测包括:

(i) 使步骤(a)的复合物与特异性结合GFAP的一种或多种第二抗体或其抗原结合片段在结合复合物中的GFAP的条件下接触, 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与能够产生可检测信号的标记物缀合; 和

(ii) 评估可检测信号的存在或不存在, 由此检测样品中的GFAP,

其中所述一种或多种第一抗体或抗原结合片段和/或一种或多种第二抗体或抗原结合片段中的至少一种包括实施方案33-87和97中任一项的抗体或抗原结合片段。

142. 实施方案139-141中任一项的方法, 其中所述一种或多种第二抗体或抗原结合片段与GFAP的表位结合, 所述表位与(a)的抗体或抗原结合片段所结合的表位不相同或不重叠。

143. 实施方案139-142中任一项的方法, 其中:

(1) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋

白的残基190-202、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置;并且

(2) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段结合与(1)的表位不相同或不重叠的表位。

144. 实施方案139-142中任一项的方法,其中:

(1) 所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段与GFAP蛋白的氨基酸残基190-202之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置;并且

(2) 所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段与在GFAP蛋白的残基92-106、GFAP蛋白的残基16-35和/或380、GFAP蛋白的残基119和/或190、GFAP蛋白的残基380-391、GFAP蛋白的残基119-130、GFAP蛋白的残基210-221、GFAP蛋白的残基320-329、GFAP蛋白的残基346-357和/或376-387和/或GFAP蛋白的残基138-149之内(或为或包括所述残基)的表位结合,所述残基对应于在SEQ ID NO:212中列出的氨基酸位置。

145. 实施方案125-144中任一项的方法,其中在步骤(b)之前,将步骤(a)中形成的复合物与未包含在所述复合物中的样品分离或将其洗涤。

146. 实施方案125-145中任一项的方法,其中所述一种或多种第一抗体或其抗原结合片段附着或固定到固体支持物上。

147. 实施方案129-134和139-146中任一项的方法,其中在步骤(b)(ii)之前,除去未与复合物结合的所述一种或多种第二抗体或其抗原结合片段。

148. 实施方案125-147中任一项的方法,其中所述样品从个体分离或获得。

149. 实施方案125-148中任一项的方法,其中样品是血清、血浆、血液、脑脊液(CSF)、尿液、汗液或唾液。

150. 实施方案125-134和145-149中任一项的方法,进一步包括:(c) 确定样品中检测到的UCH-L1的量。

151. 实施方案125-150中任一项的方法,进一步包括:(c) 确定样品中检测到的GFAP的量。

152. 一种诊断受试者的脑损伤或损害的方法,所述方法包括执行实施方案150的方法,由此确定样品中UCH-L1的量;并且

(i) 如果样品中UCH-L1的量高于或等于或大约为UCH-L1阈值水平,则诊断所述受试者患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险;或者

(ii) 如果样品中UCH-L1的量低于UCH-L1阈值水平,则诊断所述受试者未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险。

153. 一种诊断受试者的脑损伤或损害的方法,所述方法包括执行实施方案151的方法,由此确定样品中GFAP的量;并且

(i) 如果样品中GFAP的量高于或等于或大约为GFAP阈值水平,则诊断所述受试者患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险;或者

(ii) 如果样品中GFAP的量低于GFAP阈值水平,则诊断所述受试者未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险。

154. 一种诊断受试者的脑损伤或损害的方法,所述方法包括:

(a) 执行实施方案150的方法,由此确定样品中UCH-L1的量;

(b) 执行实施方案151的方法,由此确定样品中GFAP的量;和

(i) 如果样品中UCH-L1的量高于或等于或大约为UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量高于或等于或大约为GFAP阈值水平,则诊断所述受试者患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险;或者

(ii) 如果样品中UCH-L1的量低于UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量低于GFAP阈值水平,则诊断所述受试者未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险。

155. 实施方案152-154中任一项的方法,其中如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者施用治疗剂来治疗所述脑损伤或损害。

156. 一种治疗受试者的脑损伤或损害的方法,其包括:

a) 执行实施方案152-154中任一项的方法;和

b) 如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者施用治疗剂来治疗所述脑损伤或损害。

157. 实施方案155或实施方案156的方法,其中治疗剂选自N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、一氧化氮合酶(NOS)抑制剂、甘氨酸位点拮抗剂、钾通道开放剂、AMPA/红藻氨酸盐受体拮抗剂、钙通道拮抗剂、GABA-A受体调节剂、抗炎剂或其组合。

158. 实施方案152-154中任一项的方法,其中如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则对受试者的大脑进行神经成像。

159. 实施方案152-154中任一项的方法,其中如果受试者被鉴定为未患脑损伤或损害或没有患脑损伤或损害的风险,则不进行受试者大脑的神经成像。

160. 一种预测受试者是否需要针对疑似脑损伤或损害进行神经成像的方法,所述方法包括:

(a) 执行实施方案150的方法,由此确定样品中UCH-L1的量;和/或

(b) 执行实施方案151的方法,由此确定样品中GFAP的量;和

(i) 如果样品中UCH-L1的量高于或等于或大约为UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量高于或等于或大约为GFAP阈值水平,则预测所述受试者需要神经成像;或者

(ii) 如果样品中UCH-L1的量低于UCH-L1阈值水平和/或如果样品中GFAP的量低于GFAP阈值水平,则预测所述受试者不需要神经成像。

161. 一种预测受试者是否需要针对疑似脑损伤或损害进行神经成像的方法,其包括:

a) 执行实施方案152-154中任一项的方法;和

b) 如果受试者被鉴定为患有脑损伤或损害或具有患脑损伤或损害的风险,则预测所述受试者需要神经成像。

162. 实施方案161的方法,进一步包括对受试者的大脑进行神经成像。

163. 实施方案158、161或162中任一项的方法,其中神经成像是通过计算机断层摄影术(CT)或磁共振成像(MRI)进行的。

164. 实施方案152和154-163中任一项的方法,其中UCH-L1阈值水平为或约为30pg/mL、

为或约为40mg/mL、为或约为60pg/mL、为或约为80pg/mL、为或约为100pg/mL、为或约为150pg/mL、为或约为200pg/mL、为或约为250pg/mL、为或约为300pg/mL、为或约为400pg/mL或为或约为500pg/mL。

165. 实施方案152和154-164中任一项的方法,其中UCH-L1阈值水平为或约为100pg/mL。

166. 实施方案152和154-164中任一项的方法,其中UCH-L1阈值水平为或约为200pg/mL。

167. 实施方案153-166中任一项的方法,其中GFAP阈值水平为或约为10pg/mL、为或约为20pg/mL、为或约为30pg/mL、为或约为40pg/mL、为或约为50pg/mL、为或约为60pg/mL、为或约为70pg/mL、为或约为80pg/mL、为或约为90pg/mL、为或约为100pg/mL、为或约为150pg/mL、为或约为200pg/mL、为或约为250pg/mL或为或约为300pg/mL。

168. 实施方案153-167中任一项的方法,其中GFAP阈值水平为或约为50pg/mL。

169. 实施方案153-167中任一项的方法,其中GFAP阈值水平为或约为70pg/mL。

170. 实施方案154-169中任一项的方法,其中UCH-L1阈值水平为200pg/mL,并且GFAP阈值水平为70pg/mL。

171. 实施方案152-170中任一项的方法,其中脑损伤或损害与机械损伤、缺氧、传染病、影响神经细胞的疾病、毒素伤害或神经疾病或病症相关,或由其引起。

172. 实施方案171的方法,其中机械损伤是创伤性脑损伤或慢性创伤性脑病。

173. 实施方案172中任一项的方法,其中脑损伤或损害是创伤性脑损伤。

174. 实施方案173的方法,其中创伤性脑损伤是轻度创伤性脑损伤。

175. 实施方案171的方法,其中缺氧与中风、血管炎、缺血或心脏病相关。

176. 实施方案171的方法,其中传染病包括感染分枝杆菌属细菌、脑膜炎奈瑟球菌、疱疹病毒科病毒、脊髓灰质炎病毒、腮腺炎病毒、肠病毒科病毒、西尼罗河病毒或蜱传脑炎病毒。

177. 实施方案171的方法,其中影响神经细胞的疾病是阿尔茨海默病、路易体痴呆、血管性痴呆、糖尿病性痴呆、帕金森病、ALS或朊病毒病。

178. 实施方案171的方法,其中毒素伤害与暴露于神经毒剂、酒精性痴呆、重金属中毒、精神活性剂、化学治疗剂、生物制剂或抗生素相关。

179. 实施方案125-178中任一项的方法,其中在脑损伤或损害或疑似脑损伤或损害之后不超过约30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时、24小时或48小时从受试者获得样品。

180. 实施方案125-179中任一项的方法,其中在脑损伤或损害或疑似脑损伤或损害之后不超过8小时从受试者获得样品。

181. 实施方案125-180中任一项的方法,其中样品是血清。

182. 实施方案125-180中任一项的方法,其中样品是CSF。

183. 实施方案125-182中任一项的方法,其在体外进行。

VIII. 实施例

[0458] 下面的实施例仅仅是为了说明的目的而被包括在内,并非意在限制本发明的范围。

实施例1:小鼠抗UCH-L1抗体的生成

[0459] 用重组人UCH-L1 (在SEQ ID NO:207中列出的全长氨基酸序列) 免疫小鼠生成抗体,并将其测序。采用几种策略来生成小鼠抗UCH-L1抗体。

[0460] 为了生成命名为UCH-L1-1和UCH-L1-2的小鼠抗UCH-L1抗体,从大肠杆菌表达重组人UCH-L1,并将其用作免疫原。用人UCH-L1抗原接种BALB/c小鼠或NIH Swiss小鼠,以产生免疫应答。产生杂交瘤融合物,并且利用重组UCH-L1或从脑脊液(CSF)获得的天然UCH-L1,使用间接ELISA和夹心ELISA筛选与UCH-L1结合的抗体。

[0461] 为了生成命名为UCH-L1-13的小鼠抗UCH-L1抗体,将与Sigma Adjuvant System的佐剂(目录号S6322)混合的亲纯化的重组人UCH-L1用于免疫BALB/c小鼠或NIH Swiss老鼠。产生杂交瘤融合物,通过Western印迹筛选与重组人UCH-L1或来自大鼠脑裂解物的UCH-L1结合的抗体,并且利用重组UCH-L1通过间接ELISA进行筛选。

[0462] 对于所有其他小鼠抗UCH-L1抗体(即UCH-L1-5、UCH-L1-3、UCH-L1-11、UCH-L1-12、UCH-L1-4、UCH-L1-6、UCH-L1-7、UCH-L1-8、UCH-L1-9和UCH-L1-10),采用一种策略来鉴定结合与抗体UCH-L1-1(在SEQ ID NO:51中列出的VH链和在SEQ ID NO:64中列出的VL链)所结合的表位相异的表位的抗体。在这种方法中,将1 μ g的从大肠杆菌表达的重组人UCH-L1与1 μ g抗体UCH-L1-1混合,并在4 $^{\circ}$ C下旋转过夜以形成免疫复合物,然后缀合至KLH(匙孔血蓝蛋白),并且与弗氏佐剂混合,用于注射到小鼠中。对于第二次和第三次注射,除了使用不完全弗氏佐剂外,该过程是相同的。对于最终加强,将未缀合的重组人UCH-L1注射到小鼠中。产生杂交瘤融合物,并且利用重组UCH-L1或从CSF获得的天然UCH-L1,使用间接ELISA和夹心ELISA筛选与UCH-L1结合的抗体。

[0463] 鉴定了筛选过程中与人UCH-L1蛋白结合的抗体,并在表3中列出。还进行了针对UCH-L1区域的表位作图和同种型特异性实验,以进一步表征在表3中列出的抗体。

表3.小鼠抗UCH-L1抗体的同种型

抗体克隆	同种型	在 UCH-L1 氨基酸序列之内(为或包括 UCH-L1 氨基酸序列)的表位 (对应于在 SEQ ID NO:207 中列出的残基)
UCH-L1-1	IgG1 同种型	98-106
UCH-L1-2	IgG1 同种型	28-36
UCH-L1-3	IgG1 同种型	98-106
UCH-L1-4	IgG1 同种型	138-145
UCH-L1-5	IgG2b 同种型	142-149
UCH-L1-6	IgG2a 同种型	28-36
UCH-L1-7	IgG2b 同种型	28-36
UCH-L1-8	IgG2b 同种型	28-36
UCH-L1-9	IgG2b 同种型	28-36
UCH-L1-10	IgG2b 同种型	28-36
UCH-L1-11	IgG2b 同种型	28-36
UCH-L1-12	IgG2a 同种型	28-36
UCH-L1-13	IgM 同种型	98-106

[0464] 确定与人UCH-L1蛋白结合的抗体的亲和力,并在表4中列出。根据制造商的说明书(ForteBio),使用Octet QK[®]仪,通过生物层干涉测量法确定抗UCH-L1抗体的结合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})。参见Tobias等人,Biomolecular Binding Kinetic Assays in the Octet Platform,Application Note 14,ForteBio,Div.of Pall Life Sciences,2013。将从大肠杆菌表达的带有多组氨酸标签的重组人UCH-L1用作抗原。将抗原以8.3 μ g/ml的浓度结合到含有抗组氨酸抗体(ForteBio)的与Octet QK[®]仪一起使用的抗Penta-HIS(HIS1K)捕获生物传感器上。然后将传感器与浓度范围为约0.006至约0.16 μ M的渐增浓度的测试的抗UCH-L1抗体一起温育,以获得亲和力测量结果。

表4.小鼠抗UCH-L1抗体的亲和力

抗体克隆	$K_D(M)$	$K_{on} (1/Ms)$	$K_{dis} (1/s)$	测试的抗体浓度范围(μM)
UCH-L1-1	<1.00E-12	58,760	0.0000001	0.05-0.0063
UCH-L1-2	2.07E-10	145,700	0.0000301	0.05-0.0063
UCH-L1-3	3.67E-10	36,370	0.0000134	0.166-0.02
UCH-L1-4	3.69E-11	378,500	0.0000140	0.05-0.0062
UCH-L1-5	<1.00E-12	459,300	0.0000001	0.05-0.0062
UCH-L1-6	<1.00E-12	145,400	0.0000001	0.05-0.0063
UCH-L1-7	1.87E-11	132,800	0.0000025	0.05-0.0063
UCH-L1-8	4.74E-11	141,000	0.0000067	0.05-0.0063
UCH-L1-9	8.57E-11	117,600	0.0000101	0.05-0.0063
UCH-L1-10	4.30E-11	107,400	0.0000046	0.05-0.0063
UCH-L1-11	1.25E-11	199,700	0.0000130	0.05-0.0063
UCH-L1-12	1.36E-11	165,800	0.0000206	0.05-0.0063
UCH-L1-13	未确定	未确定	未确定	未确定

[0465] 对示例性抗体进行测序,并且将SEQ ID NO列于表5和表6中。

表5. 来自小鼠抗UCH-L1抗体的CDR的氨基酸序列^a

抗体	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
UCH-L1-1	SYWMH SEQ ID NO:1	NIYPGSGSTNYDEKFK S SEQ ID NO:9	EDY SEQ ID NO:20
UCH-L1-2	SHAMS SEQ ID NO:2	TISSGGSNTYYPDSVK G SEQ ID NO:10	HGEVRRGYFFDY SEQ ID NO:21
UCH-L1-3	SYWIH SEQ ID NO:3	NIYPGSGITNYDEKFK T SEQ ID NO:11	EDY SEQ ID NO:20
UCH-L1-4	EHFMN SEQ ID NO:4	IINPYTDGTNYDQKFK D SEQ ID NO:12	WGGDGEGY SEQ ID NO:22
UCH-L1-5	EYYMS SEQ ID NO:5	FIRNRAHGTYTTEYSAS VKG SEQ ID NO:13	SYGAPFAY SEQ ID NO:23
UCH-L1-6	EYTMH SEQ ID NO:6	GINPNNGRTSYNQKF KG SEQ ID NO:14	RLGRGFYFDY SEQ ID NO:24
UCH-L1-7	EYTMH SEQ ID NO:6	GINPNNGRTSYNQKF KG SEQ ID NO:14	RLGRGFYFDY SEQ ID NO:24
UCH-L1-8	EYTMH SEQ ID NO:6	GLNPNGRTSYNQKF KG SEQ ID NO:15	RLGRGFYFDY SEQ ID NO:24
UCH-L1-9	EYTMH SEQ ID NO:6	GINPNNGRTSYNQKF KG SEQ ID NO:14	RLGRGFYFDY SEQ ID NO:24
UCH-L1-10	EYTMH SEQ ID NO:6	GFNPNGRTSYNQKF KG	RLYRGFYFDY SEQ ID NO:25

		SEQ ID NO:16	
UCH-L1-11	RYAMS SEQ ID NO:7	TISTAGSYTYYPDSVK G SEQ ID NO:17	QGTGTYAMDY SEQ ID NO:26
UCH-L1-12	KNAMS SEQ ID NO:8	TISTGGTYTYYPDSVK G SEQ ID NO:18	QRTGTYAMDH SEQ ID NO:27
UCH-L1-13	SYWMH SEQ ID NO:1	NIYPGSGTTNYDEKFK S SEQ ID NO:19	EDY SEQ ID NO:20
抗体	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
UCH-L1-1	RSSQNIVHSNGNTYL E SEQ ID NO:28	KVSNRFS SEQ ID NO:37	FQGSHVPFT SEQ ID NO:45
UCH-L1-2	SASQGITNYLN SEQ ID NO:29	YTSSLHS SEQ ID NO:38	QHYSNLPWT SEQ ID NO:46
UCH-L1-3	RSSQSIVHSNGNTYL E SEQ ID NO:30	KVSNRFS SEQ ID NO:37	FQGSHVPFT SEQ ID NO:45
UCH-L1-4	RSSKSLLSNGNTYL Y SEQ ID NO:31	RMSNLAS SEQ ID NO:39	MQHLEYPLT SEQ ID NO:47
UCH-L1-5	RSSKSLLSHSDGNTYL Y SEQ ID NO:32	RMSNLAS SEQ ID NO:39	MQHLEYPLT SEQ ID NO:47
UCH-L1-6	RASESVESYGNNLIH SEQ ID NO:33	LSSNLEP SEQ ID NO:40	QQSNGDPYT SEQ ID NO:48
UCH-L1-7	RASESVDSYGNNLM H SEQ ID NO:34	LSSNLES SEQ ID NO:41	QQSNGDPYT SEQ ID NO:48
UCH-L1-	RASESVDSYGNNLM	RASNLES	QQSNGDPYT

8	H SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:48
UCH-L1-9	RASESVDSYGNNFM H SEQ ID NO:35	LSSNLES SEQ ID NO:41	QQSNGDPYT SEQ ID NO:48
UCH-L1-10	RASESVDSYGNNLM H SEQ ID NO:34	RASNLES SEQ ID NO:42	QQSNGDPYT SEQ ID NO:48
UCH-L1-11	RASGNIHNYLA SEQ ID NO:36	NAKTLAD SEQ ID NO:43	QHFWSTTWT SEQ ID NO:49
UCH-L1-12	RASGNIHNYLA SEQ ID NO:36	NANTLAD SEQ ID NO:44	QHFWSTTWT SEQ ID NO:49
UCH-L1-13	RSSQNIVHSNGNTYL E SEQ ID NO:28	KVSNRFS SEQ ID NO:37	FQGSHPYTYT SEQ ID NO:50

^a根据Kabat编号显示的氨基酸序列。

表6. 小鼠抗UCH-L1抗体可变区的氨基酸序列

抗体名称	可变重链	可变轻链
UCH-L1-1	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:64
UCH-L1-2	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:65
UCH-L1-3	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:66
UCH-L1-4	SEQ ID NO:54	SEQ ID NO:67
UCH-L1-5	SEQ ID NO:55	SEQ ID NO:68
UCH-L1-6	SEQ ID NO:56	SEQ ID NO:69
UCH-L1-7	SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:70
UCH-L1-8	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:71
UCH-L1-9	SEQ ID NO:59	SEQ ID NO:72
UCH-L1-10	SEQ ID NO:60	SEQ ID NO:73
UCH-L1-11	SEQ ID NO:61	SEQ ID NO:74

UCH-L1-12	SEQ ID NO:62	SEQ ID NO:75
UCH-L1-13	SEQ ID NO:63	SEQ ID NO:76

实施例2:小鼠抗GFAP抗体的生成

[0466] 用重组人GFAP (在SEQ ID NO:212中列出的全长氨基酸序列) 免疫小鼠生成抗体, 并将其测序。采用几种策略来生成小鼠抗GFAP抗体。

[0467] 为了生成命名为GFAP-2抗GFAP抗体的小鼠抗GFAP抗体, 使用重组变性的人GFAP作为免疫原。用人GFAP抗原接种BALB/c小鼠或NIH Swiss小鼠, 以产生免疫应答。产生杂交瘤融合物, 并且利用重组GFAP或从脑脊液 (CSF) 获得的天然GFAP, 使用间接ELISA和夹心ELISA筛选与GFAP结合的抗体。

[0468] 为了生成命名为GFAP-1抗GFAP抗体的小鼠抗GFAP抗体, 将与弗氏完全佐剂混合的重组人GFAP用于免疫BALB/c小鼠或NIH Swiss小鼠。产生杂交瘤融合物, 并利用重组GFAP通过间接ELISA或夹心ELISA筛选抗体。

[0469] 对于所有其他抗GFAP抗体 (即GFAP-3、GFAP-4、GFAP-5、GFAP-6、GFAP-7、GFAP-8、GFAP-9、GFAP-10、GFAP-11、GFAP-12、GFAP-13、GFAP-14、GFAP-15、GFAP-16、GFAP-17、GFAP-18和GFAP-19), 将1 μ g的从大肠杆菌表达的重组人GFAP与1 μ g的GFAP-2抗体 (在SEQ ID NO:173中列出的VH链和在SEQ ID NO:190中列出的VL链) 混合, 并在4 $^{\circ}$ C下旋转过夜以形成免疫复合物, 然后缀合至KLH, 并且与弗氏佐剂混合, 用于注射到小鼠中。对于第二次和第三次注射, 除了使用不完全弗氏佐剂外, 该过程是相同的。对于最终加强, 将未缀合的重组人GFAP注射到小鼠中。产生杂交瘤融合物, 并且利用重组GFAP或从CSF获得的天然GFAP, 使用间接ELISA和夹心ELISA筛选与GFAP结合的抗体。

[0470] 鉴定了筛选过程中与人GFAP蛋白结合的抗体, 并在表7中列出。还进行了针对GFAP区域的表位作图和同种型特异性实验, 以进一步表征在表7中列出的抗体。

表7. 小鼠抗GFAP抗体的同种型

抗体克隆	同种型	在 GFAP 氨基酸序列之内(为或包括
------	-----	---------------------

		GFAP 氨基酸序列)的表位 (对应于在 SEQ ID NO:212 中列出的 残基)
GFAP-1	IgG1 同种型	92-106
GFAP-2	IgG1 同种型	190-202
GFAP-3	IgG2b 同种型	16-35 和/或 380
GFAP-4	IgG1 同种型	380-391
GFAP-5	IgG2a 同种型	119 和/或 190
GFAP-6	IgG2b 同种型	119-130
GFAP-7	IgG1 同种型	380-391
GFAP-8	IgG2b 同种型	380-391
GFAP-9	IgG2a 同种型	380-391
GFAP-10	IgG1 同种型	未确定
GFAP-11	IgG2b 同种型	119-130
GFAP-12	IgG2a 同种型	119-130
GFAP-13	IgG1 同种型	210-221
GFAP-14	IgG2b 同种型	210-221
GFAP-15	IgG1 同种型	210-221
GFAP-16	IgG1 同种型	320-329
GFAP-17	IgG2a 同种型	320-329、346-357 和/或 376-387
GFAP-18	IgG2b 同种型	119-130 和/或 138-149
GFAP-19	IgG2b 同种型	119-130

[0471] 确定与人GFAP蛋白结合的抗体的亲和力,并在表8中列出。根据制造商的说明书(ForteBio),使用Octet QK^e仪,通过生物层干涉测量法确定抗GFAP抗体的结合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})。参见Tobias等人,Biomolecular Binding Kinetic Assays in the Octet Platform,Application Note 14,ForteBio,Div.of Pall Life Sciences,2013。将从大肠杆菌表达的带有多组氨酸标签的重组人GFAP用作抗原。将抗原以8.3 μ g/ml的浓度结合到含有抗组氨酸抗体(ForteBio)的与Octet QK^e仪一起使用的抗Penta-HIS(HIS1K)捕获生物传感器上。然后将传感器与浓度范围为约0.006至约0.5 μ M的渐增浓度的测试的抗GFAP抗体一起温育,以获得亲和力测量结果。

表8.小鼠抗GFAP抗体的亲和力

抗体克隆	$K_D(M)$	$K_{on} (1/Ms)$	$K_{dis} (1/s)$	测试的抗体浓度范围 (μM)
GFAP-1	1.07E-11	161,500	0.0000017	0.05-0.0063
GFAP-2	5.57E-11	593,100	0.0000330	0.05-0.0063
GFAP-3	1.20E-08	58,040	0.0006980	0.5-0.0185
GFAP-4	2.93E-09	53,740	0.0001580	0.166-0.02
GFAP-5	5.36E-09	20,010	0.0001070	0.166-0.02
GFAP-6	8.56E-10	116,100	0.0001240	0.166-0.02
GFAP-7	8.56E-10	67,820	0.0000580	0.166-0.02
GFAP-8	1.11E-09	119,900	0.0001330	0.166-0.02
GFAP-9	1.80E-08	38,960	0.0007010	0.166-0.02
GFAP-10	<1.00E-12	53,300	0.0000001	0.166-0.02
GFAP-11	3.96E-10	314,900	0.0001250	0.05-0.0063
GFAP-12	1.33E-08	17,970	0.0002400	0.166-0.02
GFAP-13	6.00E-10	323,600	0.0001940	0.05-0.0063
GFAP-14	2.80E-10	298,900	0.0000840	0.05-0.0063
GFAP-15	2.02E-10	1,146,000	0.0002310	0.05-0.0063
GFAP-16	2.73E-10	173,100	0.0000470	0.05-0.0063
GFAP-17	2.08E-10	86,650	0.0000180	0.05-0.0063
GFAP-18	7.37E-11	343,900	0.0000250	0.05-0.0063
GFAP-19	4.23E-10	150,900	0.0000640	0.05-0.0063

[0472] 对示例性抗体进行测序,并且将SEQ ID NO列于表9和表10中。

表9.来自小鼠抗GFAP抗体的CDR的氨基酸序列^a

抗体	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
GFAP-1	SYWMH SEQ ID NO:77	AFYPENS DTNYNQKFK G SEQ ID NO:91	PLLFSAYFDF SEQ ID NO:108
GFAP-2	SFGMH SEQ ID NO:78	YISSGSSIIYYADTVKG SEQ ID NO:92	SDWGSFAY SEQ ID NO:109
GFAP-3	NYWMS SEQ ID NO:79	QIRLKSDNYATHYAES VKG SEQ ID NO:93	GEFLSWFAY SEQ ID NO:110
GFAP-4	SYWMH SEQ ID NO:77	AIHPGNRDTSYNQKFK D SEQ ID NO:94	EDY SEQ ID NO:111
GFAP-5	AYGMH SEQ ID NO:80	YISSGSSTIYYADTVKG SEQ ID NO:95	SYALDY SEQ ID NO:112
GFAP-6	DTDMH SEQ ID NO:81	LIDPAIGNTKYDPKFQ G SEQ ID NO:96	SDRYLAWFAY SEQ ID NO:113
GFAP-7	SYWMH SEQ ID NO:77	AIHPGNRDTSYNQKFK D SEQ ID NO:94	EDY SEQ ID NO:111
GFAP-8	SYWMH SEQ ID NO:77	AIHPGNRDTSYNQKFK D SEQ ID NO:94	EDY SEQ ID NO:111
GFAP-9	SGFYWS SEQ ID NO:82	YISYDGSNNYNPSLKN SEQ ID NO:97	AYGYDGAWFAY SEQ ID NO:114
GFAP-10	YYAMS SEQ ID NO:83	SISSGGTTYHPDSVKG SEQ ID NO:98	GGHWYFDV SEQ ID NO:115
GFAP-11	NYGMN SEQ ID NO:84	WINTNIGEPTYAEEFK G SEQ ID NO:99	WKNYGYFDY SEQ ID NO:116

GFAP-12	NYWIE SEQ ID NO:85	EILPGSGSTNYNEKFK G SEQ ID NO:100	YYGNYAGAMDY SEQ ID NO:117
GFAP-13	NYIMH SEQ ID NO:86	FINPYNDYTEYNEKFK G SEQ ID NO:101	ATFAY SEQ ID NO:118
GFAP-14	SFGMH SEQ ID NO:78	YISSDSNTVYYADTVK G SEQ ID NO:102	YAMDY SEQ ID NO:119
GFAP-15	SFGMH SEQ ID NO:78	YISSGSRITIFYADTVKG SEQ ID NO:103	GGYGSSFYDY SEQ ID NO:120
GFAP-16	DHTIH SEQ ID NO:87	YIYPGDGSTKYNEKFK G SEQ ID NO:104	PAPYWNFDV SEQ ID NO:121
GFAP-17	YYWMS SEQ ID NO:88	EIRLKSNIYATHYAAS VKG SEQ ID NO:105	FGTGAMDY SEQ ID NO:122
GFAP-18	NFAMS SEQ ID NO:89	SISSGGTTYYPDNVKG SEQ ID NO:106	GGLHYFGY SEQ ID NO:123
GFAP-19	SYDMS SEQ ID NO:90	YISSGGGSTYYPDTMK G SEQ ID NO:107	HYGTLYLYLDY SEQ ID NO:124
抗体	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
GFAP-1	RSSQSIVHSYGNTYL E SEQ ID NO:125	KVSNRFS SEQ ID NO:142	FQGSHPYPT SEQ ID NO:157
GFAP-2	RSSQSLVYSNGNTYL H SEQ ID NO:126	KVSNRFF SEQ ID NO:143	SQSTHVPYPT SEQ ID NO:158
GFAP-3	KSSQSLFNSRTRKNY LA	WASTRES SEQ ID NO:144	KQSYLYPT SEQ ID NO:159

	SEQ ID NO:127		
GFAP-4	KSSQSLNNSNNQRNY LD SEQ ID NO:128	FASTRES SEQ ID NO:145	QQHYSIPLT SEQ ID NO:160
GFAP-5	RSSQSLVYSNGNTYL H SEQ ID NO:126	KVSNRFS SEQ ID NO:142	SQSTHVPYT SEQ ID NO:158
GFAP-6	RASQISDFLH SEQ ID NO:129	YSSQSIG SEQ ID NO:146	QNGHTFPYT SEQ ID NO:161
GFAP-7	KSSQSLNNSNQRNY LD SEQ ID NO:130	FASTRES SEQ ID NO:145	QQHYSIPLT SEQ ID NO:160
GFAP-8	KSSQSLNNSNQRNY LD SEQ ID NO:130	FASTRES SEQ ID NO:145	QQHYSIPLT SEQ ID NO:160
GFAP-9	KASQNVRTAVA SEQ ID NO:131	LASNRHT SEQ ID NO:147	LQHWNNPYT SEQ ID NO:162
GFAP-10	SASSVSYMH SEQ ID NO:132	DTSKLAS SEQ ID NO:148	QQWSTNPLT SEQ ID NO:163
GFAP-11	TASSVSSSYLH SEQ ID NO:133	STSNLAS SEQ ID NO:149	HQYHRSPYT SEQ ID NO:164
GFAP-12	RASENIYSYLA SEQ ID NO:134	NAKTLAE SEQ ID NO:150	QLHYGTPYT SEQ ID NO:165
GFAP-13	KSSQSLNDSAGKTYL N SEQ ID NO:135	LVSKLDS SEQ ID NO:151	WQGTHFPWT SEQ ID NO:166
GFAP-14	SASSVSYMY SEQ ID NO:136	LTSNLAS SEQ ID NO:152	QQWSSNPPT SEQ ID NO:167
GFAP-15	RSSQSLVYSNGNIYL H SEQ ID NO:137	KVSNRFS SEQ ID NO:142	SQSTHVPYT SEQ ID NO:158

GFAP-16	KASQDIKKNIA SEQ ID NO:138	YTSTLQP SEQ ID NO:153	LQYDHLRT SEQ ID NO:168
GFAP-17	KSSQSLLYRTNQKN YLA SEQ ID NO:139	WASSRES SEQ ID NO:154	QQYYSPWT SEQ ID NO:169
GFAP-18	KASQDVNTAVA SEQ ID NO:140	SASYRYI SEQ ID NO:155	HQYYSTPLT SEQ ID NO:170
GFAP-19	RASQNISDFLH SEQ ID NO:141	YASQSIG SEQ ID NO:156	QNGHSFPPT SEQ ID NO:171

^a根据Kabat编号显示的氨基酸序列。

表10. 小鼠抗GFAP抗体可变区的氨基酸序列

抗体名称	可变重链	可变轻链
GFAP-1	SEQ ID NO:172	SEQ ID NO:189
GFAP-2	SEQ ID NO:173	SEQ ID NO:190
GFAP-3	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:191
GFAP-4	SEQ ID NO:175	SEQ ID NO:192
GFAP-5	SEQ ID NO:176	SEQ ID NO:193
GFAP-6	SEQ ID NO:177	SEQ ID NO:194
GFAP-7	SEQ ID NO:175	SEQ ID NO:195
GFAP-8	SEQ ID NO:175	SEQ ID NO:195
GFAP-9	SEQ ID NO:178	SEQ ID NO:196
GFAP-10	SEQ ID NO:179	SEQ ID NO:197
GFAP-11	SEQ ID NO:180	SEQ ID NO:198
GFAP-12	SEQ ID NO:181	SEQ ID NO:199
GFAP-13	SEQ ID NO:182	SEQ ID NO:200
GFAP-14	SEQ ID NO:183	SEQ ID NO:201
GFAP-15	SEQ ID NO:184	SEQ ID NO:202
GFAP-16	SEQ ID NO:185	SEQ ID NO:203
GFAP-17	SEQ ID NO:186	SEQ ID NO:204

GFAP-18	SEQ ID NO:187	SEQ ID NO:205
GFAP-19	SEQ ID NO:188	SEQ ID NO:206

实施例3:创伤性脑损伤患者中UCH-L1和/或GFAP的诊断检测

[0473] 通过ELISA评估了示例性的生成的抗UCH-L1抗体和抗GFAP抗体分别检测在已知或疑似具有轻度或中度脑震荡的人受试者的血清中的人UCH-L1和人GFAP的能力。从266位轻度震荡患者获得样品。在损伤之后不超过8小时从患者获得样品。用含有Tween-20、小鼠IgG同种型抗体、酪蛋白和缓冲剂的稀释剂稀释每个样品。

[0474] 对于每一测定,使用夹心ELISA,其中将“捕获抗体”包被在96孔板的孔上。通过在捕获/浓缩/保持抗原的条件下将生物样品(例如血清)以一式两份(或标准曲线一式三份)加入到孔中,使捕获抗体与蛋白质抗原接触。然后,加入能够与UCH-L1或GFAP抗原上的相异或非重叠的表位结合的来自捕获抗体的标记“检测抗体”,以检测捕获的抗原。在发光计上读取信号,并通过与标准曲线比较来量化血清中含有的蛋白质抗原的量。

[0475] 所有受试者均接受了计算机断层摄影(CT)扫描以评估脑损伤。266位患者中有60位在CT扫描评估后测试为创伤性脑损伤(TBI)阳性,而266位患者中有206位通过CT扫描测试为TBI阴性。检测UCH-L1和/或GFAP的灵敏度与CT结果相关。

A. UCH-L1

[0476] 在一个示例性测定中,使用两种抗UCH-L1抗体UCH-L1-1和UCH-L1-2作为捕获抗体,并按照每种抗体约10 μ g/ml吸附至96孔微孔板(Nunc,Maxisorp)的孔中,每孔的体积为100 μ L。用酪蛋白(SurModics)封闭微孔板,准备与样品一起温育。

[0477] 然后将患者样品或用于标准曲线的抗原标准品(重组UCH-L1)以0-1280pg/mL加入微孔板中,并将微孔板温育1小时。温育后,洗涤微孔板,并将辣根过氧化物酶(HRP)标记的抗UCH-L1检测抗体UCH-L1-5以约200ng/mL \pm 20%的浓度加入到微孔板的每个孔中。将微孔板温育1小时。温育后,洗涤微孔板,通过加入含鲁米诺的底物(SurModics Sensitive Plus)检测结合的HRP。通过将微孔板放入发光计中读取信号。将样品孔发出的信号与含有已知量的重组UCH-L1蛋白的对照孔发出的信号进行比较。使用对照孔发出的信号建立校准曲线,用于评估每个测试样品中UCH-L1的量(参见表11),并量化每个样品中UCH-L1的量。

B. GFAP

[0478] 在一个示例性测定中,使用抗GFAP抗体GFAP-2作为捕获抗体,并以约2 μ g/mL吸附至96孔微孔板(Nunc,Maxisorp)的孔中。用酪蛋白(SurModics)封闭微孔板,准备与样品一起温育。

[0479] 然后将患者样品或用于标准曲线的抗原标准品(从人脑纯化的GFAP)以0-640pg/mL加入微孔板中,并将微孔板温育1小时。温育后,洗涤微孔板,并将辣根过氧化物酶(HRP)标记的抗GFAP抗体GFAP-6以约200ng/mL \pm 20%的浓度加入到微孔板的每个孔中。将微孔板温育1小时。温育后,洗涤微孔板,通过加入含鲁米诺的底物(SurModics Sensitive Plus)检测结合的HRP。通过将微孔板放在发光计上读取信号。将样品孔发出的信号与含有已知量的从人脑纯化的天然GFAP蛋白的对照孔发出的信号进行比较。使用对照孔发出的信号建立校准曲线,用于评估每个测试样品中GFAP的量(参见表11),并量化每个样品中GFAP的量。

C. 结果

[0480] 表11列出了基于在上述测定中使用的UCH-L1和GFAP标准品的示例性校准(标准)曲线的结果。

表11. 校准曲线

GFAP pg/mL	相对光单 位(rlu)	UCH-L1 pg/mL	相对光单位(rlu)
640	1,120,148	1280	2,172,896
320	487,043	640	921,060
160	208,100	320	420,539
80	72,745	160	168,699
40	22,692	80	71,298
20	7,424	40	28,189
10	3,640	20	14,039
0	369	0	3,969

[0481] 将标准曲线与来自266位轻度震荡患者的样品的信号进行比较,并用于定量样品中UCH-L1和GFAP蛋白的量。结果列于表12中,其显示在患者样品中检测到UCH-L1和/或GFAP。在第2列(即UCH-L1pg/mL)下的阴影单元指示在200pg/mL的截止值之下或更低的UCH-L1的量,第5列(即GFAP pg/mL)的阴影单元指示在70pg/mL的截止值之下或更低的GFAP的量。在第7列(即CT扫描结果)下的阴影单元指示假阴性患者,基于落在其对应的截止值之下的测得的GFAP和UCH-L1的量,这些患者被预测为通过CT扫描脑震荡为测试阴性,但在CT扫描时为测试阳性,如下面进一步讨论的。

表12. 来自266位脑震荡患者的样品中的UCH-L1和GFAP水平

受试者 编号	UCH-L 1 pg/mL	UCH-L1 % CV	GFAP % CV	GFAP pg/mL	GFAP 结果	CT扫描 结果
41009	>1280	0%	2%	229		POS
62-011	1215	1%	2%	456		POS
47059	419	1%	1%	125		POS
61-003	1160	0%	38%		无效(高 CV)	POS
48037	348	3%	1%	359		POS
47008	663	3%	2%	228		POS
47064	504	1%	1%	212		POS
48040	628	3%	5%	14		POS
48038	385	0%	2%	28		POS
42004	402	0%	0%	75		POS
65-004	433	3%	2%	167		POS
61-011	772	3%	0%	>640		POS
49038	1087	1%	2%	34		POS
41067	>1280	2%	1%	142		POS
47010	448	0%	4%	172		POS

61-018	159	0%	31%	1	POS
47060	>1280	3%	0%	>640	POS
47029	>1280	1%	0%	>640	POS
47014	830	0%	0%	522	POS
46041	1250	2%	0%	>640	POS
65-001	995	1%	2%	341	POS
46020	214	0%	3%	11	POS
48024	484	3%	0%	67	POS
46001	718	2%	3%	228	POS
47053	560	2%	1%	432	POS
46045	484	2%	0%	>640	POS
46012	712	0%	0%	>640	POS
47035	524	1%	1%	416	POS
47056	529	4%	0%	>640	POS
61-017	711	3%	1%	449	POS
61-010	185	2%	5%	36	POS
47054	336	3%	7%	566	POS
47044	1029	1%	0%	>640	POS
61-006	998	4%	0%	227	POS
46025	573	2%	13%	>640	POS
65-002	>1280	0%	0%	>640	POS
47015	355	0%	1%	61	POS
47001	940	2%	0%	>640	POS
46008	534	2%	1%	202	POS
46032	696	2%	2%	84	POS
64-008	1167	3%	0%	>640	POS
62-003	856	4%	0%	>640	POS
61-014	870	1%	1%	298	POS
65-003	336	3%	1%	52	POS
64-004	274	2%	4%	28	POS

61-012	197	17%	0%	244		POS
62-002	803	1%	0%	>640		POS
64-006	507	4%	0%	>640		POS
49031	135	1%	1%	72		POS
47047	339	8%	0%	>640		POS
47038	430	2%	0%	>640		POS
65-005	802	0%	0%	>640		POS
46029	>1280	0%	0%	>640		POS
61-015	583	0%	0%	162		POS
62-013	>1280	0%	1%	226		POS
48002	406	2%	3%	579		POS
61-016	113	4%	0%	71		POS
62-008	440	2%	1%	499		POS
62-001	153	7%	1%	43		IND
41049	544	3%	0%	96		Neg
41069	>1280	0%	7%	24		Neg
41028	774	1%	7%	4		Neg
41005	837	1%	1%	193		Neg
49012	125	1%	2%	27		Neg
48018	126	25%	4%	4		Neg
41046	619	2%	3%	78		Neg
49037	1095	0%	3%	32		Neg
41061	1077	0%	1%	57		Neg
41016	278	4%	11%	3		Neg
41047	353	2%	4%	37		Neg
41035	864	9%	无结果		INS	Neg
48039	>1280	1%	1%	43		Neg
61-005	>1280	2%	0%	271		NEG
41024	507	4%	1%	59		Neg
48001	381	2%	0%	0		Neg

48041	407	1%	1%	42		Neg
47020	564	1%	1%	69		Neg
47025	607	5%	1%	197		Neg
48012	510	8%	1%	244		Neg
41014	758	5%	15%	30		Neg
41022	592	1%	1%	41		Neg
41066	>1280	0%	1%	29		Neg
41040	144	6%	0%	0		Neg
48020	232	1%	6%	6		Neg
48035	382	0%	16%	8		Neg
47022	492	1%	0%	48		Neg
41050	763	5%	0%	0		Neg
41041	1256	2%	10%	12		Neg
41017	86	1%	0%			Neg
41036	586	26%	2%	21		Neg
41039	238	3%	120%		无效(高 CV)	Neg
46002	266	2%	0%	26		Neg
46006	335	3%	18%	5		Neg
41058	466	1%	50%		无效(高 CV)	Neg
46047	62	4%	100%	1		Neg
48030	267	1%	11%	12		Neg
47011	312	6%	3%	215		Neg
46044	386	2%	1%	177		Neg
46010	739	1%	19%	7		Neg
48007	121	10%	41%	6		Neg
47017	146	5%	0%	32		Neg
49043	154	4%	98%	6		Neg
46046	200	5%	2%	100		Neg

41064	331	4%	2%	3		Neg
49035	563	0%	1%	46		Neg
49054	583	0%	6%	49		Neg
62-006	360	14%	1%	59		Neg
46034	128	1%	1%	36		Neg
48014	142	2%	2%	26		Neg
46009	166	6%	2%	4		Neg
46043	221	0%	1%	73		Neg
49056	227	3%	0%	71		Neg
48017	253	3%	2%	33		Neg
41030	394	5%	39%	4		Neg
46042	86	3%	3%	7		Neg
49039	88	0%	3%	5		Neg
48023	110	1%	1%	2		Neg
47021	152	4%	2%	35		Neg
46048	164	3%	2%	19		Neg
49060	175	1%	3%	2		Neg
41042	214	3%	11%	25		Neg
49034	224	6%	1%	30		Neg
49013	371	0%	2%	26		Neg
48003	377	1%	3%	7		Neg
41023	534	3%	7%	14		Neg
47052	133	2%	1%	58		Neg
48022	226	2%	10%	5		Neg
48008	349	0%	无结果		INS	Neg
41012	>1280	0%	1%	185		Neg
49063	82	0%	12%	4		Neg
46039	117	1%	0%	195		Neg
49016	160	8%	14%	2		Neg
49022	265	1%	2%	23		Neg

49050	274	1%	1%	16		Neg
41045	329	3%	1%	99		Neg
46022	336	1%	2%	23		Neg
49028	378	4%	0%	3		Neg
48029	>1280	7%	3%	45		Neg
48004	62	6%	104%	3		Neg
49019	67	3%	9%	22		Neg
48009	97	3%	7%	1		Neg
41068	207	4%	2%	16		Neg
46021	223	1%	1%	81		Neg
41027	273	1%	13%	9		Neg
49044	96	1%	25%	6		Neg
46037	184	5%	5%	5		Neg
41031	213	0%	0%	34		Neg
47013	286	2%	2%	244		Neg
48015	616	0%	98%	0		Neg
47028	743	0%	0%	>640		Neg
47062	811	3%	1%	36		Neg
41055	162	5%	16%	7		Neg
47043	186	1%	64%	2		Neg
49023	191	5%	0%	42		Neg
47002	213	6%	1%	78		Neg
49024	225	4%	11%	8		Neg
49025	268	0%	5%	8		Neg
46024	312	0%	1%	259		Neg
47034	408	2%	1%	294		Neg
48025	621	0%	6%	21		Neg
48021	93	3%	141%	0		Neg
46030	103	1%	96%	1		Neg
46014	295	1%	4%	36		Neg

41063	297	2%	1%	12		Neg
48028	488	0%	1%	199		Neg
49020	555	3%	0%	6		Neg
47050	1044	4%	2%	50		Neg
49027	>1280	3%	1%	172		Neg
46011	195	3%	1%	18		Neg
49055	221	1%	8%	23		Neg
47032	263	2%	5%	1		Neg
49045	420	0%	3%	6		Neg
47004	>1280	1%	2%	52		Neg
41026	100	4%	9%	3		Neg
48034	108	3%	13%	4		Neg
47006	176	3%	1%	20		Neg
46007	192	1%	7%	12		Neg
49062	196	1%	11%	6		Neg
48032	244	2%	10%	7		Neg
47005	249	1%	0%	37		Neg
46035	308	1%	0%	>640		Neg
47018	377	0%	1%	79		Neg
48042	380	4%	0%	7		Neg
41021	590	1%	75%	1		Neg
43004	711	2%	0%	15		Neg
41053	>1280	6%	1%	166		Neg
49030	>1280	0%	0%	223		Neg
49053	422	8%	24%	2		Neg
49015	567	3%	2%	25		Neg
49061	651	4%	0%	167		Neg
47039	889	1%	1%	393		Neg
41054	1150	2%	0%	258		Neg
49040	78	15%	0%	0		Neg

47041	98	9%	14%	6	Neg
47063	237	1%	1%	80	Neg
48031	254	1%	10%	10	Neg
46015	282	2%	3%	222	Neg
49018	295	1%	1%	64	Neg
47051	465	0%	1%	428	Neg
46017	478	3%	1%	327	Neg
46005	180	3%	7%	8	Neg
47048	199	11%	0%	119	Neg
41060	293	3%	1%	77	Neg
49017	309	1%	4%	6	Neg
46003	311	5%	1%	65	Neg
41059	315	1%	2%	11	Neg
47058	370	2%	0%	>640	Neg
49064	825	4%	5%	22	Neg
49051	130	4%	4%	11	Neg
48033	135	1%	0%	18	Neg
46023	135	2%	2%	18	Neg
47037	154	2%	1%	20	Neg
47057	159	4%	9%	40	Neg
41007	215	2%	99%	0	Neg
47033	365	3%	32%	14	Neg
47031	86	0%	1%	1	Neg
46016	117	4%	1%	7	Neg
49029	153	1%	1%	36	Neg
47040	193	2%	8%	18	Neg
47023	199	4%	6%	26	Neg
41065	217	4%	1%	76	Neg
47016	269	3%	1%	7	Neg
47019	301	2%	0%	189	Neg

49021	372	2%	2%	22		Neg
47036	586	1%	2%	419		Neg
49057	938	3%	4%	49		Neg
49058	103	1%	8%	4		Neg
49041	308	2%	1%	66		Neg
41011	424	0%	18%	9		Neg
41006	1026	3%	2%	71		Neg
41010	>1280	3%	2%	15		Neg
46033	252	3%	1%	211		Neg
41037	351	0%	6%	52		Neg
48019	354	0%	2%	88		Neg
49033	408	2%	16%	7		Neg
49026	411	2%	13%	12		Neg
49042	613	1%	1%	122		Neg
46036	227	0%	7%	36		Neg
46031	232	5%	1%	156		Neg
47027	123	4%	1%	13		Neg
41056	>1280	0%	2%	91		Neg
42005	157	0%	0%	12		Neg
41043	115	2%	1%	17		Neg
42003	166	0%	19%	4		Neg
46013	240	1%	1%	42		Neg
47012	192	0%	0%	25		Neg
43001	>1280	2%	0%	187		Neg
41013	106	6%	5%	64		Neg
41038	49	3%	66%	0		Neg
41052	>1280	1%	1%	149		Neg
48006	677	7%	0%	>640		Neg
61-002	140	2%	1%	81		Neg
41062	147	0%	7%	19		Neg

41018	603	2%	1%	19		Neg
42001	105	17%	3%	13		Neg
41020	169	3%	0%	15		Neg
41019	139	6%	2%	73		Neg
41004	108	7%	7%	7		Neg
41032	125	0%	1%	60		Neg
43002	72	3%	1%	4		Neg
43006	215	1%	0%	92		Neg
41003	135	0%	8%	3		Neg
62-010	289	2%	1%	72		Neg
43008	135	1%	4%	44		Neg
42002	404	2%	0%	101		Neg
41008	594	1%	0%	200		Neg

Pos指示阳性;Neg指示阴性;并且CV指示变异系数。

[0482] 将来自ELISA的结果与CT结果进行比较。如表13中所示,可以发现,基于检测到的高于或约为200pg/mL的UCH-L1和高于或约为70pg/mL的GFAP,灵敏度标准或截止值与CT结果相关。根据这些标准,使用抗UCH-L1和抗GFAP抗体的测定法,将通过CT扫描的TBI测试阳性的60位患者中的57位正确地鉴定为TBI患者。使用抗UCH-L1和抗GFAP抗体的测定法,将通过CT扫描的TBI测试阴性的266位患者中的66位正确地鉴定为没有TBI的患者。因此,这些结果证明,如果受试者的UCH-L1值小于200pg/mL且GFAP值小于70pg/mL,则受试者不需要CAT扫描。因此,在一些实施方案中,所述方法能够鉴定或预测将需要CT扫描的受试者。

表 13: 与 CT 结果比较

截止值: UCH-L1 200 pg/mL; GFAP 70 pg/mL

测定结果	CT 结果	
	阳性	阴性

阳性	57	140
阴性	3	66
	60	206
灵敏度	95.0%	
特异性	32.0%	

实施例4:通过免疫测定评价UCH-L1和GFAP的检测能力

[0483] 通过免疫测定评估了示例性的生成的抗UCH-L1抗体和抗GFAP抗体分别检测人受试者血清中的人UCH-L1和人GFAP的能力。使用96孔微板免疫化学-化学发光测定法测量人血清中UCH-L1或GFAP的浓度。UCH-L1和GFAP测定法两者都基于如上文实施例3中所述的化学发光夹心免疫测定技术,其使用识别靶分析物(即UCH-L1或GFAP)上的不同表位的捕获抗体和检测抗体。

[0484] 通常,将样品(即,临床标本、对照或标准品)移液到96孔微孔板的孔中,所述微孔板包被有捕获靶分析物(即分别为UCH-L1抗原或GFAP抗原)的UCH-L1特异性小鼠单克隆抗体或GFAP特异性小鼠单克隆抗体,由此将靶分析物固定到孔中。在洗去任何未结合的蛋白质之后,将已经与辣根过氧化物酶(HRP)缀合的第二UCH-L1特异性小鼠单克隆抗体或GFAP特异性小鼠单克隆抗体加入到孔中。HRP缀合的抗体完成免疫化学夹心。在洗去未结合的HRP缀合的抗体之后,将化学发光底物加入孔中。HRP酶催化与化学发光底物的特异性反应,并产生300nm至700nm的光,用基于96孔板的发光计检测所述光。产生的光的量与孔中的缀合抗体的量成比例。使用来自含有标准品的孔的结果建立剂量-反应曲线,以量化样品中靶分析物(即UCH-L1抗原或GFAP抗原)的量。

A.通过免疫测定检测UCH-L1的能力

研究方法

[0485] 在一个示例性测定中,通过测量含有跨越可报告的测定范围的UCH-L1浓度的七名成员小组来评估较低水平定量(LLoQ)和较高水平定量(ULoQ)。通过三名操作员测试七名成员小组,三个试剂盒批次持续五天,在一个场所每天一次运行,由此估计实验室内精确度。每个小组成员在每次运行中被测试四次测量,从而产生每个试剂盒批次对每个小组成员的60次测量。

[0486] 使用两种抗UCH-L1抗体UCH-L1-1和UCH-L1-2作为捕获抗体,并按照每种抗体约10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 吸附至96孔微孔板(Nunc, Maxisorp)的孔中,每孔的体积为100 μL 。用酪蛋白(SurModics)封闭微孔板,准备与含有抗原标准品的样品一起温育。将抗原标准品(即重组UCH-L1)以跨越可报告的测定范围的浓度添加到微孔板中,并将微孔板温育1小时。温育后,洗涤微孔板,并将辣根过氧化物酶(HRP)标记的抗UCH-L1检测抗体UCH-L1-5以约200ng/mL +/-20%调整的浓度加入到微孔板的每个孔中。将微孔板温育1小时。温育后,洗涤微孔板,通过加入含鲁米诺的底物(SurModics Sensitive Plus)检测结合的HRP。通过将微孔板放入发光计中读取信号。量化每个样品中UCH-L1的量。

统计分析

[0487] 根据CLSI EP17-A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement procedures:Approved Guideline-Second Edition进行分析。对整个定量水平 (LoQ) 数据集生成分析精度估计。生成二因子限制最大似然 (REML) 模型,以获得精度轮廓模型的实验室内方差分量估计。

结果

[0488] 二因子嵌套模型的总结示于表14中。

表14. 方差分量

第1批				
样品	平均浓度 (pg/mL)	N	实验室内	
			SD	%CV
QU1	2964.6	60	188.0	6.3%
U3	2089.0	60	109.6	5.2%
U1	1101.8	60	52.8	4.8%
U2	381.8	60	20.0	5.2%
U5	305.0	60	17.4	5.7%
U4	190.9	60	13.0	6.8%
QU2	84.6	60	6.5	7.7%
第2批				
样品	平均浓度 (pg/mL)	N	实验室内	
			SD	%CV
QU1	3003.1	60	175.6	5.8%
U3	2142.5	60	92.7	4.3%
U1	1152.6	60	38.8	3.4%
U2	396.9	60	19.4	4.9%
U5	288.8	60	15.4	5.3%
U4	196.5	60	12.2	6.2%
QU2	67.5	60	5.4	8.0%
第3批				
样品	平均浓度 (pg/mL)	N	实验室内	
			SD	%CV
QU1	2882.2	60	254.3	8.8%
U3	2028.8	60	126.5	6.2%
U1	1112.4	60	49.2	4.4%
U2	377.9	60	20.4	5.4%
U5	273.9	60	17.1	6.2%
U4	180.2	60	16.0	8.9%
QU2	66	60	6.5	9.8%

[0489] 生成了使用实验室内精度作为%CV和小组成员的平均测量浓度的精度轮廓(表15)。

表15.LoQ精度轮廓结果

LoQ	浓度(pg/mL)	在 LoQ 的 SD(pg/mL)	%CV 在LoQ
LLoQ	79.0	8.1	10.2
ULoQ	2561.0	197.2	7.7

[0490] 这些结果证明,LoQ(例如,可测量范围)跨越UCH-L1测定的可报告范围(即,80pg/mL至2560pg/mL)。

B.通过免疫测定检测GFAP的能力

研究方法

[0491] 在一个示例性测定中,通过测量含有跨越可报告的测定范围的GFAP浓度的七名成员小组来评估较低水平定量(LLoQ)和较高水平定量(ULoQ)。通过三名操作员测试七名成员小组,三个试剂盒批次持续五天,在一个场所每天一次运行,由此估计实验室内精确度。每个小组成员在每次运行中被测试四次测量,从而产生每个试剂盒批次对每个小组成员的60次测量。

[0492] 使用抗GFAP抗体GFAP-2作为捕获抗体,并以约2 μ g/mL吸附至96孔微孔板(Nunc, Maxisorp)的孔中。用酪蛋白(SurModics)封闭微孔板,准备与样品一起温育。将抗原标准品(从人脑纯化的GFAP)以跨越可报告的测定范围的浓度添加到微孔板中。将微孔板温育1小时。温育后,洗涤微孔板,并将辣根过氧化物酶(HRP)标记的抗GFAP抗体GFAP-6以约200ng/mL \pm 20%调整的浓度加入到微孔板的每个孔中。将微孔板温育1小时。温育后,洗涤微孔板,通过加入含鲁米诺的底物(SurModics Sensitive Plus)检测结合的HRP。通过将微孔板放在发光计上读取信号。量化每个样品中GFAP的量。

统计分析

[0493] 根据CLSI EP17-A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement procedures:Approved Guideline-Second Edition进行分析。对整个定量水平(LoQ)数据集生成分析精度估计。生成二因子限制最大似然(REML)模型,以获得精度轮廓模型的实验室内方差分量估计。

结果

[0494] 二因子嵌套模型的总结示于表16中。

表16.方差分量

第1批				
样品	平均浓度 (pg/mL)	N	实验室内	
			SD	%CV
QG1	271.6	60	25.7	9.5%
G3	243.8	60	11.8	4.8%
G1	140.4	60	8.6	6.1%
G2	39.5	60	2.2	5.6%
G5	27.3	60	1.6	5.9%
G4	7.8	60	0.8	10.3%
QG2	6.2	60	0.5	8.1%
第2批				
样品	平均浓度 (pg/mL)	N	实验室内	
			SD	%CV
QG1	279.8	60	9.0	3.2%
G3	244.3	60	8.0	5.7%
G1	140.0	60	6.5	4.6%
G2	38.9	60	2.9	7.5%
G5	23.4	60	1.9	8.1%
G4	9.2	60	1.2	13.0%
QG2	8.0	56	0.8	10.0%
第3批				
样品	平均浓度 (pg/mL)	N	实验室内	
			SD	%CV
QG1	293.0	60	11.7	4.0%
G3	253.9	60	9.9	3.9%
G1	144.4	60	4.2	2.9%
G2	37.3	60	1.6	4.3%
G5	25.3	60	1.6	6.3%
G4	7.6	60	1.0	13.2%
QG2	6.0	56	0.4	6.7%

[0495] 生成了使用实验室内精度作为%CV和小组成员的平均测量浓度的精度轮廓(表17)。

表17.LoQ精度轮廓结果

LoQ	浓度(pg/mL)	在 LoQ 的 SD(pg/mL)	%CV 在LoQ
LLoQ	9.0	1.0	11.1
ULoQ	321.0	19.3	6.0

[0496] 这些结果证明,LoQ(例如,可测量范围)跨越GFAP测定的可报告范围(即,10pg/mL至320pg/mL)。

[0497] 本发明并不意图限于特定公开的实施方案的范围,所提供的实施方案例如用于说明本发明的各个方面。根据本文中的描述和教导,对所述组合物和方法的各种修改将变得显而易见。可以在不脱离本公开的真实范围和精神的情况下实施这样的变化,并且这些变化预期落入本公开的范围。

序列

小鼠UCH-L1-1重链可变结构域的氨基酸序列

QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSGSTNYDEKFKSKATLTV
DTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTREDYWGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO:51)

小鼠UCH-L1-2重链可变结构域的氨基酸序列

EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFIFSSHAMSWIRQIPEKRLEWVATISSGGSNTYYPDSVKGRFTISR
DNAKNILYLQMSLSRSEDTAIYYCTRHGEVRRGYFDYWGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO:52)

小鼠UCH-L1-3重链可变结构域的氨基酸序列

QVQLQQPGSELVRPGASVKLSKRASGYTFTSYWIHWVKQRHGQGLEWIGNIYPGSGITNYDEKFKTKGTLTV
DTSSSTVYMHLLISLTSEDSAVYYCTREDYWGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO:53)

小鼠UCH-L1-4重链可变结构域的氨基酸序列

AVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGDTFTEHFMNWVKQSHGESLEWIGIINPYTDGTNYDQKFKDKATLTV
DKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARWGGDGEYWGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO:54)

小鼠UCH-L1-5重链可变结构域的氨基酸序列

EVKLVESGGGSVQPGGSLSLCAASGFTFTEYYMSWVRQFPFGKALEWLAFIRNRAHGTYTTEYSASVKGRFTI
SRDNSQSILYLQMNALRTEDSATYYCASSYGAPFAYWGQGLVSVSA (SEQ ID NO:55)

小鼠UCH-L1-6重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLDWIGGINPNNGRTSYNQKFKGKATLTV
DKSSSTAYMDFRSLTSEDSAVYYCARRLGRGFYFDYWGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO:56)

小鼠UCH-L1-7重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLDWIGGINPNNGRTSYNQKFKGKATLTV
DKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRLGRGFYFDYWGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO:57)

小鼠UCH-L1-8重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGRSLEWIGGLNPNNGRTSYNQKFKGKATLTV
DKSSSIAYMELRSLTSEDSAVYYCARRLGRGFYFDYWGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO:58)

小鼠UCH-L1-9重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLDWIGGINPNNGRTSYNQKFKGKATLTV
DKSSSTAYMELRSLTSEDSTVYYCARRLGRGFYFDYWGGTTTLTVSS (SEQ ID NO:59)

小鼠UCH-L1-10重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGRSLEWIGGFNPNNGRTSYNQKFKGKATLTV
DKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCSRRLYRGFYFDYWGGTTTLTVSS (SEQ ID NO:60)

小鼠UCH-L1-11重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSRYAMSWVRQTPEKRLEWVATISTAGSYTYYPDSVKGRFTISR
DNAKNTLYLQMSLRSSEDTALYYCARQGTGYAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO:61)

小鼠UCH-L1-12重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSKNAMSWVRQTPEKRLEWVATISTGGTYTYYPDSVKGQFTISR
DNAKNTLYLQMSLRSSEDTAMYFCARQRTGYAMDHWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO:62)

小鼠UCH-L1-13重链可变结构域的氨基酸序列

QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSGTTNYDEKFKSKATLTV
DTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCTREDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:63)

小鼠UCH-L1-1轻链可变结构域的氨基酸序列

DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS
GTDFTLKISRVEAEDLGYYCFQGSHPVPTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:64)

小鼠UCH-L1-2轻链可变结构域的氨基酸序列

DIQMTQTPSSLSASLGDRVITSCSASQGITNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYS
LTISNLEPEDFATYYCQHYSNLPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:65)

小鼠UCH-L1-3轻链可变结构域的氨基酸序列

DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS
GTDFTLKISGVETEDLGYYCFQGSHPVPTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:66)

小鼠UCH-L1-4轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVMTQAAPSVSVTPGESVSIISCRSSKSLLSHNGNTYLYWFLKRPQGSPQLLIYRMSNLASGVPDRVSGSGS
GTAFTLRISRVEAEDVGIYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:67)

小鼠UCH-L1-5轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVMTQAAPSVVTPGESVSIISCRSSKSLLSHSDGNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGS
GTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:68)

小鼠UCH-L1-6轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVESYGNLIHWYQQKLGQPPKLLIYLSSNLEPGIPARFSGRGRS
TDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNGDPYTFGGGKLEIR (SEQ ID NO:69)

小鼠UCH-L1-7轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNLMHWYQQKPGQPPKLLIYLSSNLESGIPARFSGRGRS
TDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNGDPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:70)

小鼠UCH-L1-8轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNLMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPGRFSGRGRS
TDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNGDPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:71)

小鼠UCH-L1-9轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNFMHWYQQKPGQPPKLLIYLSSNLESGIPARFSGRGRSR
TDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNGDPYTFGGGKLEMK (SEQ ID NO:72)

小鼠UCH-L1-10轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNLMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPGRFSGRGRSR
TDFSLTINPVEADDVATYYCQQSNGDPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:73)

小鼠UCH-L1-11轻链可变结构域的氨基酸序列

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQNQKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTQYS
LKINRLQPEDFGSYQCQHFWSSTWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:74)

小鼠UCH-L1-12轻链可变结构域的氨基酸序列

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQKSPQLLVYNANTLADGVPPRFSGSGSGTQYS
LKVNSLQPEDFGNYCQHFWSSTWTFGGGTRLEIK (SEQ ID NO:75)

小鼠UCH-L1-13轻链可变结构域的氨基酸序列

DVLMTQSPLSLPVS LGDQASISCRSSQNI VHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGS
GTDFTLKI SRVEAEDLG VYYCFQGSHPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:76)

小鼠GFAP-1重链可变结构域的氨基酸序列

EVHLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGAFYPENS DTNYNQKFKGKARLTA
VTSANTAYMELNSLTNEDSAVYYCTRPLLFSAYDFWQGTTTLTVSS (SEQ ID NO:172)

小鼠GFAP-2重链可变结构域的氨基酸序列

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSIIYYADTVKGRFTISR
DNPKNLFLQMTSLRSEDTAMYYCTGSDWGSFAYWQGTLVTVSA (SEQ ID NO:173)

小鼠GFAP-3重链可变结构域的氨基酸序列

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLS CVASGFTFTNYWMSWVRQSPEKGLEWVAQIRLKS DN YATHYAESVKGRFTI
SRDDSKSSVYLQMNLR AEDTGIYYCTGGEFLSWFAYWQGTLVTVSA (SEQ ID NO:174)

小鼠GFAP-4重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLLQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTSYWMHWIKQRPGQGLEWIGAIHPGNRDTSYNQKFKDKAKLTA
VTSASTAYMELSSLTNEDSAVYFCTREDYWGQTTTLTVSS (SEQ ID NO:175)

小鼠GFAP-5重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSAYGMHWVRQAPEKGLEWIA YISSGSSIIYYADTVKGRFTISR
DNAKNLFLQMTSLRSEDTAMYYCASSYALDYWGQTSVTVSS (SEQ ID NO:176)

小鼠GFAP-6重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLQQSGAEFVKPGASVKLSCTASGFNIKDTDMHWVRQRPEQGLESIGLIDPAIGNTKYDPKFQ GKATITA
DTSSNAAYLQLSSLTSEDTAVYYCARSDRYLAWFAYWQGTLVTVSA (SEQ ID NO:177)

小鼠GFAP-7重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLLQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTSYWMHWIKQRPGQGLEWIGAIHPGNRDTSYNQKFKDKAKLTA
VTSASTAYMELSSLTNEDSAVYFCTREDYWGQTTTLTVSS (SEQ ID NO:175)

小鼠GFAP-8重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLLQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTSYWMHWIKQRPGQGLEWIGAIHPGNRDTSYNQKFKDKAKLTA
VTSASTAYMELSSLTNEDSAVYFCTREDYWGQTTTLTVSS (SEQ ID NO:175)

小鼠GFAP-9重链可变结构域的氨基酸序列

DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGFYWSWIRQFPGNKLEWGMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITR
DTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARAYGYDGAWFAYWGQGLVTVSA (SEQ ID NO:178)

小鼠GFAP-10重链可变结构域的氨基酸序列

EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSYYAMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGTTYHPDSVKGRFTISR
NARNILYLQMSLRSSEDTAMYYCARGGHWFYFDVWGAGTTVTVSS (SEQ ID NO:179)

小鼠GFAP-11重链可变结构域的氨基酸序列

QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGEGLKWMGWINTNIGEPTYAEEFKGRFAFSL
EASASTAYLQINNLKNEDTATYFCARWKNYGYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:180)

小鼠GFAP-12重链可变结构域的氨基酸序列

QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSNYWIEWVKQRPGHGLEWIGEILPGSGSTNYNEKFKGKATFTA
DTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAIYYGNYAGAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO:181)

小鼠GFAP-13重链可变结构域的氨基酸序列

EVLLQQSGPELVKPGASVKMSCKTSGYTFANYIMHWVKQTPGQGLEWIGFINPYNDYTEYNEKFKGKATLTS
DKSSSTAYMEFSGLTSEDSAVYYCSTATFAYWGQGLVTVSA (SEQ ID NO:182)

小鼠GFAP-14重链可变结构域的氨基酸序列

DVQLVESGGGSVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWRQAPEKGLEWVAYISSDSNTVYYADTVKGRFTISR
DNPKNLFLQMTSLRSEDTAMYYCARYAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO:183)

小鼠GFAP-15重链可变结构域的氨基酸序列

DVQLVESGGGLLEPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWRQAPEKGLEWVAYISSGSRTIFYADTVKGRFTISR
DNPKNLFLQMTSLRSGDTAMYYCVRGGYSSFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:184)

小鼠GFAP-16重链可变结构域的氨基酸序列

QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKASGYTFTDHTIHWVKQRPEQGLEWIGYIYPGDGSTKYNEKFKGKATLTA
DKSSSTVYMLNSLTSEDSAVYFCARPAPYWNFDVWGAGTTVTVSS (SEQ ID NO:185)

小鼠GFAP-17重链可变结构域的氨基酸序列

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSYYWMSWVRQSPEKGLEWIAEIRLKSNIYATHYAASVKGRFTI
SRDDSKSSVYLMNLR AEDTGIYFCTRFGTGAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO:186)

小鼠GFAP-18重链可变结构域的氨基酸序列

EVILVESGGGLVKPGGSLKVSCAVSGFTFSNFAMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGTTYPDNVKGRFTISR
NARNIMYLQMSLRSSEDTAMYYFCARGGLHYFGYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:187)

小鼠GFAP-19重链可变结构域的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVKPGGSPKLSAASGFASFSSYDMSWVRQTPEKRLEWVAYISSGGGSTYYPDTMKGRFTISR
DNAKNTLYLQMSLKSSEDTAMYYCARHYGTYLYLDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:188)

小鼠GFAP-1轻链可变结构域的氨基酸序列

DVLMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSYGNTYLEWYLQKPGLSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGS
GTDFTLTISRVEAEDLG VYYCFQGSHPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:189)

小鼠GFAP-2轻链可变结构域的氨基酸序列

DVVMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLVYSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFFGVPDRFSGSGS
GTDFTLTKISRVEAEDLG VYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:190)

小鼠GFAP-3轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLFNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSG
SGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYLYTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:191)

小鼠GFAP-4轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLNNSNQRNYLDWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVPDRFIGSG
SGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:192)

小鼠GFAP-5轻链可变结构域的氨基酸序列

DVVMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLVYSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGS
GTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHVPYTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:193)

小鼠GFAP-6轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQISDFLHWYQQKSHGSPRLLIKYSSQSISGIPSRFSGSGSGSDFT
LSINSVEPEDVGVYYCQNGHTFPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:194)

小鼠GFAP-7轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLNNSNQRNYLDWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVPDRFIGSG
SGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:195)

小鼠GFAP-8轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLNNSNQRNYLDWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVPDRFIGSG
SGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:195)

小鼠GFAP-9轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASQNVRTAVAWYQQKPGQSPKALIYLASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFT
LTISNVQSEDLADYFCLQHWNPNYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:196)

小鼠GFAP-10轻链可变结构域的氨基酸序列

QIVLTQSPAIMASASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLAGVPARFSGSGSGTSYSL
TISSMEAEDAATYYCQQWSTNPLTFGAGTKLDLK (SEQ ID NO:197)

小鼠GFAP-11轻链可变结构域的氨基酸序列

QIVLTQSPAIMASALGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSY
SLTISSLEAEDAATYYCHQYHRSPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:198)

小鼠GFAP-12轻链可变结构域的氨基酸序列

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFS
LKINSLQPEDFGSYQCQLHYGTPYTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:199)

小鼠GFAP-13轻链可变结构域的氨基酸序列

DVVMQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLDSAGKTYLNWLLQKSGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGS
GTDFTLKISRVEAEDLG VYYCQWQGHFPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:200)

小鼠GFAP-14轻链可变结构域的氨基酸序列

QIVLTQSPALMASASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKWIYLTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSL
TISSMEAEDAATYYCQQWSSNPPTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:201)

小鼠GFAP-15轻链可变结构域的氨基酸序列

DVVMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLVYSNGNIYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGS
GTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:202)

小鼠GFAP-16轻链可变结构域的氨基酸序列

DIQMTQSPSSLSASLGKVTITCKASQDIKKNIAWYQHKPGKGPRLLIWYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYS
FSISNLEPEDIATYYCLQYDHLRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:203)

小鼠GFAP-17轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYRTNQNKLAWYQQKPGQSPKLLIYWASSRESGVPDRFSGSG
SGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:204)

小鼠GFAP-18轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNTAVAWYQQKPGQSLKLLIYSASYRYIGVPDRFTGSGSGTDF
FTINSVQAEDLAVYYCHQYYSTPLTFGTGKLEIK (SEQ ID NO:205)

小鼠GFAP-19轻链可变结构域的氨基酸序列

DIVLTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQNISDFLHWYQQKSHESPRLLIKYASQSIGIPSRFSGSGSGSDF
LSINSVEPEDVGVYYCQNGHSFPPTFGGGKLEIK (SEQ ID NO:206)

小鼠IgG1重链恒定结构域的氨基酸序列

AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPQAVLQSDLYTLSSSVTPS
SPRPSETVTCNVAHPASSTKVDDKIIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFFPKPKDVLITLTPKVTCVVVDISKDDP
EVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQ
VYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMNNGSYFVYSKLVNQSWEAGNTF
TCSVLHEGLHNHTEKLSLHSPGK (SEQ ID NO:215)

小鼠IgG2a重链恒定结构域的氨基酸序列

AKTTAPSVYPLVPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPALLQSGLYTLSSSVTVTS
NTWPSQITTCNVAHPASSTKVDDKIEPRVPIQNPCPPHQRVPPCAAPDLLGGPSVFIFFPKIKDVLMIISLSPMVT
CVVVDVSEDDPDVQISWVFNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNRALPSPIEKTI
SKPRGPVRAPQVYVLPPEEMTKKEFSLTCMITGFLPAEIAVDWTSNGRTEQNYKNTATVLDSDGSYFMYSKLRV
QKSTWERSLFACTVVEHLNHLTTKTIISRSLGK (SEQ ID NO:216)

小鼠IgG2b重链恒定结构域的氨基酸序列

KTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTPSS
TWPSQITVTCVAHPASSTVDDKLEPSGPISTINPCPPCKECKPAPNLEGGPSVFIFFPNIKDVLMIISLTPKVT
CVVVDVSEDDPDVQISWVFNVEVHTAQTQTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPSPIERTI
SKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNM
KTSKWEKTDSCNVRHEGLKNYLLKKTISRSPGLDLDICAEAKDGELDGLWTTITIFISLFLSVCYSASVTLF
KVKWIFSSVVELKQKISPDYRNMIGQGA (SEQ ID NO:217)

人IgG1重链恒定结构域的氨基酸序列

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPQAVLQSSGLYSLSSVTVTP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRV
QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:218)

鼠κ轻链恒定结构域的氨基酸序列

ADAAPTVISIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPYKDIVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT
LTKDEYERHNSYTCETHKSTSTSPIVKSFNREK (SEQ ID NO:219)

鼠λ轻链恒定结构域的氨基酸序列

QPKSSPSVTLFPPSSEELTNKATLVCTITDFYPGVVTVDWKVDGTPVTQGMETTQPSKQSNNKYMASSYL
LTARAWERHSSYSQCQVTHEGHTVEKSLSRADCS (SEQ ID NO:220)

人κ轻链恒定结构域的氨基酸序列

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:221)

人λ轻链恒定结构域的氨基酸序列

GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYL
SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:222)

小鼠IgM重链恒定结构域的氨基酸序列

SQSFPNVFPLVSCESPLSDKNLVAMGCLARDFLPSTISFTWNYQNNTEVIQGIRTFPTLRTGGKYLATSQVL
LSPKSILEGSDEYLVCKIHYYGGKNRDLHVPIPAVAEMNPVNVFVPPRDGFSGPAPRKSCLICEATNFTPKPITVS
WLKDGKLVESGFTTDPVTIENKGSTPQTYKVIISTLTISEIDWLNLVNYTCRVDHRGLTFLKNVSTCAASPSTDIL
TFTIPPSFADIFLSKSNLTCVSNLATYETLNISWASQSGEPLETKIKIMESHPNGTFSKGVASVCVEDWNNRK
EFVCTVTHRDLPSQKFIKPNVHKKHPPAVYLLPPAREQLNLRESATVTCLVKGFSPADISVQWLQRGQLLPQE
KYVTSAPMPEPGAPGFYFTHSILTVTEEEWNSGETYTCVVGHEALPHLV TERTVDKSTGKPTLYNVSLIMSDTGGT
CY (SEQ ID NO:223)

人IgM重链恒定结构域的氨基酸序列

GSASAPTLFPLVSCENSPSDTSSVAVGCLAQDFLPDSITLSWKYKNNSDISSTRGFPSVLRGGKYAATSQVL
LPSKDVMQGTDEHVVCKVQHPNGNKEKNVPLPVIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSKLICQATGFSPRQIQVSW
LREGKQVGSVTTDQVQAEAKESGPTTYKVTSTLTIKESDWLQSMFTCRVDHRGLTFQQNASSMCPDQDTAIRV
FAIPPSFASIFLTKSTKLTCLVTDLTTYDSVTISWTRQNGEAVKTHTNISESHPNATFSAVGEASICEDDWSGER
FTCTVTHTDLPSPKQTI SRPKGVALHRPDVYLLPPAREQLNLRESATITCLVTGFSPADVFVQWMQRGQPLSPEK
YVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNTGETYTCVAHEALPNRV TERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSDTAGTCY
(SEQ ID NO:224)。

序列表

<110> 班扬生物标记公司

M·卡塔尼亚

R·L·海斯

<120> 针对泛素C末端水解酶L1 (UCH-L1) 和胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 的抗体及相关方法

<130> 75058-30001.00

<140> 尚未分配

<141> 与此同时提交

<160> 224

<170> FastSEQ for Windows版本4.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H1

<400> 1

Ser Tyr Trp Met His

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H1

<400> 2

Ser His Ala Met Ser

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H1

<400> 3

Ser Tyr Trp Ile His

1 5

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 4
Glu His Phe Met Asn
1 5
<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 5
Glu Tyr Tyr Met Ser
1 5
<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 6
Glu Tyr Thr Met His
1 5
<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 7
Arg Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 8
<211> 5
<212> PRT

<212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> CDR-H2
 <400> 16
 Gly Phe Asn Pro Asn Asn Gly Arg Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 17
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> CDR-H2
 <400> 17
 Thr Ile Ser Thr Ala Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 18
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> CDR-H2
 <400> 18
 Thr Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 19
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> CDR-H2
 <400> 19
 Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asp Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Ser
 <210> 20

<211> 3
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 20
Glu Asp Tyr
1
<210> 21
<211> 12
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 21
His Gly Glu Val Arg Arg Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 22
Trp Gly Gly Asp Gly Glu Gly Tyr
1 5
<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 23
Ser Tyr Gly Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5
<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<223> CDR-H3
<400> 24
Arg Leu Gly Arg Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 25
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 25
Arg Leu Tyr Arg Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 26
Gln Gly Thr Gly Thr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 27
Gln Arg Thr Gly Thr Tyr Ala Met Asp His
1 5 10
<210> 28
<211> 16
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L1
<400> 28

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 29

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Thr Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 30

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 31

<211> 16

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 31

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 32

<211> 16

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 32

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 33

<211> 15
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> CDR-L1
 <400> 33
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ser Tyr Gly Asn Asn Leu Ile His
 1 5 10 15
 <210> 34
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> CDR-L1
 <400> 34
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Asn Leu Met His
 1 5 10 15
 <210> 35
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> CDR-L1
 <400> 35
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Asn Phe Met His
 1 5 10 15
 <210> 36
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> CDR-L1
 <400> 36
 Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 37
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小鼠

<220>
<223> CDR-L2
<400> 37
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 38
Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5
<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 39
Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5
<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 40
Leu Ser Ser Asn Leu Glu Pro
1 5
<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 41

Leu Ser Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L2

<400> 42

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L2

<400> 43

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L2

<400> 44

Asn Ala Asn Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L3

<400> 45

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 46

<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 46
Gln His Tyr Ser Asn Leu Pro Trp Thr
1 5
<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 47
Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 48
Gln Gln Ser Asn Gly Asp Pro Tyr Thr
1 5
<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 49
Gln His Phe Trp Ser Thr Thr Trp Thr
1 5
<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L3

<400> 50

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 51

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asp Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 52

<211> 121

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 52

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Ser His

20 25 30

Ala Met Ser Trp Ile Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

<210> 53

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 53

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

<210> 54

<211> 117

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 54

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Thr Glu His
 20 25 30
 Phe Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Gly Thr Asn Tyr Asp Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Gly Asp Gly Glu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Leu Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 55
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> 重链可变结构域
 <400> 55
 Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Glu Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Ala Phe Ile Arg Asn Arg Ala His Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln Ser Ile
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Arg Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Ser Ser Tyr Gly Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Ser Val Ser Ala
 115
 <210> 56

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

<210> 60

<211> 119

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 60

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

<210> 61

<211> 119

<212> PRT

Ala Arg Gln Arg Thr Gly Thr Tyr Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 63

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 63

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

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

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

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

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

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

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

<210> 64

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 64

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

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

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

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 65

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

<210> 66

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 66

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

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

<210> 67

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 67

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

<210> 68

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 68

Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro Val Thr Pro Gly

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

<210> 69

<211> 111

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 69

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

<210> 70

<211> 111

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 70

```

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

```

<210> 71

<211> 111

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 71

```

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

```

<210> 72

<211> 111

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 72

```

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

```

<210> 73

<211> 111

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 73

```

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

```

	100	105	110
<210> 74			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> 轻链可变结构域			
<400> 74			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr			
	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val			
	35	40	45
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Arg Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Thr Trp			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105	

<210> 75			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> 轻链可变结构域			
<400> 75			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr			
	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val			
	35	40	45
Tyr Asn Ala Asn Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Val Asn Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80

<223> CDR-H1
<400> 78
Ser Phe Gly Met His
1 5
<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 79
Asn Tyr Trp Met Ser
1 5
<210> 80
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 80
Ala Tyr Gly Met His
1 5
<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 81
Asp Thr Asp Met His
1 5
<210> 82
<211> 6
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 82
Ser Gly Phe Tyr Trp Ser

1 5
<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 83
Tyr Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 84
Asn Tyr Gly Met Asn
1 5
<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 85
Asn Tyr Trp Ile Glu
1 5
<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 86
Asn Tyr Ile Met His
1 5
<210> 87
<211> 5

<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 87
Asp His Thr Ile His
1 5
<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 88
Tyr Tyr Trp Met Ser
1 5
<210> 89
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 89
Asn Phe Ala Met Ser
1 5
<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H1
<400> 90
Ser Tyr Asp Met Ser
1 5
<210> 91
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>

<223> CDR-H2

<400> 91

Ala Phe Tyr Pro Glu Asn Ser Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 92

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 92

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

1 5 10 15

Gly

<210> 93

<211> 19

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 93

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 94

Ala Ile His Pro Gly Asn Arg Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 95

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 95

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

Gly

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 96

Leu Ile Asp Pro Ala Ile Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 97

<211> 16

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 97

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

<210> 98

<211> 16

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 98

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr His Pro Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 99

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 99

Trp Ile Asn Thr Asn Ile Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 100

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 101

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

1 5 10 15

Gly

<210> 102

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 102

Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Asn Thr Val Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 103

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

1 5 10 15

Gly

<210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 104

Tyr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 105

<211> 19

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 105

Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Ile Tyr Ala Thr His Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 106

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 107

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H2

<400> 107

Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Met Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H3

<400> 108

Pro Leu Leu Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 109

<211> 8

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H3

<400> 109

Ser Asp Trp Gly Ser Phe Ala Tyr

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H3

<400> 110

Gly Glu Phe Leu Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 111

<211> 3

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-H3

<400> 111
Glu Asp Tyr
1

<210> 112
<211> 6
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 112
Ser Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 113
Ser Asp Arg Tyr Leu Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 114
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 114
Ala Tyr Gly Tyr Asp Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 115
<211> 8
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 115
Gly Gly His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 116
Trp Lys Asn Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5
<210> 117
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 117
Tyr Tyr Gly Asn Tyr Ala Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 118
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 118
Ala Thr Phe Ala Tyr
1 5
<210> 119
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-H3
<400> 119
Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5
<210> 120
<211> 9
<212> PRT

<400> 124

His Tyr Gly Thr Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 125

<211> 16

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 125

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

<210> 126

<211> 16

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 126

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

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 127

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 128

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 128

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Asn Asn Gln Arg Asn Tyr Leu

1	5	10	15
Asp			
<210> 129			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> CDR-L1			
<400> 129			
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Phe Leu His			
1	5	10	
<210> 130			
<211> 17			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> CDR-L1			
<400> 130			
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Arg Asn Tyr Leu			
1	5	10	15
Asp			
<210> 131			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> CDR-L1			
<400> 131			
Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala			
1	5	10	
<210> 132			
<211> 10			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> CDR-L1			
<400> 132			
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His			
1	5	10	

<210> 133

<211> 12

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 133

Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His

1 5 10

<210> 134

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 134

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 135

<211> 16

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 135

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 136

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 137

<211> 16

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 137

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asn Gly Asn Ile Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 138

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Lys Lys Asn Ile Ala

1 5 10

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 139

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Thr Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1

<400> 140

Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 141

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> CDR-L1
<400> 141
Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Asp Phe Leu His
1 5 10
<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 142
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 143
Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe
1 5
<210> 144
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 144
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5
<210> 145
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 145
Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser

<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 150
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5
<210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 151
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5
<210> 152
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 152
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5
<210> 153
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 153
Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro
1 5
<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>

<223> CDR-L2
<400> 154
Trp Ala Ser Ser Arg Glu Ser
1 5
<210> 155
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 155
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile
1 5
<210> 156
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L2
<400> 156
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5
<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 157
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr
1 5
<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 158
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5
<210> 159
<211> 8
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 159
Lys Gln Ser Tyr Tyr Leu Tyr Thr
1 5
<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 160
Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr
1 5
<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 161
Gln Asn Gly His Thr Phe Pro Tyr Thr
1 5
<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 162
Leu Gln His Trp Asn Asn Pro Tyr Thr
1 5
<210> 163
<211> 9

<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 163
Gln Gln Trp Ser Thr Asn Pro Leu Thr
1 5
<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 164
His Gln Tyr His Arg Ser Pro Tyr Thr
1 5
<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 165
Gln Leu His Tyr Gly Thr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 166
Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
1 5
<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>

<223> CDR-L3
<400> 167
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
1 5
<210> 168
<211> 8
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 168
Leu Gln Tyr Asp His Leu Arg Thr
1 5
<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 169
Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5
<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 170
His Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠
<220>
<223> CDR-L3
<400> 171
Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Pro Thr

1	5	10	15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr			
	20	25	30
Trp Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Ala Ile His Pro Gly Asn Arg Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe			
	50	55	60
Lys Asp Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys			
	85	90	95
Thr Arg Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser			
	100	105	110
<210> 176			
<211> 115			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> 重链可变结构域			
<400> 176			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr			
	20	25	30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val			
	50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe			
65	70	75	80
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Ser Ser Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr			
	100	105	110
Val Ser Ser			
	115		
<210> 177			
<211> 119			
<212> PRT			

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 177

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

<210> 178

<211> 120

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 178

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

Ala Arg Ala Tyr Gly Tyr Asp Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 179

<211> 116

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 179

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 180

<211> 118

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 180

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Lys Trp Met

35	40	45
Gly Trp Ile Asn Thr Asn Ile Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Ala Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys		
85	90	95
Ala Arg Trp Lys Asn Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
100	105	110
Thr Leu Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 181		
<211> 120		
<212> PRT		
<213> 小鼠		
<220>		
<223> 重链可变结构域		
<400> 181		
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr		
20	25	30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Tyr Ala Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 182		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> 小鼠		
<220>		

<223> 重链可变结构域

<400> 182

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

Ser Ala

<210> 183

<211> 114

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 183

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

Ser Ser

<210> 184
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> 重链可变结构域
 <400> 184
 Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Glu Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Arg Thr Ile Phe Tyr Ala Asp Thr Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Gly Gly Tyr Gly Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 185
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> 重链可变结构域
 <400> 185
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
 20 25 30
 Thr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65		70		75		80									
Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
			85					90						95	
Ala	Arg	Pro	Ala	Pro	Tyr	Trp	Asn	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr
			100					105						110	
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115												
<210>	186														
<211>	119														
<212>	PRT														
<213>	小鼠														
<220>															
<223>	重链可变结构域														
<400>	186														
Glu	Val	Lys	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1			5						10					15	
Ser	Met	Lys	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Tyr	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35				40						45		
Ala	Glu	Ile	Arg	Leu	Lys	Ser	Asn	Ile	Tyr	Ala	Thr	His	Tyr	Ala	Ala
			50				55					60			
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser
65					70					75				80	
Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Gly	Ile	Tyr
					85					90				95	
Phe	Cys	Thr	Arg	Phe	Gly	Thr	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105						110	
Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
			115												
<210>	187														
<211>	116														
<212>	PRT														
<213>	小鼠														
<220>															
<223>	重链可变结构域														
<400>	187														
Glu	Val	Ile	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1			5						10					15	

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

<210> 188

<211> 120

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 重链可变结构域

<400> 188

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

<210> 189

<211> 112

<212> PRT
 <213> 小鼠
 <220>
 <223> 轻链可变结构域
 <400> 189
 Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30
 Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Leu Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 190

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 190

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

	100	105	110
<210> 191			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> 轻链可变结构域			
<400> 191			
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly			
1	5	10	15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser			
	20	25	30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
	35	40	45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
	50	55	60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
65	70	75	80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln			
	85	90	95
Ser Tyr Tyr Leu Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105	110
<210> 192			
<211> 113			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> 轻链可变结构域			
<400> 192			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly			
1	5	10	15
Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser			
	20	25	30
Asn Asn Gln Arg Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
	35	40	45
Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
	50	55	60
Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
65	70	75	80

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

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

Lys

<210> 193

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 193

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

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

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

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

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

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

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

<210> 194

<211> 107

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 194

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

Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Phe
20 25 30

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

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

<210> 195

<211> 113

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 195

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

Lys

<210> 196

<211> 107

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 196

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

<400> 198

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

<210> 199

<211> 107

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 199

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

<210> 200

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 200

```

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

```

<210> 201

<211> 106

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 201

```

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

```

<210> 202

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 202

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

<210> 203

<211> 106

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 203

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

	85	90	95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105	
<210> 204			
<211> 113			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> 轻链可变结构域			
<400> 204			
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly			
1	5	10	15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg			
	20	25	30
Thr Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
	35	40	45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ser Arg Glu Ser Gly Val			
	50	55	60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
65	70	75	80
Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln			
	85	90	95
Tyr Tyr Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile			
	100	105	110
Lys			
<210> 205			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> 轻链可变结构域			
<400> 205			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala			
	20	25	30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Leu Lys Leu Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			

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

<210> 206

<211> 107

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链可变结构域

<400> 206

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

<210> 207

<211> 223

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> UCH-L1同工型1氨基酸序列

<400> 207

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

Gly Leu Glu Glu Glu Ser Leu Gly Ser Val Pro Ala Pro Ala Cys Ala
 35 40 45
 Leu Leu Leu Leu Phe Pro Leu Thr Ala Gln His Glu Asn Phe Arg Lys
 50 55 60
 Lys Gln Ile Glu Glu Leu Lys Gly Gln Glu Val Ser Pro Lys Val Tyr
 65 70 75 80
 Phe Met Lys Gln Thr Ile Gly Asn Ser Cys Gly Thr Ile Gly Leu Ile
 85 90 95
 His Ala Val Ala Asn Asn Gln Asp Lys Leu Gly Phe Glu Asp Gly Ser
 100 105 110
 Val Leu Lys Gln Phe Leu Ser Glu Thr Glu Lys Met Ser Pro Glu Asp
 115 120 125
 Arg Ala Lys Cys Phe Glu Lys Asn Glu Ala Ile Gln Ala Ala His Asp
 130 135 140
 Ala Val Ala Gln Glu Gly Gln Cys Arg Val Asp Asp Lys Val Asn Phe
 145 150 155 160
 His Phe Ile Leu Phe Asn Asn Val Asp Gly His Leu Tyr Glu Leu Asp
 165 170 175
 Gly Arg Met Pro Phe Pro Val Asn His Gly Ala Ser Ser Glu Asp Thr
 180 185 190
 Leu Leu Lys Asp Ala Ala Lys Val Cys Arg Glu Phe Thr Glu Arg Glu
 195 200 205
 Gln Gly Glu Val Arg Phe Ser Ala Val Ala Leu Cys Lys Ala Ala
 210 215 220
 <210> 208
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> UCH-L1同工型2氨基酸序列
 <400> 208
 Met Gln Leu Lys Pro Met Glu Ile Asn Pro Glu Met Leu Asn Lys Val
 1 5 10 15
 Leu Ser Arg Leu Gly Val Ala Gly Gln Trp Arg Phe Val Asp Val Leu
 20 25 30
 Gly Leu Glu Glu Glu Ser Leu Gly Ser Val Pro Ala Pro Ala Cys Ala
 35 40 45
 Leu Leu Leu Leu Phe Pro Leu Thr Ala Gln His Glu Asn Phe Arg Lys
 50 55 60

	165		170		175
Leu Pro Trp	Leu Ser Ala Arg Gln	Pro Asn Ala	Leu Trp	Glu Gly	Leu
	180		185		190
Cys					
<210>	211				
<211>	182				
<212>	PRT				
<213>	智人				
<220>					
<223>	UCH-L1同工型5氨基酸序列				
<400>	211				
Met Gln Leu Lys Pro Met Glu Ile Asn Pro Glu Met Leu Asn Lys Val					
1	5		10		15
Leu Ser Arg Leu Gly Val Ala Gly Gln Trp Arg Phe Val Asp Val Leu					
	20		25		30
Gly Leu Glu Glu Glu Ser Leu Gly Ser Val Pro Ala Pro Ala Cys Ala					
	35		40		45
Leu Leu Leu Leu Phe Pro Leu Thr Ala Gln His Glu Asn Phe Arg Lys					
	50		55		60
Lys Gln Ile Glu Glu Leu Lys Gly Gln Glu Val Ser Pro Lys Val Tyr					
65	70		75		80
Phe Met Lys Gln Thr Ile Gly Asn Ser Cys Gly Thr Ile Gly Leu Ile					
	85		90		95
His Ala Val Ala Asn Asn Gln Asp Lys Leu Gly Phe Glu Asp Gly Ser					
	100		105		110
Val Leu Lys Gln Phe Leu Ser Glu Thr Glu Lys Met Ser Pro Glu Asp					
	115		120		125
Arg Ala Lys Cys Phe Glu Lys Asn Glu Ala Ile Gln Ala Ala His Asp					
	130		135		140
Ala Val Ala Gln Glu Gly Gln Cys Arg Val Asp Asp Lys Thr Leu Pro					
145	150		155		160
Arg His Leu Ser Thr Ser Arg Val His Ser Cys Pro Leu Gly His Cys					
	165		170		175
Gly Val Ser Phe Arg Trp					
	180				
<210>	212				
<211>	432				
<212>	PRT				
<213>	智人				

<220>

<223> GFAP同工型1氨基酸序列

<400> 212

```

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

```

Leu Gln Ser Leu Thr Cys Asp Leu Glu Ser Leu Arg Gly Thr Asn Glu
 290 295 300
 Ser Leu Glu Arg Gln Met Arg Glu Gln Glu Arg His Val Arg Glu
 305 310 315 320
 Ala Ala Ser Tyr Gln Glu Ala Leu Ala Arg Leu Glu Glu Glu Gly Gln
 325 330 335
 Ser Leu Lys Asp Glu Met Ala Arg His Leu Gln Glu Tyr Gln Asp Leu
 340 345 350
 Leu Asn Val Lys Leu Ala Leu Asp Ile Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Lys
 355 360 365
 Leu Leu Glu Gly Glu Glu Asn Arg Ile Thr Ile Pro Val Gln Thr Phe
 370 375 380
 Ser Asn Leu Gln Ile Arg Glu Thr Ser Leu Asp Thr Lys Ser Val Ser
 385 390 395 400
 Glu Gly His Leu Lys Arg Asn Ile Val Val Lys Thr Val Glu Met Arg
 405 410 415
 Asp Gly Glu Val Ile Lys Glu Ser Lys Gln Glu His Lys Asp Val Met
 420 425 430
 <210> 213
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> GFAP同工型2氨基酸序列
 <400> 213
 Met Glu Arg Arg Arg Ile Thr Ser Ala Ala Arg Arg Ser Tyr Val Ser
 1 5 10 15
 Ser Gly Glu Met Met Val Gly Gly Leu Ala Pro Gly Arg Arg Leu Gly
 20 25 30
 Pro Gly Thr Arg Leu Ser Leu Ala Arg Met Pro Pro Pro Leu Pro Thr
 35 40 45
 Arg Val Asp Phe Ser Leu Ala Gly Ala Leu Asn Ala Gly Phe Lys Glu
 50 55 60
 Thr Arg Ala Ser Glu Arg Ala Glu Met Met Glu Leu Asn Asp Arg Phe
 65 70 75 80
 Ala Ser Tyr Ile Glu Lys Val Arg Phe Leu Glu Gln Gln Asn Lys Ala
 85 90 95
 Leu Ala Ala Glu Leu Asn Gln Leu Arg Ala Lys Glu Pro Thr Lys Leu
 100 105 110

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

	420	425	430
<210> 214			
<211> 438			
<212> PRT			
<213> 智人			
<220>			
<223> GFAP同工型3氨基酸序列			
<400> 214			
Met Glu Arg Arg Arg Ile Thr Ser Ala Ala Arg Arg Ser Tyr Val Ser			
1	5	10	15
Ser Gly Glu Met Met Val Gly Gly Leu Ala Pro Gly Arg Arg Leu Gly			
	20	25	30
Pro Gly Thr Arg Leu Ser Leu Ala Arg Met Pro Pro Pro Leu Pro Thr			
	35	40	45
Arg Val Asp Phe Ser Leu Ala Gly Ala Leu Asn Ala Gly Phe Lys Glu			
	50	55	60
Thr Arg Ala Ser Glu Arg Ala Glu Met Met Glu Leu Asn Asp Arg Phe			
65	70	75	80
Ala Ser Tyr Ile Glu Lys Val Arg Phe Leu Glu Gln Gln Asn Lys Ala			
	85	90	95
Leu Ala Ala Glu Leu Asn Gln Leu Arg Ala Lys Glu Pro Thr Lys Leu			
	100	105	110
Ala Asp Val Tyr Gln Ala Glu Leu Arg Glu Leu Arg Leu Arg Leu Asp			
	115	120	125
Gln Leu Thr Ala Asn Ser Ala Arg Leu Glu Val Glu Arg Asp Asn Leu			
	130	135	140
Ala Gln Asp Leu Ala Thr Val Arg Gln Lys Leu Gln Asp Glu Thr Asn			
145	150	155	160
Leu Arg Leu Glu Ala Glu Asn Asn Leu Ala Ala Tyr Arg Gln Glu Ala			
	165	170	175
Asp Glu Ala Thr Leu Ala Arg Leu Asp Leu Glu Arg Lys Ile Glu Ser			
	180	185	190
Leu Glu Glu Glu Ile Arg Phe Leu Arg Lys Ile His Glu Glu Glu Val			
	195	200	205
Arg Glu Leu Gln Glu Gln Leu Ala Arg Gln Gln Val His Val Glu Leu			
	210	215	220
Asp Val Ala Lys Pro Asp Leu Thr Ala Ala Leu Lys Glu Ile Arg Thr			
225	230	235	240
Gln Tyr Glu Ala Met Ala Ser Ser Asn Met His Glu Ala Glu Glu Trp			

	245	250	255
Tyr Arg Ser Lys Phe Ala Asp Leu Thr Asp Ala Ala Ala Arg Asn Ala			
	260	265	270
Glu Leu Leu Arg Gln Ala Lys His Glu Ala Asn Asp Tyr Arg Arg Gln			
	275	280	285
Leu Gln Ser Leu Thr Cys Asp Leu Glu Ser Leu Arg Gly Thr Asn Glu			
	290	295	300
Ser Leu Glu Arg Gln Met Arg Glu Gln Glu Glu Arg His Val Arg Glu			
305	310	315	320
Ala Ala Ser Tyr Gln Glu Ala Leu Ala Arg Leu Glu Glu Glu Gly Gln			
	325	330	335
Ser Leu Lys Asp Glu Met Ala Arg His Leu Gln Glu Tyr Gln Asp Leu			
	340	345	350
Leu Asn Val Lys Leu Ala Leu Asp Ile Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Lys			
	355	360	365
Leu Leu Glu Gly Glu Glu Asn Arg Ile Thr Ile Pro Val Gln Thr Phe			
	370	375	380
Ser Asn Leu Gln Ile Arg Gly Gln Tyr Ser Arg Ala Ser Trp Glu Gly			
385	390	395	400
His Trp Ser Pro Ala Pro Ser Ser Arg Ala Cys Arg Leu Leu Gln Thr			
	405	410	415
Gly Thr Glu Asp Gln Gly Lys Gly Ile Gln Leu Ser Leu Gly Ala Phe			
	420	425	430
Val Thr Leu Gln Arg Ser			
	435		
<210> 215			
<211> 324			
<212> PRT			
<213> 小鼠			
<220>			
<223> 重链恒定结构域			
<400> 215			
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala			
1	5	10	15
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr			
	20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser			
	35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu			

50	55	60
Ser Ser Ser Val Thr	Val Pro Ser Ser Pro	Arg Pro Ser Glu Thr Val
65	70	75
Thr Cys Asn Val Ala	His Pro Ala Ser Ser Thr	Lys Val Asp Lys Lys
	85	90
Ile Val Pro Arg Asp	Cys Gly Cys Lys Pro	Cys Ile Cys Thr Val Pro
	100	105
Glu Val Ser Ser Val	Phe Ile Phe Pro Pro	Lys Pro Lys Asp Val Leu
	115	120
Thr Ile Thr Leu Thr	Pro Lys Val Thr Cys	Val Val Val Asp Ile Ser
	130	135
Lys Asp Asp Pro Glu	Val Gln Phe Ser Trp	Phe Val Asp Asp Val Glu
	145	150
Val His Thr Ala Gln	Thr Gln Pro Arg Glu	Glu Gln Phe Asn Ser Thr
	165	170
Phe Arg Ser Val Ser	Glu Leu Pro Ile Met	His Gln Asp Trp Leu Asn
	180	185
Gly Lys Glu Phe Lys	Cys Arg Val Asn Ser	Ala Ala Phe Pro Ala Pro
	195	200
Ile Glu Lys Thr Ile	Ser Lys Thr Lys Gly	Arg Pro Lys Ala Pro Gln
	210	215
Val Tyr Thr Ile Pro	Pro Pro Lys Glu Gln	Met Ala Lys Asp Lys Val
	225	230
Ser Leu Thr Cys Met	Ile Thr Asp Phe Phe	Pro Glu Asp Ile Thr Val
	245	250
Glu Trp Gln Trp Asn	Gly Gln Pro Ala Glu	Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
	260	265
Pro Ile Met Asn Thr	Asn Gly Ser Tyr Phe	Val Tyr Ser Lys Leu Asn
	275	280
Val Gln Lys Ser Asn	Trp Glu Ala Gly Asn	Thr Phe Thr Cys Ser Val
	290	295
Leu His Glu Gly Leu	His Asn His His Thr	Glu Lys Ser Leu Ser His
	305	310
Ser Pro Gly Lys		315
		320
<210>	216	
<211>	335	
<212>	PRT	
<213>	小鼠	
<220>		

<223> 重链恒定结构域

<400> 216

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

290	295	300																	
Trp	Glu	Arg	Gly	Ser	Leu	Phe	Ala	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Val	Leu				
305					310					315					320				
His	Asn	His	Leu	Thr	Thr	Lys	Thr	Ile	Ser	Arg	Ser	Leu	Gly	Lys					
				325					330					335					
<210>	217																		
<211>	404																		
<212>	PRT																		
<213>	小鼠																		
<220>																			
<223>	重链恒定结构域																		
<400>	217																		
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Cys	Gly	Asp				
1				5					10					15					
Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe				
			20					25					30						
Pro	Glu	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Ser				
			35				40					45							
Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly	Leu	Tyr	Thr	Met	Ser				
	50					55					60								
Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Thr	Val	Thr				
65					70					75					80				
Cys	Ser	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Lys	Lys	Leu				
				85					90					95					
Glu	Pro	Ser	Gly	Pro	Ile	Ser	Thr	Ile	Asn	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys				
			100					105					110						
Glu	Cys	His	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Glu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val				
			115					120					125						
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Asn	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Thr				
						135					140								
Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp				
145					150					155					160				
Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln				
					165					170				175					
Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Ile	Arg	Val	Val	Ser				
			180						185				190						
Thr	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys				
			195					200					205						
Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ser	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile				

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 219

<211> 106

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链恒定结构域

<400> 219

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

<210> 220

<211> 105

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<223> 轻链恒定结构域

<400> 220

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

<210> 221

<211> 106

<212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 轻链恒定结构域
 <400> 221
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 222
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 轻链恒定结构域
 <400> 222
 Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
 35 40 45
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100	105
<210> 223	
<211> 454	
<212> PRT	
<213> 小鼠	
<220>	
<223> 重链恒定结构域	
<400> 223	
Ser Gln Ser Phe Pro Asn Val Phe Pro Leu Val Ser Cys Glu Ser Pro	
1	5 10 15
Leu Ser Asp Lys Asn Leu Val Ala Met Gly Cys Leu Ala Arg Asp Phe	
	20 25 30
Leu Pro Ser Thr Ile Ser Phe Thr Trp Asn Tyr Gln Asn Asn Thr Glu	
	35 40 45
Val Ile Gln Gly Ile Arg Thr Phe Pro Thr Leu Arg Thr Gly Gly Lys	
	50 55 60
Tyr Leu Ala Thr Ser Gln Val Leu Leu Ser Pro Lys Ser Ile Leu Glu	
65	70 75 80
Gly Ser Asp Glu Tyr Leu Val Cys Lys Ile His Tyr Gly Gly Lys Asn	
	85 90 95
Arg Asp Leu His Val Pro Ile Pro Ala Val Ala Glu Met Asn Pro Asn	
	100 105 110
Val Asn Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Ser Gly Pro Ala Pro	
	115 120 125
Arg Lys Ser Lys Leu Ile Cys Glu Ala Thr Asn Phe Thr Pro Lys Pro	
	130 135 140
Ile Thr Val Ser Trp Leu Lys Asp Gly Lys Leu Val Glu Ser Gly Phe	
145	150 155 160
Thr Thr Asp Pro Val Thr Ile Glu Asn Lys Gly Ser Thr Pro Gln Thr	
	165 170 175
Tyr Lys Val Ile Ser Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ile Asp Trp Leu Asn	
	180 185 190
Leu Asn Val Tyr Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Leu	
	195 200 205
Lys Asn Val Ser Ser Thr Cys Ala Ala Ser Pro Ser Thr Asp Ile Leu	
	210 215 220
Thr Phe Thr Ile Pro Pro Ser Phe Ala Asp Ile Phe Leu Ser Lys Ser	
225	230 235 240
Ala Asn Leu Thr Cys Leu Val Ser Asn Leu Ala Thr Tyr Glu Thr Leu	

	245		250		255
Asn Ile Ser Trp	Ala Ser Gln Ser Gly	Glu Pro Leu Glu Thr Lys Ile			
	260		265		270
Lys Ile Met Glu Ser His Pro Asn Gly Thr Phe Ser Ala Lys Gly Val					
	275		280		285
Ala Ser Val Cys Val Glu Asp Trp Asn Asn Arg Lys Glu Phe Val Cys					
	290		295		300
Thr Val Thr His Arg Asp Leu Pro Ser Pro Gln Lys Lys Phe Ile Ser					
305		310		315	320
Lys Pro Asn Glu Val His Lys His Pro Pro Ala Val Tyr Leu Leu Pro					
	325		330		335
Pro Ala Arg Glu Gln Leu Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Val Thr Cys					
	340		345		350
Leu Val Lys Gly Phe Ser Pro Ala Asp Ile Ser Val Gln Trp Leu Gln					
	355		360		365
Arg Gly Gln Leu Leu Pro Gln Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met					
	370		375		380
Pro Glu Pro Gly Ala Pro Gly Phe Tyr Phe Thr His Ser Ile Leu Thr					
385		390		395	400
Val Thr Glu Glu Glu Trp Asn Ser Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Val					
	405		410		415
Gly His Glu Ala Leu Pro His Leu Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys					
	420		425		430
Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Ile Met Ser Asp					
	435		440		445
Thr Gly Gly Thr Cys Tyr					
	450				
<210>	224				
<211>	452				
<212>	PRT				
<213>	智人				
<220>					
<223>	重链恒定结构域				
<400>	224				
Gly Ser Ala Ser Ala Pro Thr Leu Phe Pro Leu Val Ser Cys Glu Asn					
1		5		10	15
Ser Pro Ser Asp Thr Ser Ser Val Ala Val Gly Cys Leu Ala Gln Asp					
	20		25		30
Phe Leu Pro Asp Ser Ile Thr Leu Ser Trp Lys Tyr Lys Asn Asn Ser					

35	40	45
Asp Ile Ser Ser Thr Arg Gly Phe Pro Ser Val Leu Arg Gly Gly Lys		
50	55	60
Tyr Ala Ala Thr Ser Gln Val Leu Leu Pro Ser Lys Asp Val Met Gln		
65	70	75
Gly Thr Asp Glu His Val Val Cys Lys Val Gln His Pro Asn Gly Asn		
85	90	95
Lys Glu Lys Asn Val Pro Leu Pro Val Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys		
100	105	110
Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg		
115	120	125
Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile		
130	135	140
Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr		
145	150	155
Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr		
165	170	175
Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp Leu Gly Gln		
180	185	190
Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln		
195	200	205
Asn Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val		
210	215	220
Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr		
225	230	235
Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr		
245	250	255
Ile Ser Trp Thr Arg Gln Asn Gly Glu Ala Val Lys Thr His Thr Asn		
260	265	270
Ile Ser Glu Ser His Pro Asn Ala Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala		
275	280	285
Ser Ile Cys Glu Asp Asp Trp Asn Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr		
290	295	300
Val Thr His Thr Asp Leu Pro Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg		
305	310	315
Pro Lys Gly Val Ala Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro		
325	330	335
Ala Arg Glu Gln Leu Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu		
340	345	350

Val	Thr	Gly	Phe	Ser	Pro	Ala	Asp	Val	Phe	Val	Gln	Trp	Met	Gln	Arg
		355					360					365			
Gly	Gln	Pro	Leu	Ser	Pro	Glu	Lys	Tyr	Val	Thr	Ser	Ala	Pro	Met	Pro
		370				375					380				
Glu	Pro	Gln	Ala	Pro	Gly	Arg	Tyr	Phe	Ala	His	Ser	Ile	Leu	Thr	Val
385					390					395					400
Ser	Glu	Glu	Glu	Trp	Asn	Thr	Gly	Glu	Thr	Tyr	Thr	Cys	Val	Ala	His
				405					410					415	
Glu	Ala	Leu	Pro	Asn	Arg	Val	Thr	Glu	Arg	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr
			420					425					430		
Gly	Lys	Pro	Thr	Leu	Tyr	Asn	Val	Ser	Leu	Val	Met	Ser	Asp	Thr	Ala
		435					440						445		
Gly	Thr	Cys	Tyr												
		450													

专利名称(译)	针对泛素C末端水解酶L1(UCH-L1)和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的抗体及相关方法		
公开(公告)号	CN110366558A	公开(公告)日	2019-10-22
申请号	CN201780080585.4	申请日	2017-10-27
[标]发明人	RL海斯		
发明人	M·卡塔尼亚 R·L·海斯		
IPC分类号	C07K16/18 C07K16/40 G01N33/53		
CPC分类号	A61P9/00 A61P9/10 A61P17/02 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28 A61P29/00 A61P31/00 A61P31/04 A61P31/12 A61P31/14 A61P31/20 A61P31/22 A61P33/14 A61P39/02 A61P43/00 C07K16/18 C07K16/40 C07K2317/92 G01N33/53 A61B5/0042 A61B5/055 A61B6/032 A61B6/501 C07K2317/20 C07K2317/21 C07K2317/34 C07K2317/52 C07K2317/565 C07K2317/76 G01N33/6896		
优先权	62/414569 2016-10-28 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了抗UCH-L1抗体和抗GFAP抗体及其分别在来自个体的样品中的UCH-L1和GFAP的体外检测中的用途，所述个体比如已知或疑似患有脑损伤或损害例如轻度创伤性脑损伤等神经损害的个体。还提供了利用上述抗体以及包含抗UCH-L1抗体和抗GFAP抗体的组合物诊断个体的脑损伤或损害比如神经损害的方法、系统和试剂盒。

CDR	Kabat	AbM	Chothia	Contact
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1 (Kabat编号 ¹)	H31--H35B	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B
CDR-H1 (Chothia编号 ³)	H31--H35	H26--H35	H26--H32	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101