



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 113574071 B

(45) 授权公告日 2025. 03. 25

(21) 申请号 202080021080.2

(22) 申请日 2020.03.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113574071 A

(43) 申请公布日 2021.10.29

(30) 优先权数据
19163036.7 2019.03.15 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.09.14

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/056757 2020.03.13

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/187718 EN 2020.09.24

(73) 专利权人 莫佛塞斯公司
地址 德国普兰奈格

(72) 发明人 D·克隆克 R·博克斯哈默

S·哈特尔 S·施泰德尔
T·亚鲁塔特

(74) 专利代理机构 北京永新同创知识产权代理
有限公司 11376
专利代理师 栾星明 程大军

(51) Int.Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2009252733 A1, 2009.10.08
魏昕.膜性肾病诊疗进展.《江西医药》
.2018,第52卷(第12期),第1355-1358页.
魏昕.膜性肾病诊疗进展.《江西医药》
.2018,第52卷(第12期),第1355-1358页.

审查员 吕丽珊

权利要求书1页 说明书36页
序列表5页 附图12页

(54) 发明名称

用于治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的
抗-CD38抗体及其药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及对CD38具有特异性的抗体或抗
体片段在预防和/或治疗自身抗体介导的自身免
疫病中的用途。根据本发明,抗-CD38抗体可有效
治疗抗-PLA2R阳性的膜性肾小球肾病。

1. 对CD38具有特异性的抗体或抗体片段在制备用于治疗自身抗体介导的膜性肾病的药物中的用途,其中所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的HCDR1区、氨基酸序列SEQ ID NO:2的HCDR2区、氨基酸序列SEQ ID NO:3的HCDR3区、氨基酸序列SEQ ID NO:4的LCDR1区、氨基酸序列SEQ ID NO:5的LCDR2区和氨基酸序列SEQ ID NO:6的LCDR3区,其中所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段通过ADCC和/或ADCP消耗浆细胞,所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的施用导致内源性自身抗体滴度的降低,所述内源性自身抗体滴度包含抗-PLA2R自身抗体滴度,并且其中所述自身抗体介导的膜性肾病是抗-PLA2R阳性的膜性肾病。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述自身抗体介导的膜性肾病是抗-THSD7A阳性的膜性肾病。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段对浆细胞显示出比对低表达CD38的细胞显著更高的特异性细胞杀伤。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中所述低表达CD38的细胞为NK细胞。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中所述内源性自身抗体滴度包含抗-THSD7A自身抗体滴度。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是人抗体。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是IgG1。

8. 根据权利要求1所述的用途,其中所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段包含SEQ ID NO:7的可变重链区和SEQ ID NO:8的可变轻链区。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的用途,其中所述药物与另外的治疗剂组合用于治疗自身抗体介导的膜性肾病。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述另外的治疗剂是用于预防和/或治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的药剂。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述另外的治疗剂是免疫抑制药物。

12. 权利要求11所述的用途,其中所述免疫抑制药物为地塞米松、硫唑嘌呤、霉酚酸、甲氨蝶呤,或者蛋白酶体抑制剂。

13. 权利要求12所述的用途,其中所述蛋白酶体抑制剂为硼替佐米。

14. 根据权利要求1-8中任一项所述的用途,其中所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是静脉内施用的。

15. 根据权利要求1-8中任一项所述的用途,其中所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段在第一治疗周期中每周一次以16mg/kg施用。

用于治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的抗-CD38抗体及其药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,其可用于治疗和/或预防自身抗体介导的自身免疫疾病(AD)。特别地,本发明提供了通过单独使用抗-CD38抗体或组合使用抗-CD38抗体与一种或更多种免疫抑制药物而消耗抗体分泌细胞来减少自身抗体滴度的方法。根据本发明,抗-CD38抗体单独或组合可以有效治疗和/或预防抗-PLA2R阳性膜性肾病(aMN)。抗-CD38抗体包括但不限于MOR202。

背景技术

[0002] 自身免疫疾病和自身抗体

[0003] 自身免疫疾病(AD)包括多于70种不同的疾病,影响了西方国家约5%的人口(Lleo等Autoimmunity Reviews 2010Mar;9(5):A259-66)。AD是由自身反应性T细胞或自身反应性B细胞或两者的活化引起的临床状态。某些AD的特征在于产生致病性自身抗体。自身抗体是与自身抗原反应的免疫球蛋白。这样的自身抗原可以包括蛋白质、核酸、碳水化合物、脂质或它们的各种组合,并且可以存在于所有细胞中(例如DNA),或者高度限于有机体的一个器官中的特定细胞类型中。在自身抗体介导的体液AD中,自身抗体通常在患者血清中以高滴度出现。对于许多AD,已经证明了自身抗体形成、特异性和发病机理的清楚而明确的联系(Suurmond and Diamond,J Clin Invest.2015Jun 1;125(6):2194-2202)。致病性自身抗体以多种方式影响疾病通路,包括免疫复合物(IC)的沉积和炎症、刺激或抑制受体功能、刺激或抑制酶功能、促进抗原摄取、细胞裂解、微血栓形成和中性粒细胞活化(Ludwig等Front.Immunol.2017May;8:603)。

[0004] 系统性红斑狼疮(SLE)

[0005] 例如,系统性红斑狼疮(SLE)是一种多基因自身免疫疾病,每100,000人中约有50例患病,女性患病率高于男性。SLE患者的中央免疫学紊乱是自身反应性记忆B细胞的不适当活化和增殖,导致抗体分泌细胞的扩增和多种自身抗体的产生。SLE中的主要自身抗原是核成分,例如DNA或核糖核蛋白(RNP),并且与这些抗原具有反应性的自身抗体具有高亲和力、是体细胞突变的且具有IgG同种型。SLE患者显示高水平的血清抗核抗体(ANA)。还可能存在针对细胞质抗原、细胞膜抗原、磷脂相关抗原、血细胞、内皮细胞、神经系统抗原、血浆蛋白、基质蛋白和其他抗原的自身抗体(图12)。在SLE中,许多这些自身抗体会导致IC的形成,这些IC在数个组织中沉积后似乎是直接致病性的。

[0006] SLE的治疗选项包括抗疟药、甾体和非甾体抗炎剂、免疫抑制药(包括环磷酰胺(CTX)、硫唑嘌呤(AZA)、霉酚酸(MMF)和甲氨蝶呤(MTX)),以及靶向免疫细胞的治疗(Yildirim-Toruner C,Allergy Clin Immunol.2011Feb;127(2):303-12)。这些免疫抑制或细胞毒性药物以及抗-CD20介导的B细胞消耗可诱导SLE患者缓解。然而,当前的治疗方案常常不能防止复发(Stichweh,D.Curr.Opin.Rheumatol.200416:577-587.5)。

[0007] 格雷夫斯氏病(Morbus Basedow)

[0008] 格雷夫斯氏病(Graves'Disease)也称为毒性弥漫性甲状腺肿,是一种影响甲状腺的自身免疫疾病。格雷夫斯氏病将在大约0.5%的男性和3%的女性中发生(Burch HB, Cooper DS, 2015, JAMA 314(23):2544-54)。在美国,它经常导致甲状腺功能亢进,并且是甲状腺功能亢进的最常见原因(约50%至80%的病例)。甲状腺功能亢进的症状可包括烦躁、肌肉无力、睡眠问题、心跳加快、对热的耐受性差、腹泻、无意识的体重减轻、胫骨皮肤增厚(称为胫前粘液性水肿)和眼睛鼓胀(由格雷夫斯氏眼病引起的病症)。格雷夫斯氏病的直接原因是针对促甲状腺激素受体(促甲状腺激素受体(TSHR))的自身抗体。还可产生针对甲状腺球蛋白以及甲状腺激素T3和T4的自身抗体。TSHR自身抗体模仿TSH并以不受调节的方式活化TSHR,从而引起甲状腺功能亢进。格雷夫斯氏病的治疗选项包括抗甲状腺药(thionamide)、放射性碘对甲状腺的消融和手术(甲状腺切除术)。然而,治疗格雷夫斯氏病的挑战仍然是抑制TSHR自身抗体的发展或持续产生。

[0009] 重症肌无力(MG)

[0010] 重症肌无力(MG)影响每百万人中的50至200人。每年新诊断出的人数为百万分之三至三十。MG是一种长期的神经肌肉AD,可导致不同程度的骨骼肌无力和异常的易疲劳性,并且是由于自身抗体的存在而引起的,该自身抗体与位于肌神经接点(神经与肌肉的接合点)的突触后肌肉终板的成分具有反应性。特别地,这些自身抗体阻断或破坏烟碱型乙酰胆碱受体,进而防止神经冲动触发肌肉收缩。还发现了针对称为MuSK(一种肌肉特异性激酶)的相关蛋白以及LRP4、Agrin和肌联蛋白(titin)的其他自身抗体。通常,用称为乙酰胆碱酯酶抑制剂的药物如新斯的明(neostigmine)和吡啶斯的明(pyridostigmine)治疗MG。还经常使用诸如泼尼松(prednisone)或硫唑嘌呤(azathioprine)的免疫抑制剂。在某些情况下,手术摘除胸腺可能会改善疾病症状。在病症突然发作期间,可使用血浆分离术和高剂量静脉注射免疫球蛋白(IVIG)从循环中去除假定的自身抗体,或分别稀释和结合循环中的抗体。这两种处理都具有相对短暂的益处,通常以周为单位进行衡量,并且通常伴随着高昂的费用。如果呼吸肌肉变得明显虚弱,则可能需要机械通气。

[0011] 抗-PLA2R阳性的膜性肾小球肾炎(aMN)

[0012] 抗-PLA2R自身抗体介导的膜性肾病(aMN),历史上通常称为特发性膜性肾小球肾炎或特发性膜性肾病(IMN),是原发性膜性肾病且是成人肾病综合症的主要原因(Ronco P, Debiec H Lancet. 2015May 16;385(9981):1983-92)。约80%的膜性肾病是特发性的,而20%与其他疾病或暴露有关。全球总发病率估计为每年每100,000人中有1.2人。尽管疾病通常进展缓慢,但大约30%至40%的患者最终会发展为晚期肾病。患有MN残留肾病的患者发生血栓栓塞和心血管事件的风险增加。然而,尽管并非MN发病机理的所有方面都被理解,但该疾病不再被认为是特发性的。M型磷脂酶A2受体(PLA2R)是足细胞上表达的跨膜蛋白,已被定义为MN的主要自身抗原(Beck LH Jr等, N Engl J Med. 2009Jul 2;361(1):11-21)。与PLA2R抗原结合的自身抗体对原发性MN具有高度特异性。最近的研究表明,约75%的IMN患者中存在抗-PLA2R自身抗体,该自身抗体与疾病活动密切相关(Bomback AS, Clin J Am Soc Nephrol. 2018May 7;13(5):784-786)。定义肾小球基底变化的疾病同时包含PLA2R蛋白以及抗体复合物沉积,这一事实提供了证据,证明抗-PLA2R抗体在MN中起主要成因性作用。另外有5%抗-PLA2R抗体阴性的患者具有针对另一足细胞抗原1型血小板反应蛋白7A域的抗体(Tomas NM等, N Engl J Med 2014;371:2277-2287)。在罕见的新生儿MN病例中,位

于足细胞足突膜和肾小管刷状缘的中性内肽酶 (NEP) 已被识别为相关抗原 (Ronco P等, J Am Soc Nephrol. (2005) 16:1205-13)。总计, 大约80%的IMN患者具有针对特定的可识别的足细胞抗原的抗体。膜性肾病的症状包括但不限于腿和脚踝肿胀、尿液蛋白增加、水肿、低白蛋白血症、血脂升高, 尤其是高胆固醇。因此, 自身免疫性膜性肾病是一种免疫介导的肾小球疾病, 其特征存在于存在抗-PLA2R自身抗体和/或抗-THSD7A自身抗体。在新生儿自身免疫性MN中, 存在的针对NEP的自身抗体是从母亲那里转移过来的。

[0013] 目前, 尚无获批的MN标准疗法。当前的治疗方案主要包括各种非免疫抑制和免疫抑制药物的适应症外使用。诊断为MN和每天蛋白尿>3.5g的患者最初根据当前临床标准接受血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEi) 或血管紧张素II受体阻断剂 (ARB)、他汀类药物和利尿剂的联合支持性疗法。如果在数月内蛋白尿没有明显减少, 则提示升级为免疫抑制疗法 (IST)。免疫抑制疗法包括与烷化剂 (例如环磷酰胺) 交替使用的皮质类固醇、以及钙调磷酸酶抑制剂 (CNI, 例如环孢素A、他克莫司 (FK506))、霉酚酸酯 (Mycophenolat) -Mofetil (MMF) 或利妥昔单抗 (Rituximab)), 即使这些药物均未获准用于MN。在较小程度上, 已使用了促肾上腺皮质激素 (ACTH)。这些药物组合的治疗效果似乎相似: 与仅用支持性治疗处理 (自发缓解) 的对照组中约30%的缓解率相比, 第一年在约50%至60%的患者中可预期蛋白尿的缓解, 而2至3年在约70%至80%的患者中可预期蛋白尿的缓解。

[0014] 在所有未接受IST的原发性膜性肾病患者中, 发病后10年内有30%至40%的患者进展为终末期肾病。IST将进展率降低到10%以下。在先前用IST治疗的患者中, 约有25%观察到蛋白尿复发。通常用不同的IST组合再治疗这些病例。上述IST的缺点是它们表现出相当程度的毒性并且与明显的副作用和高复发率相关。用环磷酰胺治疗的患者中有25%表现出不良反应, 包括感染、不育、血液学毒性和生命后期的恶性肿瘤。CNI的缺点包括长期肾毒性、需要密切监测药物水平以及高血压和糖尿病的风险增加。钙调磷酸酶抑制剂的复发率似乎高于环磷酰胺 (40-50%对25%)。由于大量证据表明抗-PLA2R抗体与疾病活动相关, 因此先前建立的治疗算法正在发生变化。

[0015] 最近引入的抗-CD20治疗性抗体利妥昔单抗的适应症外使用疗法通过消耗作为祖细胞参与产生致病性抗-PLA2R自身抗体的B细胞群体, 而允许得到更特异性的IST方法。利妥昔单抗的应答率似乎与烷化剂和CNI相似, 而副作用似乎低于IST中使用的其他药物。但是, CD20 (利妥昔单抗的靶标) 并不存在于成熟的长寿命抗体分泌浆细胞 (内源性免疫球蛋白的主要来源) 上。与成熟B细胞上的CD20表达相比, 早期成浆细胞上只有少量残留的CD20表达。这是利妥昔单抗疗法在抗-PLA2R抗体滴度高的MN患者中功效欠佳的一种可能解释。

[0016] 在这方面, 直接靶向成浆细胞以及浆细胞通常会导致免疫球蛋白的减少更为明显, 因此也导致自身抗体的减少。aMN中大部分抗-PLA2R抗体可能是由具有CD20阴性但CD38阳性免疫表型的长寿命浆细胞池产生的, 该细胞池不依赖于分化B细胞的连续补充。因此, 直接浆细胞靶向策略可能对致病性自身抗体的抑制具有更深远的影响。特别是对于对利妥昔单抗 (抗-CD20) 疗法反应不充分的患者 (尽管消耗B细胞但仍保持高水平的自身抗体滴度) 很重要。

[0017] 天疱疮

[0018] 寻常型天疱疮是一种自身免疫性的皮肤和口腔表皮内粘膜皮肤疾病, 导致水疱形成。发生病变的发病率每年每100,000人中增加0.5至3.2例。这些病变主要发生在40至60岁

之间,且性别偏好相等。天疱疮患者在上皮角化细胞上存在针对天疱疮抗原的循环自身抗体(桥粒芯蛋白3、桥粒芯蛋白1、桥粒胶蛋白、斑珠蛋白)。通过抗原-自身抗体反应破坏这些抗原对表皮的完整性有显著影响,导致细胞脱离(皮肤棘层松解)、基底上裂(suprabasilar clefting)和随后的大疱形成。自身抗体与角化细胞的结合也导致蛋白酶和纤溶酶原活化剂(将纤溶酶原转化为纤溶酶)从细胞中释放出来,从而进一步增强皮肤棘层松解。高度病变的治疗选项包括全身性糖皮质激素以及皮质类固醇、免疫抑制剂、脉冲疗法、光泳和血浆分离术的组合。

[0019] 干燥综合征

[0020] 干燥综合征是一种全身性自身免疫疾病,其特征在于淋巴细胞灶性浸润到外分泌腺和泪腺,分别导致口干(口腔干燥)和眼干(干燥性角结膜炎)。在干燥综合征中,病变的存在与慢性炎性浸润有关,释放针对唾液腺上皮细胞的自身抗体。干燥综合征中的其他自身抗体针对核糖核蛋白自身抗原Ro/SS-A和La/SS-B、含有卷曲螺旋的分子、高尔基体蛋白家族成员、聚(ADP)核糖聚合酶(PARP)和3型毒蕈碱受体。目前,尚无干燥综合征的针对性疗法,目前的治疗方法仅通过对干燥和疲劳症状进行症状处理,例如分别用匹罗卡品、溴己新和羟化氯喹。

[0021] 抗NMDA脑炎

[0022] 最常见的抗体介导的急性自身免疫性脑炎是抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎(Granerod J等,Lancet Infect Dis 2010,10:835-44)。其发病率估计为每年每1,000,000人中3-5人。抗NMDA脑炎代表特征在于检测到靶向突触结构的自身抗体的一组综合征的模型疾病。抗NMDAR抗体最为常见,其次富亮氨酸神经胶质瘤失活1(LGI1)、接触蛋白相关蛋白样2(Caspr2)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噻唑丙酸受体(AMPA)、 γ -氨基丁酸(GABA)-A和-B受体、二肽基肽酶样蛋白6(DPPX)和甘氨酸受体(GlyR)抗体是神经元细胞表面抗体的其他示例。抗NMDAR脑炎优先发生于年轻成人和儿童,主要是女性(80%)。大约70%的患者发生前驱症状(例如头痛、发烧、行为快速改变、焦虑、幻觉和精神病)。接着发生的是异常运动(例如口面运动障碍、舞蹈症和刻板运动)以及意识下降、昏迷和严重的整体自主神经失调(有时导致通气不足和心搏停止)。在疾病的任何阶段都可能发生癫痫和癫痫持续状态。大约有50%的患者对IVIG、类固醇或血浆置换反应较好,另外50%的患者需要单独使用利妥昔单抗或利妥昔单抗与环磷酰胺联用。但是,在某些患者中,恢复不完全,可能需要数年时间,并且因重症监护并发症而导致的死亡率可能高达7%。

[0023] 在上面举例说明的自身抗体介导的自身免疫疾病中致病性自身抗体的存在是中枢和/或外周B细胞对相应自身抗原的耐受失效或故障的结果。

[0024] 中枢和外周B细胞耐受

[0025] B细胞的发育始于骨髓。在那里,新生的膜结合的B细胞受体(BCR)库是通过免疫球蛋白重链和轻链基因片段的体细胞重组产生的。通过随机体细胞V(D)J重组在早期BCR库中产生这种巨大的多样性的不利方面是同时产生可能具有致病性的自身抗体。至少存在三种防止自身免疫发展的机制。第一,自身反应性B细胞通过凋亡被删除。第二,自身反应性B细胞通过次级Ig轻链重组改变VL结构域,这一过程称为受体编辑,从而降低其BCR的自身反应亲和力。使自身反应性B细胞沉默的第三种机制是失能,这使此类细胞对抗原无反应。这些中枢耐受机制发生在骨髓中。因此,在表达自身反应性抗体的B细胞中,通过凋亡、受体编辑

和失能诱导来防止新出现的抗体库的自身反应性 (Wardemann和Nussenzweig, *Adv Immunol.* 2007;95:83-110)。

[0026] 在B细胞分化过程中,从骨髓中出现的过渡性B细胞在外周淋巴器官(例如脾脏、淋巴结)中继续成熟,并在那里建立额外的外周耐受机制。外周耐受的确切机制仍在研究中,但是涉及BCR对配体(抗原)的识别,类似于骨髓中的中枢耐受检查点。它们还可能涉及BAFF、CD22、Siglec-G、miRNA和滤泡调节性T细胞(Tregs)的受控迁移和有限可用性。

[0027] B细胞分化的终末期产物是抗体分泌浆细胞。在抗原活化后,成熟的初始B细胞直接发育(独立于T细胞)成抗体分泌细胞,或在T细胞依赖性免疫反应过程中在生发中心通过增殖的前成浆细胞和成浆细胞分化为固着的非分裂浆细胞或记忆B细胞。成浆细胞和浆细胞均产生和分泌抗体,从而提供体液免疫。当它们源自自身反应性B细胞时,成浆细胞和浆细胞有助于自身抗体的产生(Hiepe和Radbruch, *Nat Rev Nephrol.* 2016Apr;12(4):232-40)。

[0028] 一种或更多种中枢和/或外周耐受机制的失效导致循环中的自身反应性B细胞(即表达自身抗体的B细胞)以及自身反应性成浆细胞和浆细胞(即表达和分泌自身抗体的细胞)的数量增加,促进自身抗体介导的AD的发展。一旦自身抗体的产生开始,它们的产生水平就通过持续活化自身反应性B细胞(导致短寿命浆细胞的连续形成)或通过形成长寿命浆细胞或通过这两者而得以保持(Manz RA等, *Annu Rev Immunol* (2005) 23:367-86)。

[0029] 由于自身抗体通常是自身免疫病理的根本原因,因此B细胞、成浆细胞和浆细胞是AD中有希望的治疗靶标。短寿命的浆细胞对常规的免疫抑制药物有反应,这些药物直接抑制增殖的成浆细胞和B细胞。非增殖性短寿命浆细胞在开始这些疗法后的几天内消失,因为它们不再被补充。靶向B细胞的疗法,例如抗-CD20(利妥昔单抗)和抗-BAFF(贝利单抗)(参见例如W02002002641、W02009052293A1),降低需要降低B细胞水平的患者中的B细胞水平,因此减少短寿命成浆细胞和浆细胞的产生,但是这种疗法不会影响长寿命记忆浆细胞区室。在自身抗体产生不受该治疗策略影响的情况下,应考虑到自身抗体可能由长寿命记忆浆细胞分泌。此外,可以假设,例如通过靶向I型干扰素(IFN)、TH细胞或调节性T(Treg)细胞来阻断刺激自身反应性B细胞的因子或细胞,将阻止短寿命成浆细胞和浆细胞的发育,但不阻止浆细胞记忆的发展。

[0030] 在人中,长寿命骨髓来源的浆细胞群在表型上被定义为CD19⁻、CD38^{hi}、CD138⁺(Halliley JL等, *Immunity.* 2015Jul 21;43(1):132-45)。众所周知的常见pan-B细胞标志物CD20通常不在人成浆细胞(Ellebedy AH等, *Nat Immunol.* 2016Oct;17(10):1226-34)或长寿命的人浆细胞(Halliley JL等, *Immunity.* 2015Jul 21;43(1):132-45)上表达。

[0031] 保持长期抗体应答的潜在机制通常可分为记忆B细胞依赖性和记忆B细胞独立性模型。在恒河猴动物模型中,已显示出,在从实体组织(例如脾脏和淋巴结)中手术去除潜在的B细胞库,以及使用抗-CD20抗体从循环中消耗掉所有可检测到的破伤风特异性记忆B细胞后,破伤风特异性血清抗体滴度继续保持在免疫宿主寿命的保护性阈值之上,其衰减速率动力学与未经处理的对照没有区别(Hammarlund E等, *Nat Commun.* 2017;8:1781)。因此,破伤风疫苗接种后的抗体应答是长期存在的,并提供针对该疾病的终生保护性免疫。破伤风特异性浆细胞的进一步分析表明,免疫10年后,在某些骨髓区室中优先识别出长寿命的疫苗诱导的浆细胞。总而言之,这些研究提供了如下框架,其中长期血清抗体应答的保持似

乎是由独立于记忆B细胞的长寿命浆细胞保持的。

[0032] 如上所述,目前AD的治疗选项包括全身性免疫抑制(即高剂量的皮质类固醇,例如地塞米松)。细胞毒性药物环磷酰胺(**Endoxan®**)已显示出可抑制T辅助细胞功能,其中B细胞的减少得以延长,因为B淋巴细胞从烷化剂中恢复的速度较慢,从而环磷酰胺抑制B细胞的活化。其他免疫抑制药物包括但不限于硫唑嘌呤、霉酚酸和甲氨蝶呤。蛋白酶体抑制剂如硼替佐米已显示出可消耗短寿命和长寿命浆细胞,使用硼替佐米治疗SLE和血栓性血小板减少性紫癜的首次临床试验是有希望的(Alexander T等,Ann Rheum Dis (2015) 74: 1474-8; Patriquin等,Br J Haematol (2016) 173:779-85)。

[0033] W02012092612公开了抗-CD38抗体,并声称其对于多种自身免疫疾病的可能治疗用途。实际上,W02012092612在HuScid小鼠模型中确定了抗破伤风应答,并仅显示了在胶原蛋白诱导的关节炎和SLE自身免疫性小鼠模型中使用替代的小鼠抗-CD38抗体进行的实验。W02012092612未提及在抗-CD38治疗后测定人样品中的抗体滴度,并且未提及或未显示关于用抗-CD38抗体治疗的抗-PLA2R阳性膜性肾病的任何数据。

[0034] Schuetz C等(Blood Adv. 2018;2(19):2550-2553)描述了抗-CD38抗体达雷木单抗(daratumumab)在治疗自身免疫性溶血性贫血中的用途。Cole S等,Arthritis Res Ther. 2018;20(1):85评估了达雷木单抗在RA和SLE患者中的治疗潜力。

[0035] Beck LH等(J Am Soc Nephrol. 2011;22(8):1543-50)公开了抗-CD20抗体利妥昔单抗在患有特发性膜性肾病的患者中消耗B细胞的用途。该公开没有教导或暗示在这些患者中用抗-CD38抗体消耗浆细胞。

[0036] 然而,AD患者仍然遭受高发病率和增加的死亡率。尽管新型抗自身免疫剂(如硼替佐米)的开发取得了进展,但最可能涉及CD38阳性自身抗体分泌细胞的许多自身抗体介导的AD预后仍然很差。所有以上提到的治疗选项都有缺点、副作用、或者它们的使用受限于某些类型的患者组。

[0037] 因此,对于患有自身抗体介导的AD的患者的新的且改进的治疗方法,仍然存在高度且未被满足的医学需求。

[0038] 本发明人已经识别出CD38表示在自身抗体介导的自身免疫疾病(例如:SLE、aMN)中直接靶向抗体分泌细胞例如成浆细胞和浆细胞的优异且有效的抗原。首先,CD38在成浆细胞和浆细胞上显示出非常高的表达(图4),第二,与成浆细胞和浆细胞相比,CD38在其他细胞类型上没有表达,或者表达明显较低。因此,使用抗-CD38抗体由于消除了短寿命和长寿命的浆细胞,可以作为一种可持续的治疗方法以潜在的长效作用靶向致病性自身抗体的来源。本质上,可以将这种靶向作用概括如下:将对抗体分泌细胞的CD38表面抗原具有特异性的抗体施用于患者。这些抗-CD38抗体特异性结合产生正常抗体和致病性自身抗体的两种抗体分泌细胞的CD38抗原。然后,与CD38表面抗原结合的抗体导致这些细胞的破坏和消耗。不管采用哪种方法,主要目标都是减少产生自身抗体的细胞。

[0039] 内源性抗破伤风抗体滴度作为标志物评估MOR202对浆细胞功能的影响

[0040] 在小鼠(Manz RA等,Nature. 1997;388:133-134)和人(Hammarlund E等,Nat Med. 2003 Sep;9(9):1131-7)中进行的纵向研究突出了诱导和保持有效的血清抗体浓度(抗体滴度)的优点,该浓度持续存在并长期是保护性,直至免疫系统终生。例如通过针对例如麻疹、腮腺炎、破伤风、白喉或天花等的常规疫苗接种产生的特异性抗体的稳定滴度可赋予

保护性体液免疫。浆细胞及其紧接着的前体细胞被称为这种体液免疫的细胞基础,并且由于血清特异性抗体滴度是体液臂的有价值的标志物,它们可以用作产生这些抗体的浆细胞的存在和/或活性的指标。使用抗-CD20处理来消耗初始和记忆B细胞的小鼠研究显示,即使经过长时间,B细胞的损失也不会显著影响浆细胞池(Ahuja A等,Proc Natl Acad Sci U S A.2008Mar 25;105(12):4802-7)。类似地,经历B细胞消融疗法的人保持针对常见抗原的血清抗体滴度至少一年(Cambridge G等,Arthritis Rheum.2006Mar;54(3):723-32)。因此,这些报道表明(长寿命的)浆细胞是小鼠和人持久体液记忆的重要组分。公认的是,即使没有新近活化的初始或记忆B细胞的输入,浆细胞也可以持续较长时间。在此,发明人首次显示出MOR202的施用导致人受试者中内源性抗破伤风类毒素抗体滴度的降低,并在实施例中描述了如何把用MOR202对自身抗体介导的膜性肾病、特别是抗-PLA2R阳性的自身免疫性MN的治疗付诸实践。

发明内容

[0041] 本发明提供对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,用于治疗 and/或预防自身抗体介导的自身免疫疾病和相关病症。特别地,抗-CD38抗体或抗体片段用于治疗 and/或预防特发性膜性肾小球肾炎。优选地,抗-CD38抗体或抗体片段用于治疗 and/或预防抗-PLA2R阳性的膜性肾小球肾炎。在一些方面,抗-CD38抗体或抗体片段用于治疗 and/或预防系统性红斑狼疮(SLE)。

[0042] 此外,本发明提供了包含治疗有效量的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的药物组合物,用于治疗 and/或预防自身抗体介导的自身免疫疾病。具体地,药物组合物的抗-CD38抗体或抗体片段用于治疗 and/或预防特发性膜性肾小球肾炎。优选地,药物组合物的抗-CD38抗体或抗体片段用于治疗 and/或预防抗-PLA2R阳性的膜性肾小球肾炎。在一些方面,药物组合物的抗-CD38抗体或抗体片段用于治疗 and/或预防系统性红斑狼疮(SLE)。

[0043] 单克隆人抗-CD38抗体MOR202主要通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP)靶向抗体分泌细胞如成浆细胞和浆细胞。在MOR202的临床试验期间,已证实了高效杀死肿瘤浆细胞(即多发性骨髓瘤细胞)以及良性浆细胞。在患有多发性骨髓瘤(MM)的患者中,MOR202对浆细胞的消耗会导致M-蛋白的显著减少。M-蛋白,也称为M组分、M刺突、刺突蛋白、副蛋白或骨髓瘤蛋白,是由恶性肿瘤性浆细胞克隆分泌的免疫球蛋白(抗体)或其片段。由于MM中恶性浆细胞的异常单克隆增殖,M-蛋白大量过剩地产生,导致对MM体征的多种有害影响(例如免疫功能受损、异常高的血液粘度和肾脏损伤)。MOR202可有效消除作为M-蛋白来源的浆细胞,因而导致M-蛋白滴度的降低。

[0044] 通过评估作为特定浆细胞消耗的标志物的血清中的抗破伤风类毒素(抗-TT)抗体滴度,而显示MOR202对浆细胞的作用。施用MOR202后,与施用MOR202之前的基线相比,血清抗-TT抗体水平显著降低。

[0045] 总体而言,本发明人证实了MOR202高效降低人血清中的恶性(M-蛋白)和/或保护性抗体(抗-TT)水平,表明成浆细胞和浆细胞的长期消耗。与其他抗-CD38抗体相反,预期MOR202保留具有低CD38表达的细胞(例如NK细胞),因此提供最佳的安全性。

[0046] 这种观察到的MOR202对降低血清抗体滴度的作用是新的,并且现有技术没有教导、建议或提供任何使用MOR202治疗自身抗体介导的AD的合理性。

[0047] 在本发明的一个具体方面,抗体或抗体片段包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的HCDR1区、氨基酸序列SEQ ID NO:2的HCDR2区、氨基酸序列SEQ ID NO:3的HCDR3区、氨基酸序列SEQ ID NO:4的LCDR1区、氨基酸序列SEQ ID NO:5的LCDR2区和氨基酸序列SEQ ID NO:6的LCDR3区,用于治疗 and/或预防自身抗体介导的自身免疫疾病,具体是用于治疗 and/或预防系统性红斑狼疮(SLE)或特发性膜性肾小球肾炎,优选用于治疗 and/或预防抗-PLA2R阳性膜性肾小球肾炎。

[0048] 本公开还提供了包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段以及合适的药物载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物,用于预防和/或治疗自身抗体介导的自身免疫疾病。

[0049] 在另一个具体方面,药物组合物可以另外包含适合与本发明的抗体或抗体片段组合使用的其他治疗活性成分。在更具体的方面,所述其他治疗活性成分是用于治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的药剂。

[0050] 在本发明的一个方面,本发明提供了一种在有需要的受试者、特别是人中,预防和/或治疗自身抗体介导的AD的方法,该方法包括对所述受试者施用有效量的包含抗-CD38抗体或抗体片段的药物组合物。

[0051] 本发明还提供了在有需要的受试者中预防和/或治疗特发性膜性肾小球肾炎(IMN)的方法,所述方法包括对所述受试者施用有效量的包含抗-CD38抗体或抗体片段的药物组合物。

[0052] 具体地,本发明提供了在有需要的受试者中预防和/或治疗抗-PLA2R阳性膜性肾小球肾炎(aMN)的方法,所述方法包括对所述受试者施用有效量的包含抗-CD38抗体或抗体片段的药物组合物的步骤。

[0053] 一方面,本发明提供了在有需要的受试者中预防和/或治疗系统性红斑狼疮(SLE)的方法,所述方法包括对所述受试者施用有效量的包含抗-CD38抗体或抗体片段的药物组合物的步骤。

[0054] 一方面,本发明提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,用于预防和/或治疗患有所述自身免疫疾病的哺乳动物、特别是人中的自身抗体介导的AD。

[0055] 考虑到随后的详细描述,其他目的和优点对于本领域技术人员将变得明显。

[0056] 此外,可用于本文公开的药物组合物和治疗方法的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是制备和使用时药学上可接受的。

附图说明

[0057] 图1示意性地显示了B细胞分化的主要细胞类型以及CD19、CD20和CD38表达的水平。B细胞个体发育过程中CD38的表达受到严格调节:CD38存在于骨髓前体B细胞上,但在成熟B细胞上丢失。在生发中心B细胞上,CD38可以防止细胞凋亡,但是离开生发中心后,记忆B细胞缺少或仅具有降低的抗原水平。在作为抗体分泌细胞的终末分化的短寿命和长寿命浆细胞上,CD38是存在的少数表面抗原之一,并且高度表达(Hamblin TJ, Blood 2003 102: 1939-1940)。

[0058] 图2示意性地显示了抗-CD20 B细胞消耗抗体疗法(例如用利妥昔单抗治疗)靶向的主要B细胞类型。

[0059] 图3示意性地显示了抗-CD38抗体疗法(例如用MOR202治疗)靶向的主要抗体分泌

细胞类型。

[0060] 图4显示了通过FACS测定的健康个体和患有多发性骨髓瘤的患者的浆细胞上的高CD38表达。

[0061] 图5显示了与基线相比,在第1周期第15天(即MOR202治疗开始后2周),施用MOR202后受试者中抗破伤风类毒素(抗-TT)抗体滴度的变化(%)。

[0062] 图6显示了与基线相比,在第2周期第15天(即MOR202治疗开始后6周),施用MOR202后受试者中抗破伤风类毒素(抗-TT)抗体滴度的变化(%)。

[0063] 图7显示了与基线相比,每周一次用MOR202联合地塞米松治疗的患者组中M-蛋白水平的变化(%) (最佳反应)。

[0064] 图8显示了与基线相比,每周一次用MOR202联合来那度胺/地塞米松治疗的患者组中M-蛋白水平的变化(%) (最佳反应)。

[0065] 图9显示了与基线相比,每周一次用MOR202联合泊马度胺/地塞米松治疗的患者组中M-蛋白水平的变化(%) (最佳反应)。

[0066] 图10显示了与抗-CD38抗体达雷木单抗(daratumumab, Dara)和伊沙妥昔单抗相比, MOR202对高表达CD38的多发性骨髓瘤浆细胞系的特异性杀伤,而保留低表达CD38的NK细胞。

[0067] 图11显示了在患有aMN的受试者中测试的MOR202临床试验时间表。

[0068] 图12例示了在患有系统性红斑狼疮(SLE)的患者中可以检测到的各种自身抗体。

具体实施方式

[0069] 定义

[0070] 下列术语旨在具有下面所呈现的含义,并且可用于理解本发明的描述和预期范围。

[0071] 当描述可以包括抗体、抗体片段、包含此类抗体或抗体片段的药物组合物以及使用此类抗体、抗体片段和组合物的方法的本发明时,除非另有说明,否则以下术语(如果存在的话)具有以下含义。

[0072] 冠词“一”在本文中可用于指代冠词的一个或多于一个(即至少一个)语法对象。举例来说,“一种类似物”是指一种或多于一种类似物。

[0073] 术语“CD38”是指称为CD38的蛋白质,具有以下同义词:ADP-核糖基环化酶1、cADPr水解酶1、环状ADP-核糖水解酶1、T10。

[0074] 人CD38(UniProt P28907)具有以下氨基酸序列:

[0075] MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRQLCLGVSLVLILVVVLAVVVPWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCV
KYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNKILLWSRIKDLAQFTQVQRDMFT
LEDTLGLYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVHVMLNGSRSKIFDKNS
TFGSVEVHNLQPEKVQTLAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIIISKRNIFQCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSC
TSEI (SEQ ID NO:9)。

[0076] CD38是II型跨膜糖蛋白,是在抗体分泌细胞(包括自身抗体分泌成浆细胞和浆细胞)上高度表达的抗原的一个例子。归于CD38的功能既包括受体介导的粘附和信号传导事件,也包括(胞外)酶促活性。作为一种胞外酶,CD38使用NAD⁺作为底物来形成环状ADP-核糖

(cADPR)和ADPR,而且还形成烟酰胺和烟酸-腺嘌呤二核苷酸磷酸(NAADP)。cADPR和NAADP已显示出充当Ca²⁺动员的第二信使。通过将NAD⁺转化为cADPR,CD38调节细胞外NAD⁺浓度,并因此通过调节NAD诱导的细胞死亡(NCID)来调节细胞存活。除了通过Ca²⁺的信号传导外,CD38信号传导还通过与T细胞和B细胞上的抗原受体复合物或例如MHC分子的其他类型的受体复合物的相互作用而发生,以这种方式参与数种细胞反应,而且还参与IgG抗体的转换和分泌。

[0077] 如本文所用,术语“抗-CD38抗体”包括最广泛意义上的抗-CD38结合分子;包括与CD38特异性结合或抑制CD38的活性或功能,或以任何其他方式对CD38表现出治疗作用的任何分子。包括任何干扰或抑制CD38功能的分子。术语“抗-CD38抗体”包括但不限于与CD38特异性结合的抗体、与CD38结合的替代的蛋白支架(例如:纤连蛋白支架、锚蛋白、大型抗体/亲合力多聚体(maxybodies/avimers)、蛋白A衍生的分子、anticalins、affilins、蛋白表位模拟物(PEM)等)、对CD38具有特异性的核酸(包括适体)或对CD38具有特异性的有机小分子。

[0078] 对CD38具有特异性的抗体描述于例如W0199962526(Mayo Foundation);W0200206347(Crucell Holland);US2002164788(Jonathan Ellis),其通过引用以其整体并入;W02005103083(MorphoSys AG),美国第10/588,568号,其通过引用以其整体并入;W02006125640(MorphoSys AG),美国第11/920,830号,其通过引用以其整体并入;和W02007042309(MorphoSys AG),美国第12/089,806号,其通过引用以其整体并入;W02006099875(Genmab),美国第11/886,932号,其通过引用以其整体并入;和W02008047242(Sanofi-Aventis),美国第12/441,466号,其通过引用以其整体并入。

[0079] 对CD38具有特异性的抗体和其他药剂的组合描述于例如W0200040265(Research Development Foundation);W02006099875和W02008037257(Genmab);和W02010061360、W02010061359、W02010061358和W02010061357(Sanofi Aventis)中,均通过引用以其整体并入。

[0080] 优选地,用于本文所述用途的抗-CD38抗体是对CD38具有特异性的抗体。更优选地,抗-CD38抗体是特异性结合CD38并消耗抗体分泌细胞的抗体或抗体片段,例如单克隆抗体。这样的抗体可以是任何类型,例如小鼠抗体、大鼠抗体、嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。

[0081] 本文使用的“人抗体”或“人抗体片段”是具有框架区和CDR区均来自人源序列的可变区的抗体和抗体片段。如果抗体包含恒定区,则恒定区也衍生自这些序列。人源包括但不限于人种系序列或人种系序列的突变形式或包含源自人框架序列分析的共有框架序列的抗体,例如,如Knappik等,(2000)J Mol Biol 296:57-86中所述。人抗体还可以从合成文库或从转基因小鼠(例如XenoMouse)中分离。如果抗体或抗体片段的序列是人的,则该抗体或抗体片段是人的,而与抗体物理上从哪个物种衍生、分离或制造无关。

[0082] 可以使用众所周知的编号方案,例如Kabat编号方案、Chothia编号方案、或Kabat和Chothia的组合来定义免疫球蛋白可变结构域例如CDR的结构和位置,例如参见Sequences of Proteins of Immunological Interest,U.S.Department of Health and Human Services(1991),Kabat等著;Lazikani等,(1997)J.Mol.Bio.273:927-948;Kabat等,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,NIH公开号91-

3242U.S.Department of Health and Human Services;Chothia等,(1987) J.Mol.Biol.196:901-917;Chothia等,(1989) Nature 342:877-883;和Al-Lazikani等,(1997) J.Mol.Biol.273:927-948。

[0083] “人源化抗体”或“人源化抗体片段”在本文中定义为具有衍生自人源序列的恒定抗体区和可变抗体区或其部分,或者仅CDR衍生自另一物种的抗体分子。例如,人源化抗体可以是CDR移植的,其中可变结构域的CDR来自非人源,而可变结构域的一个或多个框架为人源,并且恒定结构域(如果有的话)为人源。

[0084] 术语“嵌合抗体”或“嵌合抗体片段”在本文中定义为具有衍生自或对应于一种物种中发现的序列的恒定抗体区和衍生自另一物种的可变抗体区的抗体分子。优选地,恒定抗体区衍生自或对应于在人中发现的序列,而可变抗体区(例如VH、VL、CDR或FR区)衍生自非人动物例如小鼠、大鼠、兔或仓鼠中发现的序列。

[0085] 术语“分离的抗体”是指基本上不含其它具有不同抗原特异性的抗体或抗体片段的抗体或抗体片段。此外,分离的抗体或抗体片段可基本上不含其它细胞物质和/或化学物质。因此,在一些方面,提供的抗体是已从具有不同特异性的抗体中分离出来的分离的抗体。分离的抗体可以是单克隆抗体。分离的抗体可以是重组单克隆抗体。然而,与靶标的表位、同种型或变体特异性结合的分离的抗体可以与其它相关抗原(例如来自其它物种(例如,物种同源物))交叉反应。

[0086] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指单分子组成的抗体分子的制剂。单克隆抗体组成显示对特定表位具有独特结合特异性和亲和力的独特结合位点。

[0087] 此外,本文所用的“免疫球蛋白”(Ig)定义为属于IgG、IgM、IgE、IgA或IgD类(或其任何亚类)的蛋白质,并且包括所有常规已知的抗体和其功能片段。用于本发明的一类优选的免疫球蛋白是IgG。

[0088] 本文使用的短语“抗体片段”是指抗体的保留与抗原特异性相互作用(例如,通过结合、位阻、稳定化空间分布)能力的一个或多个部分。结合片段的实例包括但不限于由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段Fab片段;包含通过铰链区的二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段F(ab)2片段;由VH和CH1结构域组成的Fd片段;由抗体的单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;由VH结构域组成的dAb片段(Ward等,(1989) Nature 341:544-546);以及分离的互补决定区(CDR)。此外,尽管Fv片段的两个结构域VL和VH由分开的基因编码,但可使用重组方法,通过合成接头将它们接合,该接头使得它们能够制成其中VL和VH区配对以形成单价分子的单个蛋白质链(称为“单链片段Fv(scFv)”);参见例如,Bird等,(1988) Science242:423-426;和Huston等,(1988) Proc.Natl.Acad.Sci.85:5879-5883)。这样的单链抗体也意在包括在术语“抗体片段”之内。这些抗体片段使用本领域技术人员已知的常规技术来获得,并且以与针对完整抗体所使用的方式相同的方式就功用进行片段筛选。抗体片段也可以掺入单结构域抗体、大型抗体(maxibody)、小型抗体、胞内抗体、双抗体、三抗体、四抗体、v-NAR和bis-scFv(参见,例如,Hollinger和Hudson,(2005) Nature Biotechnology 23:1126-1136)。能够将抗体片段移植到基于比如III型纤连蛋白(Fn3)的多肽的骨架中(参见描述纤连蛋白多肽单抗的美国专利第6,703,199号)。能够将抗体片段掺入包含一对串联Fv片段(VH-CH1-VH-CH1)的单链分子中,该对串联Fv片段与互补的轻链多肽一起形成一对抗原结合位点(Zapata等,(1995) Protein Eng.8:1057-1062;和美国专

利第5,641,870号)。

[0089] 本公开提供了治疗方法,其包括将治疗有效量的如所公开的抗-CD38抗体施用于需要这种治疗的受试者。如本文所用,“治疗有效量”或“有效量”是指引起所期望的生物学应答所需的对CD38具有特异性的抗体的量。根据本公开,治疗有效量为治疗和/或预防自身抗体介导的自身免疫疾病及与所述AD相关症状所需的对CD38具有特异性抗体的量。具体个体的有效量可能会有所不同,取决于多种因素,例如所治疗的病症、患者的整体健康状况、给药的方法途径和剂量以及副作用的严重程度(Maynard等,(1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla.; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, London, UK)。

[0090] 如本文所用,术语“治疗”或“处理”等是指减轻症状、暂时或永久性地消除症状的起因、或防止或减慢所述疾病或病症的症状的出现。

[0091] “预防(preventing或prevention)”是指降低了获得或发展疾病或病症的风险(即,在可能暴露于致病试剂或在疾病发作之前易患疾病的受试者中,导致该疾病的至少一种临床症状不发生)。“预防”还指旨在防止疾病或其症状发作或延迟疾病或其症状发作的方法。

[0092] 术语“预防(prophylaxis)”与“预防(prevention)”相关,是指目的在于预防而非治疗或治愈疾病的措施或操作。预防措施的非限制性实例可包括疫苗的施用;向因例如固定等原因而有血栓形成风险的住院患者施用低分子量肝素;在访问疟疾流行或感染疟疾风险高的地理区域之前,预先施用抗疟剂例如氯喹。

[0093] “减轻”自身抗体介导的AD的一种或更多种症状是指减轻具有自身抗体介导的AD的个体或个体群体中一种或更多种不期望临床表现的程度。

[0094] “施用”或“给药”包括但不限于,通过可注射形式例如静脉内、肌内、真皮内或皮下路径或黏膜路径,例如,作为鼻喷雾或气溶胶用于吸入或作为可摄取溶液、胶囊或片剂的药物递送。优选地,给药是通过可注射形式。

[0095] 如本文所用,术语“受试者”,“有需要的受试者”等是指表现出自身抗体介导的自身免疫疾病的一种或更多种症状或指征和/或被诊断出患有自身抗体介导的自身免疫疾病的人或非人动物。优选地,受试者是灵长类动物,最优选地是被诊断出患有自身抗体介导的自身免疫疾病的人患者。

[0096] 在此上下文中,“受试者”或“物种”是指任何哺乳动物,包括啮齿动物,例如小鼠或大鼠,以及灵长类动物,例如食蟹猴(Macaca fascicularis)、恒河猴(Macaca mulatta)或人(智人(Homo sapiens))。优选地,受试者是灵长类动物,最优选地是人。

[0097] 如本文所用,术语“自身抗体介导的自身免疫疾病”包括“自身抗体相关的自身免疫疾病”,并且是指以自身抗体的存在(自身抗体阳性)为特征的一组疾病,其中(i)给出了自身抗体对疾病及其相关症状的成因相关性和直接贡献,或者(ii)自身抗体对疾病及其相关症状的成因相关性和直接贡献不太清楚,但可以给出。自身抗体介导的自身免疫疾病包括但不限于表1中示例性列出的疾病。

[0098] 表1. 自身抗体介导的自身免疫疾病的例子

[0099]

自身免疫疾病	自身抗体（实例）	主要靶器官
爱迪生氏病	抗类固醇生成细胞色素 P450 酶	肾上腺

[0100]

	21-羟化酶	
ANCA 相关血管炎	抗中性粒细胞胞浆抗体 抗髓过氧化物酶 (MPO) 抗蛋白酶 3 (PR3)	脉管系统
抗磷脂综合症 (APS)	抗心磷脂 抗 β -2-糖蛋白	脉管系统
自身免疫性胃炎	抗 H + / K + ATP 酶 抗内在因子	胃
自身免疫性溶血性贫血	抗红细胞	红细胞
自身免疫性肝炎	抗-ASMA 抗肌动蛋白 抗细胞色素 P450 ANA	肝
自身免疫性肌肉疾病	抗-SRP 抗-HMGCR 抗肌球蛋白	骨骼肌
自身免疫性睾丸炎	抗精子抗体	睾丸
自身免疫性胰腺炎	抗淀粉酶 α 2	胰腺
自身免疫性甲状腺炎	抗甲状腺球蛋白 抗甲状腺过氧化物酶	甲状腺
自身免疫性大疱性皮肤病 (例如大疱性类天疱疮)	抗半桥粒、 抗肌张力异常蛋白、 抗 XVII 型胶原蛋白	皮肤、黏膜
乳糜泻	抗转谷氨酰胺酶	小肠
慢性免疫性多发性神经病	抗结侧蛋白 (paranodal proteins) 抗神经束蛋白-155, 抗接触蛋白-1 抗 Caspr-1	外周神经系统
皮肌炎-多发性肌炎	抗肌肉抗原 抗氨基 tRNA 合成酶 抗核抗体	骨骼肌、皮肤、肺、心脏、关节
获得性大疱性表皮松解	抗 VII 型胶原蛋白	皮肤
干燥性角结膜炎 (或干眼症)	抗激肽释放酶 13	眼表组织
古德帕斯病	抗 IV 型胶原蛋白 抗-COL4	肺、肾
格雷夫斯氏病	抗促甲状腺激素受体	甲状腺

[0101]

格林巴里综合征	抗-GD3 抗神经节苷脂抗体	外周神经系统
桥本氏病	抗甲状腺过氧化物酶抗体（抗-TPO）	甲状腺
特发性间质性肺炎	一些	肺
特发性膜性肾小球肾炎（IMN）（或原发性膜性肾病）	抗-PLA2R 抗-THSD7A	肾
特发性血小板减少症（ITP）	抗血小板糖蛋白 抗糖蛋白 IIb/IIIa 抗糖蛋白 Ib/IX 抗糖蛋白 Ia/IIa	血小板
多发性硬化症	抗-KIR4 抗髓磷脂碱性蛋白（MBP） 抗蛋白脂蛋白	中枢神经系统 （脑、脊髓）
重症肌无力	抗乙酰胆碱受体 （抗烟碱型 AChR） 抗肌肉特异性激酶 （抗-MusK） 抗-LRP4	骨骼肌
视神经脊髓炎（Devic 综合征）	抗水通道蛋白 4（AQP4）	中枢神经系统（CNS）
卵巢功能不全	抗-HSP90、抗-HSPA5	卵巢
落叶型天疱疮	抗桥粒芯糖蛋白、抗-Dsg1	皮肤、黏膜
寻常型天疱疮	抗桥粒芯糖蛋白、抗-Dsg3	皮肤、黏膜
恶性贫血	抗壁细胞抗体	胃
原发性胆汁性胆管炎（PBC）	抗线粒体抗体	小胆管 肝
原发性胆汁性肝硬化	抗 2-氧代酸脱氢酶	肝
类风湿关节炎	抗 IgG 抗丝聚蛋白 抗纤维蛋白	全身性 关节、肺、心脏等
干燥综合征	抗-Ro、抗-La、ANA	唾液腺
系统性红斑狼疮（SLE）	一些（见图 12）例如 抗核抗体（ANA）、 抗-dsDNA、抗-Ro、抗-Sm 抗组蛋白、抗核小体	全身性 皮肤、关节、肾脏、脑、 肺、心脏等

[0102]

	抗磷脂、抗心磷脂	
系统性硬化症	抗拓扑异构酶 1 (ATA), 抗着丝粒 (CENP), 抗 RNA 聚合酶 III	结缔组织
I 型糖尿病	抗胰岛素 抗谷氨酸脱羧酶 抗蛋白酪氨酸磷酸酶	胰岛细胞
白癜风	抗酪氨酸酶 抗酪氨酸酶相关蛋白-2	黑色素细胞
自身免疫性脑炎	抗 N-甲基-D-天冬氨酸-受体 (抗 -NMDAR)	CNS

[0103] 如本文所用,术语“约”当参考具体的列举的数值使用时,是指该值可以与所列举的值相差不超过1%。例如,如本文所使用的,表述“约100”包括99和101以及介于两者之间的所有值(例如99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0104] 如本文所用,“药代动力学”或“PK”描述了给药后身体如何通过诸如吸收和分布等机制、以及具体药物在体内的代谢变化和该药物的代谢产物的排泄的作用和途径而影响该药物。药物的药代动力学特性可能会受到给药途径和给药剂量的影响。

[0105] “药学上可接受的”是指由美国以外的国家的联邦或州政府监管机构或相应机构批准或可批准,或在美国药典或其他公认的药典中列出用于动物,更具体地用于人。

[0106] “药学上可接受的载体”是指与抗体或抗体片段一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或载体。

[0107] 在整个说明书中,除非上下文另外要求,否则词语“包括”,“具有”和“包含”以及它们各自的变型将被理解为暗示包括所陈述的元素或整数或元素或整数的组,但不排除任何其他元素或整数或元素或整数的组。

[0108] “MOR202”是抗-CD38抗体,也称为“MOR03087”或“MOR3087”。这些术语在本公开中可互换使用。MOR202具有IgG1 Fc区。

[0109] MOR202 HCDR1根据Kabat的氨基酸序列为:

[0110] SYVMN (SEQ ID NO:1)。

[0111] MOR202 HCDR2根据Kabat的氨基酸序列为:

[0112] GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO:2)。

[0113] MOR202 HCDR3根据Kabat的氨基酸序列为:

[0114] DLPLVYTGfAY (SEQ ID NO:3)。

[0115] MOR202 LCDR1根据Kabat的氨基酸序列为:

[0116] SGDNLrHYVY (SEQ ID NO:4)。

[0117] MOR202 LCDR2根据Kabat的氨基酸序列为:

[0118] GDSKRPS (SEQ ID NO:5)。

[0119] MOR202 LCDR3的氨基酸序列为:QTYTGASL (SEQ ID NO:6)。

[0120] MOR202可变重结构域的氨基酸序列为:

[0121] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPG KGLEWVSGISGDPSNTYYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDLPLVYTGFAYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:7)。

[0122] MOR202可变轻结构域的氨基酸序列为：

[0123] DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYVYVYQQKPGQAP VLVIYGDSKRPSGIPERFSGSNSG NTATLTISGTQAED EADYYCQTYT GGASLVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO:8)。

[0124] 编码MOR202可变重结构域的DNA序列为：

[0125] CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGC GGCCTCCGGATTTACCTTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTG AGCGGTATCTCTGGTGATCCTAGCAATACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTACGTGATA ATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGA TCTTCCTCTTGTTTATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA (SEQ ID NO: 10)。

[0126] 编码MOR202可变轻结构域的DNA序列为：

[0127] GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAG CGGCGATAATCTTCGTCATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTAT GGTGATTCTAAGCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCA TTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTATACTGGTGGTGCTTCTCTTGTGTTTGG CGGCGGCACGAAGTTAACC GTTCTTGCCAG (SEQ ID NO:11)。

[0128] 本发明

[0129] 本发明涉及对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,可用于预防和/或治疗自身抗体介导的自身免疫疾病。在一些方面,抗体是MOR202,并且自身抗体介导的AD是选自表1的任何一种。在一方面,抗体是MOR202,并且自身抗体介导的AD是SLE。在一个具体方面,抗体是MOR202,并且自身抗体介导的AD是特发性膜性肾小球肾炎,优选抗-PLA2R阳性的膜性肾小球肾炎。

[0130] 本发明还提供了用于预防和/或治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用对CD38具有特异性的抗体或抗体片段。在一些方面,在所述方法中使用的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是MOR202,并且自身抗体介导的AD选自表1。在一方面,在所述方法中使用的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是MOR202,并且自身抗体介导的AD是SLE。在一个具体方面,在所述方法中使用的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是MOR202,并且自身抗体介导的AD是特发性膜性肾小球肾炎,优选抗-PLA2R阳性的膜性肾小球肾炎。

[0131] 本发明还提供了包含所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的药物组合物,以及通过施用所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段来预防和/或治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的方法。

[0132] 药物组合物

[0133] 当用作药物时,通常以药物组合物施用对CD38具有特异性的抗体或抗体片段。这样的组合物可以以制药领域众所周知的方式制备,并且包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段。通常,以有效量施用对CD38具有特异性的抗体或抗体片段。对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的实际给药量通常由医师根据相关情况确定,包括待治疗的病症、所选的给

药途径、实际施用的抗体或抗体片段、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0134] 本公开的组合物优选是包含MOR202和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物,用于治疗自身抗体介导的自身免疫疾病。

[0135] 药学上可接受的载体应适合于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮给药(例如通过注射或输注)。药物载体增强或稳定组合物,或促进组合物的制备。药学上可接受的载体包括生理学相容的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。

[0136] 该组合物应该是无菌的并且是流体。可以例如通过使用诸如卵磷脂的包衣,通过在分散剂的情况下保持所需的粒径以及通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。在许多情况下,优选在组合物中包括等渗剂,例如糖、多元醇如甘露醇或山梨糖醇和氯化钠。可通过在组合物中包括延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝或明胶来实现可注射组合物的长期吸收。

[0137] 本公开的药物组合物可以通过本领域已知的多种途径施用。本公开的抗体或抗体片段所选择的施途径包括静脉内、肌内、真皮内、腹膜内、皮下、脊柱或其他肠胃外给药途径,例如通过注射或输注。肠胃外给药可以表示除肠内和局部给药以外的给药方式,通常通过注射,包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、眼内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外、脑内、病灶内和胸骨内注射和输注。或者,本公开的组合物可以通过非胃肠外途径,例如局部、表皮、皮肤或粘膜的施途径,例如鼻内、口服、阴道、直肠、舌下、经皮或局部施用。此外,抗体或抗体片段可以作为缓释制剂施用,在这种情况下,需要较少的施用频率。另外,还可以例如通过使用吸入器或雾化器以及与雾化剂一起配制而采用肺部给药。

[0138] 对CD38具有特异性的抗体或抗体片段优选配制为可注射组合物。在优选的方面,本公开的抗-CD38抗体静脉内施用。在其他方面,本公开的抗-CD38抗体皮下、关节内或脊柱内施用。

[0139] 取决于给药途径,可以将活性化合物即抗体、抗体片段、双特异性和多特异性分子包被在一种材料中,以保护该化合物免受酸和可能使该化合物失活的其他自然条件的作用。

[0140] 可注射组合物通常基于可注射无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或本领域已知的其他可注射载体。如前所述,这种组合物中对CD38具有特异性的抗体或抗体片段通常是次要组分,通常为约0.05-10重量%,其余为可注射载体等。必要时,该组合物还可包含增溶剂和局部麻醉剂,例如利多卡因,以减轻注射部位的疼痛。

[0141] 一方面,本公开涉及用于治疗自身抗体介导的AD的包含抗-CD38抗体的组合物,所述组合物还包含一种或更多种药学上可接受的载体和/或稀释剂。

[0142] 本公开的重要方面是药物组合物,其能够介导通过ADCC和ADCP杀死表达CD38的抗体分泌细胞(例如成浆细胞、浆细胞)。

[0143] 治疗方法

[0144] 在一个实施方式中,本发明提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的药物组合物,用于预防和/或治疗自身抗体介导的自身免疫疾病。

[0145] 在一个实施方式中,本公开提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的药物组合物,用于预防和/或治疗系统性红斑狼疮(SLE)。

[0146] 在另一个实施方式中,本公开提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的药物组合物,用于预防和/或治疗特发性膜性肾病。

[0147] 在一个实施方式中,本发明提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的药物组合物,用于预防和/或治疗自身免疫性膜性肾病。

[0148] 在一个具体的实施方式中,本公开提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的药物组合物,用于预防和/或治疗抗-PLA2R阳性膜性肾病。

[0149] 在另一方面,本公开提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的药物组合物,用于预防和/或治疗具有抗-PLA2R抗体滴度的患者的膜性肾病。

[0150] 在另一个实施方式中,本公开提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的药物组合物,用于制备用于预防和/或治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的药物。

[0151] 一方面,本公开提供了抗-CD38抗体在制备用于治疗和/或预防系统性红斑狼疮(SLE)的药物中的用途。

[0152] 在另一方面,本公开提供了抗-CD38抗体在制备用于治疗和/或预防特发性膜性肾病的药物中的用途。

[0153] 在另一方面,本公开提供了抗-CD38抗体在制备用于治疗和/或预防自身抗体介导的膜性肾病的药物中的用途。

[0154] 在一个优选的方面,本公开提供了抗-CD38抗体在制备用于治疗和/或预防抗-PLA2R阳性膜性肾病的药物中的用途。

[0155] 在其他方面,本公开提供了MOR202在制备用于治疗和/或预防自身抗体介导的自身免疫疾病的药物中的用途。

[0156] 在其他方面,本公开提供了MOR202在制备用于治疗和/或预防系统性红斑狼疮(SLE)的药物中的用途。

[0157] 在其他方面,本公开提供了MOR202在制备用于治疗和/或预防特发性膜性肾病的药物中的用途。

[0158] 在其他方面,本公开提供了MOR202在制备用于治疗和/或预防自身抗体介导的膜性肾病的药物中的用途。

[0159] 在一个优选的方面,本公开提供了MOR202在制备用于治疗和/或预防抗-PLA2R阳性膜性肾病的药物中的用途。

[0160] 在一个实施方式中,本公开提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段和另一种治疗剂,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段和另一种治疗剂的药物组合物,用于预防和/或治疗自身抗体介导的自身免疫疾病,优选自身抗体介导的膜性肾病。

[0161] 在另一个实施方式中,本公开提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段和另一种治疗剂,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段和另一种治疗剂的药物组合物,用于预防和/或治疗系统性红斑狼疮(SLE)。

[0162] 在另一个实施方式中,本公开提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段和另一种治疗剂,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段和另一种治疗剂的药物组合物,用于预防和/或治疗特发性膜性肾病。

[0163] 在一个优选的实施方式中,本公开提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段和另一种治疗剂,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段和另一种治疗剂的药物组合物,用于预防和/或治疗抗-PLA2R阳性膜性肾病。

[0164] 在一个实施方式中,本公开提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段和另一种治疗剂,或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段和另一种治疗剂的药物组合物,用于制备用于预防和/或治疗自身抗体介导的自身免疫疾病、优选自身抗体介导的膜性肾病的药物。

[0165] 在其他方面,本公开提供了抗-CD38抗体和另一种治疗剂或包含抗-CD38抗体或抗体片段的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防自身抗体介导的自身免疫疾病、优选自身抗体介导的膜性肾病的药物中的用途。

[0166] 在优选的方面,本公开提供了抗-CD38抗体和另一种治疗剂或包含该抗-CD38抗体或抗体片段的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防系统性红斑狼疮(SLE)的药物中的用途。

[0167] 在优选的方面,本公开提供了抗-CD38抗体和另一种治疗剂或包含抗-CD38抗体或抗体片段的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防特发性膜性肾病的药物中的用途。

[0168] 在其他方面,本公开提供了MOR202和另一种治疗剂或包含MOR202的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防自身抗体介导的自身免疫疾病,优选自身抗体介导的膜性肾病的药物中的用途。

[0169] 一方面,本公开提供了MOR202和另一种治疗剂或包含MOR202的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防系统性红斑狼疮(SLE)的药物中的用途。

[0170] 在一个具体方面,本公开提供了MOR202和另一种治疗剂或包含MOR202的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防特发性膜性肾病的药物中的用途。

[0171] 在一个具体方面,本发明提供了MOR202和另一种治疗剂或包含MOR202的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防抗-PLA2R阳性膜性肾病的药物中的用途。

[0172] 在一个具体的实施方式中,所述另一种治疗剂是自身免疫疾病治疗剂。在一个具体的实施方式中,所述试剂是免疫抑制剂,并且选自类固醇(例如,丙酸氯倍他索、去羟米松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松、泼尼松龙、布地奈德或地塞米松)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)、细胞抑制剂(例如环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤)、对免疫亲和素起作用的药物(例如环孢素、他克莫司、西罗莫司)和其他免疫抑制剂。

[0173] 在另外的治疗方法方面,本发明提供了预防和/或治疗患有自身抗体介导的自身免疫疾病的哺乳动物的方法,该方法包括施用有效量的本文所述的用于治疗 and/或预防所述病症的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段或一种或更多种药物组合物。

[0174] 一方面,本发明提供了一种用于治疗自身抗体介导的AD、优选自身抗体介导的膜

性肾病的方法,包括向所述受试者施用抗-CD38抗体。

[0175] 在一个实施方式中,本公开提供了预防和/或治疗患有自身抗体介导的自身免疫疾病的哺乳动物的方法,其中所述方法包括将其他治疗剂与对CD38具有特异性的抗体或抗体片段一起施用。在一个具体的实施方式中,所述其他治疗剂是自身免疫疾病治疗剂。在一个具体的实施方式中,所述药剂是免疫抑制剂。

[0176] 在本文所述的治疗方法或用途中,自身免疫疾病具体是自身抗体介导的自身免疫疾病(例如SLE、格雷夫斯氏病、重症肌无力、寻常型天疱疮、自身免疫性脑炎、特发性膜性肾小球肾炎、抗-PLA2R阳性膜性肾小球肾炎)。

[0177] 在一个具体的方面,本公开提供了用于在受试者中治疗和/或预防抗-PLA2R阳性膜性肾小球肾炎的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗-CD38抗体。

[0178] 在一个实施方式中,本公开提供了预防和/或治疗患有中度至重度自身抗体介导的AD的受试者的方法,该方法包括施用有效量的本文所述的用于治疗/或预防所述病症的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段或一种或更多种药物组合物。

[0179] 在一些实施方式中,本公开提供了预防和/或治疗患有自身抗体介导的AD的受试者的方法,其中所述受试者对其他免疫抑制剂疗法包括皮质类固醇或钙调神经磷酸酶抑制剂或B细胞消耗疗法(例如使用利妥昔单抗或任何其他抗-CD20抗体或抗-BAFF抗体)的治疗具有抗性,该方法包括施用有效量的本文所述的用于治疗/或预防所述病症的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段或一种或更多种药物组合物。

[0180] 一方面,本发明提供了使用抗-CD38抗体或抗体片段在患有自身抗体介导的自身免疫疾病、优选自身抗体介导的膜性肾病的患者中实现预防或治疗益处的方法。

[0181] 本文提供的另一方面是使用抗-CD38抗体治疗和/或预防由自身抗体介导的自身免疫疾病介导的症状的方法。

[0182] 本文提供的另一方面是用于在受试者中减少自身抗体介导的疾病症状的发生率、改善自身抗体介导的疾病症状、抑制自身抗体介导的疾病症状、减轻自身抗体介导的疾病症状和/或延迟自身抗体介导的疾病的发作、发展或进展的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的抗-CD38抗体。

[0183] 在优选的实施方式中,本公开提供了用于治疗显示出与自身免疫疾病相关的一种或更多种自身抗体特异性水平升高的患者的方法。

[0184] 在其他方面,本公开提供了用于治疗/或预防由抗核或抗DNA自身抗体或如图12中列出的任何其他SLE自身抗体的存在引起的SLE的方法。

[0185] 在其他方面,本发明提供了用于治疗/或预防与抗核或抗DNA自身抗体或如图12中列出的任何其他SLE自身抗体的存在相关的SLE的方法。

[0186] 在其他方面,本公开提供了用于治疗/或预防由抗磷脂酶A2受体(PLA2R)自身抗体的存在引起的疾病的方法。在其他方面,本发明提供了用于治疗/或预防与抗磷脂酶A2受体(PLA2R)自身抗体的存在相关的疾病的方法。

[0187] 在其他方面,本公开提供了用于治疗/或预防由抗1型血小板反应蛋白7A域自身抗体的存在引起的疾病的方法。在其他方面,本发明提供了一种用于治疗/或预防与抗1型血小板反应蛋白7A域自身抗体相关的疾病的方法。

[0188] 在其他实施方式中,本公开提供了降低患有自身抗体介导的自身免疫疾病的受试

者的血清中自身抗体滴度的方法,该方法包括施用有效量的本文所述的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段或一种或更多种药物组合物。

[0189] 在一个优选的实施方式中,本公开提供了降低患有特发性膜性肾小球肾炎的受试者的血清中自身抗体滴度的方法,该方法包括施用有效量的本文所述的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段或一种或更多种药物组合物。例如,本文提供的方法包括向抗-PLA2R和/或抗1型血小板反应蛋白7A域自身抗体水平升高的患者施用抗-CD38抗体。

[0190] 在一个实施方式中,在施用本文所述的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段或一种或更多种药物组合物后,患有抗-PLA2R阳性的膜性肾小球肾炎的受试者的血清中自身抗体滴度的降低(改变)与基线相比为至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%或至少50%。

[0191] 在另一个实施方式中,本公开提供了用于治疗 and/或预防个体中与抗-PLA2R阳性膜性肾小球肾炎相关的蛋白尿的方法,该方法包括施用有效量的本文所述的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段或一种或更多种药物组合物。

[0192] 在另一方面,本公开提供了用于预防患有抗-PLA2R阳性膜性肾病的个体中肾功能下降的方法,该方法包括施用有效量的本文所述的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段或一种或更多种药物组合物。

[0193] 在另一方面,本公开提供了用于治疗 and/或预防患有膜性肾病的个体中的高胆固醇血症(高胆固醇)的方法,该方法包括施用有效量的本文所述的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段或一种或更多种药物组合物。

[0194] 在一个实施方式中,本公开涉及对CD38具有特异性的抗体或抗体片段在治疗自身抗体介导的自身免疫疾病中的用途,其中所述抗体或抗体片段结合表达CD38的浆细胞。

[0195] 在其他实施方式中,本公开涉及在受试者中治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的方法,其包括向受试者施用药物组合物,该药物组合物包含与表达CD38的细胞结合并导致这种表达CD38的细胞消耗的抗体或抗体片段。

[0196] 在一个优选的实施方式中,本公开涉及在受试者中治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的方法,其包括向受试者施用药物组合物,该药物组合物包含与表达CD38的抗体分泌细胞结合并导致这种表达CD38的抗体分泌细胞消耗,同时保留例如NK细胞等的其他低CD38表达的(非抗体分泌)细胞的抗体或抗体片段。

[0197] 在一个具体的优选实施方式中,本公开涉及在受试者中治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的方法,其包括向受试者施用药物组合物,该药物组合物包含与表达CD38的抗体分泌细胞结合并导致这种表达CD38的抗体分泌细胞消耗,同时保留NK细胞的抗体或抗体片段,即其中该抗体对抗体分泌细胞的特异性细胞杀伤显著高于NK细胞。

[0198] 在一个实施方式中,本公开涉及在受试者中治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的方法,其包括向受试者施用药物组合物,该药物组合物包含与表达CD38的抗体分泌细胞结合并导致这种表达CD38的抗体分泌细胞消耗,同时保留例如NK细胞等的其他低CD38表达的(非抗体分泌)细胞的抗体或抗体片段,其中如在标准ADCC检定中确定的,抗体分泌浆细胞的特异性细胞杀伤为至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%,并且其中非抗体分泌NK细胞的特异性细胞杀伤小于30%、小于25%、小于20%或小于15%。

[0199] 对CD38具有特异性的抗体或抗体片段可以作为唯一的活性剂给药,或者也可以与其他治疗剂联合给药。在一个具体的实施方式中,两种(或更多种)药物的共同施用使得每种药物的使用剂量显著降低,从而减少了所见的副作用。

[0200] 在一个实施方式中,对CD38具有特异性的抗体或抗体片段或包含对CD38具有特异性的抗体或抗体片段的药物组合物作为药物施用。在一个具体的实施方式中,所述药物组合物还包含其他活性成分。

[0201] 对于本领域技术人员明显的是,共同施用包括将两种或更多种治疗剂作为相同治疗方案的一部分递送给患者的任何方式。虽然可以在单一制剂中,即作为单一药物组合物同时施用这两种或更多种药剂,但这不是必需的。药剂可以在不同的制剂中在不同的时间施用。

[0202] 本公开的联合疗法的疗法(例如预防剂或治疗剂)可以伴随地或顺序地施用于受试者。

[0203] 本公开的联合疗法的疗法(例如预防剂或治疗剂)也可以循环施用。循环疗法涉及将第一疗法(例如,第一预防或治疗剂)施用一段时间,随后将第二疗法(例如,第二预防或治疗剂)施用一段时间,并重复该顺序施用即该循环,以减少对其中一种疗法(例如药剂)的耐性的发展,避免或减少其中一种疗法(例如药剂)的副作用,且/或改善疗法的功效。

[0204] 本公开的联合疗法的疗法(例如预防剂或治疗剂)可以同时施用于受试者。术语“同时”不限于精确地在相同的时间施用疗法(例如,预防剂或治疗剂),而是意味着将包含本公开的抗体或抗体片段的药物组合物以使得本公开的抗体可以与其他疗法一起作用,以提供与其他方式施用它们相比增加的益处的顺序和时间间隔施用于受试者。

[0205] 抗体

[0206] 在本公开的某些实施方式中,根据本公开的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段包含可变重链可变区、可变轻链区、重链、轻链和/或CDR,其包含如WO2007/042309中所述的CD38特异性抗体的任何氨基酸序列。

[0207] 在一个实施方式中,所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段包括:包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCDR1区、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCDR2区、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的HCDR3区、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的LCDR1区、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的LCDR2区和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCDR3区。

[0208] 在一个实施方式中,所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段包含SEQ ID NO:1的HCDR1区、SEQ ID NO:2的HCDR2区、SEQ ID NO:3的HCDR3区、SEQ ID NO:4的LCDR1区、SEQ ID NO:5的LCDR2区和SEQ ID NO:6的LCDR3区。

[0209] 在一个实施方式中,所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段包含SEQ ID NO:7的可变重链区和SEQ ID NO:8的可变轻链区。

[0210] 在另一个实施方式中,所述抗体或抗体片段包含SEQ ID NO:7的可变重链区和SEQ ID NO:8的可变轻链区或与SEQ ID NO:7的可变重链区和与SEQ ID NO:8的可变轻链区具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的可变重链区和可变轻链区。

[0211] 包括包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的可变重链区和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的可变轻链区的示例性抗体或抗体片段是称为MOR202的人抗-CD38抗体。

[0212] 在一个实施方式中,本公开涉及核酸组合物,其包含编码所述对CD38具有特异性

的抗体或抗体片段的一个或多个核酸序列,其中所述抗体或抗体片段包含SEQ ID NO:1的HCDR1区、SEQ ID NO:2的HCDR2区、SEQ ID NO:3的HCDR3区、SEQ ID NO:4的LCDR1区、SEQ ID NO:5的LCDR2区和SEQ ID NO:6的LCDR3区。

[0213] 在另一个实施方式中,本公开涉及编码分离的单克隆抗体或其片段的核酸,其中该核酸包含SEQ ID NO:10的VH和SEQ ID NO:11的VL。

[0214] 在一个实施方式中,所公开的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是单克隆抗体或抗体片段。

[0215] 在一个实施方式中,所公开的对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

[0216] 在某些实施方式中,所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是分离的抗体或抗体片段。

[0217] 在另一个实施方式中,所述抗体或抗体片段是重组抗体或抗体片段。

[0218] 在另一个实施方式中,所述抗体或抗体片段是重组人抗体或抗体片段。

[0219] 在另一个实施方式中,所述重组人抗体或抗体片段是分离的重组人抗体或抗体片段。

[0220] 在另一个实施方式中,所述重组人抗体或抗体片段或分离的重组人抗体或抗体片段是单克隆的。

[0221] 在一个实施方式中,所公开的抗体或抗体片段是IgG同种型。

[0222] 在另一个实施方式中,所述抗体是IgG1。

[0223] 在一个实施方式中,所述抗体片段是二价抗体片段。

[0224] 在本发明的具体方面,抗-CD38抗体是MOR202。

[0225] 在一个实施方式中,本公开涉及药物组合物,其包含对CD38具有特异性的MOR202或其片段和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0226] 在某些实施方式中,对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是特异性结合CD38的抗体或抗体片段。

[0227] 在某些实施方式中,所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是与人CD38特异性结合的抗体或抗体片段。

[0228] 在某些实施方式中,所述对CD38具有特异性的抗体或抗体片段是与人CD38特异性结合的分离的单克隆抗体或抗体片段。

[0229] 在另一个实施方式中,本公开提供了对CD38具有特异性的抗体或抗体片段,其消耗表达CD38的抗体分泌细胞。

[0230] 在一个优选的方面,本公开提供了用于降低患有SLE的受试者中血清自身抗体水平的预防剂和/或治疗剂,所述药剂包含抗-CD38抗体作为活性成分。

[0231] 在一个优选的方面,本公开提供了用于降低患有aMN的受试者中血清自身抗体水平的预防剂和/或治疗剂,所述药剂包含抗-CD38抗体作为活性成分。

[0232] 在一个具体方面,本公开提供了用于降低患有aMN的受试者中血清抗-PLA2R自身抗体水平的预防剂和/或治疗剂,所述药剂包含抗-CD38抗体作为活性成分。

[0233] 在另一方面,本公开提供了用于减少沉积在患有aMN的受试者的肾脏中的抗-PLA2R自身抗体的预防剂和/或治疗剂,所述药剂包含抗-CD38抗体作为活性成分。

[0234] 在另一方面,本公开提供了用于减少患有aMN的受试者中的蛋白尿的预防剂和/或治疗剂,所述药剂包含抗-CD38抗体作为活性成分。

[0235] 在另一方面,本公开提供了用于减少患有aMN的受试者中的高脂血症(例如高胆固醇血症、高胆固醇)的预防剂和/或治疗剂,所述药剂包含抗-CD38抗体作为活性成分。

[0236] 在另一方面,本公开提供了用于恢复、改善或正常化患有aMN的受试者中的基于CKD-epi方程的肾小球滤过率(eGFR)所指示的肾功能的预防剂和/或治疗剂,所述药剂包含抗-CD38抗体作为活性成分。

[0237] 工作实施例

[0238] 在以下实施例中使用的对CD38具有特异性的示例性抗体是人抗体MOR202。

[0239] 实施例1:MOR202对作为疫苗抗原的破伤风类毒素预先存在的抗体滴度的效力。

[0240] 为了评估MOR202治疗对预先存在的抗体滴度的影响,本发明人测定了在MOR202施用后的限定时间点从受试者收集的人血清中的抗破伤风类毒素滴度。

[0241] 1.1.研究设计

[0242] 以下生物分析评估是一项开放标签、多中心、剂量递增临床研究的一部分,以表征人抗-CD38抗体MOR03087在患有复发/难治性多发性骨髓瘤的成人受试者中的安全性和初步功效。本实验的目的是定量测定在研究过程中获得的人血清样品中的抗破伤风类毒素(抗-TT) IgG抗体滴度,以证实单克隆抗-CD38抗体(MOR03087=MOR202)可有效降低预先存在的抗体滴度。通过ELISA分析人血清样品的抗破伤风类毒素(抗-TT) IgG水平(表4)。

[0243] 1.2.通过定量ELISA测定抗破伤风类毒素IgG

[0244] 将血清样品储存在 $-75 \pm 15^{\circ}\text{C}$ 直至分析。为了测定样品中的抗破伤风类毒素IgG,使用了市售的免疫检定试剂盒(VaccZymeTM, Binding Site, 产品代码MK010)。在样品分析之前,该检定在生物分析测试场地适格,并且所有测量均按照制造商的建议进行。试剂盒提供了两个具有批次特定目标值和范围的质量控制(QC)样品。QC目标值(高QC/低QC):1.31/0.22IU/mL(批次1)、1.32/0.23IU/mL(批次2)、1.39/0.25IU/mL(批次3)、1.3/0.25IU/mL(批次4)、1.27/0.28IU/mL(批次5)。在适格运行中,根据适格运行的结果评估了另外3种浓度水平:ULOQ(7IU/mL)、LLOQ(0.01IU/mL)、HQC(2.8-3.5IU/mL)(ULOQ:定量的上限,LLOQ:定量的下限,HQC:高质量控制)。校准标准样品随试剂盒一起提供,可以立即使用。一组校准标准由以下组成:0.01、0.03、0.09、0.26、0.78、2.33、7IU/mL。

[0245] 1.2.1.测量性能

[0246] 将样品与检定试剂盒中提供的一组校准标准样品和两组QC样品一起在运行(一次运行=一个96孔板)中重复分析。进行抗-TT IgG ELISA无需样品处理(work up)。在用样品稀释剂稀释后(最低需要稀释1:101)测量样品。

[0247] 1.2.2.测试原理

[0248] VaccZymeTM抗破伤风类毒素IgG酶免疫检定试剂盒是两步酶联免疫吸附检定。对12分拆8孔板条的孔涂覆来自破伤风杆菌的破伤风类毒素。将校准品、对照和稀释的血清样品添加到孔中,在第一次孵育过程中结合识别破伤风类毒素抗原的抗体。洗涤孔除去所有未结合的蛋白后,添加纯化的过氧化物酶标记的兔抗人IgG(γ 链特异性)缀合物。缀合物与捕获的人抗体结合,并通过进一步的洗涤步骤除去过量的未结合的缀合物。用3,3',5,5' 四甲基联苯胺(TMB)底物使结合的缀合物可视化,该底物产生蓝色反应产物,其强度与样品中抗

体的浓度成正比。向每个孔中添加磷酸以终止反应。这将产生黄色的终点颜色,该颜色在450nm处读取。

[0249] 1.2.3.数据评估

[0250] 使用4参数逻辑,使用TECAN Austria GmbH的Magellan™软件版本6.6对酶标仪读数进行数据简化。使用标准曲线将质量控制和研究样品的光密度转换为浓度(IU/mL)。进行外推(外推因子1.1),以便能够计算出与定量的上限和下限接近的浓度。所有测量和计算的浓度数据均以3个有效数字报告。

[0251] 1.2.4.结果

[0252] 在22次检定运行中分析了人血清样品。在22个接受的运行中,从校准标准样品中评估检定间的准确度和精密度数据。准确度(表示为偏差)和精密度(表示为变异系数;CV)数据如表2所示。

[0253] 表2.校准标准品的准确度和精密度

	STD 0.0100 IU/mL	STD 0.0300 IU/mL	STD 0.0900 IU/mL	STD 0.260 IU/mL	STD 0.780 IU/mL	STD 2.33 IU/mL	STD 7.00 IU/mL
目标 (IU/mL)	0.0100	0.0300	0.0900	0.260	0.780	2.33	7.00
计数	21 ^a	22	22	22	22	22	22
平均值 (IU/mL)	0.00922	0.0295	0.0904	0.265	0.776	2.33	7.01
SD (IU/mL)	0.00338	0.00177	0.00438	0.00726	0.0117	0.0130	0.0146
CV (%)	36.6	6.01	4.84	2.74	1.51	0.556	0.208
偏差 (%)	-7.76	-1.55	0.449	1.81	-0.456	0.0581	0.132

[0255] 在22个接受的运行中,从最多22组QC样品中评估了检定间准确度和精密度数据。准确度(表示为偏差)和精密度(表示为变异系数;CV)数据如表3所示。

[0256] 表3.质量控制样品的准确度和精密度

	QC 0.220	QC 0.230	QC 0.250	QC 0.280	QC 1.27	QC 1.30	QC 1.31	QC 1.32	QC 1.39
目标 (IU/mL)	0.220	0.230	0.250	0.280	1.27	1.30	1.31	1.32	1.39
计数	4	6	12	22	22	8	4	6	4
平均值 (IU/mL)	0.246	0.244	0.259	0.266	1.17	1.32	1.32	1.35	1.43
SD (IU/mL)	0.00428	0.00600	0.00816	0.0150	0.0832	0.0581	0.0143	0.0673	0.0331
CV (%)	1.74	2.46	3.16	5.66	7.09	4.42	1.08	5.00	2.31
偏差 (%)	11.8	5.92	3.48	-5.17	-7.63	1.22	0.931	1.93	3.01

[0258] 表4显示了来自74名受试者的血清样品的抗-TT浓度(IU/mL),这些受试者的基线和“周期1,第15天”或“周期2,第15天”数据点中的至少一个可得。在临床研究期间接受联合用药(例如IVIG给药或加强疫苗接种)的受试者未包括在分析中,因为这些联合用药因素导致结果偏倚。

[0259] 表4.MOR202给药后人血清样品中的抗-TT抗体浓度

[0260]

受试者	标称	最终浓度 [IU/mL]	%CV	变化 [%]	图
10002	基线	0.045	4.9		
10002	周期 1, 第 15 天	0.028	1.4	-37.8%	5
10002	周期 2, 第 15 天	0.035	0.0	-22.2%	6
10004	基线	0.977	8.1		
10004	周期 1, 第 15 天	0.848	6.2	-13.2%	5
10004	周期 2, 第 15 天	0.854	5.8	-12.6%	6
10005	基线	0.029	0.0		
10005	周期 1, 第 15 天	0.034	0.0	17.2%	5
11001	基线	0.439	3.4		
11001	周期 1, 第 15 天	0.304	2.2	-30.8%	5
11001	周期 2, 第 15 天	0.332	0.3	-24.4%	6
11002	基线	0.171	5.0		
11002	周期 1, 第 15 天	0.176	0.7	2.9%	5
11003	基线	1.200	3.0		
11003	周期 1, 第 15 天	0.922	10.9	-23.2%	5
11004	基线	0.114	1.2		
11004	周期 1, 第 15 天	0.115	0.0	0.9%	5
11006	基线	0.965	6.9		
11006	周期 1, 第 15 天	0.764	6.9	-20.8%	5
11006	周期 2, 第 15 天	0.572	6.4	-40.7%	6

[0261]

11008	基线	0.346	0.1		
11008	周期 1, 第 15 天	0.207	0.9	-40.2%	5
11008	周期 2, 第 15 天	0.097	6.0	-72.0%	6
11010	基线	0.192	0.8		
11010	周期 1, 第 15 天	0.091	1.4	-52.6%	5
11010	周期 2, 第 15 天	0.035	1.2	-81.8%	6
11011	基线	0.548	0.8		
11011	周期 1, 第 15 天	0.211	2.6	-61.5%	5
11011	周期 2, 第 15 天	0.165	4.1	-69.9%	6
11012	基线	0.258	2.1		
11012	周期 1, 第 15 天	0.060	6.2	-76.7%	5
11013	基线	0.091	21.7		
11013	周期 2, 第 15 天	0.070	14.6	-23.1%	6
11016	基线	0.088	16.1		
11016	周期 1, 第 15 天	0.055	8.7	-37.5%	5
11016	周期 2, 第 15 天	0.047	2.1	-46.6%	6
11017	基线	0.217	3.1		
11017	周期 1, 第 15 天	0.154	6.0	-29.0%	5
11017	周期 2, 第 15 天	0.123	7.6	-43.3%	6
11018	基线	2.960	1.7		
11018	周期 1, 第 15 天	4.680	0.2	58.1%	5
11018	周期 2, 第 15 天	3.940	2.2	33.1%	6
12001	基线	3.490	11.0		
12001	周期 1, 第 15 天	1.630	3.8	-53.3%	5
12002	基线	0.082	1.7		
12002	周期 1, 第 15 天	0.055	0.0	-32.9%	5
12002	周期 2, 第 15 天	0.062	4.3	-24.4%	6
12007	基线	0.936	4.2		
12007	周期 1, 第 15 天	0.873	0.5	-6.7%	5
12007	周期 2, 第 15 天	0.638	3.1	-31.8%	6
12008	基线	0.491	1.4		
12008	周期 1, 第 15 天	0.348	2.8	-29.1%	5
12011	基线	0.019	24.1		
12011	周期 1, 第 15 天	0.012	4.6	-36.8%	5
12011	周期 2, 第 15 天	0.009	24.6	-52.6%	6
12012	基线	0.080	1.2		
12012	周期 1, 第 15 天	0.071	0.7	-11.3%	5
12012	周期 2, 第 15 天	0.065	0.0	-18.8%	6
12013	基线	0.217	1.6		
12013	周期 1, 第 15 天	0.140	1.7	-35.5%	5
12013	周期 2, 第 15 天	0.135	5.2	-37.8%	6
12014	基线	0.094	0.0		
12014	周期 1, 第 15 天	0.097	0.5	3.2%	5
12015	基线	0.125	1.3		

[0262]

12015	周期 1, 第 15 天	0.129	2.5	3.2%	5
12015	周期 2, 第 15 天	0.080	5.5	-36.0%	6
12016	基线	0.117	0.6		
12016	周期 1, 第 15 天	0.106	0.7	-9.4%	5
12017	基线	0.617	3.2		
12017	周期 1, 第 15 天	0.526	4.1	-14.7%	5
12017	周期 2, 第 15 天	0.455	3.9	-26.3%	6
12019	基线	0.498	3.0		
12019	周期 1, 第 15 天	0.434	5.0	-12.9%	5
12019	周期 2, 第 15 天	0.400	0.6	-19.7%	6
12020	基线	0.131	0.8		
12020	周期 1, 第 15 天	0.089	6.8	-32.1%	5
12020	周期 2, 第 15 天	0.084	1.2	-35.9%	6
12021	基线	0.017	17.7		
12021	周期 1, 第 15 天	0.015	1.4	-11.8%	5
12021	周期 2, 第 15 天	0.013	9.9	-23.5%	6
12023	基线	0.017	4.6		
12023	周期 1, 第 15 天	0.020	4.0	17.6%	5
12024	基线	2.700	4.7		
12024	周期 1, 第 15 天	1.970	4.5	-27.0%	5
12024	周期 2, 第 15 天	1.710	7.3	-36.7%	6
12027	基线	0.475	4.2		
12027	周期 1, 第 15 天	0.359	3.5	-24.4%	5
12027	周期 2, 第 15 天	0.399	2.8	-16.0%	6
12029	基线	0.918	0.7		
12029	周期 1, 第 15 天	0.676	7.3	-26.4%	5
12029	周期 2, 第 15 天	0.610	0.4	-33.6%	6
12030	基线	0.587	4.2		
12030	周期 1, 第 15 天	0.522	0.8	-11.1%	5
12030	周期 2, 第 15 天	0.694	2.6	18.2%	6
12031	基线	0.920	1.9		
12031	周期 1, 第 15 天	0.756	1.9	-17.8%	5
12031	周期 2, 第 15 天	0.466	1.9	-49.3%	6
12032	基线	16.400	4.3		
12032	周期 1, 第 15 天	13.300	0.5	-18.9%	5
12032	周期 2, 第 15 天	11.900	2.5	-27.4%	6
12034	基线	0.764	1.1		
12034	周期 1, 第 15 天	0.568	2.3	-25.7%	5
12034	周期 2, 第 15 天	0.338	5.6	-55.8%	6
12035	基线	0.246	5.7		
12035	周期 1, 第 15 天	0.142	4.9	-42.3%	5
12036	基线	0.163	2.7		
12036	周期 1, 第 15 天	0.288	3.4	76.7%	5
12036	周期 2, 第 15 天	0.083	14.6	-49.1%	6

[0263]

12037	基线	0.116	4.4		
12037	周期 1, 第 15 天	0.113	2.4	-2.6%	5
12037	周期 2, 第 15 天	0.040	51.0	-65.5%	6
12040	基线	0.134	0.5		
12040	周期 2, 第 15 天	0.096	16.3	-28.4%	6
12041	基线	0.091	4.7		
12041	周期 1, 第 15 天	0.111	9.5	22.0%	5
12043	基线	0.741	4.1		
12043	周期 1, 第 15 天	0.447	1.9	-39.7%	5
12043	周期 2, 第 15 天	0.470	7.5	-36.6%	6
14003	基线	1.440	5.8		
14003	周期 1, 第 15 天	0.778	1.3	-46.0%	5
14003	周期 2, 第 15 天	0.918	4.0	-36.3%	6
14004	基线	0.113	3.0		
14004	周期 1, 第 15 天	0.142	1.5	25.7%	5
14004	周期 2, 第 15 天	0.157	2.3	38.9%	6
14005	基线	0.101	3.7		
14005	周期 1, 第 15 天	0.086	5.0	-14.9%	5
14005	周期 2, 第 15 天	0.078	0.0	-22.8%	6
14007	基线	0.061	10.4		
14007	周期 1, 第 15 天	0.087	7.3	42.6%	5
14007	周期 2, 第 15 天	0.081	1.7	32.8%	6
15001	基线	0.911	2.0		
15001	周期 1, 第 15 天	0.769	4.9	-15.6%	5
15002	基线	0.507	0.6		
15002	周期 1, 第 15 天	0.336	2.2	-33.7%	5
15002	周期 2, 第 15 天	0.454	1.8	-10.5%	6
15005	基线	0.202	0.8		
15005	周期 1, 第 15 天	0.320	3.1	58.4%	5
15005	周期 2, 第 15 天	0.077	6.6	-61.9%	6
15007	基线	0.255	6.0		
15007	周期 1, 第 15 天	0.374	24.2	46.7%	5
15007	周期 2, 第 15 天	0.144	1.2	-43.5%	6
15008	基线	0.596	1.4		
15008	周期 1, 第 15 天	0.590	2.0	-1.0%	5
16002	基线	0.179	1.0		
16002	周期 1, 第 15 天	0.142	1.6	-20.7%	5
16002	周期 2, 第 15 天	0.124	0.9	-30.7%	6
16003	基线	0.018	2.1		
16003	周期 1, 第 15 天	0.012	3.1	-37.5%	5
16003	周期 2, 第 15 天	0.012	27.1	-34.8%	6
16004	基线	0.077	6.6		
16004	周期 1, 第 15 天	0.068	0.0	-11.7%	5
16004	周期 2, 第 15 天	0.051	1.2	-33.8%	6

[0264]

16006	基线	0.079	0.5		
16006	周期 1, 第 15 天	0.041	6.6	-48.1%	5
16006	周期 2, 第 15 天	0.029	23.0	-63.3%	6
17001	基线	0.103	3.6		
17001	周期 1, 第 15 天	0.114	5.3	10.7%	5
17004	基线	0.635	2.2		
17004	周期 1, 第 15 天	0.439	0.0	-30.9%	5
17008	基线	0.727	0.2		
17008	周期 1, 第 15 天	0.370	4.1	-49.1%	5
17008	周期 2, 第 15 天	0.265	4.1	-63.5%	6
19005	基线	1.190	1.6		
19005	周期 1, 第 15 天	1.390	2.4	16.8%	5
19008	基线	0.469	2.2		
19008	周期 1, 第 15 天	0.280	5.4	-40.3%	5
19010	基线	0.055	3.1		
19010	周期 1, 第 15 天	0.044	7.8	-20.0%	5
19010	周期 2, 第 15 天	0.036	2.0	-34.5%	6
19011	基线	0.125	5.8		
19011	周期 1, 第 15 天	0.081	4.0	-35.2%	5
19011	周期 2, 第 15 天	0.051	9.6	-59.2%	6
19012	基线	0.093	8.0		
19012	周期 1, 第 15 天	0.080	16.1	-14.0%	5
19012	周期 2, 第 15 天	0.047	1.0	-49.5%	6
22003	基线	0.698	2.1		
22003	周期 1, 第 15 天	0.464	8.6	-33.5%	5
22003	周期 2, 第 15 天	0.272	0.6	-61.0%	6
22004	基线	1.640	0.3		
22004	周期 1, 第 15 天	0.783	2.9	-52.3%	5
22004	周期 2, 第 15 天	0.534	3.0	-67.4%	6
22005	基线	1.270	1.7		
22005	周期 1, 第 15 天	0.855	1.6	-32.7%	5
22005	周期 2, 第 15 天	0.739	2.7	-41.8%	6
22006	基线	1.740	2.2		
22006	周期 1, 第 15 天	1.420	3.6	-18.4%	5
22006	周期 2, 第 15 天	1.480	4.0	-14.9%	6
22007	基线	0.109	10.7		
22007	周期 1, 第 15 天	0.083	15.4	-23.9%	5
22007	周期 2, 第 15 天	0.135	1.8	23.9%	6
30001	基线	0.095	0.5		
30001	周期 1, 第 15 天	0.092	0.0	-3.2%	5
30001	周期 2, 第 15 天	0.157	0.8	65.3%	6
30002	基线	0.714	4.2		
30002	周期 1, 第 15 天	0.279	4.3	-60.9%	5
30002	周期 2, 第 15 天	0.156	0.9	-78.2%	6

[0265]

30003	基线	0.157	0.3		
30003	周期 1, 第 15 天	0.158	3.0	0.6%	5
30003	周期 2, 第 15 天	0.131	1.8	-16.6%	6
30004	基线	0.102	1.7		
30004	周期 1, 第 15 天	0.088	3.5	-13.7%	5
30004	周期 2, 第 15 天	0.089	0.3	-12.7%	6

[0266] 为了确定MOR202对抗-TT抗体滴度的影响,分析在MOR202给药后第0天(MOR202处理之前,在表4中表示为“基线”)、第15天(周期1)和第43天(=周期2,第15天)获得的血清样品。在MOR202处理后的周期1的第15天,大多数受试者的抗-TT抗体滴度与第0天的基线相比显示出显著降低。图5中显示了第0天获得的“基线”样品的抗-TT浓度与周期1第15天(标示为“周期1,第15天”)获得的样品的抗-TT浓度相比的变化%。图6中显示了第0天获得的“基线”样品的抗-TT浓度与周期2第15天(标示为“周期2,第15天”)获得的样品的抗-TT浓度相比的变化%。在大多数经MOR202处理的受试者中,抗-TT抗体滴度进一步降低(即从周期1,第15天至周期2,第15天更高的百分比变化),表明MOR202对抗体滴度的长期作用。

[0267] 概括起来,这些数据证实了MOR202在降低血清抗体滴度方面是有效的。因此,使用抗-CD38抗体(例如MOR202)对自身抗体介导的AD的有效治疗和/或预防是高度合理的。

[0268] 实施例2:测定M-蛋白水平

[0269] 2.1.研究设计

[0270] 通过毛细管电泳(CE)检定,特别是血清蛋白电泳(SPEP)和尿蛋白电泳(UPEP),定量测定多发性骨髓瘤患者(参加实施例1的试验)的血清样品中的M-蛋白水平。

[0271] 2.2.毛细管电泳-测试原理

[0272] 带电分子通过其在碱性缓冲液中特定pH下的电泳迁移率而分离。根据电解质pH和电渗流发生分离。每个样品都在稀释缓冲液中稀释,并用分离缓冲液填充毛细管;然后通过抽吸将样品注入毛细管的阳极端。然后进行高电压蛋白质分离。随后,在毛细管的阴极端以特定波长进行不同蛋白质级分的直接检测和定量。

[0273] 评估M-蛋白水平的其他检定包括但不限于免疫固定电泳(IFE)、无血清轻链(sFLC)检定和总蛋白测定(Keren DF和Schroeder L,Clin Chem Lab Med.2016Jun 1;54(6):947-61)。另外,可以进行如WO/2017/149122中所述的基于IFE的REFELX检定。

[0274] 2.3结果:

[0275] 图7显示了在MOR202处理后多发性骨髓瘤患者中M-蛋白水平的以百分比[%]给出的变化。

[0276] MOR202在降低M-蛋白中的作用间接表明产生M-蛋白的恶性浆细胞的破坏和消耗。除了图5和图6所示的实施例1的结果外,MOR202施用后M-蛋白的减少(图7至图9)还提供了进一步的证据,表明MOR202可有效降低抗体滴度。

[0277] 实施例3:评估自然杀伤(NK)细胞介导的ADCC

[0278] 3.1实验设置

[0279] 为了测试自然杀伤细胞介导的MOR202、达雷木单抗和伊沙妥昔单抗(Isatuximab, SAR650984)对(i)高表达CD38的多发性骨髓瘤细胞系(NCI-H929)和(ii)低表达CD38的人NK细胞的特异性杀伤效果,进行了ADCC检定。通过MACS(Miltenyi Biotec,货号:130-092-

657) 从人血中纯化NK细胞。通过FACS使用CD3/CD16+CD56/CD45 Tritest™ (Becton Dickinson, 货号:342411) 评估NK细胞的纯度。将NCI-H929靶细胞与限定浓度下的各抗体以效应细胞与靶细胞之比为3:1在37℃下孵育2-4h。将NK靶细胞仅与各抗体在37℃下孵育2-4h, 因为对于NK细胞:NK细胞设置, 靶细胞和效应细胞相同。为了测定细胞毒性, 在孵育后将碘化丙啶 (PI) 添加到细胞样品中, 并立即通过流式细胞术评估死细胞中的PI摄取。

[0280] 3.2结果

[0281] 图10显示了MOR202、达雷木单抗和伊沙妥昔单抗对NCI-929和NK细胞的特异性杀伤[%]的结果。

[0282] 实施例4:评估MOR202在患有抗-PLA2R阳性的膜性肾病 (aMN) 的受试者中的安全性和功效

[0283] 4.1研究设计

[0284] 该研究的目的是评估人抗-CD38抗体MOR202在患有抗-PLA2R阳性膜性肾病 (aMN) 的患者中的安全性、耐受性和功效, 并评估MOR202对血清抗-PLA2R抗体水平的影响。

[0285] MOR202剂量基于实施例1在多发性骨髓瘤 (MM) 中临床研究结果以及PK/PD建模方法。在实施例1中, MOR202以剂量递增方案以0.1~16mg/kg静脉内给药, 每周一次 (QW) 或每两周一次 (Q2W), 包括在周期1第4天的负载剂量。MOR202作为单一药剂 (单一疗法) 或与DEX、POM/DEX或LEN/DEX联合应用。总体治疗持续时间基于临床反应, 最长可连续治疗至多3年。根据结果, 考虑到MM和aMN受试者之间不同的靶标表达率, 建立了基于群体的PK/PD模型。如该研究中所期望的那样, 使用该模型来模拟药物暴露 (即以16mg/kg的剂量: $4 \times QW$, 然后 $5 \times Q4W$), 并且在考虑相同治疗时间的情况下将结果与实施例1的研究数据进行比较。在实施例1的研究中, 对6名患者以16mg/kg QW给药至少24周, 包括在第4天的负载剂量。与具有相似最大血清浓度的当前研究中的预期剂量和给药方案相比, 这将导致MOR202暴露2.4倍过量。该试验的目的是评估人抗-CD38抗体MOR202在首次符合免疫抑制疗法资格或对包括利妥昔单抗 (抗-CD20) 疗法的免疫抑制疗法 (IST) 无反应的抗-PLA2R阳性膜性肾病 (aMN) 患者中的安全性和疗效。

[0286] 实施例5:M-PLACE:Ib/IIa期多中心开放标签研究, 使用MOR202治疗两组aMN患者 (NCT04145440)

[0287] 已经开始了Ib/IIa期开放标签多中心临床试验, 以评估人抗-CD38抗体MOR202在抗-PLA2R抗体阳性膜性肾病 (aMN) 中的安全性和功效, 估计有30名参与者报名, 目前正在美国和欧洲6个地点至少14个中心招募。ClinicalTrials.gov标识符 (NCT编号): NCT04145440。

[0288] 5.1.研究设计

[0289] 该研究的目的是评估人抗-CD38抗体MOR202在患有抗-PLA2R阳性膜性肾病 (aMN) 的患者中的安全性、耐受性和功效, 并评估MOR202对血清抗-PLA2R抗体水平的影响。

[0290] 主要治疗原理是通过抗-CD38抗体MOR202靶向性地消耗产生自身抗体的浆细胞来减少膜性肾病 (MN) 疾病特异性抗-PLA2R抗体。

[0291] 待治疗的患者群体包括经活检证实为抗-PLA2R抗体阳性的MN的成人受试者。符合研究资格的年龄: 18至80岁 (成人, 老年人)。所有性别都符合研究资格。

[0292] 关键纳入标准:

- [0293] • 尿蛋白与肌酐之比 $\geq 3.0\text{g/g}$ (从24小时尿液收集中测得)
- [0294] • 在开始筛查之前的最近六个月内获得的肾活检中,估算的肾小球滤过率 $\geq 50\text{mL/min/1.73m}^2$ 或 >30 且 $<50\text{mL/min/1.73m}^2$,并且间质纤维化和肾小管萎缩评分低于25%。
- [0295] • 筛查前至少用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素II受体阻断剂支持性治疗至少4周,达到稳定剂量。
- [0296] • 收缩压 $\leq 150\text{mmHg}$,舒张压 $\leq 100\text{mmHg}$
- [0297] • 在签署知情同意书之日前的最近三年内接种了肺炎球菌疫苗(在筛查过程中可对受试者进行疫苗接种以符合该标准;距首次剂量的MOR202的间隔必须至少为14天)。
- [0298] • 组1a(新诊断的患者):通过Euroimmun ELISA筛查确定的血清抗-PLA2R抗体 ≥ 150.0 反应单位(RU)/mL。
- [0299] • 组1b,复发受试者:根据研究者的判断必须具有完全的免疫和/或临床缓解,并且通过Euroimmun ELISA筛查确定血清抗-PLA2R抗体 $\geq 50.0\text{RU/mL}$ 。
- [0300] • 组2:先前的疗法失效,即根据研究者的判断,受试者在完成包含环孢素A、他克莫司、霉酚酸酯、ACTH或烷化剂(例如环磷酰胺)或利妥昔单抗的公认IST期间或之后,从未达到完全的免疫和/或临床缓解。通过Euroimmun ELISA筛查确定的血清抗-PLA2R抗体 $\geq 20.0\text{RU/mL}$ 。
- [0301] 关键排除标准:
- [0302] • 血红蛋白 $<90\text{g/L}$ 。
- [0303] • 血小板减少症:血小板 $<100.0 \times 10^9/\text{L}$ 。
- [0304] • 中性粒细胞减少症:中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9/\text{L}$ 。
- [0305] • 白细胞减少症:白细胞 $<3.0 \times 10^9/\text{L}$ 。
- [0306] • 低丙球蛋白血症:血清免疫球蛋白 $\leq 5.0\text{g/L}$ 。
- [0307] • MN的继发原因(例如系统性红斑狼疮、药物治疗、恶性肿瘤)
- [0308] • MN以外的伴随肾脏疾病(例如,糖尿病性肾脏疾病、狼疮性肾炎、IgA肾病)。
- [0309] 组1包括大约20名在筛查时对使用ACEI/ARB进行支持性护理治疗稳定的aMN患者,这些患者具有符合IST资格的不利的预后特征,例如蛋白尿($>5\text{g}/24\text{h}$)和高且稳定的抗-PLA2R抗体的血清滴度(≥ 150.00 反应单位(RU)/mL, EuroImmune ELISA),或者在完全或部分的蛋白尿反应(包括血清抗-PLA2R抗体滴度低于 20RU/mL)至少6个月后复发的受试者。受试者可为新诊断的(组1a)或在先前的对IST的蛋白尿和免疫反应后复发的(组1b)。
- [0310] 组2包括大约10名需要2线或3线IST的aMN患者,他们对上一线疗法没有免疫反应,因此被认为是难治性的。先前疗法的失效,即在开始疗法后至少6个月后测定的在完成含CSA、他克莫司、MMF、ACTH或烷化剂(例如环磷酰胺)或利妥昔单抗的公认IST期间或之后,受试者从未将血清抗-PLA2R抗体滴度降低至 20RU/mL 之下。
- [0311] 组1和组2的排除标准均为活动性感染、MN的继发原因(例如SLE、药物治疗、恶性肿瘤)、1型或2型糖尿病、妊娠或母乳喂养、已知或怀疑对研究药物及其赋形剂有超敏反应。
- [0312] 这两个组的MOR202单一疗法是24周治疗阶段,之后是28周的观察随访阶段(图11)。
- [0313] 5.2.MOR202(MOR03087)的施用
- [0314] MOR202以冻干粉形式提供,在带标签的玻璃小瓶中重构。MOR202须储存在 $2-8^\circ\text{C}$ 直

至使用。对于药物制备,每个小瓶须用4.8mL注射用水(WFI)重构。重构后,每个小瓶均含有325mg MOR202 (MOR03087),在5mL的可提取体积中(65mg/mL)。为了输注,将其在250mL 0.9%氯化钠溶液中稀释。

[0315] 对所有受试者进行24周的治疗,分配给六个28天的治疗周期。在接下来的治疗日中,总共将施用9剂MOR202:周期1的第1、8、15和22天,以及周期2-6的第1天(图11)。在第一个治疗周期中,将MOR202每周一次以16mg/kg给药(即周期1总共4剂)。在第2-6个治疗周期中,将MOR202每4周一次在每个周期的第一天以16mg/kg给药(即C2D1、C3D1...;周期2-6总共5剂)。

[0316] 第一次MOR202静脉内输注应缓慢(约90分钟,约3mL/min)。如果没有发生输注反应,则输注时间在随后的输注中可缩短至1小时或更短,但限于表5中列出的缩短步骤。输注时间不应短于30分钟。建议使用抗组胺药和退热药(例如醋氨酚/对乙酰氨基酚)对受试者进行预先用药,以预防输注相关反应(IRR)。如表5所示,对于前3次应用,开始MOR202输注前约30分钟,与静脉内地塞米松(或静脉内施用当量的糖皮质激素)联合用药以预防IRR是必须的。

[0317] 表5:MOR202输注指南

[0318]	MOR202输注数	1	2	3	第4次及之后
	最短输注时间	90min	60min	30min	30min
	最大输注速率	3mL/min	4.5mL/min	9mL/min	9mL/min
	地塞米松静脉内剂量	16mg	16mg	8mg	不强制

[0319] 5.3. 安全性、免疫原性和药代动力学评估

[0320] 将根据身体检查、生命体征、血氧饱和度、心电图、血液和生化测试、不良反应和免疫原性评估安全性。不良反应将根据NCI CTCAE4.03版进行评级。为了监测免疫原性和药代动力学,将在研究过程中分别评估在选定的时间点抗MOR202抗体(抗药物抗体)的存在和MOR202的血清浓度。

[0321] 5.4. 功效评估

[0322] 主要功效评估包括:(i)通过ELISA测量的血清抗-PLA2R抗体水平,以追踪MOR202治疗之前、期间和之后的免疫应答过程。(ii)在MOR202治疗期间和之后基于24小时尿液/点尿的UPCR测量的蛋白尿。(iii)通过基于CKD-epi方程估算肾小球滤过率(eGFR)来确定MOR202治疗之前、期间和之后的肾脏功能。(iv)从24h尿液中测定尿钠排泄。

[0323] 5.5. 生物标志物

[0324] 将在研究过程中确定所有受试者在选定时间点的抗-PLA2R抗体的存在和滴度(即抗-PLA2R抗体滴度的动力学)。任选地,可以监测在选定的时间点处另外的自身抗体滴度(例如,抗1型血小板反应蛋白7A域,抗-THSD7A)、抗破伤风类毒素和/或抗-EBV抗体。总IgG、IgA和IgM的血清浓度可以通过ELISA进行评估。可以通过外周血流式细胞术或ELISPOT检定来确定在选定时间点的定量的NK细胞、B细胞、T细胞(包括调节性T细胞)、成浆细胞、浆细胞数量。

[0325] 5.6. KDQOL-36

[0326] 肾脏疾病生活质量(KDQOL-36TM)调查用于评估生活质量(QoL),定义为用MOR202治疗的自身免疫性膜性肾病患者中距基线的得分变化。

[0327] 实施例6:抗-PLA2R抗体水平的测定

[0328] 人血清样品中的抗磷脂酶A2受体 (PLA2R) 抗体水平将通过单特异性ELISA (具有单一抗原的酶免疫检定, Euroimmune, 订货号EA1254-G) 根据制造商的说明书进行定量测定。简而言之, 将涂有纯化的PLA2R抗原的聚苯乙烯微孔板条用作固相。制备血清稀释液1:101, 并在与微板的孔结合的抗原上孵育。如果样品呈阳性, 则稀释的血清样品中的特异性抗体会附着至与固相结合PLA2R抗原。洗去未结合的抗体, 然后在下一步中, 用过氧化物酶标记的抗人IgG检测附着的抗-PLA2R特异性抗体。使用能够促进显色反应的色原/底物溶液使结合的抗体可见。产生的颜色强度与血清样品中抗体的浓度成正比。

[0001] 序列表

[0002] <110> 莫佛塞斯公司

[0003] <120> 用于治疗自身抗体介导的自身免疫疾病的抗-CD38抗体及其药物组合物

[0004] <130> MS289PCT

[0005] <140>

[0006] <141>

[0007] <160> 11

[0008] <170> PatentIn 版本 3.5

[0009] <210> 1

[0010] <211> 5

[0011] <212> PRT

[0012] <213> 人工序列

[0013] <220>

[0014] <221> 来源

[0015] <223> /注="人工序列的描述:合成肽"

[0016] <400> 1

[0017] Ser Tyr Tyr Met Asn

[0018] 1 5

[0019] <210> 2

[0020] <211> 17

[0021] <212> PRT

[0022] <213> 人工序列

[0023] <220>

[0024] <221> 来源

[0025] <223> /注="人工序列的描述:合成肽"

[0026] <400> 2

[0027] Gly Ile Ser Gly Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0028] 1 5 10 15

[0029] Gly

[0030] <210> 3

[0031] <211> 11

[0032] <212> PRT

[0033] <213> 人工序列

[0034] <220>

[0035] <221> 来源

[0036] <223> /注="人工序列的描述:合成肽"

[0037] <400> 3

[0038] Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr

[0039]	1	5	10
[0040]	<210> 4		
[0041]	<211> 11		
[0042]	<212> PRT		
[0043]	<213> 人工序列		
[0044]	<220>		
[0045]	<221> 来源		
[0046]	<223> /注="人工序列的描述:合成肽"		
[0047]	<400> 4		
[0048]	Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Tyr Tyr Val Tyr		
[0049]	1	5	10
[0050]	<210> 5		
[0051]	<211> 7		
[0052]	<212> PRT		
[0053]	<213> 人工序列		
[0054]	<220>		
[0055]	<221> 来源		
[0056]	<223> /注="人工序列的描述:合成肽"		
[0057]	<400> 5		
[0058]	Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser		
[0059]	1	5	
[0060]	<210> 6		
[0061]	<211> 9		
[0062]	<212> PRT		
[0063]	<213> 人工序列		
[0064]	<220>		
[0065]	<221> 来源		
[0066]	<223> /注="人工序列的描述:合成肽"		
[0067]	<400> 6		
[0068]	Gln Thr Tyr Thr Gly Gly Ala Ser Leu		
[0069]	1	5	
[0070]	<210> 7		
[0071]	<211> 120		
[0072]	<212> PRT		
[0073]	<213> 人工序列		
[0074]	<220>		
[0075]	<221> 来源		
[0076]	<223> /注="人工序列的描述:合成多肽"		
[0077]	<400> 7		

[0078]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0079]	1 5 10 15
[0080]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[0081]	20 25 30
[0082]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0083]	35 40 45
[0084]	Ser Gly Ile Ser Gly Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0085]	50 55 60
[0086]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0087]	65 70 75 80
[0088]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0089]	85 90 95
[0090]	Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
[0091]	100 105 110
[0092]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0093]	115 120
[0094]	<210> 8
[0095]	<211> 109
[0096]	<212> PRT
[0097]	<213> 人工序列
[0098]	<220>
[0099]	<221> 来源
[0100]	<223> /注="人工序列的描述:合成多肽"
[0101]	<400> 8
[0102]	Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[0103]	1 5 10 15
[0104]	Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Tyr Tyr Val
[0105]	20 25 30
[0106]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[0107]	35 40 45
[0108]	Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[0109]	50 55 60
[0110]	Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
[0111]	65 70 75 80
[0112]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Thr Gly Gly Ala Ser Leu
[0113]	85 90 95
[0114]	Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
[0115]	100 105
[0116]	<210> 9

[0117]	<211> 300															
[0118]	<212> PRT															
[0119]	<213> 智人															
[0120]	<400> 9															
[0121]	Met	Ala	Asn	Cys	Glu	Phe	Ser	Pro	Val	Ser	Gly	Asp	Lys	Pro	Cys	Cys
[0122]	1				5					10					15	
[0123]	Arg	Leu	Ser	Arg	Arg	Ala	Gln	Leu	Cys	Leu	Gly	Val	Ser	Ile	Leu	Val
[0124]					20					25					30	
[0125]	Leu	Ile	Leu	Val	Val	Val	Leu	Ala	Val	Val	Val	Pro	Arg	Trp	Arg	Gln
[0126]					35					40				45		
[0127]	Gln	Trp	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Thr	Lys	Arg	Phe	Pro	Glu	Thr	Val	Leu
[0128]					50					55				60		
[0129]	Ala	Arg	Cys	Val	Lys	Tyr	Thr	Glu	Ile	His	Pro	Glu	Met	Arg	His	Val
[0130]	65					70					75					80
[0131]	Asp	Cys	Gln	Ser	Val	Trp	Asp	Ala	Phe	Lys	Gly	Ala	Phe	Ile	Ser	Lys
[0132]					85					90					95	
[0133]	His	Pro	Cys	Asn	Ile	Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr	Gln	Pro	Leu	Met	Lys	Leu
[0134]					100					105					110	
[0135]	Gly	Thr	Gln	Thr	Val	Pro	Cys	Asn	Lys	Ile	Leu	Leu	Trp	Ser	Arg	Ile
[0136]					115					120					125	
[0137]	Lys	Asp	Leu	Ala	His	Gln	Phe	Thr	Gln	Val	Gln	Arg	Asp	Met	Phe	Thr
[0138]					130					135				140		
[0139]	Leu	Glu	Asp	Thr	Leu	Leu	Gly	Tyr	Leu	Ala	Asp	Asp	Leu	Thr	Trp	Cys
[0140]	145					150					155					160
[0141]	Gly	Glu	Phe	Asn	Thr	Ser	Lys	Ile	Asn	Tyr	Gln	Ser	Cys	Pro	Asp	Trp
[0142]					165					170					175	
[0143]	Arg	Lys	Asp	Cys	Ser	Asn	Asn	Pro	Val	Ser	Val	Phe	Trp	Lys	Thr	Val
[0144]					180					185					190	
[0145]	Ser	Arg	Arg	Phe	Ala	Glu	Ala	Ala	Cys	Asp	Val	Val	His	Val	Met	Leu
[0146]					195					200				205		
[0147]	Asn	Gly	Ser	Arg	Ser	Lys	Ile	Phe	Asp	Lys	Asn	Ser	Thr	Phe	Gly	Ser
[0148]					210					215				220		
[0149]	Val	Glu	Val	His	Asn	Leu	Gln	Pro	Glu	Lys	Val	Gln	Thr	Leu	Glu	Ala
[0150]	225					230					235					240
[0151]	Trp	Val	Ile	His	Gly	Gly	Arg	Glu	Asp	Ser	Arg	Asp	Leu	Cys	Gln	Asp
[0152]					245					250					255	
[0153]	Pro	Thr	Ile	Lys	Glu	Leu	Glu	Ser	Ile	Ile	Ser	Lys	Arg	Asn	Ile	Gln
[0154]					260					265					270	
[0155]	Phe	Ser	Cys	Lys	Asn	Ile	Tyr	Arg	Pro	Asp	Lys	Phe	Leu	Gln	Cys	Val

[0156]	275	280	285
[0157]	Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile		
[0158]	290	295	300
[0159]	<210> 10		
[0160]	<211> 360		
[0161]	<212> DNA		
[0162]	<213> 人工序列		
[0163]	<220>		
[0164]	<221> 来源		
[0165]	<223> /注="人工序列的描述:合成多核苷酸"		
[0166]	<400> 10		
[0167]	caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg	60	
[0168]	agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc	120	
[0169]	cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgg atctctggtg atcctagcaa tacctattat	180	
[0170]	gcg gatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat	240	
[0171]	ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatctt	300	
[0172]	cctcttgttt atactggttt tgcttatttg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca	360	
[0173]	<210> 11		
[0174]	<211> 327		
[0175]	<212> DNA		
[0176]	<213> 人工序列		
[0177]	<220>		
[0178]	<221> 来源		
[0179]	<223> /注="人工序列的描述:合成多核苷酸"		
[0180]	<400> 11		
[0181]	gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc	60	
[0182]	tcgtgtagcg gcgataatct tcgtcattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg	120	
[0183]	caggcgccag ttcttgatg ttatggtgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc	180	
[0184]	tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa	240	
[0185]	gacgaagcgg attattattg ccagacttat actggtggtg cttctcttgt gtttggcggc	300	
[0186]	ggcacgaagt taaccgttct tggccag	327	

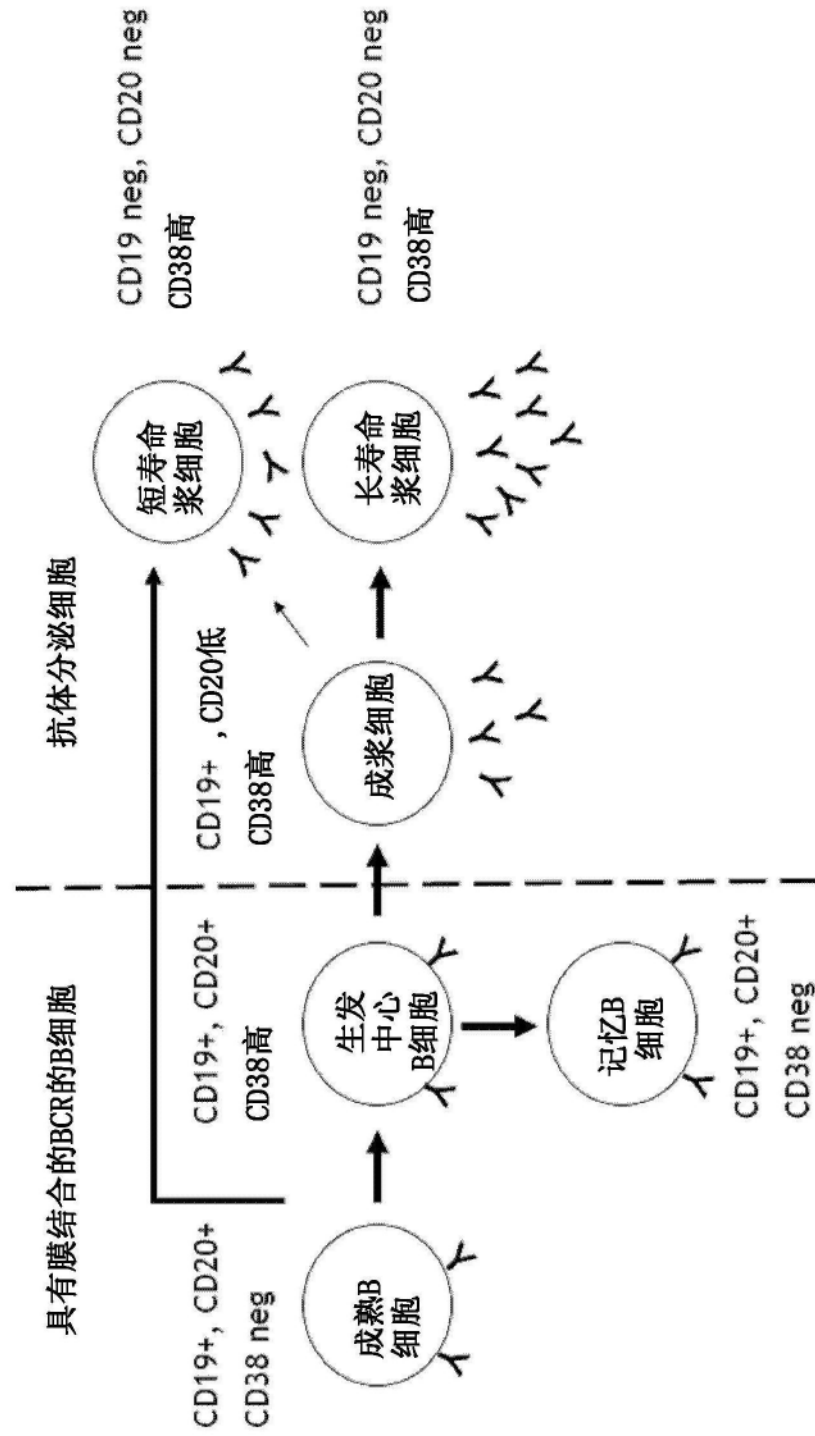


图1

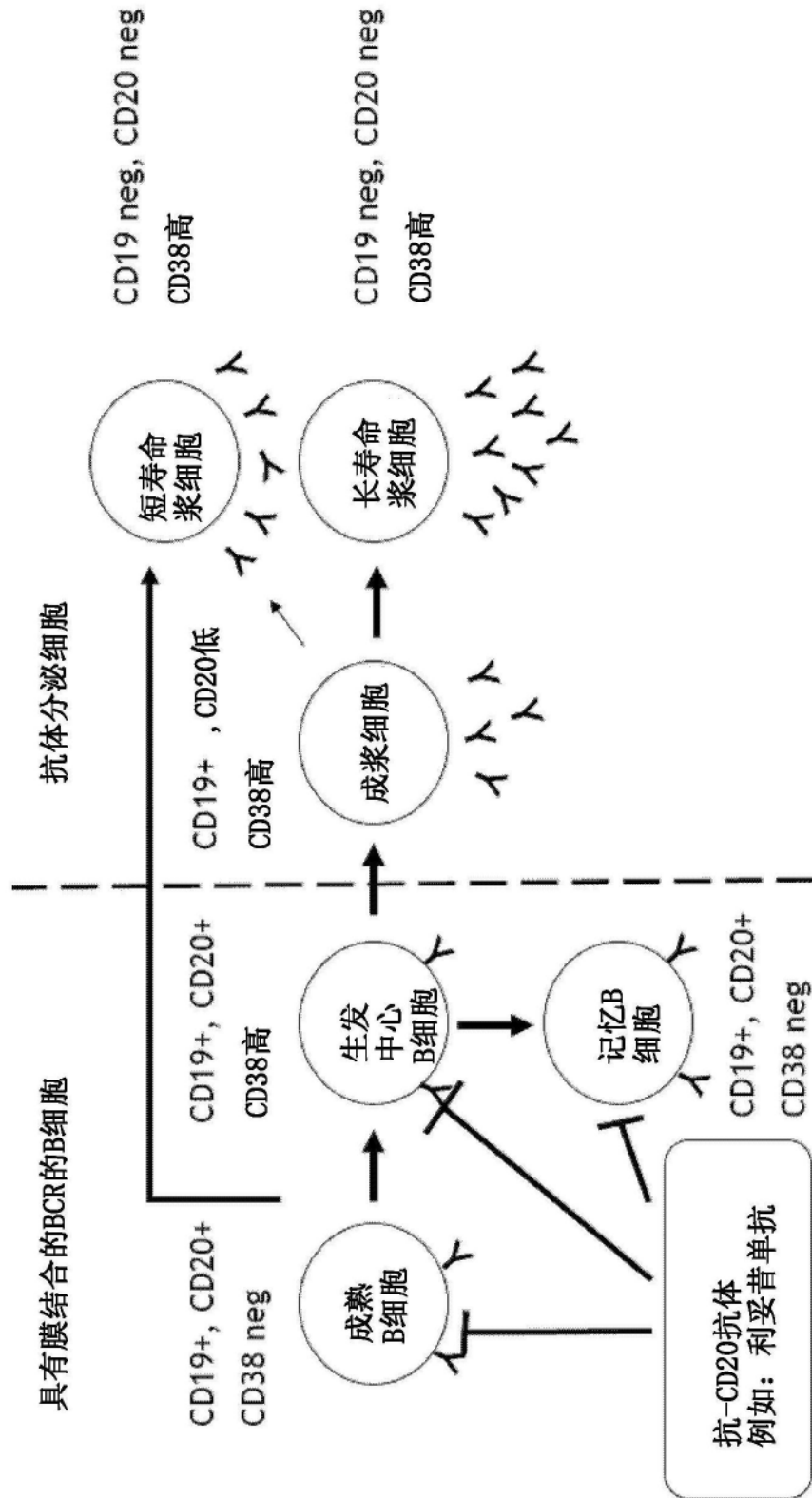


图2

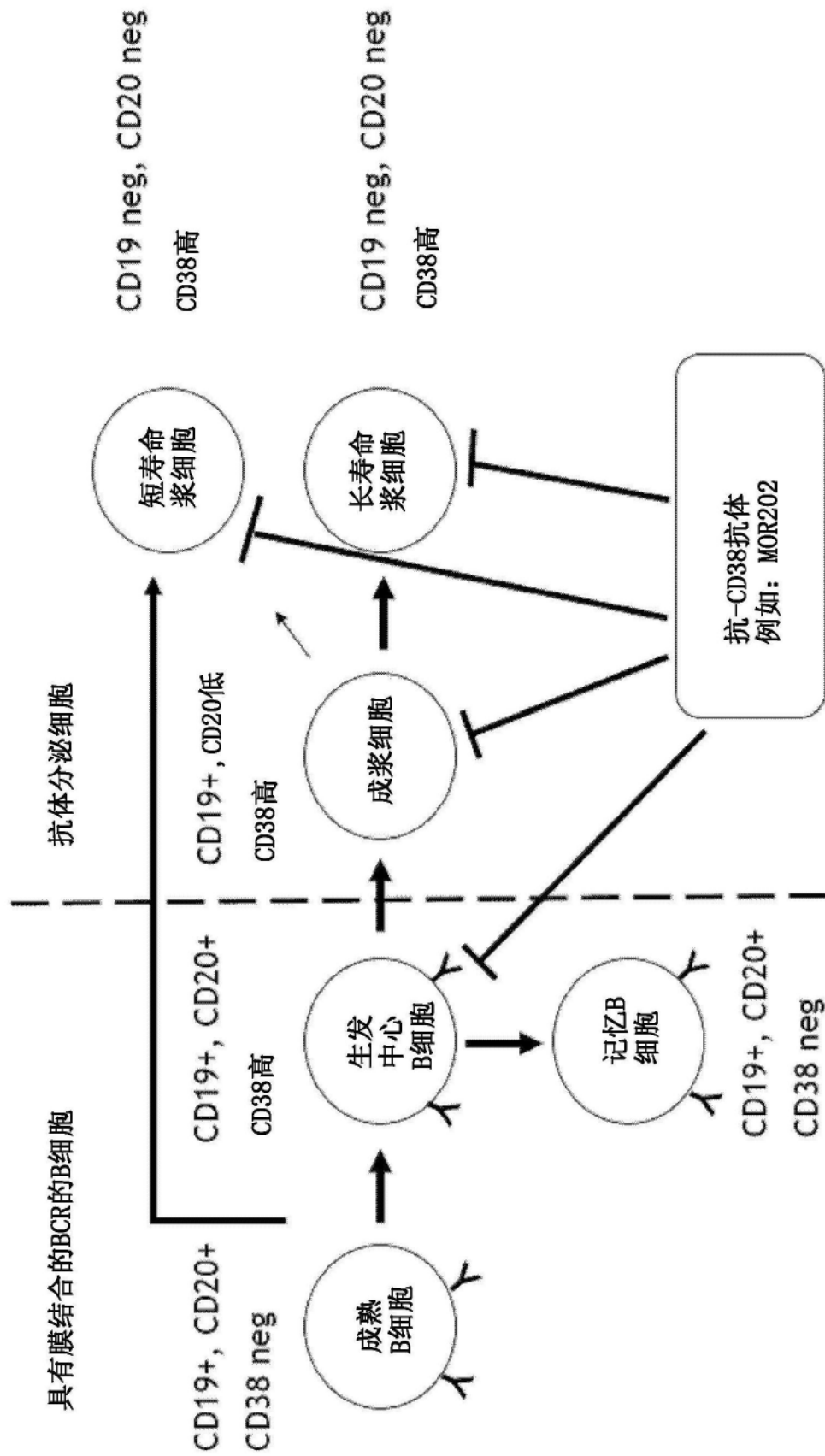


图3

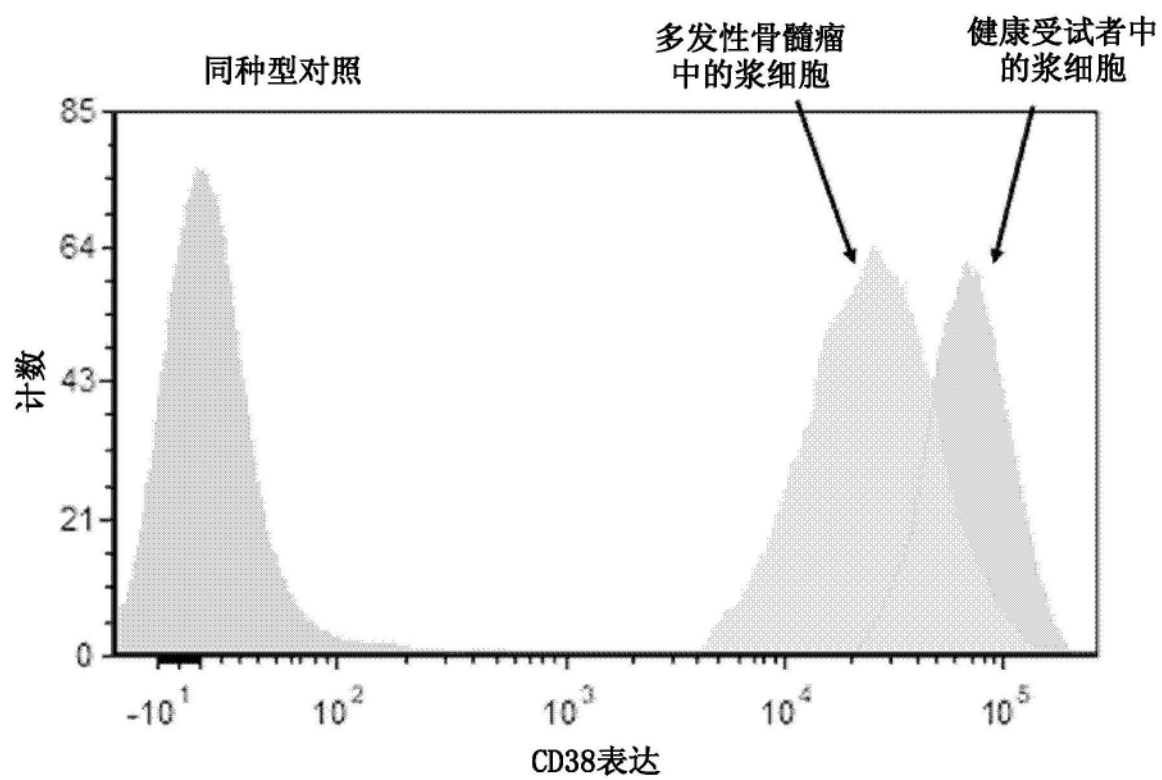


图4

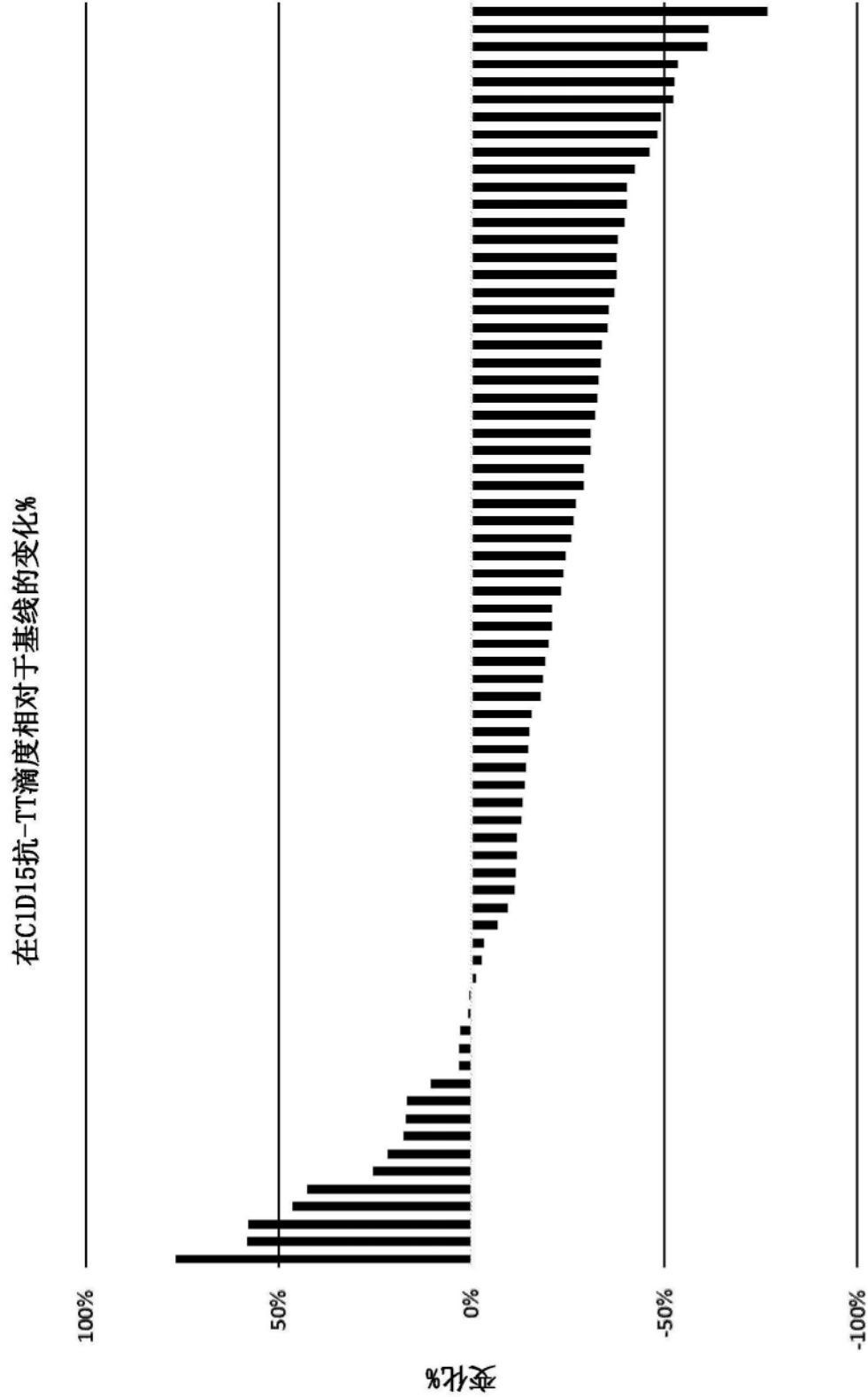


图5

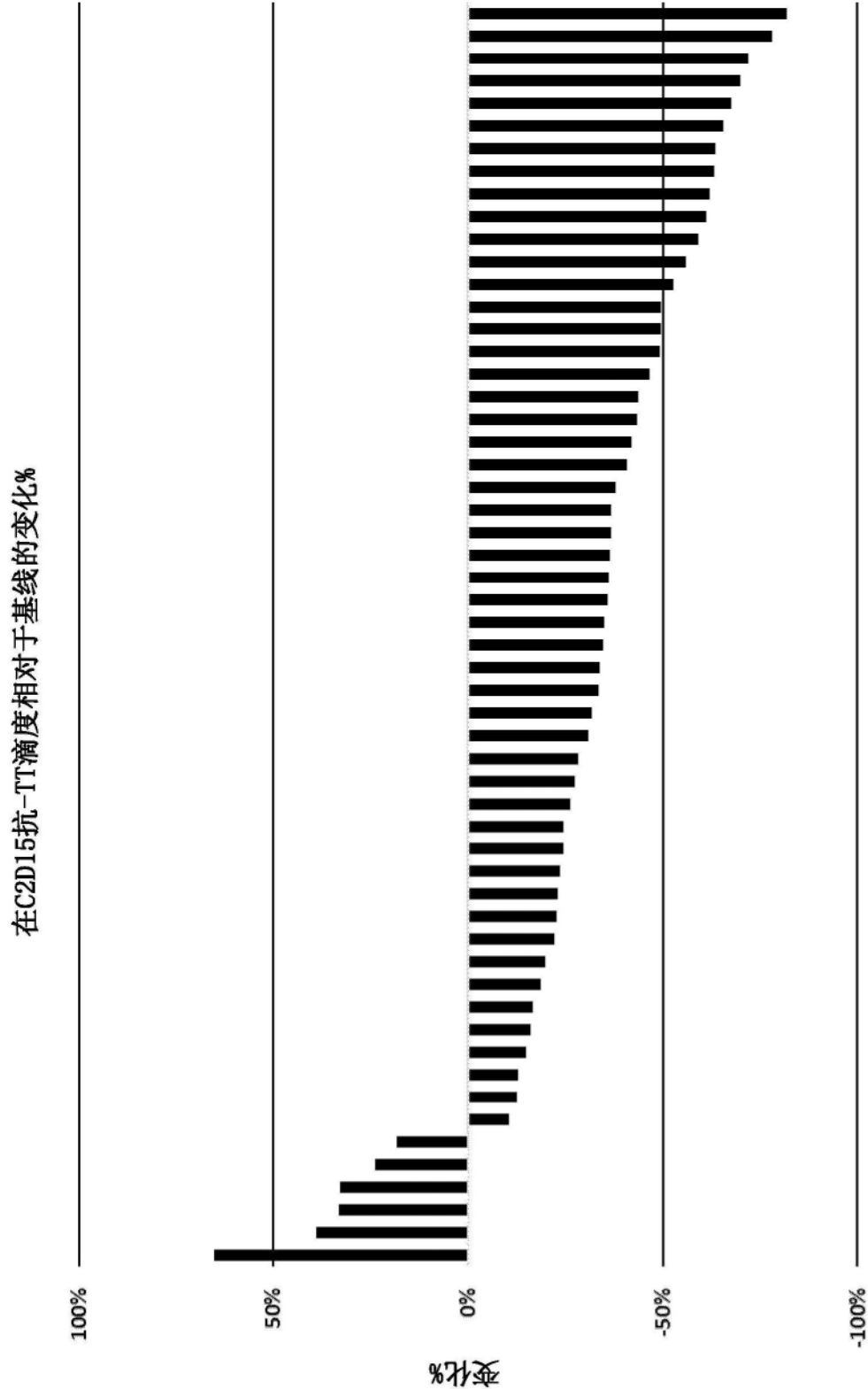


图6

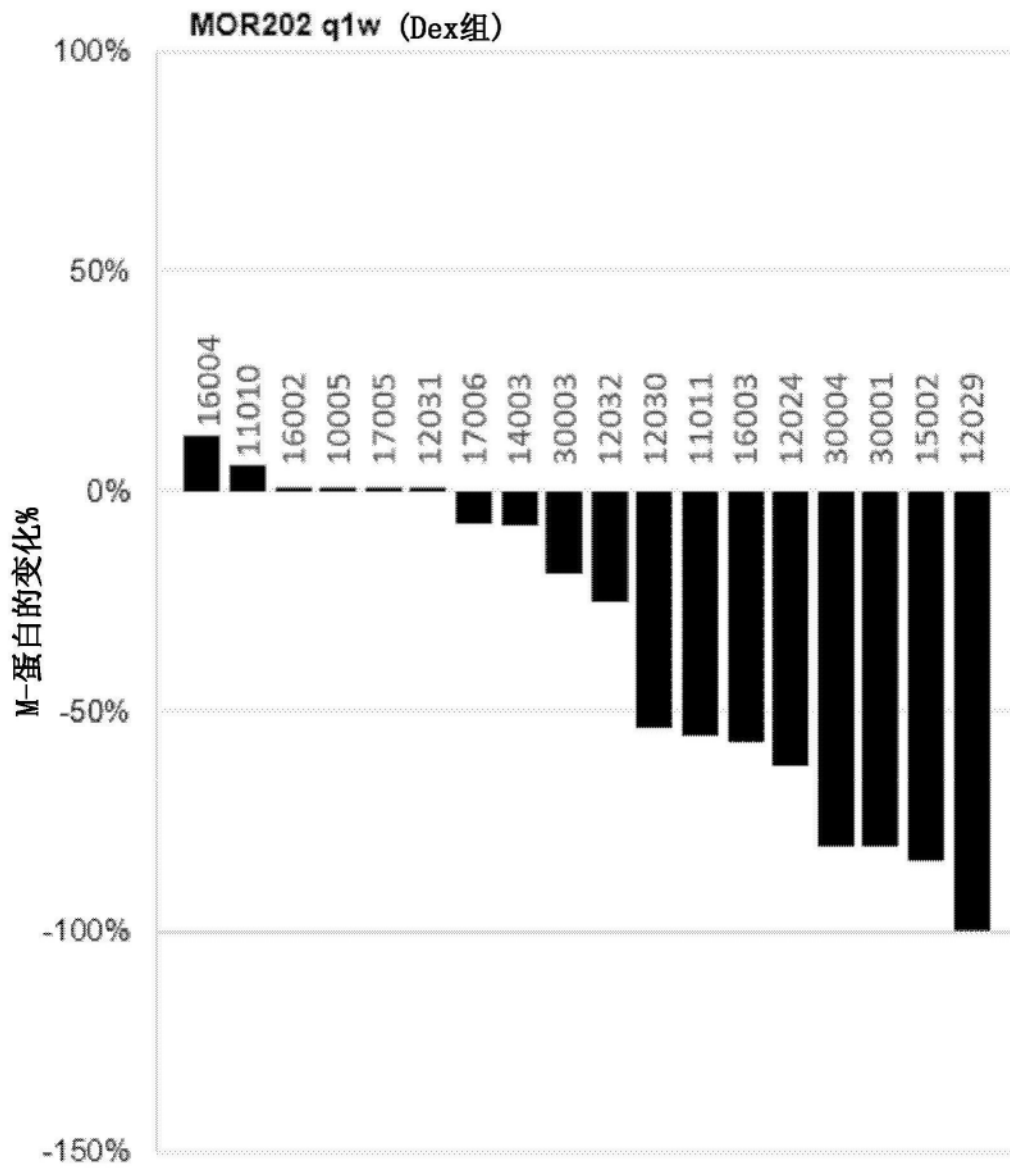


图7

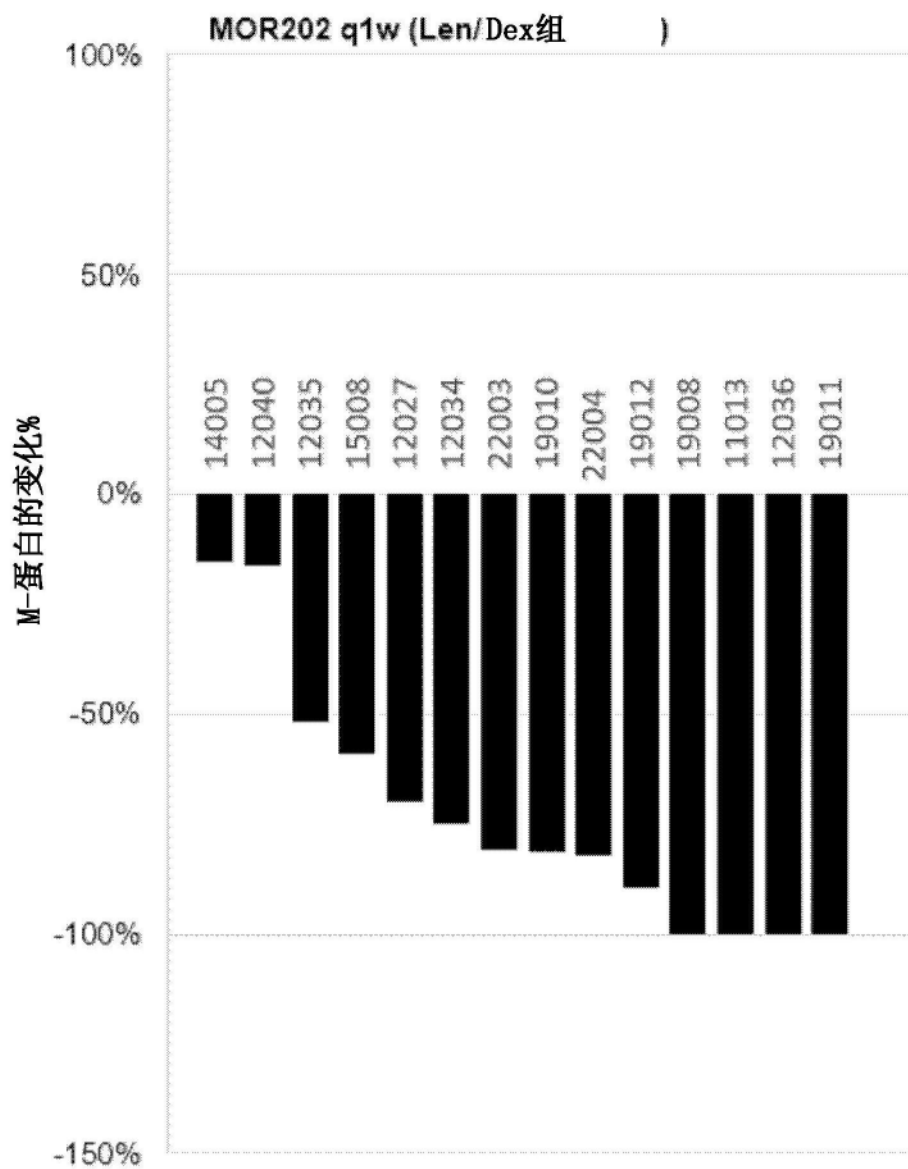


图8

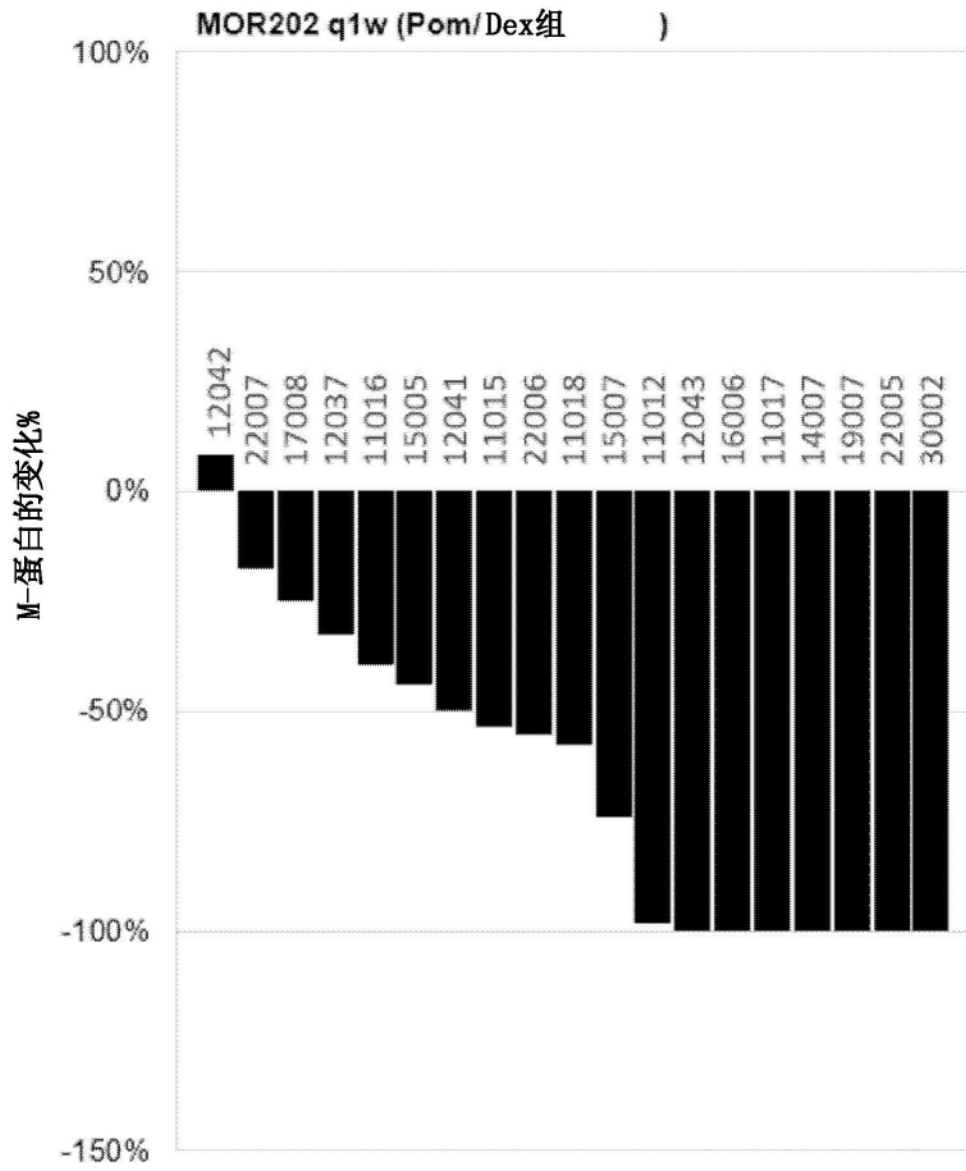


图9

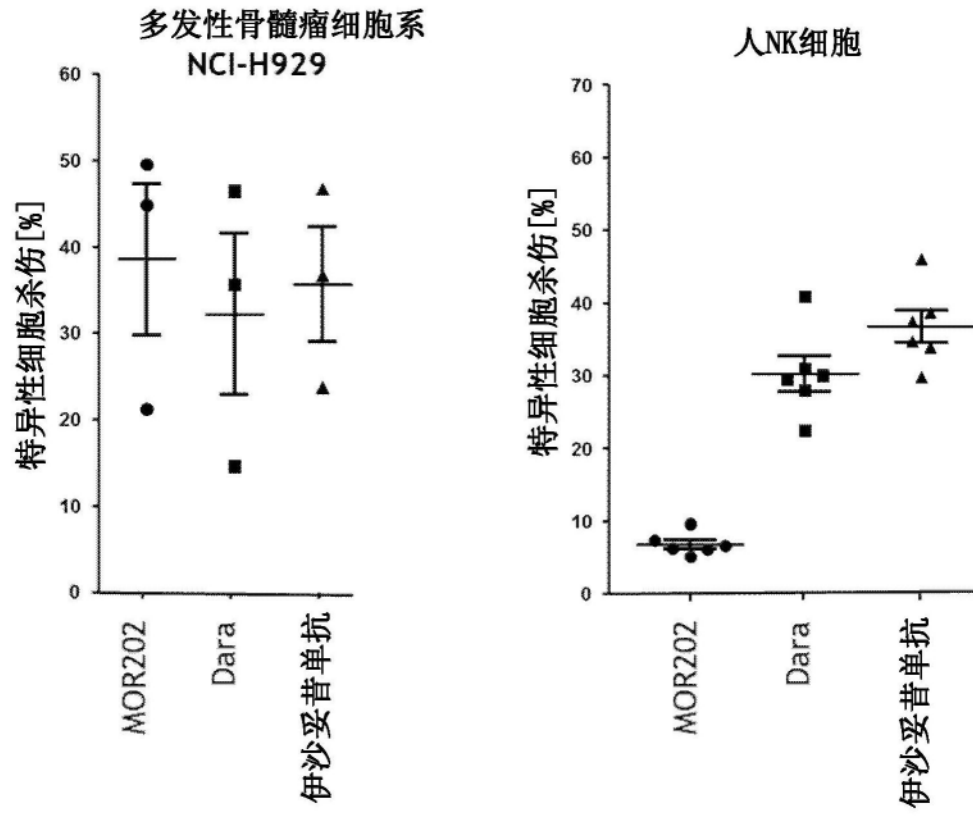


图10

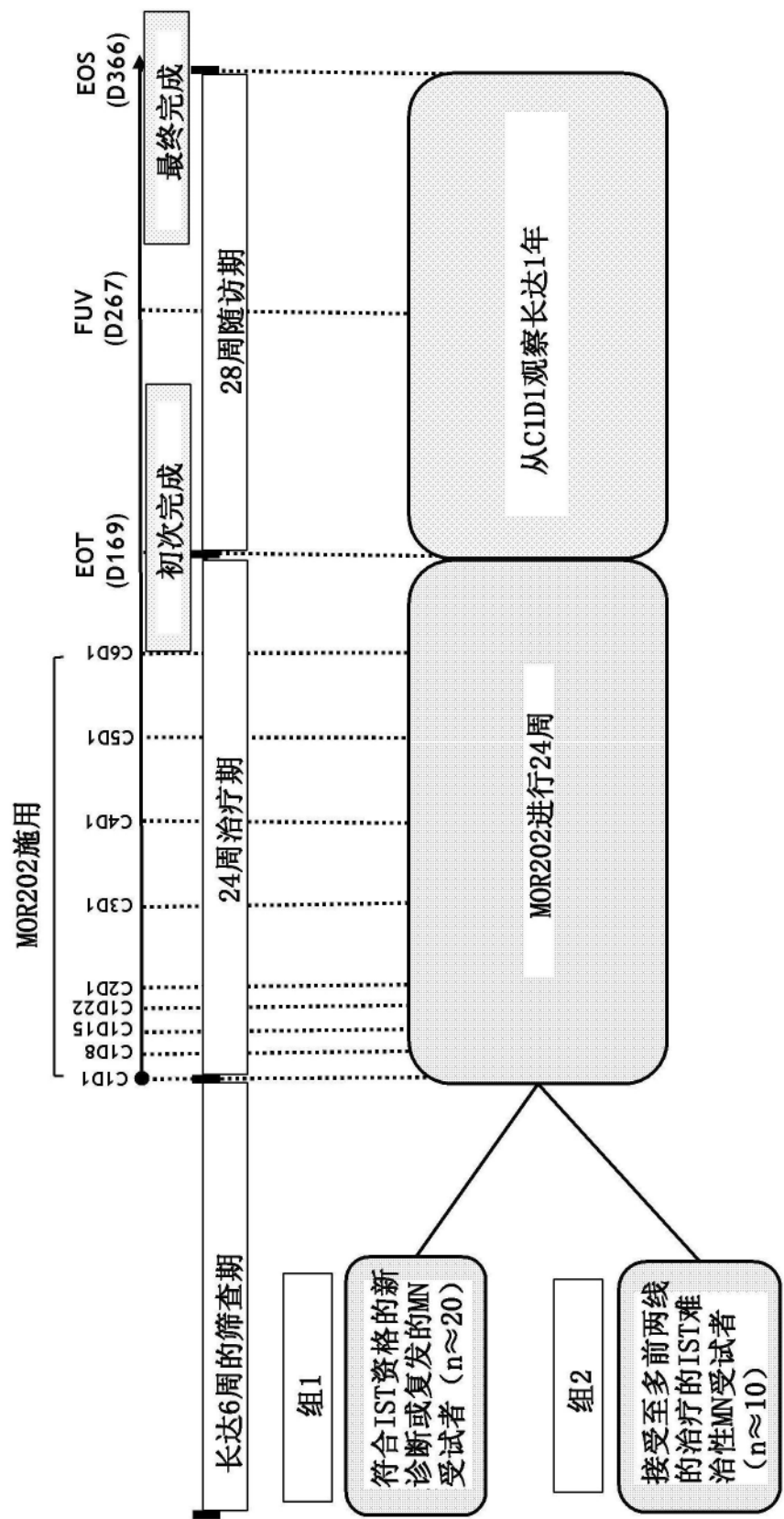


图11

靶向核抗原的SLE自身抗体的实例	SLE患病率	针对磷脂相关抗原的SLE自身抗体的实例	SLE患病率
自身抗体的靶标		自身抗体的靶标	
抗核抗体 (ANA)	95 - 100%	狼疮抗凝物 (LAC)	20 - 40%
核小体结构	50 - 90%	心磷脂 (CL)	53%
脱氧核糖核酸 (DNA)	40 - 90%	磷脂酰肌醇 (PI)	24%
端粒	50 - 96%	磷脂酰丝氨酸 (PS)	32%
核苷, 核苷酸	20 - 80%	磷脂酸酯 (PT)	28%
组蛋白 (H): (H2A-H2B)-DNA复合物H1、H2A、H2B、H3、H4	20 - 90%	两性离子磷脂	
DNA聚合酶 α	2 - 3%	磷脂酰乙醇胺 (PE)	5 - 17%
Ku	10 - 40%	磷脂酰胆碱 (PC)	0 - 17%
聚 (ADP-核糖) 聚合酶 (PARP)	35 - 47%	血小板活化因子 (PAF)	30 - 34%
聚 (ADP-核糖)	42 - 73%	β 2-糖蛋白 I (β 2GPI)	17 - 49%
高迁移率族蛋白HMG17	35%	凝血酶原 (PT, 因子II)	28 - 40%
DEK癌蛋白	10 - 25%	膜联蛋白 (ANX) ANX IV	15 - 22%
着丝粒蛋白CENP-A, CENP-B		Anx V (胎盘抗凝蛋白I)	30%
Ro (SS-A)	24 - 60%	Anx XI [钙周期蛋白相关蛋白 (CAP-50)]	2 - 8%
La (SS-B)	6 - 35%	血栓调节蛋白	10 - 30%
核聚 (A) 聚合酶 (聚核苷酸腺苷转移酶)	25 - 60%	因子XII	14 - 50%
核仁RNA解旋酶 (Gu) 蛋白	18%	组织型纤溶酶原活化剂 (t-PA)	26%
SR蛋白SRp20、SRp30a、SRp30b、SRp40、SRp55、SRp75	50 - 52%	促凝血酶原激酶 (组织因子)	35%
Alu RNA-蛋白质复合物	14%	氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL)	22 - 53%
核小核糖核蛋白颗粒 (snRNP)	10 - 55%	丙二醛 (MDA) 修饰的脂蛋白 (a) (MDA-Lp [a])	40 - 42%
异质性胞核糖核蛋白颗粒 (hnRNP)	9 - 40%	溶血磷脂酰胆碱 (LPC)	9 - 29%
核仁蛋白	17 - 64%		
干扰素诱导蛋白IFI 16	29%	针对神经系统抗原的SLE自身抗体的实例	SLE患病率
有丝分裂纺锤体装置		自身抗体的靶标	
1型核有丝分裂器蛋白 (NuMA-1, MA-1)	2%	神经系统 (神经元抗体)	33 - 75%
纺锤体驱动蛋白样蛋白HsEg5 (NuMA-2, MA-II)	5 - 6%	神经节苷脂, 半乳糖脑苷	
Ki-67	3 - 33%	核糖体P蛋白	
p53	26 - 32%	神经丝	
c-myc癌基因产物	35%		
核纤层蛋白B型纤层蛋白B1和B2	2 - 10%	靶向血细胞的SLE自身抗体的实例	SLE患病率
Su	17 - 21%	自身抗体的靶标	
胸腺素 α 原	18%	血小板	10 - 62%
		糖蛋白 (GP) IIb-IIIa	
针对细胞膜抗原的SLE自身抗体的实例	SLE患病率	GPIb-IX	
自身抗体的靶标		CD36 (GPIV)	
CD45	25%	抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA)	
CD4	17%	蛋白酶3 (PR3) ANCA, 核周染色 (pANCA)	
神经节苷脂 (Gang) GM1、GD1a、GD1b、GT1b半乳糖脑苷	15 - 63%	髓过氧化物酶 (MPO)	
细胞膜相关DNA (cmDNA)	66%	红细胞 (RBC) “温暖”自身抗体 (WA)	10 - 50%
脂皮素-1	23 - 32%		
β 2-微球蛋白	40 - 70%	靶向细胞质抗原的SLE自身抗体的实例	SLE患病率
		自身抗体的靶标	
针对基质蛋白抗原的SLE自身抗体的实例	SLE患病率	20S蛋白酶体的外环亚基HC9 (α 3)	58%
自身抗体的靶标		核糖体P蛋白 (P0, P1, P2)	8 - 42%
I、II、III、IV、V、VI型胶原蛋白 (C)		核糖体蛋白S10	11 - 40%
CI	85%	核糖体蛋白L12	3 - 28%
CII	15 - 60%	28S核糖体RNA (rRNA)	15%
CIII	44%	细胞骨架抗体	
CIV	15 - 85%	肌动蛋白	9 - 26%
CV	70%	丝束蛋白T-和L-亚型	33 - 49%
CVI	15%	α -胞衬蛋白	2 - 7%
		中间丝	
针对血浆蛋白抗原的SLE自身抗体的实例	SLE患病率	波形蛋白	36 - 75%
自身抗体的靶标		神经丝 (NF)	21 - 29%
C1q的胶原蛋白样区	30 - 50%	细胞角蛋白 (CK)	50%
促红细胞生成素 (EPO)	9 - 29%	钙蛋白酶抑制蛋白	27%
钙网蛋白	40 - 50%	卵泡抑素相关蛋白	10%
类风湿因子 (RF)	5 - 30%	热休克蛋白90 (HSP 90)	25 - 50%
		PK506结合蛋白12	39%
		碳酸酐酶 (CA) I, II	29 - 43%
		丙酮酸脱氢酶 (M2型线粒体抗体)	17%
		前丝聚蛋白 (核周因子)	46%

改编自Sherer Y等,
Semin Arthritis Rheum. 2004 Oct; 34(2):501-37.

图12