(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119730874 A
(43)申请公布日 2025.03.28

(21)申请号 202380048107.0

(22)申请日 2023.04.24

(30)优先权数据
63/334,381 2022.04.25 US
63/374,646 2022.09.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/066114 2023.04.24

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/212518 EN 2023.11.02

(71)申请人 威斯特拉公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 D·W·奥达赫 J·R·麦耶特
Z·施赖弗 K·维斯瓦纳坦
A·M·沃勒考特 H·阿达里-霍尔
B·罗摩克里希纳 G·巴布科克
J·亚伯勒 A·沙克特 M·马瑟

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 39/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)

权利要求书17页 说明书307页
序列表（电子公布） 附图19页

(54)发明名称

针对APRIL的抗体分子及其用途

(57)摘要

本文公开了特异性结合至APRIL的抗体分子。所述抗体分子可用于治疗、预防和/或诊断病症,诸如IgA肾病。

CN 119730874 A

1.一种用于改善受试者的肾功能的方法的抗APRIL抗体分子,

其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

2.如权利要求1所述所使用的抗体分子,其中所述方法逆转或阻止了所述受试者的肾功能下降的进展。

3.如权利要求1-2中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述改善的肾功能包括所述受试者的肾脏再生。

4.如权利要求1-3中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述改善的肾功能包括所述受试者的肾脏的估计肾小球滤过率(eGFR)增加。

5.如权利要求1-4中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述改善的肾功能包括所述受试者的肾脏的蛋白尿减少。

6.如权利要求1-5中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述方法在施用所述抗体分子后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内改善所述受试者的肾功能。

7.如权利要求1-6中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述方法在施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次所述抗体分子后改善所述受试者的肾功能。

8.如权利要求1-7中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述方法改善肾功能持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。

9.一种用于保持(例如,维持或增加)受试者的肾脏的估计肾小球滤过率(eGFR)的方法的抗APRIL抗体分子,

任选地其中在施用所述抗体分子后至少十二个月的时段内的平均eGFR大于或等于所述受试者的基线eGFR,

其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

10.一种用于减少受试者的肾脏的蛋白尿的方法的抗APRIL抗体分子,

其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

11.如权利要求10所述所使用的抗体分子,其中蛋白尿的所述减少是通过测量尿蛋白/肌酐比率(uPCR)来确定的,例如如实施例8中所描述。

12.如权利要求10-11中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述方法在施用所述抗体分子后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内减少所述受试者的蛋白尿。

13.如权利要求12所述所使用的抗体分子,其中所述方法在施用后约3个月内减少所述受试者的蛋白尿。

14.如权利要求12所述所使用的抗体分子,其中所述方法在施用后约6个月内减少所述受试者的蛋白尿。

15.如权利要求12所述所使用的抗体分子,其中所述方法在施用后约1年内减少所述受试者的蛋白尿。

16.如权利要求12所述所使用的抗体分子,其中所述方法在施用后约2年内减少所述受试者的蛋白尿。

17.如权利要求12所述所使用的抗体分子,其中所述方法在施用后约3年内减少所述受试者的蛋白尿。

18.如权利要求12所述所使用的抗体分子,其中所述方法在施用后约4年内减少所述受试者的蛋白尿。

19.如权利要求10-18中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述方法在施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次所述抗体分子后减少所述受试者的蛋白尿。

20.如权利要求10-19中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述方法减少蛋白尿持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。

21.一种用于诱导受试者的肾脏恢复的方法的抗APRIL抗体分子,

其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

22.一种用于诱导受试者的肾脏再生的方法的抗APRIL抗体分子,

其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

23.一种用于降低受试者的自身抗体反应的方法的抗APRIL抗体分子,

其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

24.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

25.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或

99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

26.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。

27.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子包含IgG2的重链恒定区和κ的轻链恒定区。

28.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子是西贝瑞单抗。

29.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子的施用不超过每月一次。

30.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。

31.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次或每三个月施用一次。

32.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中重复施用所述抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。

33.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。

34.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子静脉内或皮下施用。

35.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子以4mg/kg的剂量施用,例如每月一次,并且所述施用导致在所述施用后(例如第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内eGFR增加。

36.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗体分子以8mg/kg的剂量施用,例如每月一次,并且所述施用导致在所述施用后(例如第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内eGFR增加。

37.如权利要求35或36所述所使用的抗体分子,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,eGFR增加至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

38.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中施用所述抗体分子导致血清IgA水平降低(例如,与所述施用之前相比)。

39.如权利要求38所述所使用的抗体分子,其中血清IgA水平的所述降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

40.如权利要求38或39所述所使用的抗体分子,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgA水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

41.如权利要求38-40中任一项所述所使用的抗体分子,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgA水平降低至少50、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240或250mg/dL。

42.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中施用所述抗APRIL抗体分子导致血清a-g-IgA水平降低(例如,与所述施用之前相比)。

43.如权利要求42所述所使用的抗体分子,其中血清a-g-IgA水平的所述降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

44.如权利要求42或43所述所使用的抗体分子,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清a-g-IgA水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

45.如权利要求42-44中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述a-g-IgA包含a-g-IgA1或是a-g-IgA1。

46.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中施用所述抗体分子导致血清IgG水平降低(例如,与所述施用之前相比)。

47.如权利要求46所述所使用的抗体分子,其中血清IgG水平的所述降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

48.如权利要求46或47所述所使用的抗体分子,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgG水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%或90%。

49.如权利要求46-48中任一项所述所使用的抗体分子,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgG水平降低至少100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750或800mg/dL。

50.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中施用所述抗体分子导致血清IgM水平降低(例如,与所述施用之前相比)。

51.如权利要求50所述所使用的抗体分子,其中血清IgM水平的所述降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

52.如权利要求50或51所述所使用的抗体分子,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、

22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgM水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

53.如权利要求50-52中任一项所述所使用的抗体分子,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgM水平降低至少10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95mg/dL。

54.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中施用所述抗APRIL抗体分子导致uPCR降低(例如,与所述施用之前相比)。

55.如权利要求50所述所使用的抗体分子,其中uPCR的所述降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

56.如权利要求50或51所述所使用的抗体分子,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述uPCR降低至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%。

57.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述受试者患有病症或处于患有病症的风险下。

58.如57所述所使用的抗体分子,其中所述病症与肾功能下降有关。

59.如57或58所述所使用的抗体分子,其中所述病症能够通过改善肾功能来治疗。

60.如权利要求57-59中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述受试者处于肾衰竭的风险下。

61.如权利要求57-60中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述病症是肾脏病症,例如慢性肾病(CKD)。

62.如权利要求57-61中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述病症是自身免疫病症,例如自身抗体相关病症(例如,IgM自身抗体相关病症)。

63.如权利要求62所述所使用的抗体分子,其中所述自身抗体相关病症是原发性膜性肾病、古德巴斯捷氏病或冷凝集素病。

64.如权利要求57-63中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述病症是IgM介导的病症(例如,IgM神经病变)。

65.如权利要求57-64中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述病症是肾小球肾炎。

66.如权利要求57-65中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述疾病或病症是IgG肾病(IgAN)、狼疮性肾炎、过敏性紫癜(HSP,也称为IgA血管炎(IgAV),例如,伴有或不伴有肾炎)、血管炎(例如,ANCA相关血管炎或肾血管炎)、狼疮,包括系统性红斑狼疮(SLE)和狼疮性肾炎、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、膜增生性肾小球肾炎(MPGN)、原发性膜性肾病、古德巴斯捷氏病、冷凝集素病、抗MAG神经病变、抗GM1神经病变(多灶性运动神经病变)、干燥综合征、移植后IgA肾病、移植后肾小球疾病复发或移植后IgA血管炎。

67.如权利要求66所述所使用的抗体分子,其中所述疾病或病症是IgAN,例如原发性IgAN或继发性IgAN。

68.如权利要求66所述所使用的抗体分子,其中所述疾病或病症是过敏性紫癜。

69.如权利要求57-68中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述受试者是儿科患者(例如,年龄小于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18岁的患者;或年龄在0-1、1-2、2-3、3-4、4-5、5-10、10-15或15-18岁之间的患者)。

70.如权利要求69所述所使用的抗体分子,其中所述疾病或病症是儿童IgA肾病、儿童过敏性紫癜(HSP)、儿童系统性红斑狼疮(SLE)、儿童狼疮性肾炎、儿童非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、儿童膜增生性肾小球肾炎(MPGN)或儿童ANCA相关性血管炎。

71.如权利要求66-70中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述受试者表现出关节炎症状、关节痛症状、胃肠道症状和/或皮肤病症状。

72.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述受试者是人受试者,例如人患者。

73.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述受试者未免疫受损。

74.如权利要求72或73所述所使用的抗体分子,其中所述受试者的血清IgG水平相对于平均健康受试者未降低(例如,其中所述受试者的血清IgG水平相对于平均健康受试者为至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

75.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述受试者在所述施用之前的蛋白尿大于或等于uPCR 0.75g/g或尿蛋白1g/天。

76.如权利要求75所述所使用的抗体分子,其中所述受试者在所述施用后(例如在所述施用后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内)具有低于0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6或0.7g/天的蛋白尿。

77.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述受试者已用不同的抗APRIL抗体分子治疗。

78.如前述权利要求中任一项所述所使用的抗体分子,其还包括向所述受试者施用第二治疗剂或治疗方式。

79.如权利要求78所述所使用的抗体分子,其中所述第二治疗剂包括TACI-IgG融合蛋白(例如,替利昔普)。

80.如权利要求78所述所使用的抗体分子,其中所述第二治疗剂包括C1抑制剂(例如,C1s抑制剂,例如,苏替莫单抗)。

81.如权利要求78所述所使用的抗体分子,其中所述第二治疗剂是抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗)。

82.一种用于治疗IgA肾病的方法的抗APRIL抗体分子,其中所述方法包括:

响应于对将受益于施用抗APRIL抗体分子的受试者的识别,向所述受试者施用有效量的所述抗APRIL抗体分子,

其中所述抗APRIL抗体分子每月施用不超过一次,

其中所述益处包括以下中的一项或多项(例如两项、三项或全部):

(i)与所述受试者的基线APRIL水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的一个月内,APRIL水平降低90%或更多;

(ii)与所述受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子九个月内,半

乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)水平降低60％或更多;

(iii)与所述受试者的基线尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的九个月内,24小时uPCR降低30％或更多;或者

(iv)与所述受试者的基线eGFR相比,在施用所述抗APRIL抗体分子后至少12个月的时段内保持(例如,维持或增加)平均eGFR;

其中所述抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

83.如权利要求82所述所使用的抗体分子,其中所述方法还包括识别将受益于施用所述抗APRIL抗体分子的受试者。

84.一种用于治疗受试者的IgA肾病的方法的抗APRIL抗体分子,

其中所述抗APRIL抗体分子待每月施用不超过一次,

其中所述施用导致以下中的一项或多项(例如两项、三项或全部):

(i)与所述受试者的基线APRIL水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的一个月内,APRIL水平降低90％或更多;

(ii)与所述受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子九个月内,半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)水平降低60％或更多;

(iii)与所述受试者的基线尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的九个月内,24小时uPCR降低30％或更多;或者

(iv)与所述受试者的基线eGFR相比,在施用所述抗APRIL抗体分子后至少12个月的时段内保持(例如,维持或增加)平均eGFR;

其中所述抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ

ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

85.如权利要求82-84中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述益处包括以下或所述施用导致以下:

(ii)与所述受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子九个月内,半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)水平降低60%或更多;以及

(iv)与所述受试者的基线eGFR相比,在施用所述抗APRIL抗体分子后至少12个月的时段内保持(例如,维持或增加)平均eGFR。

86.如权利要求82-85中任一项所述所使用的抗体分子,其中与所述受试者的基线APRIL水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的一个月内,APRIL水平降低91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多。

87.如权利要求82-86中任一项所述所使用的抗体分子,其中与所述受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的九个月内,Gd-IgA1水平降低65%、70%、75%、85%、90%、95%或更多。

88.如权利要求82-87中任一项所述所使用的抗体分子,其中与所述受试者的基线uPCR相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的九个月内,24小时uPCR降低35%、40%、45%、50%、55%、60%或更多。

89.如权利要求82-88中任一项所述所使用的抗体分子,其中与所述受试者的基线eGFR相比,平均eGFR在至少13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个月的时段内保持(例如,维持或增加)。

90.如权利要求82-89中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述益处还包括或所述施用还导致:(v)与所述受试者的基线IgG水平相比,IgG水平降低,任选地其中IgG水平是抗gd-IgA1 IgG水平。

91.如权利要求82-90中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述益处还包括或所述施用还导致:(vi)与所述受试者的基线IgA水平相比,IgA水平降低。

92.如权利要求82-91中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述益处还包括或所述施用还导致:(vii)在施用所述抗APRIL抗体分子后12个月的时段内的平均eGFR与如果未向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子则12个月的时段内的预期平均eGFR的比率为至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

93.如权利要求82-92中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述益处还包括或所述施用还导致:(vii)与所述受试者的基线eGFR相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的一个月内,eGFR不会降低5%、10%、15%或更多。

94.如权利要求82-93中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述受试者在施用所述抗APRIL抗体分子之前具有以下中的一项或多项(例如两项或全部),

(a)接受血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)至少三个月;

(b)uPCR大于0.75g/g或24小时尿蛋白(UP)水平大于1.0g/d;或

(c)eGFR大于30mL/min/1.73m^2。

95.如权利要求82-94中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子以2.0mg/kg、4.0mg/kg或8.0mg/kg的剂量静脉内施用。

96.如权利要求82-95中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述受试者在施用所述抗

APRIL抗体分子之前具有以下中的一项或两项：

(a)蛋白尿水平大于2.0g/天;或

(b)eGFR等于或小于60mL/min/1.73m^2。

97.一种用于治疗受试者的IgA肾病的方法的抗APRIL抗体分子，

其中所述受试者具有或被识别为具有:(a)蛋白尿水平大于2.0g/天、(b)估计肾小球滤过率(eGFR)小于60mL/min/1.73m^{2}或(c)(a)和(b)两者，

其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL)，并且

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3，

任选地其中所述抗APRIL抗体分子每月施用不超过一次。

98.如权利要求97所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子是响应于对具有以下的受试者的识别而施用的:(a)蛋白尿水平大于2.0g/天、(b)估计肾小球滤过率(eGFR)小于60mL/min/1.73m^{2}或(c)(a)和(b)两者。

99.如权利要求97或98所述所使用的抗体分子,其中所述方法还包括识别具有以下的受试者:(a)蛋白尿水平大于2.0g/天、(b)估计肾小球滤过率(eGFR)小于60mL/min/1.73m^{2}或(c)(a)和(b)两者。

100.如权利要求82-99中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

101.如权利要求82-100中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

102.如权利要求82-101中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。

103.如权利要求82-102中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和κ的轻链恒定区。

104.如权利要求82-103中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

105.如权利要求82-104中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。

106.如权利要求82-105中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量每月一次施用。

107.如权利要求82-106中任一项所述所使用的抗体分子,其中重复施用所述抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。

108.如权利要求82-107中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。

109.如权利要求82-108中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子静脉内或皮下施用。

110.一种用于治疗受试者的IgA肾病的方法的抗APRIL抗体分子,

其中所述受试者已以至少600mg的剂量每两周一次施用第一抗APRIL抗体分子,并且停止所述第一抗APRIL抗体的所述施用,

其中所述第二抗APRIL抗体分子每月施用不超过一次,

任选地其中所述第二抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

111.如权利要求110所述所使用的抗体分子,其中响应于对已经以至少600mg的剂量每两周一次施用第一抗APRIL抗体分子的受试者的识别,停止所述第一抗APRIL抗体分子的施用并且施用所述第二抗APRIL抗体分子。

112.如权利要求110或111所述所使用的抗体分子,其中所述方法还包括:

(a)识别已以至少600mg的剂量每两周一次施用第一抗APRIL抗体分子的受试者;并且

(b)停止所述第一抗APRIL抗体分子的所述施用。

113.如权利要求110-112中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第二抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

114.如权利要求110-113中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第二抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

115.如权利要求110-114中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第二抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。

116.如权利要求110-115中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第二抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和κ的轻链恒定区。

117.如权利要求110-116中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第二抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

118.如权利要求110-117中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第二抗APRIL抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。

119.如权利要求110-118中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第二抗APRIL抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。

120.如权利要求110-119中任一项所述所使用的抗体分子,其中重复施用所述第二抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。

121.如权利要求110-120中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第二抗APRIL抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。

122.如权利要求110-121中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第二抗APRIL抗体分子静脉内或皮下施用。

123.如权利要求110-122中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第一抗APRIL抗体分子是BION-1301。

124.一种用于治疗IgA肾病的方法的抗APRIL抗体分子,

其中所述方法包括以至少600mg的剂量每两周一次向有需要的受试者施用第二抗APRIL抗体分子,

其中已向所述受试者施用第一抗APRIL抗体分子,并且停止所述第一抗APRIL抗体分子的所述施用,

任选地其中所述第一抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

125.如权利要求124所述所使用的抗体分子,其中响应于已施用第一抗APRIL抗体分子的受试者的识别,施用所述第二抗APRIL抗体分子。

126.如权利要求124或125所述所使用的抗体分子,其中所述方法还包括:

(a)识别已施用第一抗APRIL抗体分子的受试者;并且

(b)停止所述第一抗APRIL抗体分子的所述施用。

127.如权利要求124-126中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第一抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

128.如权利要求124-127中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第一抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

129.如权利要求124-128中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第一抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。

130.如权利要求124-129中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第一抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和κ的轻链恒定区。

131.如权利要求124-130中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第一抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

132.如权利要求124-131中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第一抗APRIL抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。

133.如权利要求124-132中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第一抗APRIL抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。

134.如权利要求124-133中任一项所述所使用的抗体分子,其中重复施用所述第一抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。

135.如权利要求124-134中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第一抗APRIL抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。

136.如权利要求124-135中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第一抗APRIL抗体分子静脉内或皮下施用。

137.如权利要求124-136中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述第二抗APRIL抗体分子是BION-1301。

138.一种用于治疗受试者的IgA肾病的方法的抗APRIL抗体分子,

其中所述受试者已施用:(i)布地奈德(例如,以16mg的剂量每日一次)、(ii)阿曲生坦(例如,以0.75mg的剂量每日一次)、(iii)达格列净(例如,以5mg或10mg的剂量每日一次);或(iv)甲基泼尼松龙(例如,每日一次),并且停止(i)布地奈德、(ii)阿曲生坦、(iii)达格列净或(iv)甲基泼尼松龙的所述施用,

其中所述抗APRIL抗体分子每月施用不超过一次,

任选地其中所述抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和

HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

139.如权利要求138所述所使用的抗体分子,其中响应于已施用(i)布地奈德(例如,以16mg的剂量每日一次)、(ii)阿曲生坦(例如,以0.75mg的剂量每日一次)、(iii)达格列净(例如,以5mg或10mg的剂量每日一次);或(iv)甲基泼尼松龙(例如,每日一次)的受试者的识别,施用所述抗APRIL抗体分子。

140.如权利要求138或139所述所使用的抗体分子,其中所述方法还包括:

(a)识别已施用(i)布地奈德(例如,以16mg的剂量每日一次)、(ii)阿曲生坦(例如,以0.75mg的剂量每日一次)、(iii)达格列净(例如,以5mg或10mg的剂量每日一次);或(iv)甲基泼尼松龙(例如,每日一次)的受试者;并且

(b)停止(i)布地奈德、(ii)阿曲生坦、(iii)达格列净或(iv)甲基泼尼松龙的所述施用。

141.一种用于治疗IgA肾病的方法的抗APRIL抗体分子,

其中所述方法包括向有需要的受试者施用(i)布地奈德(例如,以16mg的剂量每日一次)、(ii)阿曲生坦(例如,以0.75mg的剂量每日一次)、(iii)达格列净(例如,以5mg或10mg的剂量每日一次);或(iv)甲基泼尼松龙(例如,每日一次),

其中所述受试者已施用抗APRIL抗体分子,并且停止所述抗APRIL抗体分子的所述施用,

任选地其中所述第一抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

142.如权利要求151所述所使用的抗体分子,其中响应于对已施用抗APRIL抗体分子的受试者的识别,施用(i)布地奈德、(ii)阿曲生坦、(iii)达格列净或(iv)甲基泼尼松龙。

143.如权利要求151或152所述所使用的抗体分子,其中所述方法还包括:

(a)识别已施用抗APRIL抗体分子的受试者;

(b)停止所述抗APRIL抗体分子的所述施用。

144.如权利要求138-143中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

145.如权利要求138-144中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

146.如权利要求138-145中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。

147.如权利要求138-146中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和κ的轻链恒定区。

148.如权利要求138-147中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

149.如权利要求138-148中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。

150.如权利要求138-149中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。

151.如权利要求138-150中任一项所述所使用的抗体分子,其中重复施用所述抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。

152.如权利要求138-151中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。

153.如权利要求138-152中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子静脉内或皮下施用。

154.一种用于选择接受包含抗APRIL抗体分子的疗法的受试者的方法的抗APRIL抗体分子,其中所述方法包括:

(a)确定受试者在每月施用所述抗APRIL抗体分子后是否会出现以下中的一项或多项(例如两项、三项或全部):

(i)与所述受试者的基线APRIL水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的一个月内,APRIL水平降低90%或更多;

(ii)与所述受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子九个月内,半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)水平降低60%或更多;

(iii)与所述受试者的基线尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的九个月内,24小时uPCR降低30%或更多;或者

(iv)与所述受试者的基线eGFR相比,在施用所述抗APRIL抗体分子后至少12个月的时段内保持(例如,维持或增加)平均eGFR;

(b)基于确定所述受试者在每月施用所述抗APRIL抗体分子后将出现(i)、(ii)、(iii)或(iv)中的一项或多项(例如两项、三项或全部)来选择所述受试者,

其中所述受试者患有IgA肾病或处于患IgA肾病的风险下,

其中所述抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

155.一种用于为受试者选择包含抗APRIL抗体分子的疗法的方法的抗APRIL抗体分子,其中所述方法包括:

(a)确定受试者在每月施用所述抗APRIL抗体分子后是否会出现以下中的一项或多项(例如两项、三项或全部):

(i)与所述受试者的基线APRIL水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的一个月内,APRIL水平降低90%或更多;

(ii)与所述受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子九个月内,半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)水平降低60%或更多;

(iii)与所述受试者的基线尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的九个月内,24小时uPCR降低30%或更多;或者

(iv)与所述受试者的基线eGFR相比,在施用所述抗APRIL抗体分子后至少12个月的时段内保持(例如,维持或增加)平均eGFR;

(b)基于确定所述受试者在每月施用所述抗APRIL抗体分子后将出现(i)、(ii)、(iii)或(iv)中的一项或多项(例如两项、三项或全部)来选择包含所述抗APRIL抗体分子的所述疗法,

其中所述受试者患有IgA肾病或处于患IgA肾病的风险下,

其中所述抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

156.如权利要求154或155所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

157.如权利要求154-156中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

158.如权利要求154-157中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。

159.如权利要求154-158中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和κ的轻链恒定区。

160.如权利要求154-159中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

161.如权利要求154-160中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子待以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。

162.如权利要求154-161中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子待每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。

163.如权利要求154-162中任一项所述所使用的抗体分子,其中待重复施用所述抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。

164.如权利要求154-163中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子待每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。

165.如权利要求154-164中任一项所述所使用的抗体分子,其中所述抗APRIL抗体分子待静脉内或皮下施用。

针对APRIL的抗体分子及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年9月6日提交的美国临时申请号63/374,646和2022年4月25日提交的美国临时申请号63/334,381的权益。上述申请的内容特此通过引用的方式整体并入。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含以XML格式电子提交的序列表并特此通过引用的方式整体并入。在2023年4月20日创建的所述XML拷贝命名为P2029-7047TW_SL.xml,并且大小为348,201字节。

背景技术

[0005] IgA肾病是世界上最普遍的慢性肾小球疾病之一。保守的流行病学估计指出,全球发病率约为5-50例/百万(儿童)和10-40例/百万(成人)。这种疾病发病率表现出区域偏好,亚洲和美洲的患病率较高,日本和中国地区的疾病负担特别高。在日本,活检证实的IgA肾病病例预计约为35万例。在美国,这一预测约为10万例,因此,它是成年人中最常诊断的1°肾小球疾病。虽然IgA肾病是一种相对惰性的疾病,但它会导致终末期肾病(ESRD),即在20-30年的时间跨度内,20-50%的患者会发生肾衰竭。考虑到需要通过肾活检来确认疾病,这些数字可能被严重低估,肾活检在各种临床环境中都有不同的实践。该疾病具有复杂的发病机制,包括遗传、流行病学和潜在的环境因素,影响疾病的病因、病理和进展。它也有不同的临床表现,从无症状到终末期肾功能衰竭(ESRD)。IgA肾病是由IgA沉积引起的,通常以肾系膜免疫复合物的形式出现。目前还没有针对原发疾病或疾病进展的疾病特异性治疗方法。

[0006] 需要开发用于治疗、预防和诊断IgA肾病和具有相似疾病机制的其他病症的新方法。

发明内容

[0007] 因此,在某些方面,本公开提供了一种改善肾功能的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子(例如,如本文所述的抗APRIL抗体分子),从而改善肾功能。在一些实施方案中,所述方法逆转或阻止了受试者的肾功能下降的进展。在一些实施方案中,改善的肾功能包括肾脏再生。在一些实施方案中,改善的肾功能包括受试者的肾脏的估计肾小球滤过率(eGFR)增加。在一些实施方案中,改善的肾功能包括受试者的肾脏的蛋白尿减少。

[0008] 在一个方面,本公开提供了一种保持(例如,维持或增加)有需要的受试者的肾脏的eGFR的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗APRIL抗体分子(例如,如本文所述的抗APRIL抗体分子),从而保持(例如,维持或增加)所述受试者的肾脏的eGFR。

[0009] 在-些实施方案中,在施用所述抗体分子后至少十二个月的时段内的平均eGFR大于或等于所述受试者的基线eGFR。在一些实施方案中,所述施用维持受试者的肾脏的eGFR,例如,施用抗体分子后至少十二个月的时段内的平均eGFR等于或基本等于受试者的基线

eGFR。在一些实施方案中,所述施用会增加受试者的肾脏的eGFR,例如,施用抗体分子后至少十二个月的时段内的平均eGFR大于受试者的基线eGFR。在一些实施方案中,受试者的基线eGFR是施用抗体分子之前的eGFR。

[0010] 在一个方面,本公开提供了一种减少有需要的受试者的肾脏的蛋白尿的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗APRIL抗体分子(例如,如本文所述的抗APRIL抗体分子),从而减少所述受试者的肾脏的蛋白尿。在一些实施方案中,蛋白尿的减少是通过测量尿蛋白/肌酐比率(uPCR)来确定的,例如如本文所述。

[0011] 在一个方面,本公开提供了一种诱导有需要的受试者的肾脏恢复的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗APRIL抗体分子(例如,如本文所述的抗APRIL抗体分子),从而诱导所述受试者的肾脏的肾脏恢复。

[0012] 在一个方面,本公开提供了一种诱导有需要的受试者的肾脏再生的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗APRIL抗体分子(例如,如本文所述的抗APRIL抗体分子),从而诱导所述受试者的肾脏的肾脏再生。

[0013] 在一个方面,本公开提供了一种减少有需要的受试者的自身抗体反应的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗APRIL抗体分子(例如,如本文所述的抗APRIL抗体分子),从而减少所述受试者的自身抗体反应。

[0014] 在本文公开的任何方面的一些实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和/或包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0015] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;且/或所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或

[0016] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;且/或所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0017] 在一个方面,本公开还提供了一种治疗病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子,其中所述抗体分子以使受试者的异常糖基化IgA(a-g IgA)(例如异常糖基化IgA1(a-gIgA1))的水平降低至少40%的剂量施用,从而治疗病症。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0018] 在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约4周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约8周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约12周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约16周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少40%,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或至少一、二或三个月。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少50%。在一个实施方案中,a-gIgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分

子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0019] 在一个实施方案中,所述病症是APRIL相关病症。在一个实施方案中,所述病症与异常水平的总IgA相关。在一个实施方案中,所述病症是与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0020] 在一个实施方案中,病症是IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0021] 在一个实施方案中,所述病症是慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0022] 在一个实施方案中,所述病症为过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,所述病症为皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,所述病症为IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,所述病症为华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,所述病症为狼疮性肾炎。

[0023] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0024] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0025] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,本文所述的方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0026] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一

个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0027] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0028] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0029] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0030] 在一个方面,本公开提供了一种治疗病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子,其中所述施用将受试者的a-g IgA(例如,a-g IgA1)的水平降低至少40%,从而治疗所述病症。在一个实施方案中,a-gIgA的水平包括a-gIgA1的水平或是a-gIgA1的水平。

[0031] 在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约4周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约8周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约12周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约16周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少40%,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或至少一、二或三个月。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少50%。在一个实施方案中,a-gIgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0032] 在一个实施方案中,所述病症是APRIL相关病症。在一个实施方案中,所述病症与异常水平的总IgA相关。在一个实施方案中,所述病症是与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0033] 在一个实施方案中,病症是IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0034] 在一个实施方案中,所述病症是慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0035] 在一个实施方案中,所述病症为过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,所述病症

为皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,所述病症为IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,所述病症为华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,所述病症为狼疮性肾炎。

[0036] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,本文所述的方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0037] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0038] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中的IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0039] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0040] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0041] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试

者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0042] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0043] 在再另一个方面,本公开提供了一种治疗病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子,其中抗体分子以减少或可能减少受试者的a-g IgA(例如,a-g IgA1)水平至少40%的剂量(dosage)(例如,剂量(dose)和频率)施用,从而治疗病症。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0044] 在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约4周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约8周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约12周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约16周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少40%,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或至少一、二或三个月。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少50%。在一个实施方案中,a-gIgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0045] 在一个实施方案中,所述病症是APRIL相关病症。在一个实施方案中,所述病症与异常水平的总IgA相关。在一个实施方案中,所述病症是与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0046] 在一个实施方案中,病症是IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0047] 在一个实施方案中,所述病症是慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0048] 在一个实施方案中,所述病症为过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,所述病症为皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,所述病症为IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,所述病症为华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,所述病症为狼疮性肾炎。

[0049] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案

中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0050] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0051] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中的IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0052] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0053] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0054] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0055] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0056] 在另一个方面,本公开提供了一种治疗病症的方法,所述方法包括选择抗APRIL抗体分子的剂量(dose)或剂量(dosage)(例如,剂(dose)和频率),其中以所述剂量(dose)或剂量(dosage)施用抗体分子使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA(例如,a-g IgA1)的

水平降低至少40％;并且以选择的剂量(dose)或剂量(dosage)向受试者施用抗体分子,从而治疗病症。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0057] 在一个实施方案中,在施用抗体分子后约4周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少40％。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约8周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40％。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约12周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40％。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约16周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40％。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少40％,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或者至少一、二或三个月。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少50％。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0058] 在一个实施方案中,所述病症是APRIL相关病症。在一个实施方案中,所述病症与异常水平的总IgA相关。在一个实施方案中,所述病症是与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0059] 在一个实施方案中,病症是IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0060] 在一个实施方案中,所述病症是慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0061] 在一个实施方案中,所述病症为过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,所述病症为皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,所述病症为IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,所述病症为华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,所述病症为狼疮性肾炎。

[0062] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0063] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、

2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0064] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中的IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0065] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0066] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0067] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0068] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0069] 在一个方面,本公开提供了一种治疗病症的方法,所述方法包括响应确定施用抗APRIL抗体分子使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA(例如,a-g IgA1)的水平降低至少40%,向受试者施用抗APRIL抗体分子,从而治疗所述病症。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0070] 在一个实施方案中,在施用抗体分子后约4周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约8周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约12周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约16周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一

个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或者至少一、二或三个月。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0071] 在一个实施方案中,所述病症是APRIL相关病症。在一个实施方案中,所述病症与异常水平的总IgA相关。在一个实施方案中,所述病症是与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0072] 在一个实施方案中,病症是IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0073] 在一个实施方案中,所述病症是慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0074] 在一个实施方案中,所述病症为过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,所述病症为皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,所述病症为IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,所述病症为华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,所述病症为狼疮性肾炎。

[0075] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0076] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0077] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中的IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0078] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0079] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0080] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0081] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0082] 在另一个方面,本公开提供了一种治疗病症的方法,所述方法包括确定施用抗APRIL抗体分子是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA(例如,a-g IgA1)的水平降低至少40%,如果该抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%,则开始、继续或维持抗体分子的施用。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0083] 在一个实施方案中,如果所述抗体分子不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%,则停止、中断或改变所述抗体分子的施用。在一个实施方案中,如果所述抗体分子不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%,则施用不同的治疗剂或治疗方式。

[0084] 在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约4周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约8周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约12周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约16周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少40%,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或至少一、二或三个月。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少50%。在一个实施方案中,a-gIgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分

子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0085] 在一个实施方案中,所述病症是APRIL相关病症。在一个实施方案中,所述病症与异常水平的总IgA相关。在一个实施方案中,所述病症是与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0086] 在一个实施方案中,病症是IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0087] 在一个实施方案中,所述病症是慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0088] 在一个实施方案中,所述病症为过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,所述病症为皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,所述病症为IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,所述病症为华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,所述病症为狼疮性肾炎。

[0089] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0090] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0091] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中的IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0092] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一

个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0093] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0094] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0095] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0096] 在再另一个方面,本公开提供了一种治疗病症的方法,所述方法包括确定以一定剂量(dose)或剂量(dosage)施用抗APRIL抗体分子是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA1(例如,a-g IgA1)的水平降低至少40%,如果所述抗体分子在所述剂量(dose)或剂量(dosage)下使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%,则开始、继续或维持所述剂量(dose)或剂量(dosage)下的抗体分子的施用。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0097] 在一个实施方案中,如果所述剂量(dose)或剂量(dosage)下的抗体分子不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%,则停止、中断或改变所述剂量(dose)或剂量(dosage)下的抗体分子的施用。

[0098] 在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约4周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约8周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约12周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约16周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少40%,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或至少一、二或三个月。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少50%。在一个实施方案中,a-gIgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0099] 在一个实施方案中,所述病症是APRIL相关病症。在一个实施方案中,所述病症与异常水平的总IgA相关。在一个实施方案中,所述病症是与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0100] 在一个实施方案中,病症是IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性

IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0101] 在一个实施方案中,所述病症是慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0102] 在一个实施方案中,所述病症为过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,所述病症为皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,所述病症为IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,所述病症为华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,所述病症为狼疮性肾炎。

[0103] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0104] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0105] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中的IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0106] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0107] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,

或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0108] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0109] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0110] 在一个方面,本公开提供了一种治疗病症的方法,所述方法包括确定除本文所述的抗APRIL抗体分子以外的治疗剂或治疗方式是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40%,如果所述治疗剂或治疗方式不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%,则向受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,以使或可能会使受试者的a-g IgA的水平降低至少40%的剂量(dose)或剂量(dosage)施用抗体分子。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0111] 在一个实施方案中,在施用抗体分子后约4周,治疗剂或治疗方式使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约8周,治疗剂或治疗方式使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约12周,治疗剂或治疗方式使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约16周,治疗剂或治疗方式使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,治疗剂或治疗方式使a-g IgA的水平降低至少40%,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或者至少一、二或三个月。在一个实施方案中,治疗剂或治疗方式使或可能会使a-g IgA的水平降低至少50%。在一个实施方案中,治疗剂或治疗方式使或可能会使a-g IgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个实施方案中,治疗剂或治疗方式以单个剂量施用。在一个实施方案中,治疗剂或治疗方式以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0112] 在一个实施方案中,所述病症与异常水平的总IgA相关。在一个实施方案中,所述病症是与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0113] 在一个实施方案中,病症是IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0114] 在一个实施方案中,所述病症是慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0115] 在一个实施方案中,所述病症为过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,所述病症为皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,所述病症为IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤

病。在一个实施方案中,所述病症为华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,所述病症为狼疮性肾炎。

[0116] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0117] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0118] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中的IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0119] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0120] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0121] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG

和/或IgA反应。

[0122] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0123] 在另一个方面,本公开提供了一种降低受试者的a-g IgA(例如,a-g IgA1)的水平的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子,例如,以使或可能会使受试者的a-g IgA的水平降低至少40%的剂量(dose)或剂量(dosage),从而降低a-g IgA的水平。在一个实施方案中,a-gIgA的水平包括a-gIgA1的水平或是a-gIgA1的水平。

[0124] 在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约4周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约8周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约12周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平在施用抗体分子后约16周降低至少40%。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少40%,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或至少一、二或三个月。在一个实施方案中,a-g IgA的水平降低至少50%。在一个实施方案中,a-gIgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0125] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0126] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有APRIL相关病症。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有与异常水平的总IgA相关的病症。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0127] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0128] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0129] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,受试者患

有或被识别为患有IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有狼疮性肾炎。

[0130] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0131] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中的IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0132] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0133] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0134] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0135] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0136] 在再另一个方面,本公开提供了一种选择抗APRIL抗体分子来治疗病症的方法,所述方法包括确定抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA(例如,a-g IgA1)的水平降低至少40%,从而选择抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,a-

gIgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0137] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0138] 在一个实施方案中,在施用抗体分子后约4周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约8周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约12周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约16周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或者至少一、二或三个月。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0139] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0140] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有APRIL相关病症。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有与异常水平的总IgA相关的病症。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0141] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0142] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0143] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有狼疮性肾炎。

[0144] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中的IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0145] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0146] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0147] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0148] 在另一个方面,本公开提供了一种选择抗APRIL抗体分子的剂量(dose)或剂量(dosage)(例如,剂量(dose)和频率)来治疗病症的方法,所述方法包括确定以所述剂量(dose)或剂量(dosage)施用抗APRIL抗体分子是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA(例如,a-g IgA1)的水平降低至少40%,从而选择所述剂量(dose)或剂量(dosage)。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0149] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、

2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0150] 在一个实施方案中,在施用抗体分子后约4周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约8周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约12周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约16周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少40%,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或者至少一、二或三个月。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0151] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0152] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有APRIL相关病症。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有与异常水平的总IgA相关的病症。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0153] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0154] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0155] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有狼疮性肾炎。

[0156] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中的IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0157] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0158] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0159] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0160] 在另一个方面,本公开提供了一种选择受试者来治疗病症的方法,所述方法包括确定抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA(例如,a-g IgA1)的水平降低至少40%,从而选择受试者。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0161] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0162] 在一个实施方案中,在施用抗体分子后约4周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约8周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约12周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一个实施方案中,在施用抗体分子后约16周,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%。在一

个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%,持续预定的时段,例如,至少一、二、三或四周,或者至少一、二或三个月。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0163] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。在一个实施方案中,所述方法还包括确定受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0164] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有APRIL相关病症。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有与异常水平的总IgA相关的病症。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有与a-g IgA(例如,a-g IgA1)相关的病症。

[0165] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,IgAN是家族性IgAN。在一个实施方案中,IgAN是成人IgAN。在一个实施方案中,IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0166] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。在一个实施方案中,CKD为晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0167] 在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有过敏性紫癜(HSP)。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有皮肤血管炎或IgA血管炎。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有狼疮性肾炎。

[0168] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中的IgM和/或IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0169] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5或6天,

或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0170] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0171] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0172] 在另一个方面,本公开提供了一种治疗IgA肾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的抗APRIL抗体分子(例如,本文所述的抗APRIL抗体分子),其中所述受试者在施用抗APRIL抗体分子的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15周内已接受,或将要接受疫苗(例如,本文所述的疫苗),从而治疗IgA肾病。

[0173] 在一个实施方案中,所述方法还包括在施用抗APRIL抗体分子之前、同时或之后向受试者施用疫苗。

[0174] 在另一个方面,本公开提供了一种给受试者接种疫苗的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的疫苗(例如,本文所述的疫苗),其中所述受试者在施用疫苗的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15周内已接受,或将要接受抗APRIL抗体分子(例如,本文所述的APRIL抗体分子),从而给受试者接种疫苗。

[0175] 在一个实施方案中,所述方法还包括在施用疫苗之前、同时或之后向受试者施用抗APRIL抗体分子。

[0176] 在再另一个方面,本公开公开了一种治疗病症的方法,所述方法包括例如以使或可能会使受试者的IgM的水平降低至少预定百分比的剂量(dose)或剂量(dosage)向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子,从而治疗病症。

[0177] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0178] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使IgM的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一个

实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0179] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的IgM水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的IgM水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。

[0180] 在一个实施方案中,所述病症与异常水平的IgM相关。在一个实施方案中,所述病症是慢性肾病(CKD)或肾损伤。在一个实施方案中,所述病症是纤维化。在一个实施方案中,所述病症是IgM介导的肾病,例如,抗MAG肾病或与抗GM1相关的肾病。在一个实施方案中,所述病症是系统性红斑狼疮(SLE)。在一个实施方案中,施用并不降低,或并不显著降低受试者的IgG的水平。在一个实施方案中,施用降低受试者的IgG的水平不超过预定百分比。在一个实施方案中,施用使受试者中IgG的水平降低至少预定百分比。

[0181] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的IgM的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括确定来自受试者的样品中IgM的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括确定样品中总IgM的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括确定样品中IgA(例如,总IgA和/或a-g IgA)和/或IgG的水平。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0182] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0183] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0184] 在一个实施方案中,抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0185] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0186] 在另一个方面,本公开公开了一种降低受试者的IgM的水平的方法,所述方法包括例如以使或可能会使受试者的IgM的水平降低的剂量(dose)或剂量(dosage)向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子,从而降低IgM的水平。

[0187] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实

施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0188] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使IgM的水平降低至少20％、25％、30％、35％、40％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％,例如,在预定的时段内。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0189] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的IgM水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的IgM水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。

[0190] 在一个实施方案中,所述病症与异常水平的IgM相关。在一个实施方案中,所述病症是慢性肾病(CKD)或肾损伤。在一个实施方案中,所述病症是纤维化。在一个实施方案中,所述病症是IgM介导的肾病,例如,抗MAG肾病或与抗GM1相关的肾病。在一个实施方案中,所述病症是系统性红斑狼疮(SLE)。在一个实施方案中,施用并不降低,或并不显著降低受试者的IgG的水平。在一个实施方案中,施用降低受试者的IgG的水平不超过预定百分比。在一个实施方案中,施用使受试者中IgG的水平降低至少预定百分比。

[0191] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的IgM的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括确定来自受试者的样品中IgM的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括确定样品中总IgM的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括确定样品中IgA(例如,总IgA和/或a-g IgA)和/或IgG的水平。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0192] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0193] 在一个实施方案中,抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％或50％。在一个实施方案中,抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子后具

有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0194] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0195] 在另一个方面,本公开提供了一种治疗病症的方法,所述方法包括例如以使或可能会使受试者中IgA和IgM的水平降低至少预定百分比的剂量(dose)或剂量(dosage)向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子,从而治疗病症。

[0196] 在一个实施方案中,IgA的水平包括,或者是总IgA和/或a-g IgA的水平。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0197] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0198] 在一个实施方案中,施用并不降低,或并不显著降低受试者的IgG的水平。在一个实施方案中,施用降低受试者的IgG的水平不超过预定百分比。在一个实施方案中,施用使受试者中IgG的水平降低至少预定百分比。

[0199] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定时段内。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使总IgA的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定时段内。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使IgM的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定时段内。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使IgA(例如,总和/或a-g IgA)的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,并且使或可能会使IgM的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定时段内。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0200] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被

识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)中的a-g IgM水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的IgM水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。

[0201] 在一个实施方案中,所述病症是APRIL相关病症。在一个实施方案中,病症与异常水平的IgA(例如,总IgA和/或a-g IgA)和/或IgM相关,例如,本文所述的病症。在一个实施方案中,所述病症是系统性红斑狼疮(SLE)。在一个实施方案中,施用并不降低,或并不显著降低受试者的IgG的水平。在一个实施方案中,施用降低受试者的IgG的水平不超过预定百分比。在一个实施方案中,施用使受试者中IgG的水平降低至少预定百分比。在一个实施方案中,来自受试者的样品中的IgA和/或IgM(和任选地IgG)的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括确定样品中IgM的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括确定样品中IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0202] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0203] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0204] 在一个实施方案中,抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0205] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0206] 在再另一个方面,本公开提供了一种降低受试者的IgA和IgM的水平的方法,所述方法包括例如以使或可能会使受试者中IgA和IgM的水平降低预定百分比的剂量(dose)或剂量(dosage)向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子,从而降低IgA和IgM的水平。

[0207] 在一个实施方案中,IgA的水平包括,或者是总IgA和/或a-g IgA的水平。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0208] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-

0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0209] 在一个实施方案中,施用并不降低,或并不显著降低受试者的IgG的水平。在一个实施方案中,施用降低受试者的IgG的水平不超过预定百分比。在一个实施方案中,施用使受试者中IgG的水平降低至少预定百分比。

[0210] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定时段内。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使总IgA的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定时段内。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使IgM的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定的时段内。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使IgA(例如,总和/或a-g IgA)的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,并且使或可能会使IgM的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定时段内。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0211] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)中的a-g IgM水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的IgM水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。

[0212] 在一个实施方案中,所述病症是APRIL相关病症。在一个实施方案中,病症与异常水平的IgA(例如,总IgA和/或a-g IgA)和/或IgM相关,例如,本文所述的病症。在一个实施方案中,所述病症是系统性红斑狼疮(SLE)。在一个实施方案中,施用并不降低,或并不显著降低受试者的IgG的水平。在一个实施方案中,施用降低受试者的IgG的水平不超过预定百分比。在一个实施方案中,施用使受试者中IgG的水平降低至少预定百分比。在一个实施方案中,来自受试者的样品中的IgA和/或IgM(和任选地IgG)的水平是确定的。在一个实施方

案中,所述方法还包括测定来自受试者的样品中的a-g IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括测定样品中总IgA的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括确定样品中IgM的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括确定样品中IgG的水平。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0213] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0214] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0215] 在一个实施方案中,抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0216] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0217] 在另一个方面,本公开提供了一种治疗病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的抗APRIL抗体分子,其中所述病症是:

[0218] (a)晚期慢性肾病(CKD)(例如,eGFR等于或大于约30或45);

[0219] (b)移植后IgAN;

[0220] (c)儿科IgAN;

[0221] (d)过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎;

[0222] (e)伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN;

[0223] (f)IgA血管炎;

[0224] (g)IgA皮炎;

[0225] (h)IgM介导的神经病变(抗MAG或抗GM1);

[0226] (i)华氏巨球蛋白血症(WM);或

[0227] (j)狼疮性肾炎。

[0228] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是本文所述的抗APRIL抗体分子。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、

2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0229] 在一个实施方案中,施用使或可能会使受试者的IgA降低。在一个实施方案中,施用使或可能会使受试者中的IgM降低。在一个实施方案中,IgA的水平包括,或者是总IgA和/或a-gIgA的水平。在一个实施方案中,a-g IgA的水平包括a-g IgA1的水平或是a-g IgA1的水平。

[0230] 在一个实施方案中,施用并不降低,或并不显著降低受试者的IgG的水平。在一个实施方案中,施用降低受试者的IgG的水平不超过预定百分比。在一个实施方案中,施用使受试者中IgG的水平降低至少预定百分比。

[0231] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使a-gIgA的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定时段内。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使总IgA的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定时段内。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使IgM的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定的时段内。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子使或可能会使IgA(例如,总和/或a-g IgA)的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,并且使或可能会使IgM的水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,例如,在预定时段内。在一个实施方案中,抗体分子以单个剂量施用。在一个实施方案中,抗体分子以重复剂量施用。在一个实施方案中,皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,静脉内施用抗体分子。

[0232] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。在一个实施方案中,受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)中的a-g IgM水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的IgM水平。在一个实施方案中,受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,受试者还未接受或并非正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。

[0233] 在一个实施方案中,所述病症是晚期慢性肾病(CKD)(例如,eGFR等于或大于约30或45)。在一个实施方案中,所述病症是移植后IgAN。在一个实施方案中,所述病症是儿科IgAN。在一个实施方案中,所述病症是过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎。在一个实施方案中,所述病症是伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN。在一个实施方案中,所述病症是IgA血管炎。在一个实施方案中,所述病症是IgA皮炎。在一个实施方案中,所述病症是IgM介导的肾病(抗MAG或抗GM1)。在一个实施方案中,所述病症是华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,所述病症为狼疮性肾炎。

[0234] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0235] 在一个实施方案中,受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子之前、同时或之后接受疫苗。

[0236] 在一个实施方案中,抗体分子的施用使受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一个实施方案中,抗体分子的施用不降低或不显著降低受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0237] 在一个实施方案中,疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。在一个实施方案中,受试者在施用抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0238] 在另一个方面中,本公开提供了一种治疗与自身抗原相关的病症的方法,所述方法包括施用有需要的受试者有效量的治疗剂或治疗方式,其中施用使或可能会使受试者的自身抗原的水平降低至少预定百分比。

[0239] 在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者患有或被识别为患有APRIL相关病症。

[0240] 在一个实施方案中,来自受试者的样品中的自身抗原的水平是确定的。在一个实施方案中,所述方法还包括从受试者获得样品。在一个实施方案中,样品是血液或血清样品。

[0241] 在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用第二治疗剂或治疗方式。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是小分子。在一个实施方案中,第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0242] 在一个方面,本公开提供了一种治疗IgA肾病的方法,所述方法包括:

[0243] 响应于对将受益于施用抗APRIL抗体分子的受试者的识别,向所述受试者施用有效量的所述抗APRIL抗体分子,

[0244] 其中所述抗APRIL抗体分子每月施用不超过一次,

[0245] 其中所述益处包括以下中的一项或多项(例如两项、三项或全部):

[0246] (i)与所述受试者的基线APRIL水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的一个月内,APRIL水平降低90%或更多;

[0247] (ii)与所述受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子九个月内,半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)水平降低60%或更多;

[0248] (iii)与所述受试者的基线尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的九个月内,24小时uPCR降低30%或更多;或者

[0249] (iv)与所述受试者的基线eGFR相比,在施用所述抗APRIL抗体分子后至少12个月

的时段内保持(例如,维持或增加)平均eGFR,

[0250] 从而治疗IgA肾病。

[0251] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

[0252] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0253] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0254] 在一个实施方案中,受试者的基线APRIL水平是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的APRIL水平。在一个实施方案中,受试者的基线Gd-IgA水平是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的Gd-IgA水平。在一个实施方案中,受试者的基线uPCR是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的uPCR。在一个实施方案中,受试者的基线eGFR是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的eGFR。

[0255] 在一个实施方案中,所述方法还包括识别将受益于施用抗APRIL抗体分子的受试者。

[0256] 在一个实施方案中,益处包括:(ii)与受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用抗APRIL抗体分子的九个月内,半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)的水平降低60%或更多;以及(iv)与受试者的基线eGFR相比,在施用抗APRIL抗体分子后至少12个月的时段内,保持(例如,维持或增加)平均eGFR。

[0257] 在一个实施方案中,与受试者的基线APRIL水平相比,在施用抗APRIL抗体分子的一个月内,APRIL水平降低91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多。在一个实施方案中,与受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用抗APRIL抗体分子的九个月内,Gd-IgA1水平降低65%、70%、75%、85%、90%、95%或更多。在一个实施方案中,与受试者的基线uPCR相比,在施用抗APRIL抗体分子的九个月内,24小时uPCR降低了35%、40%、45%、50%、55%、60%或更多。在一个实施方案中,与受试者的基线eGFR相比,平均eGFR在至少13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个月的时段内保持(例如,维持或增加)。

[0258] 在一个实施方案中,益处还包括:(v)与受试者基线IgG水平相比,IgG水平降低,任选地其中IgG水平是抗gd-IgA1 IgG水平。在一个实施方案中,益处还包括:(vi)与受试者的基线IgA水平相比,IgA水平降低。在一个实施方案中,益处还包括:(vii)在施用所述抗APRIL抗体分子后12个月的时段内的平均eGFR与如果未向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子则12个月的时段内的预期平均eGFR的比率为至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一个实施方案中,益处还包括:(vii)与受试者的基线eGFR相比,在施用抗APRIL抗体分子的一个月内,eGFR不会降低5%、10%、15%或更多。

[0259] 在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前具有以下中的一项或多

项(例如,两项或全部):(a)接受血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)至少三个月;(b)uPCR大于0.75g/g或24小时尿蛋白(UP)水平大于1.0g/d;或(c)eGFR大于30mL/min/1.73m^2。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前具有以下中的一项或两项:(a)蛋白尿水平大于2.0g/天;或(b)eGFR等于或小于60mL/min/1.73m^2。

[0260] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和K的轻链恒定区。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗(sibeprenlimab)。

[0261] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以2mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以4mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。在一个实施方案中,重复施用抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子静脉内或皮下施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子静脉内施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子皮下施用。

[0262] 在一个方面,本公开提供了一种治疗IgA肾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的抗APRIL抗体分子,

[0263] 其中所述抗APRIL抗体分子每月施用不超过一次,

[0264] 其中所述施用导致以下中的一项或多项(例如两项、三项或全部):

[0265] (i)与所述受试者的基线APRIL水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的一个月内,APRIL水平降低90%或更多;

[0266] (ii)与所述受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子九个月内,半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)水平降低60%或更多;

[0267] (iii)与所述受试者的基线尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的九个月内,24小时uPCR降低30%或更多;或者

[0268] (iv)与所述受试者的基线eGFR相比,在施用所述抗APRIL抗体分子后至少12个月的时段内保持(例如,维持或增加)平均eGFR,

[0269] 从而治疗IgA肾病。

[0270] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻

链可变区(VL),并且

[0271] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0272] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0273] 在一个实施方案中,受试者的基线APRIL水平是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的APRIL水平。在一个实施方案中,受试者的基线Gd-IgA水平是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的Gd-IgA水平。在一个实施方案中,受试者的基线uPCR是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的uPCR。在一个实施方案中,受试者的基线eGFR是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的eGFR。

[0274] 在一个实施方案中,益处包括或施用导致:(ii)与受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用抗APRIL抗体分子的九个月内,半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)的水平降低60%或更多;以及(iv)与受试者的基线eGFR相比,在施用抗APRIL抗体分子后至少12个月的时段内,保持(例如,维持或增加)平均eGFR。

[0275] 在一个实施方案中,与受试者的基线APRIL水平相比,在施用抗APRIL抗体分子的一个月内,APRIL水平降低91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多。在一个实施方案中,与受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用抗APRIL抗体分子的九个月内,Gd-IgA1水平降低65%、70%、75%、85%、90%、95%或更多。在一个实施方案中,与受试者的基线uPCR相比,在施用抗APRIL抗体分子的九个月内,24小时uPCR降低了35%、40%、45%、50%、55%、60%或更多。在一个实施方案中,与受试者的基线eGFR相比,平均eGFR在至少13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个月的时段内保持(例如,维持或增加)。

[0276] 在一个实施方案中,施用还导致:(v)与受试者的基线IgG水平相比,IgG水平降低,任选地其中IgG水平是抗gd-IgA1 IgG水平。在一个实施方案中,施用还导致:(vi)与受试者的基线IgA水平相比,IgA水平降低。在一个实施方案中,施用还导致:(vii)在施用所述抗APRIL抗体分子后12个月的时段内的平均eGFR与如果未向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子则12个月的时段内的预期平均eGFR的比率为至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一个实施方案中,施用还导致:(vii)与受试者的基线eGFR相比,在施用抗APRIL抗体分子的一个月内,eGFR不会降低5%、10%、15%或更多。

[0277] 在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前具有以下中的一项或多项(例如,两项或全部):(a)接受血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)至少三个月;(b)uPCR大于0.75g/g或24小时尿蛋白(UP)水平大于1.0g/d;或(c)eGFR大于30mL/min/1.73m^2。在一个实施方案中,受试者在施用抗APRIL抗体分子之前具有以下中的一项或两项:(a)蛋白尿水平大于2.0g/天;或(b)eGFR等于或小于60mL/min/1.73m^2。

[0278] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与

其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和K的轻链恒定区。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

[0279] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以2mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以4mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。在一个实施方案中,重复施用抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子静脉内或皮下施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子静脉内施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子皮下施用。

[0280] 在一个方面,本公开提供了一种治疗IgA肾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的抗APRIL抗体分子,

[0281] 其中所述受试者具有或被识别为具有:(a)蛋白尿水平大于2.0g/天、(b)估计肾小球滤过率(eGFR)小于60mL/min/1.73m^{2}或(c)(a)和(b)两者,

[0282] 任选地其中所述抗APRIL抗体分子每月施用不超过一次,

[0283] 从而治疗IgA肾病。

[0284] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

[0285] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0286] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0287] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是响应于对具有以下的受试者的识别而施用的:(a)蛋白尿水平大于2.0g/天、(b)估计肾小球滤过率(eGFR)小于60mL/min/1.73m^{2}或(c)(a)和(b)两者。

[0288] 在一个实施方案中,所述方法还包括识别具有以下的受试者:(a)蛋白尿水平大于

2.0g/天、(b)估计肾小球滤过率(eGFR)小于60mL/min/1.73m^{2}或(c)(a)和(b)两者。

[0289] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和K的轻链恒定区。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

[0290] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以2mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以4mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。在一个实施方案中,重复施用抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子静脉内或皮下施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子静脉内施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子皮下施用。

[0291] 在一个方面,本公开提供了一种治疗IgA肾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的第二抗APRIL抗体分子,

[0292] 其中所述受试者已以至少600mg的剂量每两周一次施用第一抗APRIL抗体分子,并且停止所述第一抗APRIL抗体的所述施用,

[0293] 其中所述第二抗APRIL抗体分子每月施用不超过一次,

[0294] 从而治疗IgA肾病。

[0295] 在一些实施方案中,第二抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

[0296] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0297] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0298] 在一个实施方案中,响应于对已经以至少600mg的剂量每两周一次施用第一抗

APRIL抗体分子的受试者的识别,停止所述第一抗APRIL抗体分子的施用并且施用所述第二抗APRIL抗体分子。

[0299] 在一个实施方案中,所述方法还包括:(a)识别已经以至少600mg的剂量每两周一次施用第一抗APRIL抗体分子的受试者;以及(b)停止第一抗APRIL抗体分子的施用。

[0300] 在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,第二抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和K的轻链恒定区。在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

[0301] 在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子以2mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子以4mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子以8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。在一个实施方案中,重复施用第二抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子静脉内或皮下施用。在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子静脉内施用。在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子皮下施用。

[0302] 在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子是BION-1301或WO2010/100056、WO2015/034364、WO2016/110587和WO2021/243298中公开的抗APRIL抗体分子中的任一种。

[0303] 在一个方面,本公开提供了一种治疗IgA肾病的方法,所述方法包括以至少600mg的剂量每两周一次向有需要的受试者施用第二抗APRIL抗体分子,

[0304] 其中已向所述受试者施用第一抗APRIL抗体分子,并且停止所述第一抗APRIL抗体分子的所述施用,

[0305] 从而治疗IgA肾病。

[0306] 在一些实施方案中,第一抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

[0307] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0308] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282

的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0309] 在一个实施方案中,响应于对已施用第一抗APRIL抗体分子的受试者的识别,施用第二抗APRIL抗体分子。

[0310] 在一个实施方案中,所述方法还包括:(a)识别已施用第一抗APRIL抗体分子的受试者;以及(b)停止第一抗APRIL抗体分子的施用。

[0311] 在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,第一抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和K的轻链恒定区。在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

[0312] 在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子以2mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子以4mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子以8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。在一个实施方案中,重复施用第一抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子静脉内或皮下施用。在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子静脉内施用。在一个实施方案中,第一抗APRIL抗体分子皮下施用。

[0313] 在一个实施方案中,第二抗APRIL抗体分子是BION-1301或WO2010/100056、WO2015/034364、WO2016/110587和WO2021/243298中公开的抗APRIL抗体分子中的任一种。

[0314] 在一个方面,本公开提供了一种治疗IgA肾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的抗APRIL抗体分子,

[0315] 其中所述受试者已施用:(i)布地奈德(例如,以16mg的剂量每日一次)、(ii)阿曲生坦(例如,以0.75mg的剂量每日一次)、(iii)达格列净(例如,以5mg或10mg的剂量每日一次);或(iv)甲基泼尼松龙(例如,每日一次),并且停止(i)布地奈德、(ii)阿曲生坦、(iii)达格列净或(iv)甲基泼尼松龙的所述施用,

[0316] 其中所述抗APRIL抗体分子每月施用不超过一次,

[0317] 从而治疗IgA肾病。

[0318] 在一些实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻

链可变区(VL),并且

[0319] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0320] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0321] 在一个实施方案中,响应于对已施用(i)布地奈德(例如,以16mg的剂量每日一次)、(ii)阿曲生坦(例如,以0.75mg的剂量每日一次)、(iii)达格列净(例如,以5mg或10mg的剂量每日一次);或(iv)甲基泼尼松龙(例如,每日一次)的受试者的识别,施用抗APRIL抗体分子。

[0322] 在一种实施方案中,所述方法还包括:(a)识别已施用(i)布地奈德(例如,以16mg的剂量每日一次)、(ii)阿曲生坦(例如,以0.75mg的剂量每日一次)、(iii)达格列净(例如,以5mg或10mg的剂量每日一次);或(iv)甲基泼尼松龙(例如,每日一次)的受试者;以及(b)停止(i)布地奈德、(ii)阿曲生坦、(iii)达格列净或(iv)甲基泼尼松龙的施用。

[0323] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和K的轻链恒定区。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

[0324] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以2mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以4mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。在一个实施方案中,重复施用抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子静脉内或皮下施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子静脉内施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子皮下施用。

[0325] 在一个方面,本公开提供了一种治疗IgA肾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用(i)布地奈德(例如,以16mg的剂量每日一次)、(ii)阿曲生坦(例如,以0.75mg的剂

量每日一次)、(iii)达格列净(例如,以5mg或10mg的剂量每日一次);或(iv)甲基泼尼松龙(例如,每日一次),

[0326] 其中所述受试者已施用抗APRIL抗体分子,并且停止所述抗APRIL抗体分子的所述施用,

[0327] 从而治疗IgA肾病。

[0328] 在-些实施方案中,第一抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

[0329] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0330] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0331] 在一个实施方案中,响应于对已施用抗APRIL抗体分子的受试者的识别,施用(i)布地奈德、(ii)阿曲生坦、(iii)达格列净或(iv)甲基泼尼松龙。

[0332] 在一个实施方案中,所述方法还包括:(a)识别已施用抗APRIL抗体分子的受试者;(b)停止抗APRIL抗体分子的施用。

[0333] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和K的轻链恒定区。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

[0334] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以2mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以4mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子以8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。在一个实施方案中,重复施用抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子静脉内或皮下施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子静脉内施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子皮下

施用。

[0335] 在一个方面,本公开提供了一种选择受试者进行包含抗APRIL抗体分子的治疗的方法,所述方法包括:

[0336] (a)确定受试者在施用所述抗APRIL抗体分子后是否会出现以下中的一项或多项(例如两项、三项或全部):

[0337] (i)与所述受试者的基线APRIL水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的一个月内,APRIL水平降低90%或更多;

[0338] (ii)与所述受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子九个月内,半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)水平降低60%或更多;

[0339] (iii)与所述受试者的基线尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的九个月内,24小时uPCR降低30%或更多;或者

[0340] (iv)与所述受试者的基线eGFR相比,在施用所述抗APRIL抗体分子后至少12个月的时段内保持(例如,维持或增加)平均eGFR;

[0341] (b)基于确定所述受试者在施用所述抗APRIL抗体分子后将出现(i)、(ii)、(iii)或(iv)中的一项或多项(例如两项、三项或全部)来选择所述受试者,

[0342] 其中所述抗APRIL抗体分子待每月施用不超过一次,

[0343] 其中所述受试者患有IgA肾病或处于患IgA肾病的风险下,

[0344] 从而选择受试者。

[0345] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),并且

[0346] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0347] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0348] 在一个实施方案中,受试者的基线APRIL水平是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的APRIL水平。在一个实施方案中,受试者的基线Gd-IgA水平是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的Gd-IgA水平。在一个实施方案中,受试者的基线uPCR是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的uPCR。在一个实施方案中,受试者的基线eGFR是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的eGFR。

[0349] 在一个实施方案中,确定受试者在施用抗APRIL抗体分子后是否将具有(i)、(ii)、(iii)或(iv)中的一项或多项(例如,两项、三项或全部)至少部分基于实施例10中描述的研究。

[0350] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与

其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和K的轻链恒定区。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

[0351] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待以2mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待以4mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待以8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。在一个实施方案中,待重复施用抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待静脉内或皮下施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待静脉内施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待皮下施用。在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用抗APRIL抗体分子。

[0352] 在一个方面,本公开提供了一种为受试者选择包含抗APRIL抗体分子的疗法的方法,所述方法包括:

[0353] (a)确定受试者在施用所述抗APRIL抗体分子后是否会出现以下中的一项或多项(例如两项、三项或全部):

[0354] (i)与所述受试者的基线APRIL水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的一个月内,APRIL水平降低90%或更多;

[0355] (ii)与所述受试者的基线Gd-IgA水平相比,在施用所述抗APRIL抗体分子九个月内,半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)水平降低60%或更多;

[0356] (iii)与所述受试者的基线尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比,在施用所述抗APRIL抗体分子的九个月内,24小时uPCR降低30%或更多;或者

[0357] (iv)与所述受试者的基线eGFR相比,在施用所述抗APRIL抗体分子后至少12个月的时段内保持(例如,维持或增加)平均eGFR;

[0358] (b)基于确定所述受试者在施用所述抗APRIL抗体分子后将出现(i)、(ii)、(iii)或(iv)中的一项或多项(例如两项、三项或全部)来选择包含所述抗APRIL抗体分子的所述疗法,

[0359] 其中所述抗APRIL抗体分子每月施用不超过一次,

[0360] 其中所述受试者患有IgA肾病或处于患IgA肾病的风险下,

[0361] 从而选择疗法。

[0362] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻

链可变区(VL),并且

[0363] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0364] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0365] 在一个实施方案中,受试者的基线APRIL水平是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的APRIL水平。在一个实施方案中,受试者的基线Gd-IgA水平是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的Gd-IgA水平。在一个实施方案中,受试者的基线uPCR是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的uPCR。在一个实施方案中,受试者的基线eGFR是施用抗APRIL抗体分子之前(例如,第一次施用之前)的eGFR。

[0366] 在一个实施方案中,确定受试者在施用抗APRIL抗体分子后是否将具有(i)、(ii)、(iii)或(iv)中的一项或多项(例如,两项、三项或全部)至少部分基于实施例10中描述的研究。

[0367] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子包含IgG2的重链恒定区和K的轻链恒定区。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是西贝瑞单抗。

[0368] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待以2mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待以4mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待以8mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。在一个实施方案中,待重复施用抗APRIL抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待静脉内或皮下施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待静脉内施用。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子待皮下施用。在一个实施方案中,所述方法还包括向受试者施用抗APRIL抗体分子。

[0369] 列举的实施方案

[0370] 1.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0371] 向有需要的受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子,

[0372] 其中所述抗体分子以使或可能会使所述受试者的异常糖基化IgA(a-g IgA)水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的剂量施用,

[0373] 从而治疗所述病症。

[0374] 2.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0375] 向有需要的受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子,

[0376] 其中所述施用使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%),

[0377] 从而治疗所述病症。

[0378] 3.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0379] 向有需要的受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子,

[0380] 其中所述抗体分子以使或可能会使所述受试者的a-g IgA水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的剂量(dosage)(例如,剂量(dose)和频率)施用,

[0381] 从而治疗所述病症。

[0382] 4.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0383] 选择本文所述的抗APRIL抗体分子的剂量(dose)或剂量(dosage)(例如,剂量(dose)和频率),其中以所述剂量(dose)或剂量(dosage)施用所述抗体分子使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%);以及

[0384] 以所选择的剂量(dose)或剂量(dosage)向所述受试者施用所述抗体分子,

[0385] 从而治疗所述病症。

[0386] 5.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0387] 响应于确定本文所述的抗APRIL抗体分子的施用使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%),向所述受试者施用抗APRIL抗体分子,

[0388] 从而治疗所述病症。

[0389] 6.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0390] 确定本文所述的抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%),

[0391] 如果所述抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%,则开始、继续或维持所述抗体分子的施用,

[0392] 任选地其中如果所述抗体分子不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%,则停止、中断或改变所述抗体分子的施用,且/或施用不同的治疗剂或治疗方式。

[0393] 7.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0394] 确定以一定剂量(dose)或剂量(dosage)的本文所述的抗APRIL抗体分子的施用是

否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％),

[0395] 如果所述抗体分子在所述剂量(dose)或剂量(dosage)下使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40％,则开始、继续或维持在所述剂量(dose)或剂量(dosage)下的所述抗体分子的施用,

[0396] 任选地其中如果所述剂量(dose)或剂量(dosage)下的所述抗体分子不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40％,则停止、中断或改变所述剂量(dose)或剂量(dosage)下的所述抗体分子的施用。

[0397] 8.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0398] 确定除本文所述的抗APRIL抗体分子以外的治疗剂或治疗方式的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％),

[0399] 如果所述治疗剂或治疗方式不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40％,则向所述受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子。

[0400] 9.一种降低受试者的a-g IgA的水平的方法,所述方法包括:

[0401] 例如以使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的剂量(dose)或剂量(dosage)向所述受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子,

[0402] 从而降低a-g IgA的水平。

[0403] 10.一种选择抗APRIL抗体分子来治疗病症的方法,所述方法包括:

[0404] 确定本文所述的抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％),

[0405] 从而选择所述抗APRIL抗体分子。

[0406] 11.一种选择抗APRIL抗体分子的剂量(dose)或剂量(dosage)(例如,剂量(dose)和频率)来治疗病症的方法,所述方法包括:

[0407] 确定以一定剂量(dose)或剂量(dosage)的本文所述的抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％),

[0408] 从而选择所述剂量(dose)或剂量(dosage)。

[0409] 12.一种选择受试者来治疗病症的方法,所述方法包括:

[0410] 确定本文所述的抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％),

[0411] 从而选择所述受试者,

[0412] 任选地其中如果所述抗体分子不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40％,则停止、中断或改变所述抗体分子的施用,或施用不同的治疗剂或治疗方式。

[0413] 13.如实施方案1-12中任一项所述的方法,其中所述a-g IgA包括或是a-g IgA1。

[0414] 14.如实施方案1-13中任一项所述的方法,其中a-g IgA的水平降低至少40％(例

如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%),持续预定的时段,例如,至少1、2、3或4周,或者至少1、2或3个月。

[0415] 15.如实施方案1-14中任一项所述的方法,其中在施用所述抗体分子后约4周,a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[0416] 16.如实施方案1-15中任一项所述的方法,其中在施用所述抗体分子后约8周,a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[0417] 17.如实施方案1-16中任一项所述的方法,其中在施用所述抗体分子后约12周,a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[0418] 18.如实施方案1-17中任一项所述的方法,其中在施用所述抗体分子后约16周,a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[0419] 19.如实施方案1-18中任一项所述的方法,其中a-g IgA的水平降低至少50%。

[0420] 20.如实施方案1-19中任一项所述的方法,其中a-g IgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

[0421] 21.如实施方案1-20中任一项所述的方法,其中所述抗体分子以单个剂量施用。

[0422] 22.如实施方案1-20中任一项所述的方法,其中所述抗体分子以重复剂量施用。

[0423] 23.如实施方案1-22中任一项所述的方法,其中所述抗体分子皮下施用。

[0424] 24.如实施方案1-22中任一项所述的方法,其中所述抗体分子静脉内施用。

[0425] 25.如实施方案1-24中任一项所述的方法,其中所述病症是APRIL相关病症。

[0426] 26.如实施方案1-25中任一项所述的方法,其中所述病症与异常水平的总IgA相关。

[0427] 27.如实施方案1-26中任一项所述的方法,其中所述病症是与a-g IgA相关的病症。

[0428] 28.如实施方案1-27中任一项所述的方法,其中所述病症是IgA肾病(IgAN)。

[0429] 29.如实施方案28所述的方法,其中所述IgAN是家族性IgAN。

[0430] 30.如实施方案28所述的方法,其中所述IgAN是成人IgAN。

[0431] 31.如实施方案28所述的方法,其中所述IgAN是移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0432] 32.如实施方案1-27中任一项所述的方法,其中所述病症是慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。

[0433] 33.如实施方案32所述的方法,其中所述CKD是晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0434] 34.如实施方案1-27中任一项所述的方法,其中所述病症是过敏性紫癜(HSP)。

[0435] 35.如实施方案1-27中任一项所述的方法,其中所述病症是皮肤血管炎或IgA血管炎。

[0436] 36.如实施方案1-27中任一项所述的方法,其中所述病症是IgA皮炎,例如,IgA大

疱性皮肤病。

[0437] 37.如实施方案1-27中任一项所述的方法,其中所述病症是华氏巨球蛋白血症(WM)。

[0438] 38.如实施方案1-27中任一项所述的方法,其中所述病症是狼疮性肾炎。

[0439] 39.如实施方案1-38中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

[0440] 40.如实施方案1-39中任一项所述的方法,其中所述受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。

[0441] 41.如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。

[0442] 42.如实施方案1-41中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。

[0443] 43.如实施方案1-41中任一项所述的方法,其中所述受试者还未接受或没有正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。

[0444] 44.如实施方案1-43中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。

[0445] 45.如实施方案1-43中任一项所述的方法,其中所述受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。

[0446] 46.如实施方案44或45所述的方法,其中所述受试者在施用所述抗体分子之前、同时或之后接受所述疫苗。

[0447] 47.如实施方案44-46中任一项所述的方法,其中所述抗体分子的施用使所述受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

[0448] 48.如实施方案44-47中任一项所述的方法,其中所述抗体分子的施用不降低或不显著降低所述受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。

[0449] 49.如实施方案44-48中任一项所述的方法,其中所述受试者在施用所述抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0450] 50.如实施方案44-49中任一项所述的方法,其中所述疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。

[0451] 51.如实施方案50所述的方法,其中所述受试者在施用所述抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0452] 52.如实施方案1-51中任一项所述的方法,其中所述受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0453] 53.如实施方案1-52中任一项所述的方法,所述方法还包括确定所述受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0454] 54.如实施方案1-53中任一项所述的方法,其中所述抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、

2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。

[0455] 55.如实施方案1-54中任一项所述的方法,其中所述抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0456] 56.如实施方案1-55中任一项所述的方法,其中来自所述受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。

[0457] 57.如实施方案1-56中任一项所述的方法,所述方法还包括确定来自所述受试者的样品中的a-g IgA的水平。

[0458] 58.如实施方案1-57中任一项所述的方法,所述方法还包括测定所述样品中总IgA的水平。

[0459] 59.如实施方案1-58中任一项所述的方法,所述方法还包括测定所述样品中IgM和/或IgG的水平。

[0460] 60.如实施方案1-59中任一项所述的方法,所述方法还包括获得来自所述受试者的样品。

[0461] 61.如实施方案60所述的方法,其中所述样品是血液或血清样品。

[0462] 62.如实施方案1-61中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用第二治疗剂或治疗方式。

[0463] 63.如实施方案62所述的方法,其中所述第二治疗剂或治疗方式是小分子。

[0464] 64.如实施方案62所述的方法,其中所述第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0465] 65.一种治疗IgA肾病的方法,所述方法包括:

[0466] 向有需要的受试者施用有效量的抗APRIL抗体分子(例如,本文所述的抗APRIL抗体分子),

[0467] 其中所述受试者在施用所述抗体分子的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15周内已接受或将要接受疫苗(例如,本文所述的疫苗),

[0468] 从而治疗IgA肾病。

[0469] 66.如实施方案65所述的方法,所述方法还包括在施用所述抗体分子之前、同时或之后向受试者施用所述疫苗。

[0470] 67.一种给受试者接种疫苗的方法,所述方法包括:

[0471] 向所述受试者施用有效量的疫苗(例如,本文所述的疫苗),

[0472] 其中所述受试者在施用所述疫苗的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15周内已接受或将要接受抗APRIL抗体分子(例如,本文所述的抗APRIL抗体分子),

[0473] 从而给所述受试者接种疫苗。

[0474] 68.如实施方案67所述的方法,所述方法还包括在施用所述疫苗之前、同时或之后向所述受试者施用所述抗体分子。

[0475] 69.如实施方案44-68中任一所述的方法,其中所述疫苗肌肉内施用。

[0476] 70.一种用于治疗受试者的IgA肾病的组合物,其中所述组合物包含约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)的抗APRIL抗体分子(例如,本文所述的抗APRIL抗体分子),

[0477] 其中所述受试者在施用所述抗体分子的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15周内已接受或将要接受疫苗(例如,本文所述的疫苗)。

[0478] 71.如实施方案70所述所使用的组合物,其中所述受试者在施用所述抗体分子之前、同时或之后已施用所述疫苗。

[0479] 72.一种用于给受试者接种疫苗的组合物,所述组合物包含有效量的疫苗(例如,本文所述的疫苗),

[0480] 其中所述受试者在施用所述疫苗的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15周内已接受或将要接受抗APRIL抗体分子(例如,本文所述的抗APRIL抗体分子),其中所述受试者以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)已接受或将要接受所述抗APRIL抗体分子。

[0481] 73.如实施方案72所述所使用的组合物,其中在施用所述疫苗之前、同时或之后向所述受试者施用所述抗体分子。

[0482] 74.一种用于治疗受试者的病症的组合物,所述组合物包含:

[0483] 约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)的本文所述的抗APRIL抗体分子;并且

[0484] 其中所述剂量(dosage)使或可能会使所述受试者的异常糖基化IgA(a-g IgA)水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[0485] 75.一种用于治疗受试者的病症的组合物,所述组合物包含约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)的本文所述的抗APRIL抗体分子,

[0486] 其中所述剂量(dosage)使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[0487] 76.一种用于治疗受试者的病症的组合物,所述组合物以使或可能会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的剂量(dosage)(例如,剂量(dose)和频率)包含本文所述的抗APRIL抗体分子,

[0488] 其中所述剂量(dosage)为约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg,或以约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)。

[0489] 77.一种用于治疗受试者的病症的组合物,所述组合物包含以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)到所述受试者的本文所述的抗APRIL抗体分子;

[0490] 其中如果除本文所述的抗APRIL抗体分子以外的治疗剂或治疗方式的施用使或可能会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%),则施用配制的所述组合物。

[0491] 78.一种用于降低受试者的a-g IgA的水平的组合物,所述组合物包含以使或可能

会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的剂量(dose)或剂量(dosage)到所述受试者的本文所述的抗APRIL抗体分子,

[0492] 其中所述剂量(dose)或剂量(dosage)为约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)。

[0493] 79.一种治疗IgA肾病的方法,所述方法包括:

[0494] 以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子(例如,本文所述的抗APRIL抗体分子),

[0495] 其中所述受试者在施用所述抗体分子的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15周内已接受或将要接受疫苗(例如,本文所述的疫苗),

[0496] 从而治疗IgA肾病。

[0497] 80.如实施方案79所述的方法,所述方法还包括在施用所述抗体分子之前、同时或之后向受试者施用所述疫苗。

[0498] 81.一种给受试者接种疫苗的方法,所述方法包括:

[0499] 向所述受试者施用有效量的疫苗(例如,本文所述的疫苗),

[0500] 其中所述受试者在施用所述疫苗的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15周内已接受或将要接受抗APRIL抗体分子(例如,本文所述的抗APRIL抗体分子),其中所述受试者以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)已接受或将要接受所述抗APRIL抗体分子;

[0501] 从而给所述受试者接种疫苗。

[0502] 82.如实施方案81所述的方法,所述方法还包括在施用所述疫苗之前、同时或之后向所述受试者施用所述抗体分子。

[0503] 83.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0504] 向有需要的受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子,

[0505] 其中所述抗体分子以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)施用;并且

[0506] 其中向所述受试者施用的所述剂量(dosage)使或可能会使所述受试者的异常糖基化IgA(a-g IgA)水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％),

[0507] 从而治疗所述病症。

[0508] 84.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0509] 以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)向有需要的受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子,

[0510] 其中所述施用使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％),

[0511] 从而治疗所述病症。

[0512] 85.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0513] 向有需要的受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子,

[0514] 其中所述抗体分子以使或可能会使所述受试者的a-g IgA水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的剂量(dosage)(例如,剂量(dose)和频率)施用,并且

[0515] 其中所述剂量(dosage)为约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg,或以约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose);

[0516] 从而治疗所述病症。

[0517] 86.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0518] 选择本文所述的抗APRIL抗体分子的剂量(dose)或剂量(dosage)(例如,剂量(dose)和频率),

[0519] 其中所述剂量(dose)或剂量(dosage)为约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose);并且

[0520] 其中以所述剂量(dose)或剂量(dosage)施用所述抗体分子使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％);以及

[0521] 以所选择的剂量(dose)或剂量(dosage)向所述受试者施用所述抗体分子,

[0522] 从而治疗所述病症。

[0523] 87.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0524] 响应于确定本文所述的抗APRIL抗体分子的施用使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％),以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)向所述受试者施用抗APRIL抗体分子,

[0525] 从而治疗所述病症。

[0526] 88.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0527] 确定本文所述的抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％),

[0528] 如果所述抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40％,则以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)开始、继续或维持所述抗体分子的施用,

[0529] 任选地其中如果所述抗体分子不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40％,则停止、中断或改变所述抗体分子的施用,且/或施用不同的治疗剂或治疗方式。

[0530] 89.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0531] 确定以一定剂量(dose)或剂量(dosage)的本文所述的抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40％(例如,至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％),

[0532] 如果所述抗体分子在所述剂量(dose)或剂量(dosage)下使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40％,则开始、继续或维持在所述剂量(dose)或剂量(dosage)下的所述抗体

分子的施用,

[0533] 其中所述剂量(dose)或剂量(dosage)为约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg,或以约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose);

[0534] 任选地其中如果所述剂量(dose)或剂量(dosage)下的所述抗体分子不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%,则停止、中断或改变所述剂量(dose)或剂量(dosage)下的所述抗体分子的施用。

[0535] 90.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0536] 确定除本文所述的抗APRIL抗体分子以外的治疗剂或治疗方式的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%),

[0537] 如果所述治疗剂或治疗方式不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%,则以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)向所述受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子。

[0538] 91.一种降低受试者的a-g IgA的水平的方法,所述方法包括:

[0539] 以使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的剂量(dose)或剂量(dosage)向所述受试者施用本文所述的抗APRIL抗体分子,

[0540] 其中所述剂量(dose)或剂量(dosage)为约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg,或以约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose);

[0541] 从而降低a-g IgA的水平。

[0542] 92.一种选择抗APRIL抗体分子来治疗病症的方法,所述方法包括:

[0543] 确定以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)的本文所述的抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%),

[0544] 从而选择所述抗APRIL抗体分子。

[0545] 93.一种选择抗APRIL抗体分子的剂量(dose)或剂量(dosage)(例如,剂量(dose)和频率)来治疗病症的方法,所述方法包括:

[0546] 确定以一定剂量(dose)或剂量(dosage)的本文所述的抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%),

[0547] 其中所述剂量(dose)或剂量(dosage)为约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg,或以约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose);

[0548] 从而选择所述剂量(dose)或剂量(dosage)。

[0549] 94.一种选择受试者来治疗病症的方法,所述方法包括:

[0550] 确定以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)的本文所述的抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%),

[0551] 从而选择所述受试者,

[0552] 任选地其中如果所述抗体分子不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%,则停止、中断或改变所述抗体分子的施用,或施用不同的治疗剂或治疗方式。

[0553] 95.如实施方案79-94中任一项所述的方法,其中所述a-g IgA包括或是a-g IgA1。

[0554] 96.如实施方案79-95中任一项所述的方法,其中a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%),持续预定的时段,例如,至少1、2、3或4周,或者至少1、2或3个月。

[0555] 97.如实施方案79-96中任一项所述的方法,其中在施用所述抗体分子后约4周,a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[0556] 98.如实施方案79-97中任一项所述的方法,其中在施用所述抗体分子后约8周,a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[0557] 99.如实施方案79-98中任一项所述的方法,其中在施用所述抗体分子后约12周,a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[0558] 100.如实施方案79-99中任一项所述的方法,其中在施用所述抗体分子后约16周,a-g IgA的水平降低至少40%(例如,至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[0559] 101.如实施方案79-100中任一项所述的方法,其中a-g IgA的水平降低至少50%。

[0560] 102.如实施方案79-101中任一项所述的方法,其中a-g IgA的水平降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

[0561] 103.如实施方案79-102中任一项所述的方法,其中所述抗体分子以单个剂量施用,例如,在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个月的时段内。

[0562] 104.如实施方案79-102中任一项所述的方法,其中所述抗体分子以重复剂量施用。

[0563] 105.如实施方案79-104中任一项所述的方法,其中所述抗体分子皮下施用。

[0564] 106.如实施方案79-104中任一项所述的方法,其中所述抗体分子静脉内施用。

[0565] 107.如实施方案79-106中任一项所述的方法,其中所述病症是APRIL相关病症。

[0566] 108.如实施方案79-107中任一项所述的方法,其中所述病症与异常水平的总IgA相关。

[0567] 109.如实施方案79-108中任一项所述的方法,其中所述病症是与a-g IgA相关的病症。

[0568] 110.如实施方案79-109中任一项所述的方法,其中所述病症是IgA肾病(IgAN)。

[0569] 111.如实施方案110所述的方法,其中所述IgAN是家族性IgAN。

[0570] 112.如实施方案110所述的方法,其中所述IgAN是成人IgAN。

[0571] 113.如实施方案110所述的方法,其中所述IgAN是移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0572] 114.如实施方案79-108中任一项所述的方法,其中所述病症是慢性肾病(CKD)或

与CKD相关的病症。

[0573] 115.如实施方案114所述的方法,其中所述CKD是晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0574] 116.如实施方案79-108中任一项所述的方法,其中所述病症是过敏性紫癜(HSP)。

[0575] 117.如实施方案79-108中任一项所述的方法,其中所述病症是皮肤血管炎或IgA血管炎。

[0576] 118.如实施方案79-108中任一项所述的方法,其中所述病症是IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。

[0577] 119.如实施方案79-108中任一项所述的方法,其中所述病症是华氏巨球蛋白血症(WM)。

[0578] 120.如实施方案79-108中任一项所述的方法,其中所述病症是狼疮性肾炎。

[0579] 121.如实施方案79-120中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

[0580] 122.如实施方案79-121中任一项所述的方法,其中所述受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。

[0581] 123.如实施方案79-122中任一项所述的方法,其中所述受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。

[0582] 124.如实施方案79-123中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。

[0583] 125.如实施方案79-123中任一项所述的方法,其中所述受试者还未接受或没有正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。

[0584] 126.如实施方案79-125中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。

[0585] 127.如实施方案79-125中任一项所述的方法,其中所述受试者需要或被识别为需要接受疫苗,例如,在施用抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。

[0586] 128.如实施方案126或127所述的方法,其中所述受试者在施用所述抗体分子之前、同时或之后接受所述疫苗。

[0587] 129.如实施方案126-128中任一项所述的方法,其中所述抗体分子的施用使所述受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

[0588] 130.如实施方案126-129中任一项所述的方法,其中所述抗体分子的施用不降低或不显著降低所述受试者对疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。

[0589] 131.如实施方案126-130中任一项所述的方法,其中所述受试者在施用所述抗体分子后具有或维持对疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0590] 132.如实施方案126-131中任一项所述的方法,其中所述疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。

[0591] 133.如实施方案132所述的方法,其中所述受试者在施用所述抗体分子后例如1、

2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0592] 134.如实施方案79-133中任一项所述的方法,其中所述受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0593] 135.如实施方案79-134中任一项所述的方法,所述方法还包括确定所述受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0594] 136.如实施方案79-135中任一项所述的方法,其中所述抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。

[0595] 137.如实施方案79-136中任一项所述的方法,其中所述抗体分子包括抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一种的VH和VL。

[0596] 138.如实施方案79-137中任一项所述的方法,其中来自所述受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。

[0597] 139.如实施方案79-138中任一项所述的方法,所述方法还包括确定来自所述受试者的样品中的a-g IgA的水平。

[0598] 140.如实施方案79-139中任一项所述的方法,所述方法还包括测定所述样品中总IgA的水平。

[0599] 141.如实施方案79-140中任一项所述的方法,所述方法还包括测定所述样品中IgM和/或IgG的水平。

[0600] 142.如实施方案79-141中任一项所述的方法,所述方法还包括获得来自所述受试者的样品。

[0601] 143.如实施方案142所述的方法,其中所述样品是血液或血清样品。

[0602] 144.如实施方案79-143中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用第二治疗剂或治疗方式。

[0603] 145.如实施方案144所述的方法,其中所述第二治疗剂或治疗方式是小分子。

[0604] 146.如实施方案144所述的方法,其中所述第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0605] 147.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中以约100、150、175、180、190、200、210、220、225、230、240、250或300mg/mL的浓度向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0606] 148.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中以约200mg/mL的浓度向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0607] 149.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中以约200、250、300、450、400、450、500、550、600、650、700、750或800mg的固定剂量向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0608] 150.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中以约200mg的固定剂量(例如,以约1mL的体积)向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0609] 151.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中以约400mg的固定剂量(例如,以约2mL的总体积,例如,两次1mL体积的施用或一次2mL体积的施用)向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0610] 152.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中以至少200mg的固定剂量向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0611] 153.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中以800mg或更少的固定剂量向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0612] 154.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中以约600mg的固定剂量(例如,以约3mL的总体积,例如,一次2mL体积的施用和一次1mL体积的施用)向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0613] 155.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中向所述受试者施用单个剂量的所述抗APRIL抗体分子。

[0614] 156.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中向所述受试者施用一个或多个额外剂量的所述抗APRIL抗体分子(例如,在第一次施用后24小时、48小时、72小时、4天、5天、1周、2周、3周、4周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月)。

[0615] 157.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中向所述受试者皮下施用所述抗APRIL抗体分子。

[0616] 158.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中向所述受试者静脉内施用所述抗APRIL抗体分子。

[0617] 159.如前述实施方案中任一项所述所使用的方法或组合物,其中以液体形式施用所述抗APRIL抗体分子。

[0618] 160.一种抗APRIL抗体分子,或包含所述抗APRIL抗体分子的药物组合物,其用于治疗人受试者的病症的方法,

[0619] 其中以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量施用所述抗体分子;

[0620] 其中所述施用使所述受试者的异常糖基化IgA(a-g IgA)的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;并且

[0621] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0622] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0623] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包

含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3,

[0624] 任选地其中所述病症是IgA肾病。

[0625] 161.一种抗APRIL抗体分子,或包含所述抗APRIL抗体分子的药物组合物,其用于降低人受试者的a-g IgA的水平的方法,

[0626] 其中以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量施用所述抗体分子;

[0627] 其中所述施用使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;并且

[0628] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0629] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0630] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3,

[0631] 任选地其中所述受试者患有病症,或处于患病症的风险下,所述病症例如,IgA肾病。

[0632] 162.一种抗APRIL抗体分子,或包含所述抗APRIL抗体分子的药物组合物,其用于治疗人受试者的病症的方法,

[0633] 其中所述方法包括选择一定剂量(dose)或剂量(dosage)的所述抗体分子;

[0634] 其中所述选定的剂量(dose)或剂量(dosage)的所述抗体分子的施用使或可能会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;并且

[0635] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0636] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0637] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3,

[0638] 任选地其中以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量,

或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量施用所述抗体分子，

[0639] 任选地其中所述病症是IgA肾病。

[0640] 163.一种抗APRIL抗体分子，或包含所述抗APRIL抗体分子的药物组合物，其用于治疗人受试者的病症的方法，

[0641] 其中所述方法包括响应于确定所述抗体分子的施用使或可能会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％，以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量，或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量向所述受试者施用所述抗体分子；并且

[0642] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL)，

[0643] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2；和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3；并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2；和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3；或者

[0644] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2；和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3；并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2；和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3，

[0645] 任选地其中所述病症是IgA肾病。

[0646] 164.一种抗APRIL抗体分子，或包含所述抗APRIL抗体分子的药物组合物，其用于治疗人受试者的病症的方法，

[0647] 其中所述方法包括确定抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％，

[0648] 如果所述抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％，则开始、继续或维持约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage)，或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)的所述抗体分子的施用；并且

[0649] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL)，

[0650] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2；和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3；并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2；和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3；或者

[0651] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2；和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3；并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2；和包

含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3,

[0652] 任选地其中以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量施用所述抗体分子,

[0653] 任选地其中所述病症是IgA肾病,

[0654] 任选地其中如果所述抗体分子不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%,则停止、中断或改变所述抗体分子的施用,和/或施用不同的治疗剂或治疗方式。

[0655] 165.一种抗APRIL抗体分子,或包含所述抗APRIL抗体分子的药物组合物,其用于治疗人受试者的病症的方法,

[0656] 其中所述方法包括确定除所述抗体分子以外的治疗剂或治疗方式的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%,

[0657] 如果所述治疗剂或治疗方式不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%,则以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量向所述受试者施用所述抗体分子;并且

[0658] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0659] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0660] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3,

[0661] 任选地其中所述病症是IgA肾病。

[0662] 166.一种抗APRIL抗体分子,或包含所述抗APRIL抗体分子的药物组合物,其用于治疗人受试者的病症的方法,

[0663] 其中以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量施用所述抗体分子;并且

[0664] 其中所述受试者在施用所述抗体分子的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15周内已接受或将要接受疫苗,任选地其中所述疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®),

[0665] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0666] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12

的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0667] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3,

[0668] 任选地其中所述病症是IgA肾病,

[0669] 任选地其中所述选定的剂量(dose)或剂量(dosage)的所述抗体分子的施用使或可能会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

[0670] 167.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0671] 以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量向有需要的人受试者施用抗APRIL抗体分子;

[0672] 其中所述施用使所述受试者的异常糖基化IgA(a-g IgA)的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;并且

[0673] 其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0674] 任选地其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0675] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3,

[0676] 任选地其中所述病症是IgA肾病,

[0677] 从而治疗所述病症。

[0678] 168.一种降低a-g IgA的水平的方法,所述方法包括:

[0679] 向有需要的人受试者施用抗APRIL抗体分子,

[0680] 其中以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量施用所述抗体分子;

[0681] 其中所述施用使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;并且

[0682] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0683] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包

含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0684] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3,

[0685] 任选地其中所述受试者患有病症,或处于患病症的风险下,所述病症例如IgA肾病,

[0686] 从而降低a-g IgA的水平。

[0687] 169.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0688] 选择一段剂量(dose)或剂量(dosage)的抗APRIL抗体分子的;

[0689] 其中所述选定的剂量(dose)或剂量(dosage)的所述抗体分子的施用使或可能会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%;并且

[0690] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0691] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0692] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3,

[0693] 任选地其中以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量施用所述抗体分子,

[0694] 任选地其中所述受试者患有IgA肾病,或处于患IgA肾病的风险下,

[0695] 从而治疗所述病症。

[0696] 170.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0697] 响应于确定所述抗体分子的所述施用使或可能会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%,以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量向有需要的人受试者施用抗APRIL抗体分子;并且

[0698] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0699] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包

含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0700] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3,

[0701] 任选地其中所述病症是IgA肾病,

[0702] 从而治疗所述病症。

[0703] 171.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0704] 确定所述抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%,

[0705] 如果所述抗体分子使或可能会使a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%,则开始、继续或维持约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage),或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)的所述抗体分子的施用;并且

[0706] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0707] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0708] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3,

[0709] 任选地其中以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量,或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量施用所述抗体分子,

[0710] 任选地其中如果所述抗体分子不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%,则停止、中断或改变所述抗体分子的施用,和/或施用不同的治疗剂或治疗方式,

[0711] 任选地其中所述病症是IgA肾病,

[0712] 从而治疗所述病症。

[0713] 172.一种治疗病症的方法,所述方法包括:

[0714] 确定除抗APRIL抗体分子以外的治疗剂或治疗方式的施用是否使或可能会使有需要的受试者的a-gIgA的水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%,

[0715] 如果所述治疗剂或治疗方式不使或不太可能使a-g IgA的水平降低至少40%、

50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％，则以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量，或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量向人受试者施用所述抗体分子；并且

[0716] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL)，

[0717] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2；和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3；并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2；和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3；或者

[0718] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2；和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3；并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2；和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3，

[0719] 任选地其中所述病症是IgA肾病，

[0720] 从而治疗所述病症。

[0721] 173.一种治疗病症的方法，所述方法包括：

[0722] 以约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量，或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量向有需要的人受试者施用抗APRIL抗体分子；并且

[0723] 其中所述受试者在施用所述抗体分子的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15周内已接受或将要接受疫苗，任选地其中所述疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如，TENIVAC®)，

[0724] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL)，

[0725] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2；和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3；并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2；和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3；或者

[0726] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2；和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3；并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2；和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3，

[0727] 任选地其中所述病症是IgA肾病，

[0728] 任选地其中所述选定的剂量(dose)或剂量(dosage)的所述抗体分子的施用使或可能会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％，

[0729] 从而治疗所述病症。

[0730] 174.一种选择抗APRIL抗体分子来治疗病症的方法，所述方法包括：

[0731] 确定一定剂量(dose)或剂量(dosage)的所述抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的人受试者的a-g IgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％，

[0732] 其中所述剂量为约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg，或以约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量，

[0733] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL)，

[0734] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0735] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3，

[0736] 任选地其中所述病症是IgA肾病，

[0737] 从而选择所述抗体分子。

[0738] 175.一种选择抗APRIL抗体分子的剂量(dose)或剂量(dosage)来治疗病症的方法，所述方法包括：

[0739] 确定一定剂量(dose)或剂量(dosage)的所述抗体分子的施用是否使或可能会使有需要的人受试者的a-g IgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％，

[0740] 任选地其中所述剂量为约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg，或以约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量，

[0741] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL)，

[0742] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0743] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3，

[0744] 任选地其中所述病症是IgA肾病，

[0745] 从而选择所述剂量(dose)或剂量(dosage)。

[0746] 176.一种选择人受试者来治疗病症的方法，所述方法包括：

[0747] 确定约0.5mg/kg、2.0mg/kg、6mg/kg、9mg/kg、9.1mg/kg、12mg/kg的剂量(dosage)，或约200mg、400mg、600mg或800mg的固定剂量(dose)的抗APRIL抗体分子的施用是否使或可能会使所述受试者的a-g IgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％，

[0748] 任选地其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL)，

[0749] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0750] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3，

[0751] 任选地其中所述病症是IgA肾病，

[0752] 从而选择所述受试者，

[0753] 177.如实施方案160-176中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法，其中所述a-g IgA包括或是a-g IgA1。

[0754] 178.如实施方案160-177中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法，其中a-gIgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％，持续预定的时段，例如，至少1、2、3或4周，或者至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月。

[0755] 179.如实施方案160-178中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法，其中在施用所述抗体分子后约4周，a-g IgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％。

[0756] 180.如实施方案160-179中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法，其中在施用所述抗体分子后约8周，a-g IgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％。

[0757] 181.如实施方案160-180中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法，其中在施用所述抗体分子后约12周，a-g IgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％。

[0758] 182.如实施方案160-181中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法，其中在施用所述抗体分子后约16周，a-g IgA的水平降低至少40％、50％、60％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％。

[0759] 183.如实施方案160-182中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法，其中a-g IgA的水平降低至少50％。

[0760] 184.如实施方案160-183中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法，其中a-gIgA的水平降低至少55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％。

[0761] 185.如实施方案160-184中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,例如在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个月的时段内。

[0762] 186.如实施方案160-185中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述抗体分子以重复剂量施用,例如,在至少3、6、9、12、15、18、24、30或36个月的时段内,任选地其中向所述受试者施用一个或多个额外剂量的所述抗APRIL抗体分子(例如,在第一次施用后24小时、48小时、72小时、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月)。

[0763] 187.如实施方案160-186中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述抗体分子皮下施用。

[0764] 188.如实施方案160-186中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述抗体分子静脉内施用。

[0765] 189.如实施方案160-188中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述病症是APRIL相关病症。

[0766] 190.如实施方案160-189中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述病症与异常水平的总IgA相关。

[0767] 191.如实施方案160-190中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述病症是与a-g IgA相关的病症。

[0768] 192.如实施方案160-191中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述病症是IgA肾病(IgAN)。

[0769] 193.如实施方案192所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述IgAN是家族性IgAN。

[0770] 194.如实施方案192所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述IgAN是成人IgAN。

[0771] 195.如实施方案192所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述IgAN为移植后IgAN、儿科IgAN或新月体IgAN。

[0772] 196.如实施方案160-191中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述病症是慢性肾病(CKD)或与CKD相关的病症。

[0773] 197.如实施方案196所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述CKD是晚期CKD,例如,估计肾小球滤过率(eGFR)等于或大于约30或约45。

[0774] 198.如实施方案160-191中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述病症是过敏性紫癜(HSP)。

[0775] 199.如实施方案160-191中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述病症是皮肤血管炎或IgA血管炎。

[0776] 200.如实施方案160-191中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述病症是IgA皮炎,例如,IgA大疱性皮肤病。

[0777] 201.如实施方案160-191中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述病症是华氏巨球蛋白血症(WM)。

[0778] 202.如实施方案160-191中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述病症是狼疮性肾炎。

[0779] 203.如实施方案160-202中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述受试者是人患者。

[0780] 204.如实施方案160-203中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的a-g IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的a-g IgA水平。

[0781] 205.如实施方案160-204中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述受试者具有或被识别为具有比参考受试者(例如,未患有所述病症的受试者,例如,健康或正常受试者)的总IgA水平高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍的总IgA水平。

[0782] 206.如实施方案160-205中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述受试者已接受或正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。

[0783] 207.如实施方案160-206中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述受试者还未接受或没有正在接受用于治疗所述病症的不同治疗剂或治疗方式。

[0784] 208.如实施方案160-207中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述受试者已接受、正在接受或将要接受疫苗,例如,在施用所述抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。

[0785] 209.如实施方案160-208中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述受试者需要或被确定为需要接受疫苗,例如,在施用所述抗体分子的1、2、3、4、5或6天,或者1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周内。

[0786] 210.如实施方案208或209所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述受试者在施用所述抗体分子之前、同时或之后接受所述疫苗。

[0787] 211.如实施方案160-210中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述抗体分子的施用使所述受试者对所述疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力降低不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

[0788] 212.如实施方案160-211中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述抗体分子的施用不降低或不显著降低所述受试者对所述疫苗产生有效的抗原特异性血清IgG和/或IgA反应的能力。

[0789] 213.如实施方案160-212中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述受试者在施用所述抗体分子后具有或维持对所述疫苗的有效的(例如,保护性)抗原特异性血清IgG和/或IgA反应。

[0790] 214.如实施方案160-213中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述疫苗包括破伤风类毒素、白喉类毒素或两者(例如,TENIVAC®)。

[0791] 215.如实施方案214所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述受试者在施用所述抗体分子后例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16周或更长时间具有或维持有效的(例如,保护性)破伤风和/或白喉抗类毒素IgG水平(例如,血液中等于或高于0.1IU/mL)。

[0792] 216.如实施方案160-215中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述受试者具有或被识别为具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0793] 217.如实施方案160-216中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其还包括确定所述受试者是否具有所述病症(例如,IgA肾病)的基因组易感基因座。

[0794] 218.如实施方案160-217中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述抗体分子包含有包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0795] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0796] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0797] 219.如实施方案160-218中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL,

[0798] 任选地其中所述抗体分子是IgG2。

[0799] 220.如实施方案160-219中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中来自所述受试者的样品中的a-g IgA的水平是确定的。

[0800] 221.如实施方案160-220中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,所述方法还包括确定来自所述受试者的样品中的a-gIgA的水平。

[0801] 222.如实施方案160-221中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其还包括在所述样品中确定总IgA的水平。

[0802] 223.如实施方案160-222中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其还包括在所述样品中确定总IgM和/或IgG的水平。

[0803] 224.如实施方案160-223中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其还包括获得来自所述受试者的样品。

[0804] 225.如实施方案224所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述样品是血液或血清样品。

[0805] 226.如实施方案160-225中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其还包括向所述受试者施用第二治疗剂或治疗方式。

[0806] 227.如实施方案226所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述第二治疗剂或治疗方式是小分子。

[0807] 228.如实施方案227所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中所述第二治疗剂或治疗方式是抗体分子。

[0808] 229.如实施方案160-228中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中以约100、150、175、180、190、200、210、220、225、230、240、250或300mg/mL的浓度向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0809] 230.如实施方案160-229中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中以约200mg/mL的浓度向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0810] 231.如实施方案160-230中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其

中以约200、250、300、450、400、450、500、550、600、650、700、750或800mg的固定剂量向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0811] 232.如实施方案160-231中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中以约200mg的固定剂量(例如,以约1mL的体积)向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0812] 233.如实施方案160-232中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中以约400mg的固定剂量(例如,以约2mL的总体积,例如,两次1mL体积的施用或一次2mL体积的施用)向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0813] 234.如实施方案160-233中任一项所述所使用的抗体分子、药物组合物、方法,其中以约600mg的固定剂量(例如,以约3mL的总体积,例如,一次2mL体积的施用和一次1mL体积的施用)向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0814] 235.如前述实施方案中任一项所述的抗体分子、所述所使用的药物组合物或所述的方法,其中以至少200mg的固定剂量向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0815] 236.如前述实施方案中任一项所述的抗体分子、所述所使用的药物组合物或所述的方法,其中以800mg或更少的固定剂量向所述受试者施用所述抗APRIL抗体分子。

[0816] 237.如前述实施方案中任一项所述的抗体分子、所述所使用的药物组合物或所述的方法,其中以液体组合物形式施用所述抗APRIL抗体分子。

[0817] 238.一种改善肾功能的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子,

[0818] 从而改善肾功能。

[0819] 239.如实施方案238所述的方法,其中所述方法逆转或阻止了所述受试者的肾功能下降的进展。

[0820] 240.如实施方案238-239中任一项所述的方法,其中所述改善的肾功能包括所述受试者的肾脏再生。

[0821] 241.如实施方案238-240中任一项所述的方法,其中所述改善的肾功能包括所述受试者的肾脏的估计肾小球滤过率(eGFR)增加。

[0822] 242.如实施方案238-241中任一项所述的方法,其中所述改善的肾功能包括所述受试者的肾脏的蛋白尿减少。

[0823] 243.如实施方案238-242中任一项所述的方法,其中所述方法在施用所述抗体分子后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内改善所述受试者的肾功能。

[0824] 244.如实施方案238-243中任一项所述的方法,其中所述方法在施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次所述抗体分子后改善所述受试者的肾功能。

[0825] 245.如实施方案238-244中任一项所述的方法,其中所述方法改善肾功能持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。

[0826] 246.一种保持(例如,维持或增加)肾脏的估计肾小球滤过率(eGFR)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用包含抗体2419-1406的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2

和LCDR3或抗体2419-1406的VH和VL的抗APRIL抗体分子，

[0827] 从而保持(例如,维持或增加)肾脏的eGFR。

[0828] 247.一种减少肾脏的蛋白尿的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子，

[0829] 从而减少蛋白尿。

[0830] 248.如实施方案247所述的方法,其中所述蛋白尿的减少是通过测量尿蛋白/肌酐比率(uPCR)来确定的,例如如实施例8中所描述。

[0831] 249.如实施方案247-248中任一项所述的方法,其中所述方法在施用所述抗体分子后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内减少所述受试者的蛋白尿。

[0832] 250.如实施方案249所述的方法,其中所述方法在施用后约3个月内减少所述受试者的蛋白尿。

[0833] 251.如实施方案249所述的方法,其中所述方法在施用后约6个月内减少所述受试者的蛋白尿。

[0834] 252.如实施方案249所述的方法,其中所述方法在施用后约1年内减少所述受试者的蛋白尿。

[0835] 253.如实施方案249所述的方法,其中所述方法在施用后约2年内减少所述受试者的蛋白尿。

[0836] 254.如实施方案249所述的方法,其中所述方法在施用后约3年内减少所述受试者的蛋白尿。

[0837] 255.如实施方案249所述的方法,其中所述方法在施用后约4年内减少所述受试者的蛋白尿。

[0838] 256.如实施方案247-255中任一项所述的方法,其中所述方法在施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次所述抗体分子后减少所述受试者的蛋白尿。

[0839] 257.如实施方案247-256中任一项所述的方法,其中所述方法减少蛋白尿持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。

[0840] 258.一种诱导肾脏恢复的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子，

[0841] 从而诱导肾脏恢复。

[0842] 259.一种诱导肾脏再生的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子，

[0843] 从而诱导肾脏再生。

[0844] 260.一种降低自身抗体反应的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用抗APRIL抗体分子，

[0845] 从而减少自身抗体反应。

[0846] 261.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子包含有包含三个重

链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的重链可变区(VH)和包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)的轻链可变区(VL),

[0847] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3;或者

[0848] 其中所述VH包含有包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的HCDR1;包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HCDR2;和包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的HCDR3;并且所述VL包含有包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LCDR1;包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列的LCDR2;和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LCDR3。

[0849] 262.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列、与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

[0850] 263.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列、或与其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列、或与其相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸的氨基酸序列。

[0851] 264.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。

[0852] 265.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子包含IgG2的重链恒定区和K的轻链恒定区。

[0853] 266.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子是西贝瑞单抗。

[0854] 267.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子每月施用不超过一次。

[0855] 268.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子以2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的剂量施用。

[0856] 269.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子每月施用一次、每两个月施用一次或每三个月施用一次。

[0857] 270.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中重复施用所述抗体分子例如至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。

[0858] 271.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子每月施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。

[0859] 272.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子静脉内或皮下施用。

[0860] 273.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子以4mg/kg的剂量施用,例如每月一次,并且所述施用导致在所述施用后(例如第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内eGFR增加。

[0861] 274.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述抗体分子以8mg/kg的剂量施用,例如每月一次,并且所述施用导致在所述施用后(例如第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内eGFR增加。

[0862] 275.如实施方案273或274所述的方法,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,eGFR增加至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0863] 276.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述抗体分子导致血清IgA水平降低(例如,与所述施用之前相比)。

[0864] 277.如实施方案276所述的方法,其中血清IgA水平的所述降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0865] 278.如实施方案276或277所述的方法,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgA水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0866] 279.如实施方案276-278中任一项所述的方法,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgA水平降低至少50、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240或250mg/dL。

[0867] 280.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述抗APRIL抗体分子导致血清a-g-IgA水平降低(例如,与所述施用之前相比)。

[0868] 281.如实施方案280所述的方法,其中血清a-g-IgA水平的所述降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0869] 282.如实施方案280或281所述的方法,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清a-g-IgA水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0870] 283.如实施方案280-282中任一项所述的方法,其中所述a-g-IgA包括或是a-g-IgA1。

[0871] 284.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述抗体分子导致血清IgG水平降低(例如,与所述施用之前相比)。

[0872] 285.如实施方案284所述的方法,其中血清IgG水平的所述降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0873] 286.如实施方案284或285所述的方法,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、

23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgG水平降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%或90%。

[0874] 287.如实施方案284-286中任一项所述的方法,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgG水平降低至少100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750或800mg/dL。

[0875] 288.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述抗体分子导致血清IgM水平降低(例如,与所述施用之前相比)。

[0876] 289.如实施方案288所述的方法,其中血清IgM水平的所述降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0877] 290.如实施方案288或289所述的方法,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgM水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0878] 291.如实施方案288-290中任一项所述的方法,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述血清IgM水平降低至少10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95mg/dL。

[0879] 292.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中施用所述抗APRIL抗体分子导致uPCR降低(例如,与所述施用之前相比)。

[0880] 293.如实施方案288所述的方法,其中uPCR的所述降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[0881] 294.如实施方案288或289所述的方法,其中例如在所述施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,所述uPCR降低至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%。

[0882] 295.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述受试者患有病症或处于患有病症的风险下。

[0883] 296.如295所述的方法,其中所述病症与肾功能下降有关。

[0884] 297.如295或296所述的方法,其中所述病症可通过改善肾功能来治疗。

[0885] 298.如实施方案295-297中任一项所述的方法,其中所述受试者处于肾衰竭的风险下。

[0886] 299.如实施方案295-298中任一项所述的方法,其中所述病症是肾脏病症,例如慢性肾病(CKD)。

[0887] 300.如实施方案295-299中任一项所述的方法,其中所述病症是自身免疫病症,例如自身抗体相关病症(例如,IgM自身抗体相关病症)。

[0888] 301.如实施方案300所述的方法,其中所述自身抗体相关病症是原发性膜性肾病、古德巴斯捷氏病(Goodpasture's disease)或冷凝集素病。

[0889] 302.如实施方案295-301中任一项所述的方法,其中所述病症是IgM介导的病症(例如,IgM神经病变)。

[0890] 303.如实施方案295-302中任一项所述的方法,其中所述病症是肾小球肾炎。

[0891] 304.如实施方案295-303中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是IgA肾病(IgAN)、狼疮性肾炎、过敏性紫癜(HSP,也称为IgA血管炎(IgAV),例如,伴有或不伴有肾炎)、血管炎(例如,ANCA相关血管炎或肾血管炎)、狼疮,包括系统性红斑狼疮(SLE)和狼疮性肾炎、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、膜增生性肾小球肾炎(MPGN)、原发性膜性肾病、古德巴斯捷氏病、冷凝集素病、抗MAG神经病变、抗GM1神经病变(多灶性运动神经病变)、干燥综合征、移植后IgA肾病、移植后肾小球疾病复发或移植后IgA血管炎。

[0892] 305.如实施方案304所述的方法,其中所述疾病或病症是IgAN,例如原发性IgAN或继发性IgAN。

[0893] 306.如实施方案304所述的方法,其中所述疾病或病症是过敏性紫癜。

[0894] 307.如实施方案304-306中任一项所述的方法,其中所述受试者表现出关节炎症状、关节痛症状、胃肠道症状和/或皮肤病症状。

[0895] 308.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述受试者是人受试者,例如人患者。

[0896] 309.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述受试者未免疫受损。

[0897] 310.如实施方案308或309所述的方法,其中所述受试者的血清IgG水平相对于平均健康受试者未降低(例如,其中所述受试者的血清IgG水平相对于平均健康受试者为至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[0898] 311.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述施用之前的蛋白尿大于或等于uPCR 0.75g/g或尿蛋白1g/天。

[0899] 312.如实施方案311所述的方法,其中所述受试者在所述施用后(例如在所述施用后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内)具有低于0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6或0.7g/天的蛋白尿。

[0900] 313.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述受试者已用不同的抗APRIL抗体分子治疗。

[0901] 314.如前述实施方案中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述受试者施用第二治疗剂或治疗方式。

[0902] 315.如实施方案314所述的方法,其中所述第二治疗剂包括TACI-IgG融合蛋白(例如,替利西普(telitacicept))。

[0903] 316.如实施方案314所述的方法,其中所述第二治疗剂包括C1抑制剂(例如,C1s抑制剂,例如,苏替莫单抗(sutimlimab))。

[0904] 317.如实施方案314所述的方法,其中所述第二治疗剂是抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗(rituximab))。

[0905] 本公开考虑了任何一个或多个前述方面和/或实施方案的所有组合,以及与具体

实施方式和实施例中所阐述的任何一个或多个实施方案的组合。

[0906] 通过说明书和附图以及权利要求书将不难了解本文组合物和方法的其他特征、目的和优点。

附图说明

[0907] 图1绘示了对于任何种族(药效人群)的所有患者的指示治疗(合并安慰剂,抗体2419-14060.5mg/kg,抗体2419-14062.0mg/kg,抗体2419-14066.0mg/kg,抗体2419-140612.0mg/kg,安慰剂+疫苗,和抗体2419-14066.0mg/kg+疫苗)的异常糖基化免疫球蛋白浓度随时间的相对于基线的平均百分比变化(±标准差)。

[0908] 图2是示出通过治疗,异常糖基化免疫球蛋白A(a-g-IgA1;左图)和免疫球蛋白A(IgA;右图)相对于基线的平均百分比变化的系列图。

[0909] 图3是示出安全人群中破伤风免疫球蛋白G(IgG)滴度水平的图。

[0910] 图4是示出安全人群中白喉毒素免疫球蛋白G(IgG)滴度水平的图。

[0911] 图5是示出健康志愿者中由mAb 2419-1406造成的IgA抑制的系列图。结果示出为皮下(SC)施用(左图)和静脉内(IV)施用(右图),如所下。

[0912] 图6绘示了参与者布置。PD,药效学;PK,药代动力学。a1参与者未随访,1参与者退出。[b]1参与者未随访。

[0913] 图7绘示了单次静脉内注射后随时间推移的平均血清mAb 2419-1406浓度(药代动力学样品)。低于定量下限(LLQ;0.1μg/ml)的值被归为LLQ。SD,标准差。

[0914] 图8绘示了通过治疗,(a)IgA、(b)IgG、(c)IgM和(d)Gd-IgA_1相对于基线的平均百分比变化和绝对血清浓度(药效学样品)。正常范围:IgA,66-433mg/dl;IgG,635-1741mg/dl;IgM,45-281mg/dl。Gd-IgA_1的定量下限,0.5μg/ml。Gd,半乳糖缺乏;Ig,免疫球蛋白。

[0915] 图9A-9B绘示了通过治疗,血清(a)APRIL浓度和(b)BAFF浓度相对于基线的中值(IQR)百分比变化(药效学样品)。IQR,四分位距。

[0916] 图10A-10B绘示了(a)破伤风和(b)白喉IgG滴度水平(接种疫苗的安全样品)。在第4周访问时施用疫苗(第4周滴度为接种疫苗前)。白喉IgG的定量下限,0.1IU/mL。破伤风IgG的定量上限(ULQ),16.0IU/mL;白喉IgG的定量上限,2.00IU/mL。Ig,免疫球蛋白;IU,国际单位(international unity);SD,标准差。

[0917] 图11绘示了(a)破伤风和(b)白喉IgM滴度水平(接种疫苗的安全样品)。在第4周访问时施用疫苗(第4周滴度为接种疫苗前)。在本实验之后,对第1天的血清样品进行了事后测试以确定第4周(接种疫苗前)各组之间的差异是否与mAb 2419-1406治疗有关。在第1天,安慰剂组和mAb 2419-14066.0mg/kg组展示出相当的平均抗破伤风IgM滴度(分别为346EU/mL和397EU/mL)和平均抗白喉IgM滴度(分别为670EU/mL和611EU/mL),这表明第4周的差异与mAb 2419-1406治疗有关。EU,内毒素单位;Ig,免疫球蛋白;SD,标准差。

[0918] 图12绘示了(a)破伤风和(b)白喉IgA滴度水平(接种疫苗的安全样品)。在第4周访问时施用疫苗(第4周滴度为接种疫苗前)。安慰剂组中较高的平均抗破伤风IgA滴度主要由一名参与者造成。EU,内毒素单位;Ig,免疫球蛋白;SD,标准差。

[0919] 图13A-13B是一系列图,示出了在患者单次施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的mAb 2419-1406后,血清中随时间推移的mAb 2419-1406的浓度(μg/mL)。结果以线性

(图13A)或对数(图13B)尺度的平均值±标准差(SD)呈现。

[0920] 图14A-14B是一系列图,示出了每月一次施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406后血清中随时间推移的IgA水平。图14A示出了IgA的浓度(mg/dL),并且图14B示出了IgA水平占基线水平(在施用mAb 2419-1406之前测量)的百分比。每个剂量组的基线水平设定为100%。图14B中的虚线表示基线IgA水平的40%。结果以平均值±标准差(SD)呈现。

[0921] 图15A-15B是一系列图,示出了每月一次施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406后血清中随时间推移的IgG水平。图15A示出了IgG的浓度(mg/dL),并且图15B示出了IgG水平占基线水平(在施用mAb 2419-1406之前测量)的百分比。每个剂量组的基线水平设定为100%。结果以平均值±标准差(SD)呈现。

[0922] 图16A-16B是一系列图,示出了每月一次施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406后血清中随时间推移的IgM水平。图16A示出了IgM的浓度(mg/dL),并且图16B示出了IgM水平占基线水平(在施用mAb 2419-1406之前测量)的百分比。每个剂量组的基线水平设定为100%。结果以平均值±标准差(SD)呈现。

[0923] 图17A-17C是一系列图。示出了施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406的IgA神经病变患者随时间推移的尿蛋白:肌酐比率(uPCR)。结果示出为与基线时间点(t=0,此时百分比变化设定为0)相比,uPCR百分比变化的平均值和95%置信区间(CI)。mAb 2419-1406的每个剂量的结果按剂量组单独示出(图17A)或汇总在一起示出(图X5B)。图17C呈现了与图17B重叠图(overlaid)相同的曲线。虚线表示相对于基线减少30%。由于变异性较大,未示出2mg/kg剂量组第8个月时间点的误差线。

[0924] 图18A-18B是一系列图,示出了在施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg和8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406之前,基线斑点uPCR≥1.5g/g(图18A)或基线斑点uPCR<1.5g/g(图18B)的患者中,斑点尿蛋白:肌酐比率(斑点uPCR)相对于基线(t=0)随时间和剂量的变化。结果呈现为uPCR相对于基线变化的平均值和95%置信区间(CI)。虚线表示相对于基线减少30%。在图18B中,由于变异性较大,因此未示出安慰剂组第8个月时间点、4mg/kg组第7个月时间点以及8mg/kg组第6和8个月时间点的误差线。

[0925] 图19是示出施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg、8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406的患者随时间和剂量的估计肾小球滤过率(eGFR)的图。结果示出为eGFR的平均值±标准差(SD),以ml/min每1.73m^2体表面积表示。

[0926] 图20是示出施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406的患者的APRIL水平(pg/mL)随时间推移的图。结果示出为平均值±标准差(SD)。

[0927] 图21是示出施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406的受试者的半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)水平随时间推移的图。结果示出为百分比基线的平均值±标准差(SD)。

[0928] 图22是示出第9个月时合并mAb 2419-1406接受者队列(n=50)与安慰剂队列(n=17)中的24小时uPCR相对于基线的百分比变化的图。

[0929] 图23是示出接受2mg/kg(n=17)、4mg/kg(n=16)或8mg/kg(n=17)mAb 2419-1406或安慰剂(n=17)的受试者中在第9个月时24小时uPCR相对于基线的百分比变化的图。

[0930] 图24是示出在合并mAb 2419-1406接受者队列与安慰剂队列中随时间推移的相对

于基线eGFR的变化(mL/min/1.73m^2)的图。结果示出为平均值±标准差(SD)。

[0931] 图25是示出施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406的受试者中随时间推移的相对于基线eGFR的平均变化(mL/min/1.73m^2)的图。

[0932] 图26是示出基线eGFR≤60mL/min/1.73m^{2}且施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406的受试者中随时间推移的相对于基线eGFR的平均变化(mL/min/1.73m^2)的图。

[0933] 图27是示出基线蛋白尿>2.0g/天(其中24小时尿蛋白>2.0g/天或24小时uPCR>1.5g/g)且施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406的受试者中随时间推移的相对于基线eGFR的平均变化(mL/min/1.73m^2)的图。

[0934] 图28是示出基线蛋白尿>2.0g/天(其中24小时尿蛋白>2.0g/天或24小时uPCR>1.5g/g)、基线eGFR≤60mL/min/1.73m^{2}且施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406的受试者中随时间推移的相对于基线eGFR的平均变化(mL/min/1.73m^2)的图。

[0935] 图29是一系列图,示出每月一次施用指定剂量(2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg)的安慰剂或mAb 2419-1406后随时间推移的总IgA水平。结果表示为平均值±标准差(SD)百分比基线IgA。稍后的时间点数据被掩盖以避免揭盲风险。标有“(1)”的垂直虚线指示最后剂量(第12剂量)。标有“(2)”的垂直虚线指示最后剂量后30天。

具体实施方式

[0936] 本文公开了以高亲和力和特异性与APRIL,例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者结合的抗体分子。有利的是,本文描述的几种抗体分子具有改善的降低(例如,抑制、阻断或中和)APRIL的一种或多种生物活性的能力。还提供了编码抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞、组合物(例如,药物组合物)、试剂盒和用于制备抗体分子的方法。本文公开的抗体分子和药物组合物可用于改善肾功能,例如通过逆转或阻止受试者的肾功能下降的进展,或者通过诱导受试者的肾脏再生。本文公开的抗体分子和药物组合物可用于增加估计肾小球滤过率(eGFR)和/或减少受试者的肾脏的蛋白尿。本文公开的抗体分子和药物组合物可(单独或与其他剂或治疗方式组合)用于治疗、预防和/或诊断病症和疾患(例如,通过改善患有病症或疾患的受试者的肾功能),例如与APRIL相关的病症和疾患,例如,IgA肾病(IgAN)或与IgAN相关的病症(例如,晚期慢性肾病(CKD)、移植后IgAN、儿科IgAN、过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎、伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN)、IgA血管炎、IgA皮炎(例如,IgA疱疹样皮炎、IgA大疱性皮肤病)、IgM介导的神经病变(例如,抗MAG周围神经病变或与抗GM1抗体相关的IgM介导的神经病变)、华氏巨球蛋白血症(WM,也称为华氏巨球蛋白血病)或狼疮性肾炎)。

[0937] IgA肾病是最常见的慢性肾小球疾病之一,全球发病率大约为5-50例/百万(儿童)和10-40例/百万(成人)。虽然通常是一种相对惰性的疾病,但IgAN可发展为终末期肾病(例如,20至30年内20%-50%的患者发生肾衰竭)。轻度尿异常、血压正常且肾小球滤过率(GFR)正常的IgA肾病患者通常需要定期监测。对于病情较晚期的患者,治疗方案可包括通过RAS阻断来降低血压和蛋白尿的非特异性治疗,以及其他一般措施,诸如降脂、饮食限制钠、戒烟和避免使用NSAID和其他肾毒素。

[0938] 在不希望被理论束缚的情况下,据信在一些实施方案中,IgA肾病的病因学代表了一种双击(two-hit)现象,其中第一击响应于粘膜感染而发生,由于产生的聚合IgA1(含有异常半乳糖化的较链区(异常糖基化的IgA1或a-g IgA1))呈现为一种自身抗原;而第二击是对导致免疫复合物形成的自身抗体的后续诱导。这些循环免疫复合物随后沉积在肾脏中,在那里发生补体激活,导致炎症途径的促进、系膜增生、肾小球损伤、蛋白尿,以及导致终末期肾病的肾病进展。在不受理论约束的情况下,据信在一些实施方案中,自身抗原和/或自身抗体的减少以及所得的免疫复合物的去除和/或补体激活的缓解可对IgA肾病和其他相关疾病和病症(例如,晚期慢性肾病(CKD)、移植后IgAN、儿科IgAN、过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎、伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN、IgA血管炎、IgA皮炎(例如,IgA疱疹样皮炎、IgA大疱性皮肤病)、IgM介导的神经病变(例如,抗MAG周围神经病变或与抗GM1抗体相关的IgM介导的神经病变)、华氏巨球蛋白血症(WM)或狼疮性肾炎)的进展产生有益影响。

[0939] 在不希望受到理论约束的情况下,据信在一些实施方案中,聚合IgA和抗原性a-g IgA1的异常生物合成与疾病的发病机制和进展相关。在一个实施方案中,在相当数量的成人和儿童家族性IgA肾病病例中,a-g IgA1的血清水平作为一种具有实质性遗传力的遗传性状相关。在一个实施方案中,a-gIgA1在疾病发病机制中发挥作用,例如,通过对来源于患者的外周血单个核细胞(PBMC)的离体分析可以确定。例如,a-g IgA1可以在IgA肾病患者的永生化B细胞中分泌,而患者淋巴细胞中产生的IgA1可能与a-g IgA1的血清水平相关。作为另一个实例,部分来源于产生IgA1的细胞的免疫复合物(然后在体外使用IgA肾病患者的血清重建),可以在被动转移后对小鼠产生致病性。在不希望受到理论约束的情况下,据信在一些实施方案中,a-g IgA1的血清水平可以预测疾病结局,并作为疾病进展、治疗和患者人群分层的临床评估的生物标志物提供诊断效用。例如,靶向减少IgA在治疗上是有利的,可以有效减少免疫沉积和肾脏损伤。在一个实施方案中,用本文所述的抗体分子治疗导致临床相关的自身抗原水平,例如a-gIgA水平的降低。

[0940] 在不希望受到理论约束的情况下,据信在一些实施方案中,本文所述的抗APRIL抗体分子(例如,单个剂量高达12.0mg/kg)在健康成人中是安全的并且具有良好的耐受性。在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子的单个剂量可将游离血清APRIL抑制到较低的定量水平。在一个实施方案中,血清a-gIgA1与总血清IgA平行降低,并在检测血清中游离APRIL后以剂量依赖性方式恢复。

[0941] 在不希望受到理论约束的情况下,据信在一些实施方案中,本文所述的抗APRIL抗体分子不会干扰受试者对疫苗接种(例如,破伤风和白喉类毒素疫苗接种)产生抗原特异性血清IgG或IgA增强反应的能力,这表明在抑制APRIL期间,定性的T细胞依赖性抗体反应被保持。

[0942] 定义

[0943] 本文使用冠词“一个”和“一种”表示一个/种或多于一个/种(即至少一个/种)的该冠词语法上的宾语。

[0944] 除非上下文明确作出不同指示,否则术语“或/或者”在本文中用于意指术语“和/或”,并可与其互换使用。

[0945] “约”和“大约”应通常意指在考虑测量的性质或精度的情况下测量的量的可接受的误差度。示例性误差度在给定值或值的范围的20%内,通常在10%内,并且更通常在5%

内。

[0946] 本文所述的组合物和方法涵盖具有指定序列的多肽和核酸,或具有与指定序列基本相同或与其相似(例如与指定序列至少85%、90%、95%相同或更高相同)的序列的多肽和核酸。

[0947] 在描述氨基酸序列的情况下,用于本文的术语“基本相同”是指第一氨基酸含有足够或最少数量的如下氨基酸残基:i)与第二氨基酸序列中的比对氨基酸残基相同,或ii)第二氨基酸序列中的比对氨基酸残基的保守取代,从而第一和第二氨基酸序列可具有共有的结构域和/或共同的功能活性。例如,包含与参比序列(例如,本文所提供的序列)具有至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的共有结构域的氨基酸序列。

[0948] 在描述核苷酸序列的情况下,本文所用术语“基本相同”是指第一核酸序列包含足够或最少数量的与第二核酸序列中的比对核苷酸相同的核苷酸,从而第一和第二核苷酸序列编码具有相同功能活性的多肽、或编码相同结构多肽结构域或相同功能性多肽活性。例如,包含与参比序列(例如本文所提供的序列)具有至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核苷酸序列。

[0949] 术语“功能性变体”是指与天然序列具有基本相同氨基酸序列或由基本相同的核苷酸序列编码、且能够具有天然序列一种或多种活性的多肽。

[0950] 序列间的同源性或序列同一性(这些术语在本文中可互换使用)的计算如下进行。

[0951] 为了确定两个氨基酸序列或两条核酸序列的百分比同一性,可以为了最佳比较目的而对序列进行比对(例如,可以在第一和第二氨基酸或核酸序列的之一或两条中引入缺口以达到最佳对齐,并且出于比较目的可以不考虑非同源序列)。在一个典型的实施方案中,用于比较目的比对的参比序列长度为该参比序列长度的至少30%,例如至少40%、50%、60%,例如至少70%、80%、90%、100%。然后比较对应氨基酸位置或核苷酸位置的氨基酸残基或核苷酸。当第一序列中某位置上占据的氨基酸残基或核苷酸与第二序列中相应位置上的相同时,则这些分子在该位置是相同的。

[0952] 考虑到用于两个序列的最佳比对而需要引入的缺口数和每个缺口的长度,两条序列之间的百分比同一性与序列共有相同位置的数目相关。

[0953] 序列的比较和两个序列之间百分比同一性的确定可以使用数学算法来完成。在一些实施方案中,两个氨基酸序列之间的百分比同一性是使用Needleman和Wunsch((1970)J.Mol.Biol.48:444-453)算法确定,该算法已经并入GCG软件包中的GAP程序中(可从gcg.com获得),使用Blossum62矩阵或PAM250矩阵,缺口权重为16、14、12、10、8、6或4,长度权重为1、2、3、4、5或6。在某些实施方案中,两个核苷酸序列之间的同一性百分比使用GCG软件包中的GAP程序(可从gcg.com获得),使用NWSgapdna.CMP矩阵和40、50、60、70或80的缺口权重,1、2、3、4、5或6的长度权重进行计算。一组合适的参数(以及除非另有说明而应采用的参数组)为Blossum 62评分矩阵,其缺口罚分为12,缺口延伸罚分为4,译码缺口罚分为5。

[0954] 两条氨基酸或核苷酸序列之间的同一性百分比也可以使用E.Meyers和W.Miller((1989)CABIOS,4:11-17)的算法确定,该算法已被并入ALIGN程序(版本2.0),使用PAM120权重残基表,缺口长度罚分为12,缺口罚分为4。

[0955] 本文公开的核酸和蛋白质序列还可以用作“查询序列”来对公共数据库进行搜索,

以例如鉴定其他家族组成部分或相关序列。这类搜索可使用Altschul,等人(1990)J.Mol.Biol.215:403-10的NBLAST和XBLAST程序(2.0版本)来运行。可以使用NBLAST程序进行BLAST核苷酸搜索,评分＝100,字长＝12,以获得与本文所述核酸同源的核苷酸序列。可利用XBLAST程序进行BLAST蛋白质搜索,评分＝50,字长＝3,以获得与本文所述蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了获得出于比较目的的缺口比对结果,可如Altschul等人,(1997)NucleicAcids Res.25:3389-3402中所述利用缺口BLAST。利用BLAST和缺口BLAST程序时,可使用各程序(例如XBLAST和NBLAST)的默认参数。参见ncbi.nlm.nih.gov。

[0956] 如本文所用,术语“在低严格、中等严格、高严格或极高严格条件下杂交”是指杂交和洗涤的条件。进行杂交反应的指导可见于Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,N.Y.(1989),6.3.1-6.3.6,通过引用的方式并入本文。该参考文献中描述了水性和非水性方法,可采用这两种方法中的任一种。本文涉及的特定杂交条件如下:1)低严格杂交条件,在约45℃的6X氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中,然后在0.2X SSC、0.1％SDS中至少50℃下进行两次洗涤(洗涤温度可提高至55℃适用于低严格条件);2)中等严格杂交条件,在约45℃左右的6X SSC中,然后在0.2X SSC、0.1％SDS(60℃)中进行一次或多次洗涤;3)高严格杂交条件,在约45℃左右的6X SSC中,然后在0.2XSSC、0.1％SDS(65℃)中进行一次或多次洗涤和优选4)极高严格杂交条件是0.5M磷酸钠,7％SDS,65℃,然后在0.2X SSC、1％SDS(65C)中进行一次或多次洗涤。极高严格条件4)是合适的条件,并且除非另有规定,否则应该使用这些条件。

[0957] 应理解,本文所述分子可具有其他保守或非必需的氨基酸取代,其不对分子功能产生实质性影响。

[0958] 术语“氨基酸”涵盖了包含氨基官能团和酸官能团且能够被包含于天然存在氨基酸形成的聚合物的所有分子,不论其为天然或合成分子。示例性氨基酸包括天然存在的氨基酸;其类似物、衍生物及同类物;具有变体侧链的氨基酸类似物;以及前述中任意的所有立体异构体。如本文所用,术语“氨基酸”包括D-和L-镜像异构体和模拟肽。

[0959] “保守性氨基酸取代”是其中一个氨基酸残基被具有相似侧链的另一个氨基酸残基替代的情况。本领域已定义具有带相似侧链的氨基酸残基家族。这些家族包括:具有碱性侧链的氨基酸(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例如,天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电极性侧链的氨基酸(例如,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸(例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、具有β分支侧链的氨基酸(例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和具有芳族侧链的氨基酸(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。

[0960] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”(若为单链)在本文中可互换使用,指任何长度的氨基酸的聚合物。聚合物可以是线性或支化聚合物,可以包含修饰的氨基酸,并且可间插有非氨基酸。该术语也包括修饰的氨基酸聚合物;例如,二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作,诸如与标记组分偶联。多肽可从天然来源分离,可采用重组技术由原核或真核宿主产生,或者可为合成方法的产品。

[0961] 术语“核酸”、“核酸序列”、“核苷酸序列”或“多核苷酸序列”和“多核苷酸”在本文中可互换使用。它们指任何长度的核苷酸聚合形式,不论是脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸或它们的类似物。多核苷酸可以是单链或双链,并且如果是单链,可以是编码链或非编码

(反义)链。多核苷酸可包括修饰的核苷酸,诸如甲基化的核苷酸和核苷酸类似物。核苷酸序列可间插有非核苷酸组分。多核苷酸聚合后可被进一步修饰,诸如通过与标记性组分缀合。核酸可为重组多核苷酸、或基因组、cDNA、半合成或合成来源的多核苷酸,即非天然存在或以非天然排列方式与另一多核苷酸相联。

[0962] 本文所用术语“分离的”指,某一物质是从其原生或天然环境(例如,若其是天然产生的,则从天然环境)脱离。例如,活体动物中存在的天然多核苷酸或多肽不是分离的,但与天然系统中的某些或所有共存物质分离的该多核苷酸或多肽则是分离的。此类多核苷酸可为载体的部分和/或此类多核苷酸或多肽可为组合物的部分,但其仍为分离的,这是因为该载体或组合物不是该多核苷酸或多肽天然存在环境的一部分。

[0963] 如本文所用的“改善肾功能”是指相对于参考受试者(例如,未接受治疗的如本文所述疾病或病症的患者,或较早时间点的同一受试者)肾功能指标的增加。在一些情况下,肾功能指标的增加可包括相对于参考受试者肾功能指标的减少降低。在一些情况下,肾功能指标的增加包括相对于同一受试者的肾功能指标的早期测量值的稳定化(例如,肾功能指标随时间推移的变化停止)。在一些情况下,肾功能指标的增加包括肾功能指标相对于同一受试者的肾功能指标的早期测量值的增加。在一些情况下,肾功能指标的增加包括逆转同一受试者肾功能指标的下降。在一些情况下,肾功能指标包括估计肾小球滤过率(eGFR)。在一些情况下,肾功能指标包括受试者的蛋白尿水平。在一些情况下,肾功能指标包括尿蛋白:肌酐比率(uPCR),例如斑点uPCR。在一些情况下,肾功能指标包括血清IgA水平。在一些情况下,肾功能指标包括血清IgG水平。在一些情况下,肾功能指标包括血清IgM水平。

[0964] 如本文所用,术语“治疗”病症(例如,IgA肾病)是指,在一个实施方案中,患有病症(例如,IgA肾病)和/或经历了病症(例如,IgA肾病)症状的受试者(例如,人)在接受了抗体分子的情况下将比未曾接受该抗体分子的情况经受更轻的严重程度的症状和/或恢复得更快。在一个实施方案中,当治疗IgA肾病时,在对IgA肾病进行有效治疗后,肾活检将显示较少或没有IgA沉积,例如,在肾系膜中以免疫复合物的形式存在。例如,在施用本文所述的抗体分子以有效治疗骨髓瘤后,使用免疫荧光或电子显微镜的诊断测定法将在受试者的生物样品中检测到较少或没有IgA沉积。其他化验,如尿检、血检、碘酎清除试验或肾脏成像(例如,超声、X光或膀胱镜检查),也可用于监测患者的治疗情况,或在受试者治疗IgA肾病后检测IgA肾病症状的存在,例如IgA肾病症状的减少(或不存在)。治疗可为例如部分或完全减轻、改善、缓解、抑制或降低病症的严重性和/或减少发病率,以及可任选地延迟病症(例如,IgA肾病)的一种或多种后果或症状、特征和/或病因的显现或发作。在一个实施方案中,对于不显示病症(例如,IgA肾病)的某些迹象的受试者和/或仅显示病症的早期迹象(例如,肾病)的受试者进行治疗。在一个实施方案中,治疗针对具有病症(例如,IgA肾病)的一种或多种已确定迹象的受试者进行。在一个实施方案中,治疗被诊断为患有病症(例如,IgA肾病)的受试者。

[0965] 如本文所用,术语“预防”病症(例如,IgA肾病)是指如果受试者(例如,人)接受抗体分子,则该受试者(例如,人)不太可能患上该病症(例如,IgA肾病)。

[0966] 下文中进一步详细描述了本文所述组合物和方法的各个方面。在整个说明书中提供了其他定义。

[0967] APRIL

[0968] APRIL(一种增殖诱导配体),也称为CD256,TNF-和APOL相关白细胞表达配体2(TALL-2),或TNF相关死亡配体1(TRDL-1),是肿瘤坏死因子配体超家族成员13(TNFSF13)基因(也称为APRIL,TALL2或ZTNF2)编码的TNF家族细胞因子。APRIL在许多生物学过程中发挥作用,诸如信号转导、细胞增殖调节和IgA类切换(Hahne等人(1998)J.Exp.Med.188:1185-1190(1998);Castigli等人Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.101:3903-3908(2004))。

[0969] APRIL在功能和结构上都与BAFF(B细胞激活因子F13B)相关,BAFF也被称为BLyS(B淋巴细胞刺激因子)。这两种细胞因子都参与调节先天和适应性免疫功能的关键方面。APRIL和BAFF结合淋巴细胞受体TACI(跨膜激活剂和CAML相互作用物)和BCMA(B细胞成熟抗原)。APRIL和BAFF通过蛋白质-蛋白质相互作用表现出异质相互作用。虽然APRIL和BAFF都具有生化(受体结合)、免疫甚至一些结构重叠(例如,因为它涉及到各自受体结合域的三维拓扑结构),但这两种细胞因子在结构和功能上都是不同的。APRIL与生物相关的硫酸肝素结合(存在于细胞的细胞外基质中,作为硫酸肝素蛋白聚糖);BAFF没有。这种相互作用在促进APRIL的寡聚状态及其与TACI的局部相互作用方面发挥了关键的生物学功能,这同样需要HSPGS的充分活性。与BAFF作为B细胞包括增殖和分化的有效激活剂不同,APRIL似乎在调节B细胞表型方面发挥更具体的作用,例如,因为它与IgA产生和IgA阳性浆细胞的分化/存活有关。因此,与其他主要靶向前期和早期B细胞的抗CD20疗法(例如,利妥昔单抗)或靶向BAFF的免疫相关疗法(例如,贝利单抗)相比,靶向阻断APRIL-受体信号通路预期对B细胞稳态和整体免疫功能的扰动作用更小。APRIL也被证明在其他髓系相关细胞和淋巴组织,以及血液系统癌症(例如,骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL))和实体肿瘤(例如,结肠、甲状腺和乳腺)中高水平表达。

[0970] 描述了人APRIL的示例性氨基酸和核苷酸序列,例如在Hahne等人J.Exp.Med.188:1185-1190(1998);Shu等人J.Leukoc.Biol.65:680-683(1999);Kelly等人Cancer Res.60:1021-1027(2000);和Pradet-Balade等人EMBO J.21:5711-5720(2002)中。

[0971] 以下提供了人APRIL的氨基酸序列(同工型a,也称为“经典”序列(SEQ ID NO:85))。

[0972] >huAPRIL

[0973] MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGA
VACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPE
QSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKD
DSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQ
DVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGV
FHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0974] 通过可变剪接产生了人APRIL的几种同工型。

[0975] 同工型β具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:86):

[0976] >sp|075888-2|TNF13_肿瘤坏死因子配体超家族成员13的人同工型β OS=智人GN=TNFSF13

[0977] MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGA VACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPE QSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKNDSDVTEVMWQPALRR

[0978] GRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQ GRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRAR AKLNLSPHGTFLGFVKL

[0979] 同工型β的序列与经典序列区别如下:SEQ ID NO:85的氨基酸113-129:KQHSVLHLVPINATSKD(SEQ ID NO:347)→N

[0980] 同工型γ具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:87):

[0981] >sp|075888-3|TNF13_肿瘤坏死因子配体超家族成员13的人同种型γ OS＝智人GN＝TNFSF13

[0982] MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGA VACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPE QSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKD DSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQ DVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGV FHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGL

[0983] 同工型γ的序列与经典序列的区别如下:氨基酸247-249:遗失。

[0984] 同工型4具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:88):

[0985] >sp|075888-4|TNF13_肿瘤坏死因子配体超家族成员13的人同工型4OS＝智人GN＝TNFSF13

[0986] MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGA VACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPE QHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRI QDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMP SHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGF VKL

[0987] 同工型4的序列与经典序列的区别如下:氨基酸86-113:遗失。

[0988] 同工型TWE-PRIL具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:89):

[0989] >sp|043508-2|TNF12_肿瘤坏死因子配体超家族成员12的人同工型TWE-PRIL OS＝智人GN＝TNFSF12

[0990] MAARRSQRRRGRRGEPGTALLVPLALGLGLALACLGLLLAV VSLGSRASLSAQEPAQEELVAEEDQDPSELNPQTEESQDPAPFLNR LVRPRRSAPKGRKTRARRAIAAHYEVHPRPGQDGAQAGVDGTVS GWEEARINSSSPLRYNRQIGEFIVTRAGLYYLYCQSSDALEAWEN GERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQ PALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVV SREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVI IPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0991] 同工型5具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:90):

[0992] >sp|075888-5|TNF13_肿瘤坏死因子配体超家族成员13的人同工型5OS＝智人GN＝TNFSF13

[0993] MGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQS LRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQHSVLHLVPINATSKDD SDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQD VTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVF HLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0994] 同工型5的序列与经典序列的区别如下:氨基酸1-17:遗失;氨基酸87-114:遗失。

[0995] 例如在The MGC Project Team,Genome Res.14:2121-2127(2004);Ota等人Nat.Genet.36:40-45(2004);和Kelly等人Cancer Res.60:1021-1027(2000)中描述了人APRIL的其他变体和替代序列。

[0996] 如本文所用,当抗APRIL抗体分子结合或基本上结合至人APRIL时,其结合或基本上结合至人APRIL的一种或多种同工型,例如,本文所述的人APRIL的一种或多种同工型。在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合至具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的人APRIL。

[0997] 例如在Yu等人Nat.Immunol.1:252-256(2000);Carninci等人Science 309:1559-1563(2005);The MGC Project Team,Genome Res.14:2121-2127(2004);和Bossen等人J.Biol Chem.281:13964-13971(2006)中描述了小鼠APRIL的示例性氨基酸和核苷酸序列。

[0998] 小鼠APRIL同工型1的氨基酸序列(SEQ ID NO:91)如下提供。

[0999] >muAPRIL

[1000] MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALL IQQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGERPWQSLWEQSPDVLEA WKDGAKSRRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKADSDVTEV MWQPVLRRGRGLEAQGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMG QVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDI ITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL

[1001] 小鼠APRIL同工型2的氨基酸序列(SEQ ID NO:92)如下提供。

[1002] MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALL IQQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGERPWQSLWEQSPDVLEA WKDGAKSRRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKDSDVTEVM WQPVLRRGRGLEAQGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQ VVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDIIT VKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL

[1003] 如本文所用,当抗APRIL抗体分子结合或基本上结合至小鼠APRIL时,其结合或基本上结合至小鼠APRIL的一种或多种同工型,例如,本文所述的小鼠APRIL的一种或多种同工型。在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合至具有SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92或两者的氨基酸序列的小鼠APRIL。

[1004] 如本文所用,当抗APRIL抗体分子不结合或基本上不结合至小鼠APRIL时,其不结合或基本上不结合至小鼠APRIL的一种或多种同工型,例如,本文所述的小鼠APRIL的一种或多种同工型。在一个实施方案中,抗体分子不结合或基本上不结合至具有SEQ ID NO:91或92的氨基酸序列的小鼠APRIL。在一个实施方案中,抗体分子不结合或基本上不结合至具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的小鼠APRIL和具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的小鼠APRIL。

[1005] 示例性的人和小鼠APRIL蛋白(分别是SEQ ID NO:85和91)的序列比对示于国际申请公开号WO2017/091683的图13,其内容通过引用的方式整体并入本文。

[1006] 抗体分子

[1007] 本文公开了结合至APRIL(例如,本文公开的APRIL分子)的抗体分子。

[1008] 如本文所用术语“抗体分子”是指包含至少一种免疫球蛋白可变结构域序列的蛋白质,例如免疫球蛋白链或其片段。术语“抗体分子”包括例如全长、成熟抗体以及抗体的抗原结合片段。例如,抗体分子可包含重(H)链可变结构域序列(本文中缩写为VH)和轻(L)链可变结构域序列(本文中缩写为VL)。在另一个实例中,抗体分子包含两条重(H)链可变结构域序列和两条轻(L)链可变结构域序列,从而形成两个抗原结合位点,诸如Fab、Fab’、F(ab’)2、Fc、Fd、Fd,、Fv、单链抗体(例如scFv)、单可变结构域抗体、双抗体(Dab)(二价且双特异性)以及嵌合(例如,人源化)抗体,且可通过修饰完整抗体或使用重组DNA技术从头合成的那些抗体产生。这些功能性抗体片段保留了选择性结合其相应抗原或受体的能力。抗体和抗体片段可来自任何抗体类别(包括但不限于IgG、IgA、IgM、IgD和IgE),以及来自任何

抗体亚类(例如,IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)。抗体分子可以是单克隆或多克隆的。抗体分子还可为人、人源化、CDR移植或体外产生的抗体。抗体分子可具有选自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重链恒定区。抗体分子还可具有选自例如k或λ的轻链。术语“免疫球蛋白(Ig)”与本文中的术语“抗体”可互换使用。

[1009] 抗原结合片段的实例包括:(i)Fab片段,其由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii)F(ab′)2片段,其包含在较链区通过二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段;(iii)Fd片段,其由VH和CH1结构域组成;(iv)Fv片段,其由抗体单臂的VL和VH结构域组成;(v)双抗体(dAb)片段,其由VH结构域组成;(vi)骆驼或骆驼源化可变结构域;(vii)单链Fv(scFv),参见例如Bird等人(1988)Science242:423-426;和Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883);(viii)单结构域抗体。这些抗体片段可通过任何合适的方法(包括本领域普通技术人员已知的多种常规技术)获得,并且筛选与完整抗体具有相同应用的片段。

[1010] 术语“抗体”包括完整分子及其功能性片段。可改变抗体恒定区(例如使其突变)以修饰该抗体的性质(例如,增加或减少以下中的一者或多者:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基数、效应细胞功能或补体功能)。

[1011] 抗体分子可为单链抗体。单链抗体(scFv)可以被工程化(参见例如,Colcher,D.等人(1999)Ann N Y Acad Sci 880:263-80;和Reiter,Y.(1996)Clin Cancer Res 2:245-52)。单链抗体可二聚化或多聚化以产生对相同靶蛋白的不同表位具有特异性的多价抗体。

[1012] 本文所述的抗体分子还可为单结构域抗体。单结构域抗体可包括其互补决定区为单结构域多肽一部分的抗体。实例包括但不限于:重链抗体、天然缺失轻链的抗体、衍生自常规4链抗体的单结构域抗体、工程化抗体和非衍生自抗体的单结构域骨架。单结构域抗体可为本领域中任何单结构域抗体或任何未来的单结构域抗体。单结构域抗体可来源于任何物种,包括但不限于:小鼠、人、骆驼、大羊驼、鱼、鲨鱼、山羊、兔和牛。根据一些方面,单结构域抗体是已知为缺失轻链的重链抗体的天然存在的单结构域抗体。此类单结构域抗体公开于例如WO94/04678。为清楚起见,衍生自天然缺失轻链的重链抗体的此可变结构域在本文中称为VHH或纳米抗体以区别于四链免疫球蛋白的常规VH。此种VHH分子可来源于骆驼科(Camelidae)物种中生长的抗体,例如来源于骆驼、大羊驼、单峰驼、羊驼和驮马。除了骆驼科,其他物种也可产生天然缺失轻链的重链抗体;本文也考虑了此类VHH。

[1013] VH和VL区可细分为超变区,称为“互补决定区(CDR)”,该超变区散布有更保守的被称为“框架区(FR或FW)”的区。如本文所用的术语“互补决定区”和“CDR”是指抗体可变区内赋予抗原特异性和结合亲和力的氨基酸序列。如本文所用的术语“框架”,“FW”和“FR”可以互换使用。

[1014] 框架区和CDR的范围已通过多种方法精确定义(参见,Kabat,E.A.,等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH公开号91-3242;Chothia,C.等人(1987)J.Mol.Biol.196:901-917;以及Oxford Molecular的AbM抗体建模软件使用的AbM定义。总体上参见例如,Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains.In:Antibody Engineering Lab Manual(编辑:Duebel,S.和Kontermann,R.,Springer-Verlag,Heidelberg)。在一个实施方案中,使用以下定义:重链可变结构域CDR1

的AbM定义以及对其他CDR的Kabat定义。在一个实施方案中,将Kabat定义用于所有CDR。此外,关于Kabat或AbM CDR描述的实施方案也可使用Chothia超变环来实施。各VH和VL通常包含三个CDR和四个FR,从氨基端到竣基端按照以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

[1015] 如本文所用,“免疫球蛋白可变结构域序列”是指能够形成免疫球蛋白可变结构域结构的氨基酸序列。例如,该序列可包括天然存在的可变结构域氨基酸序列的全部或部分。例如,该序列可包含或不包含一个、两个或更多给N-或C-末端氨基酸,或可包含与蛋白质结构形成相容的其他改变。

[1016] 术语“抗原结合区”是指包含形成与抗原(例如,APRIL)或其表位结合界面的决定簇的抗体分子部分。就蛋白质(或蛋白质模拟物)而言,抗原结合区通常包含形成抗原,例如APRIL结合界面的一个或多个环(例如至少4个氨基酸或氨基酸模拟物的环)。通常,抗体分子的抗原结合区包含至少一个或两个CDR和/或超变环,或更通常为至少三个、四个、五个或六个CDR和/或超变环。

[1017] 本文所用术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指具有单一分子组成的抗体分子制备物。单克隆抗体组合物针对特定表位显示单一的结合特异性和亲和力。单克隆抗体的制备可采用杂交瘤技术或不采用杂交瘤技术的方法(例如,重组法)。

[1018] “有效人(effectively human)”蛋白是不引发中和性抗体应答(例如,人抗鼠抗体(HAMA)应答)的蛋白质。HAMA在许多情况下(例如若抗体分子在例如治疗慢性或复发性疾病症状时被重复施用的情况下)会造成问题。HAMA反应可导致重复抗体施用潜在无效,因为血清中的抗体清除率增加(参见例如,Saleh等人,Cancer Immunol.Immunother.,32:180-190(1990)),并且还因为潜在的过敏反应(参见例如,LoBuglio等人,Hybridoma,5:5117-5123(1986))。

[1019] 抗体分子可为多克隆或单克隆抗体。在一些实施方案中,可重组产生抗体,例如通过任何合适的噬菌体展示或重组方法来产生。

[1020] 本领域已知多种用于生成抗体的噬菌体展示和组合方法(如在以下中所描述:例如,Ladner等人美国专利号5,223,409;Kang等人国际公开号WO 92/18619;Dower等人国际公开号WO 91/17271;Winter等人国际公开WO92/20791;Markland等人国际公开号WO92/15679;Breitling等人国际公开WO 93/01288;McCafferty等人国际公开号WO 92/01047;Garrard等人国际公开号WO92/09690;Ladner等人国际公开号WO 90/02809;Fuchs等人(1991)Bio/Technology 9:1370-1372;Hay等人(1992)Hum Antibod Hybridomas 3:81-85;Huse等人(1989)Science 246:1275-1281;Griffths等人(1993)EMBO J 12:725-734;Hawkins等人(1992)J Mol Biol 226:889-896;Clackson等人(1991)NaIure 352:624-628;Gram等人(1992)PNAS 89:3576-3580;Garrad等人(1991)Bio/Technology 9:1373-1377;Hoogenboom等人(1991)Nuc AcidRes 19:4133-4137;和Barbas等人(1991)PNAS 88:7978-7982,其所有的内容均通过引用的方式并入本文)。

[1021] 在一个实施方案中,抗体分子是完全人抗体(例如,由小鼠产生的抗体,该小鼠在已通过基因工程改造以产生来源于人免疫球蛋白序列的抗体)、或非人抗体,例如啮齿类(小鼠或大鼠)、羊、灵长类(例如,猴)、骆驼抗体。在一个实施方案中,非人抗体是啮齿类抗体(小鼠或大鼠抗体)。制备啮齿类抗体的方法是本领域已知的。

[1022] 人单克隆抗体可采用携带人免疫球蛋白基因的转基因小鼠而不是小鼠体系产生。用感兴趣的抗原免疫的这些转基因小鼠的脾细胞用于产生杂交瘤,杂交瘤可分泌对人蛋白的表位具有特异性亲和力的人mAb(参见例如,Wood等人国际申请WO 91/00906,Kucherlapati等人PCT申请WO 91/10741;Lonberg等人国际申请WO92/03918;Kay等人国际申请92/03917;Lonberg,N.等人1994Nature 368:856-859;Green,L.L.等人1994 Nature Genet.7:13-21;Morrison,S.L等人1994 Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855;Bruggeman等人1993 Year Immunol 7:33-40;Tuaillon等人1993 PNAS 90:3720-3724;Bruggeman等人1991 Eur J Immunol 21:1323-1326)。

[1023] 抗体可为其中的可变区或其部分(例如,CDR)在非人生物(例如,大鼠或小鼠)中产生的抗体。嵌合、CDR移植以及人源化抗体均包含在本发明中。本发明包括在非人生物(例如,大鼠或小鼠)中产生并随后(例如,在可变框架或恒定区中)进行修饰以降低人体内抗原性的抗体。

[1024] 可采用任何合适的重组DNA技术产生嵌合抗体。本领域已知几种(参见Robinson等人,国际专利申请公开号WO1987/002671;Akira,等人,欧洲专利申请公开号184,187;Taniguchi,M.,欧洲专利申请公开号171,496;Morrison等人,欧洲专利申请公开号173,494;Neuberger等人,国际专利申请公开号WO 86/01533;Cabilly等人美国专利号4,816,567;Cabilly等人,欧洲专利申请公开号125,023;Better等人(1988 Science 240:1041-1043);Liu等人(1987)PNAS 84:3439-3443;Liu等人,1987,J.Immunol.139:3521-3526;Sun等人(1987)PNAS 84:214-218;Nishimura等人,1987,Canc.Res.47:999-1005;Wood等人(1985)Nature 314:446-449;和Shaw等人,1988,J.Natl Cancer Inst.80:1553-1559)。

[1025] 人源化或CDR移植抗体中(免疫球蛋白重链或轻链的)至少一个或两个但通常为全部三个受者CDR被供者CDR替代。抗体可用至少部分非人CDR进行替换,或仅一些CDR可用非人CDR替换。仅需要替换人源化抗体结合脂多糖所需的CDR数。在一个实施方案中,供者可为啮齿类抗体,例如大鼠或小鼠抗体,而受者可为人框架或人共有框架。通常,提供CDR的免疫球蛋白被称“供者”,而提供框架区的免疫球蛋白被称作“受者”。在一些实施方案中,供者免疫球蛋白是非人的(例如,啮齿类)。受者框架通常为天然存在(例如,人)的框架或共有框架,或与其约85%或更高例如90%、95%、99%或更高同一性的序列。

[1026] 如本文所用,术语“共有序列”是指由相关序列家族中最高频存在氨基酸(或核苷酸)组成的序列(参见例如,Winnaker,From Genes to Clones(Verlagsgesellschaft,Weinheim,Germany 1987)。在某一蛋白家族中,共有序列中的各位置上是该家族中该位置处出现频率最高的氨基酸。如果两种氨基酸出现频率相同,可将其中任一种包含于共有序列中。“共有框架”是指共有免疫球蛋白序列中的框架区。

[1027] 可采用任何合适的方法将抗体人源化,本领域中已知许多此类方法(参见例如,Morrison,S.L,1985,Science 229:1202-1207、Oi等人,1986,BioTechniques 4:214,以及Queen等人US 5,585,089、US 5,693,761和US 5,693,762,其所有的内容特此通过引用的方式并入)。

[1028] 可采用CDR移植或CDR取代来产生人源化或CDR移植抗体,可替换免疫球蛋白链中的一个、两个或全部CDR。参见例如,美国专利5,225,539;Jones等人1986 Nature 321:552-525;Verhoeyan等人1988 Science 239:1534;Beidler等人1988 J.Immunol.141:4053-

4060;Winter US 5,225,539,其所有的内容特此明确通过引用的方式并入。Winter描述了可用于制备人源化抗体的CDR移植方法(英国专利申请GB 2188638A,提交于1987年3月26日;Winter US 5,225,539),其内容明确通过引用的方式并入。

[1029] 还提供了其中特定氨基酸被取代、缺失或插入的人源化抗体。从供者中选择氨基酸的标准描述于例如US 5,585,089,例如US 5,585,089的第12-16栏,其内容特此通过引用的方式并入。使抗体人源化的其他技术描述于Padlan等人EP 519596 A1,公布于1992年12月23日。

[1030] 在一个实施方案中,抗体分子所具有的重链恒定区选自例如:IgG1、IgG2(例如,IgG2a)、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区;具体而言,选自例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的(例如,人的)重链恒定区。在另一个实施方案中,抗体分子所具有的轻链恒定区选自例如K或λ(例如,人的)轻链恒定区。可改变(例如,突变)恒定区以修饰该抗体分子的性能(例如以增加或减少如下一项或多项:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基数、效应细胞功能和/或补体功能)。在一个实施方案中,抗体分子具有效应功能且能够固定补体。在另一个实施方案中,抗体分子不募集效应细胞或固定补体。在某些实施方案中,抗体分子结合Fc受体的能力降低或不具备该能力。例如,抗体可以是不支持与Fc受体结合的同工型或亚型、片段或其他突变体,例如其具有经诱变的Fc受体结合区或缺失Fc受体结合区。

[1031] 在一个实施方案中,抗体分子的恒定区被改变。改变抗体恒定区的方法是本领域中已知的。具有改变的功能(例如对效应体配体(诸如细胞上的FcR)或补体的C1成分的亲和力改变)的抗体分子可通过将该抗体恒定部分中的至少一个氨基酸残基替换为不同的残基来产生(参见例如,EP 388,151 A1、美国专利号5,624,821和美国专利号5,648,260,其所有的内容特此通过引用的方式并入)。还包括了使抗体结构稳定的氨基酸突变,例如人IgG4中的S228P(EU命名法,Kabat命名法中的S241P)。可描述相似类型的改变,其若应用于鼠或其他物种免疫球蛋白将减弱或消除这些功能。

[1032] 在一个实施方案中,抗体分子包含有包含表6所述突变或突变组合的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或更多个)的Fc区域。

[1033] 表6.示例性Fc突变

[1034]

名称	突变(根据 EU 编号)
FcMut001	I253M
FcMut002	L309H_D312A_N315D
FcMut003	L309N
FcMut004	M252E_S254R
FcMut005	M252E_S254R_R255Y
FcMut006	S254H
FcMut007	S254M
FcMut008	T256D_T307R
FcMut009	T256L_N286I_T307I
FcMut010	T256I_N286I_T307I
FcMut011	K248S_D376Q
FcMut012	K248S_D376N
FcMut013	D376Q_E380A

[1035]

FcMut014	D376N_E380A
FcMut015	D376Q_M428L
FcMut016	K248S_A378I
FcMut017	L314K
FcMut018	T250Q_M428L
FcMut019	M428L_N434A
FcMut020	N434A
FcMut021	T307A_E380A_N434A
FcMut022	M252W
FcMut023	V308F
FcMut024	V308F_N434Y
FcMut026	T256D_T307R_D376N
FcMut027	L309R_D312E
FcMut028	L309R_Q311P_D312E
FcMut029	K246N_P247A
FcMut030	K246N_P247A_D376N
FcMut031	T256E_T307R
FcMut032	T256R_T307D
FcMut033	T256R_T307E
FcMut034	Q311P
FcMut035	D376Q
FcMut036	L234A_L235A
FcMut037	L235V_G236A
FcMut038	L234P_L235P
FcMut039	L235P
FcMut040	P329G
FcMut041	P329E
FcMut042	E233K
FcMut043	T256D_N286D_A287S_T307R
FcMut044	T256D_P257L_T307R
FcMut045	T256D_T307R_Q311V
FcMut046	P247D_T256D_T307R
FcMut047	P247D_N286D_A287S_Q311V
FcMut048	P257M_V308N
FcMut049	V279I_Q311L_N315T
FcMut050	M428L_N434S
FcMut051	N434S
FcMut052	H433G_N434P
FcMut053	V259I_V308F_M428L
FcMut067	T256D_N286D_T307R
FcMut068	T256D_N286E_T307R
FcMut069	T256D_N286Q_T307R
FcMut070	T256D_P257T_T307R
FcMut071	T256D_P257V_T307R
FcMut072	T256D_T307R_Q311I
FcMut073	T256D_T307R_Q311L
FcMut074	T256D_T307R_Q311M
FcMut075	T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V

[1036]

FcMut076	T256D_T307R_M428L
FcMut077	M428L
FcMut078	M252Y_S254T_T256Q
FcMut079	M252Y_S254T_T256E_K288E
FcMut080	T256K_K288E
FcMut081	T256D_E258T
FcMut082	E283Q_H285E
FcMut083	R344D_D401R
FcMut084	K248E_E380K
FcMut085	K248E_E380R
FcMut086	K246H
FcMut087	K248H
FcMut088	T250I
FcMut089	T250V
FcMut090	L251F
FcMut091	L251M
FcMut093	P257V
FcMut094	N276D
FcMut095	H285N
FcMut096	H285D
FcMut097	K288H
FcMut098	K288Q
FcMut099	K288E
FcMut100	T307E
FcMut101	T307Q
FcMut102	V308P
FcMut103	V308I
FcMut104	V308L
FcMut105	L309H
FcMut106	L309M
FcMut107	Q311H
FcMut108	L314F
FcMut109	Y319H
FcMut110	I336T
FcMut111	P343D
FcMut112	P343V
FcMut113	E345Q
FcMut114	P346V
FcMut115	P374T
FcMut116	D376N
FcMut117	A378S
FcMut118	A431T
FcMut119	A431P
FcMut120	A431G
FcMut121	L432V
FcMut122	L432I
FcMut123	L432Q
FcMut124	N434T

[1037]

FcMut125	H435N
FcMut126	Y436H
FcMut127	K439Q
FcMut128	T256D
FcMut129	T307R
FcMut130	A378T
FcMut131	A378D
FcMut132	A378H
FcMut133	A378Y
FcMut134	A378V
FcMut135	D376R
FcMut136	D376F
FcMut137	D376W
FcMut138	L314H
FcMut139	L432E_T437Q
FcMut140	D376Q_A378T
FcMut141	D376Q_I377M_A378T
FcMut142	P244Q_D376Q
FcMut143	P247T_A378T
FcMut144	P247N_A378T
FcMut145	T256D_T307R_L309T
FcMut146	A339T_S375E_F404Y
FcMut147	L235V_G236A_T256D_T307R
FcMut148	L235V_G236A_D376Q_M428L
FcMut149	L314N
FcMut150	N315D
FcMut151	A378T
FcMut152	T437Q
FcMut153	L432E
FcMut154	Y436R
FcMut155	L314M
FcMut156	L234A_L235A_T256D_T307R_Q311V
FcMut157	L234A_L235A_T256D_P257V_T307R
FcMut158	L234A_L235A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut159	L235V_G236A_T256D_T307R_Q311V
FcMut160	L235V_G236A_T256D_P257V_T307R
FcMut161	L235V_G236A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut162	S267T_A327N_A330M
FcMut163	S267T_A327N
FcMut164	L235V_G236A_S267T_A327N_A330M
FcMut165	L235V_G236A_S267T_A327N
FcMut166	M252Y_S254T
FcMut167	T256E
FcMut168	G236A_I332E
FcMut169	S239D_I332E
FcMut170	G236A_S239D_I332E
FcMut171	T256D_N286D_T307R_Q311V
FcMut172	T256D_E258T_T307R

[1038]

FcMut173	T256D_E258T_T307R_Q311V
FcMut174	T256D_P257V_E258T_T307R
FcMut175	T256D_P257L_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut176	T256D_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut177	A378V_M428L
FcMut178	A378V_M428I
FcMut179	A378V_M428V
FcMut180	T256D_N286D
FcMut181	T256D_A378V
FcMut182	T256D_Q311V
FcMut183	T256D_Q311V_A378V
FcMut184	T256D_T307R_A378V
FcMut185	T256D_N286D_T307R_A378V
FcMut186	T256D_T307R_Q311V_A378V
FcMut187	H285D_A378V
FcMut188	H285D_Q311V
FcMut189	T256D_H285D
FcMut190	T256D_H285D_Q311V
FcMut191	T256D_H285D_T307R
FcMut192	T256D_H285D_T307R_A378V
FcMut193	H285D_L314M_A378V
FcMut194	T256D_E258T_H285D_Q311H
FcMut195	T256D_E258T_H285D
FcMut196	H285D_N315D
FcMut197	H285N_T307Q_N315D
FcMut198	H285D_L432E_T437Q
FcMut199	T256D_E258T_N315D
FcMut200	P257V_H285N
FcMut201	H285N_L432F
FcMut202	H285N_T437I
FcMut203	T256D_E258T_L314M
FcMut204	T256D_E258T_T307Q
FcMut205	T256D_E258T_A378V
FcMut206	V308P_A378V
FcMut207	P257V_A378T
FcMut208	P257V_V308P_A378V
FcMut209	N315D_A378T
FcMut210	H285N_L314M
FcMut211	L314M_L432E_T437Q
FcMut212	T307Q_N315D
FcMut213	H285D_T307Q_A378V
FcMut214	L314M_N315D
FcMut215	T307Q_Q311V_A378V
FcMut216	H285D_Q311V_A378V
FcMut217	Q311V_N315D_A378V
FcMut218	T256D_E258T_Q311V
FcMut219	T256D_N315D_A378V
FcMut220	T256D_Q311V_N315D

[1039]

FcMut221	T256D_T307Q_A378V
FcMut222	T256D_T307Q_Q311V
FcMut223	T256D_H285D_A378V
FcMut224	T256D_H285D_T307R_Q311V
FcMut225	T256D_H285D_N286D_T307R
FcMut226	T256D_H285D_N286D_T307R_Q311V
FcMut227	T256D_H285D_N286D_T307R_A378V
FcMut228	T256D_N286D_T307R_Q311V_A378V
FcMut229	T256D_H285D_T307R_Q311V_A378V
FcMut230	V308P_Q311V_A378V
FcMut231	T256D_V308P_A378V
FcMut232	T256D_V308P_Q311V
FcMut233	T256D_E258T_V308P
FcMut234	H285D_V308P_Q311V
FcMut242	E258T
FcMut243	N286D
FcMut244	Q311V
YTE	M252Y_S254T_T256E

[1040] 在一个实施方案中,Fc区包括FcMut001。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut002。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut003。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut004。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut005。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut006。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut007。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut008。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut009。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut010。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut011。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut012。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut013。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut014。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut015。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut016。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut017。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut018。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut019。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut020。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut021。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut022。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut023。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut024。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut026。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut027。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut028。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut029。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut030。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut031。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut032。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut033。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut034。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut035。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut036。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut037。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut038。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut039。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut040。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut041。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut042。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut043。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut044。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut045。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut046。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut047。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut048。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut049。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut050。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut051。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut052。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut053。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut067。在一个实施方案中,Fc区包括

FcMut068。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut069。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut070。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut071。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut072。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut073。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut074。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut075。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut076。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut077。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut078。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut079。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut080。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut081。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut082。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut083。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut084。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut085。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut086。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut087。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut088。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut089。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut090。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut091。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut093。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut094。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut095。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut096。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut097。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut098。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut099。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut100。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut101。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut102。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut103。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut104。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut105。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut106。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut107。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut108。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut109。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut110。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut111。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut112。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut113。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut114。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut115。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut116。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut117。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut118。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut119。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut120。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut121。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut122。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut123。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut124。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut125。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut126。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut127。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut128。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut129。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut130。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut131。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut132。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut133。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut134。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut135。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut136。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut137。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut138。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut139。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut140。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut141。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut142。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut143。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut144。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut145。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut146。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut147。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut148。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut149。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut150。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut151。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut152。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut153。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut154。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut155。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut156。在一个实施方案中,

Fc区包括FcMut157。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut158。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut159。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut160。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut161。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut162。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut163。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut164。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut165。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut166。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut167。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut168。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut169。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut170。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut171。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut172。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut173。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut174。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut175。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut176。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut177。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut178。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut179。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut180。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut181。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut182。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut183。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut184。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut185。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut186。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut187。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut188。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut189。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut190。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut191。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut192。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut193。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut194。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut195。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut196。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut197。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut198。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut199。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut200。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut201。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut202。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut203。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut204。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut205。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut206。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut207。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut208。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut209。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut210。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut211。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut212。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut213。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut214。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut215。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut216。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut217。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut218。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut219。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut220。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut221。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut222。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut223。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut224。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut225。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut226。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut227。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut228。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut229。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut230。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut231。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut232。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut233。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut234。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut242。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut243。在一个实施方案中,Fc区包括FcMut244。

[1041] 其他示例性的Fc突变描述于例如国际申请公开号WO2018/052556、美国专利申请公开号US2018/0037634和Booth等人,MAbs.2018;10(7):1098-1110,其内容通过引用的方式整体并入。

[1042] 在一个实施方案中,改变Fc区以延长半衰期。例如,Fc区可包含以下一个或多个:FcMut183(T256D-Q311V-A378V)、FcMut197(H285N-T307Q-N315D)、FcMut213(H285D-T307Q-A378V)、FcMut215(T307Q-Q311V-A378V)或FcMut228(T256D-N286D-T307R-Q311V-A378V)(全部根据EU编号)。

[1043] 在一个实施方案中,改变Fc区以增强ADCC。例如,Fc区可包含以下中的一个或多个:A330L-I332E-S239D、F243L-R292P-Y300L-V305I-P396L,或S298A-E333A-K334A。在一个实施方案中,可通过在敲除岩藻糖基转移酶(FucT8)的细胞系(诸如CHO)中表达来实现去岩藻糖基化。

[1044] 在一个实施方案中,改变Fc区以增强CDC。例如,Fc区包含S267E-H268F-S324T。

[1045] 在一个实施方案中,改变Fc区以增强抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。例如,Fc区包含S239D-I332E-A330L。

[1046] 在一个实施方案中,抗体分子中的氨基酸仅为标准氨基酸。在一个实施方案中,抗体分子包含天然存在的氨基酸;其类似物、衍生物及同类物;具有变体侧链的氨基酸类似物;和/或前述中任意的所有立体异构体。抗体分子可包含肽模拟物和氨基酸的D-或L-光学异构体。

[1047] 本文所述抗体分子的多肽可为线性或分支型,其可包含修饰的氨基酸,且可间插有非氨基酸。还可修饰抗体分子;例如,通过二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作,诸如与标记组分缀合来修饰。多肽可从天然来源分离,可采用重组技术由原核或真核宿主产生,或者可为合成方法的产品。

[1048] 本文所述的抗体分子可以非偶联形式单独使用,或可与某些物质结合,所述物质为例如毒素或部分(例如,治疗药物;发出辐射的化合物;植物、真菌或细菌源性分子;或生物蛋白(例如,蛋白毒素)或颗粒(例如,重组病毒颗粒(例如,经由病毒包被蛋白))。例如,抗APRIL抗体可与放射性同位素(诸如α-、β-或γ-放射物或β-和γ-放射物)偶合。

[1049] 抗体分子可衍生化为或联接其他功能性分子(例如另一肽或蛋白质)。如本文所用,“衍生化”抗体分子是已被修饰的抗体分子。衍生化的方法包括但不限于:添加荧光部分、放射性核苷酸、毒素、酶或亲和配体(诸如生物素)。因此,抗体分子包括本文所述抗体的衍生化和其他修饰形式,包括免疫粘附分子。例如,抗体分子可与一个或多个其他分子实体功能性联接(通过化学偶联、遗传融合、非共价关联或其他),所述其他分子实体为例如另一抗体(例如双特异性抗体或双抗体)、检测剂、毒素、药剂和/或能介导该抗体或抗体部分与其他分子(诸如链霉亲和素核心区或多聚组氨酸标签)关联的蛋白质或肽。

[1050] 某些类型的衍生化抗体分子可通过交联两个或更多个抗体(相同类型或不同类型,例如用以产生双特异性抗体)来产生。合适的交联剂包括具有通过合适间隔子分隔的两个不同反应基团的异双官能性交联剂(例如,间-马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯)或同双官能性(例如,二琥珀酰亚胺基辛二酸酯)交联剂。此类交联剂可获自皮尔斯化学品公司(Pierce Chemical Company)(伊利诺斯州罗克福德)。

[1051] 可用于衍生化(或标记)抗登革热抗体分子的有用的可检测剂包括荧光化合物、各种酶、辅基、发光材料、生物发光材料、荧光发射金属原子(例如,铕(Eu)和其他镧系原子)以及放射性材料(如下文所述)。示例性荧光检测剂包括荧光素、荧光素异硫氰酸酯、罗丹明、5-二甲基胺-1-萘磺酸氯、藻红蛋白等。还可用可检测酶衍生化抗体,所述酶可为例如碱性

磷酸酶、辣根过氧化酶、β-半乳糖苷酶、乙酰胆碱酯酶、葡萄糖氧化酶等。用可检测酶衍生抗体时,可采用加入该酶用来产生可检测反应产物的其他试剂来检测该抗体。例如,当存在检测剂辣根过氧化酶时,加入过氧化氢和二氨基联苯胺产生可检测的颜色反应产物。也可用辅基(例如链霉亲和素/生物素和亲和素/生物素)来衍生抗体分子。例如,可用生物素衍生抗体,并通过亲和素或链霉亲和素结合的间接测定来检测该抗体。合适荧光材料的实例包括伞形酮、荧光素、荧光素异硫氰酸酯、罗丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白;发光材料的实例包括鲁米诺;生物发光材料的实例包括萤光素酶、荧光素和水母发光蛋白。

[1052] 可例如诊断性和/或试验性地应用标记的抗体分子,包括(i)用于通过标准技术(诸如亲和层析或免疫沉淀)分离预定抗原(ii)用于检测(例如细胞裂解物或细胞上清液中的)预定抗原以评价蛋白质的表达模式和丰度;(iii)用于监测组织中蛋白水平作为临床试验的一部分来例如用于测定给定治疗方案的功效。

[1053] 抗体分子可与其他分子实体偶联,该分子实体通常为标记物或治疗剂(例如,抗微生物剂(例如,抗细菌剂或杀细菌剂)、免疫调节剂、免疫刺激剂、细胞毒剂或细胞抑制剂)或部分。可将放射性同位素用于检测或治疗应用中。可与抗体分子偶联的放射性同位素包括但不限于α-、β-或γ-放射体,或者β-和γ-放射体。此类放射性同位素包括但不限于:碘(^{131}I或^{125}I)、钇(90Y)、镥(^{177}Lu)、锕(^{225}Ac)、镅、砹(^{211}At)、铼(^{186}Re)、铋(^{212}Bi或^{213}Bi)、铟(^{111}Tn)、锝(99mTc)、磷(^{32}P)、铑(^{188}Rh)、硫(^{35}S)、碳(^{14}C)、氚(3H)、铬(^{51}Cr)、氯(^{36}Cl)、钴(^{57}Co或^{58}Co)、铁(^{59}Fe)、硒(^{75}Se)或镓(^{67}Ga)。可用作治疗剂的放射性同位素包括:钇(90Y)、镥(^{177}Lu)、锕(^{225}Ac)、镅、砹(^{211}At)、铼(^{186}Re)、铋(^{212}Bi或^{213}Bi)和铑(^{188}Rh)。可用作标记物例如用于诊断的放射性同位素包括:碘(^{131}I或^{125}I)、铟(^{111}Tn)、锝(^{99}mTc)、磷(^{32}P)、碳(^{14}C)和氚(^{3}H),或以上所列治疗用同位素中的一种或多种。

[1054] 本公开提供了放射性标记的抗体分子及其标记方法。在一个实施方案中,公开了标记抗体分子的方法。该方法包括使抗体分子接触螯合剂从而产生偶联抗体。该偶联抗体被放射性同位素(例如^{111}铟、^{90}钇和^{177}镥)放射性标记从而产生标记的抗体分子。

[1055] 在一些方面中,本公开提供了制备本文所公开抗体分子的方法。该方法包括:提供抗原(例如,APRIL)或其片段;获得特异性结合该抗原的抗体分子;评估该抗体分子在调控该抗原活性和/或生物表达该抗原(例如,APRIL)中的效力。该方法还可还包括施用受试者(例如,人)该抗体分子,包括其衍生物(例如人源化抗体分子)。

[1056] 本公开提供了编码上述抗体分子的分离的核酸分子、及其载体和宿主细胞。核酸分子包括但不限于RNA、基因组DNA和cDNA。

[1057] 示例性抗体分子的氨基酸和核苷酸序列分别描述于表1和2。表5描述了其他示例性人源化抗体分子的氨基酸序列。

[1058]

表 1. 示例性抗 APRIL 抗体的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)的氨基酸序列如下提供。根据 Kabat 系统定义的 CDR 带下划线并加粗，而根据 Chothia 系统定义的 CDR 为斜体。

抗体	链	氨基酸序列	SEQ ID NO	Chothia CDR		SEQ ID NO	Kabat CDR		SEQ ID NO
2218	VH	DVQLQESGPGLVKPSQS LSLTCSVT*GYSIT**SGYYW*** **NWIRQFPGNKLEWMG*Y*** ***LSYDGYNNYNPSLKN***RIS ITRDTSKNQFFLKLNSVT TEDTATYYCAN***YYDYED*** ***WYFGV***WGTGTTVTVSS	9	HCDR1	GYSITSGY	1	HCDR1	SGYYWN	7
				HCDR2	SYDGY	2	HCDR2	YISYDGYNNYNPSLKN	8
				HCDR3	YYDYEDWY FGV	3	HCDR3	YYDYEDWYFGV	3
	VL	DIVLTQSPASLAMSLGK RATISC***RASESVSIIGTNS*** ***IH***WYQQKPGQPPKLLIY ***HASNLET***GVPARFSGSG SRTDFTLTIDPVEEDDVA IYYC***LQSRKIPYT***FGGGT KLEIK	10	LCDR1	RASESVSIIG TNSIH	4	LCDR1	RASESVSIIGTNSIH	4
				LCDR2	HASNLET	5	LCDR2	HASNLET	5
				LCDR3	LQSRKIPYT	6	LCDR3	LQSRKIPYT	6
2419	VH	QVQLQQSGAELVKPGAS VRLSCEAS*GYTFT**DYTIH*** WVKQRSGQGLEWIG***WI*** ***YPLRGS***INYNEKFKD***KA*** TLTADKSSSTVYLELGR LTSKDSAVYFCAR***HGAY*** ***YSNAFDY***WGQGTTLTVS S	19	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYNEKFKD	18
				HCDR3	HGAYYSNAF DY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13

[1059]

	VL	NIVMTQSPASLAVSLGQ RATISC***RASESVDNDGIR*** ***FMH***WYQQKPGQPPKLL IY***RASNLES***GIPARFSGS GSRTDFTLTINPVETDDV ATYYC***QQSNKDPYT***FGG GTKLELK	20	LCDR1	RASESVDND GIRFMH	14	LCDR1	RASESVDNDGIRFMH	14
				LCDR2	RASNLES	15	LCDR2	RASNLES	15
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419 - 1305	VH	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKAS***GYTFT*****DYTI** **H**WVRQATGQGLEWMG ***W*****IYPLRGS****I*****NYAQKFQG** RVTMTANKSISTVYMEL SSLRSEDTAVYFCAR***HG*** ***AYYSNAFDY***WGQGTLVT VSS	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAF DY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLI Y***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFA VYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDND GIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419 - 1306	VH	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKAS***GYTFT*****DYTI** **H**WVRQATGQGLEWMG ***W*****IYPLRGS****I*****NYAQKFQG** RVTMTANKSISTVYMEL SSLRSEDTAVYFCAR***HG*** ***AYYSNAFDY***WGQGTLVT	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAF DY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13

[1060]

		VSS			RASESVDND GIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLI Y***RASTRAT***GIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAV YYC***QQSNKDPYT***FGGGT KVEIK	286	LCDR1					
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419 - 1310	VH	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKAS*GYTFT****DYTI*** **H**WVRQATGQGLEWMG ***W1YPLRGSINYAQKFQG*** RVTMTANKSISTVYMEL SSLRSEDTAVYFCAR***HG*** ***AYYSNAFDY***WGQGTLVT VSS	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAF DY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGE RATINC***KSSQSVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQPPKLLI Y***RASTRES***GVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYC***QQSNKDPYT***FGG GTKVEIK	316	LCDR1	KSSQSVDND GIRFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314
				LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419 - 0806	VH	EVQLVQSGAEVKKPGES LKISCKAS*GYTFT****DYTIH*** WVRQMPGKGLEWMG***W*** ***IYPLRGSINYSPSFQG***QV TISADKSISTVYLQWSSL KASDTAMYFCAR***HGAY***	288	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYSPSFQG	287
				HCDR3	HGAYYSNAF DY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13

[1061]

		YSNAFDYWGQGTLVTVSS	286			280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR******FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK		LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS***GYTFTDYTI*****H**WVRQAPGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HG******AYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR******FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS***GYTFTDYTI*****H**WVRQAPGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAEKFKG**RVTLTADKSTSTVYMEL	291	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAEKFKG	290
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13

[1062]

		SSLRSEDTAVYFCAR***HG AYYSNAFDY***WGQGTLVT VSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSC***RASESVDNDGIR FLH***WYQQKPGQAPRLLI Y***RASTRAT***GIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAV YYC***QQSNKDPYT***FGGGT KVEIK	286	LCDR1	RASESVDND GIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419 - 0605	VH	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKAS***GYTFT DYTI*** **H**WVRQAPGQGLEWMG **W1YPLRGSINYAQKFQG** RVTLTADKSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYFCAR***HG AYYSNAFDY***WGQGTLVT VSS	317	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAF DY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSC***RASESVDNDGIR FLH***WYQQKPGQAPRLLI Y***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFA VYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDND GIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419 - 0805	VH	EVQLVQSGAEVKKPGES LKISCKAS***GYTFT DYTIH*** WVRQMPGKGLEWMG**W** **I**YPLRGSINYSPSFQG**Q**V	288	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYSPSFQG	287
				HCDR3	HGAYYSNAF DY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13

[1063]

		TISADKSISTVYLQWSSL KASDTAMYFCAR***HGAY YSNAFDY***WGQGTLVTVS S	284			280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSC***RASESVDNDGIR FLH***WYQQKPGQAPRLLI Y***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFA VYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK				281	LCDR2	RASNRET	281
						16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419 - 0105	VH	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKAS***GYTFTDYTI*** **H**WVRQAPGQGLEWMG ***W1YPLRGSINYAQKFQG*** RVTMTADKSISTVYMEL SRLRSDDTAVYYCAR***H GAYYSNAFDY***WGQGTL VTVSS	292			11	HCDR1	GYTFTDY	17
						12	HCDR2	YPLRGS	282
						13	HCDR3	HGAYYSNAF DY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSC***RASESVDNDGIR FLH***WYQQKPGQAPRLLI Y***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFA VYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	284			280	LCDR1	RASESVDND GIRFLH	280
						281	LCDR2	RASNRET	281
						16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419 - 1204	VH	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKAS***GYTFTDYTI*** **H**WVRQATGQGLEWMG	294			11	HCDR1	GYTFTDY	17
						12	HCDR2	YPLRGS	282
						13	HCDR3	HGAYYSNAF	13

[1064]

					DY				
		W1YPLRGS1NYAQKFQG RVTMTANKSSSTVYMEL SSLRSEDTAVYFCAR***HG*** ***AYYSNAFDY***WGQGTLVT VSS	295	LCDR1	RASESVDND GIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLI Y***RASTLET***GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFA VYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	295	LCDR2	RASTLET	293	LCDR2	RASTLET	293
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419 - 1205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKAS***GYTFTDYT1*** ***H***WVRQATGQGLEWMG ***W1YPLRGS1NYAQKFQG*** RVTMTANKSSSTVYMEL SSLRSEDTAVYFCAR***HG*** ***AYYSNAFDY***WGQGTLVT VSS	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAF DY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLI Y***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFA VYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDND GIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419 -	VH	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKAS***GYTFTDYT1***	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282

[1065]

1210		**H**WVRQATGQGLEWMG ***W1YPLRGSINYAQKFQG*** RVTMTANKSSSTVYMEL SSLRSEDTAVYFCAR***HG*** ***AYYSNAFDY***WGQGTLVT VSS		HCDR3	HGAYYSNAF DY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGE RATINC***KSSQSVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQPPKLLI Y***RASTRES***GVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYC***QQSNKDPYT***FGG GTKVEIK	316	LCDR1	KSSQSVDND GIRFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314
				LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419 - 1406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKAS***GYTFTDYTI*** **H**WVRQATGQGLEWMG ***W1YPLRGSINYAQKFQG*** RVTMTADKSISTVYMEL SSLRSEDTAVYFCAR***HG*** ***AYYSNAFDY***WGQGTLVT VSS	296	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAF DY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLI Y***RASTRAT***GIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAV YYC***QQSNKDPYT***FGGGT KVEIK	286	LCDR1	RASESVDND GIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSS	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17

[1066]

-0206		VKVSCKAS*GYTFT*<u>**DYTI**</u> <u>**H**</u>WVRQAPGQGLEWMG <u>**W1*YPLRGS*INYAQKFQG**</u> RVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYFCAR<u>***HG***</u> <u>***AYYSNAFDY***</u>WGQGTLVT VSS	286	HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAF DY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSC<u>***RASESVDNDGIR***</u> <u>***FLH***</u>WYQQKPGQAPRLLI Y<u>***RASTRAT***</u>GIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAV YYC<u>***QQSNKDPYT***</u>FGGGT KVEIK		LCDR1	RASESVDND GIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2621	VH	EVQLQQSGAELVRPGSS VKMSCKTS*GYTFT*<u>**SYGIN**</u> WVKQRPGQGLEWIG<u>***YIY***</u> <u>***IGNGYAEYNERFKG***</u>KA TLTSDTSSSTAYMQLSSL TSEDSAIYFCAL<u>***YYPWFT***</u> <u>***Y***</u>WGQGTLVTVSA	29	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYGIN	27
				HCDR2	YIGNGY	22	HCDR2	YIYIGNGYAEYNERFKG	28
				HCDR3	YYPWFTY	23	HCDR3	YYPWFTY	23
	VL	DIQMTQSPASLSASVGD SVTITC<u>***RASENISYLA***</u>W YQQKQGKSPQLLVY<u>***N4***</u> <u>***KTLAE***</u>GVPSRFSGSGSGT QFSLKINSLQPEDFGNYY C<u>***QHHYDTPFT***</u>FGGGTKL EIK	30	LCDR1	RASENIYSY LA	24	LCDR1	RASENIYSYLA	24
				LCDR2	NAKTLAE	25	LCDR2	NAKTLAE	25
				LCDR3	QHHYDTPFT	26	LCDR3	QHHYDTPFT	26
2922	VH	QVQLHQSGPELVKPGAS	39	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYDVF	37

[1067]

		VKLSCKTS*GYTFT**SYDVF*** WVKQRPGQGLEWIG**WI** ***YPRDSSTKYNEKFKGK*** ATLTVDTSSSTAYMELH SLTSEDSAVYFCAK***EGY*** ***DYDKRGFDY***WGQGTTL TVSS	40	HCDR2	YPRDSS	32	HCDR2	WIYPRDSSTKYNEKFKG	38
				HCDR3	EGYDYDKR GFDY	33	HCDR3	EGYDYDKRGFDY	33
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQR AIISC***KASQSVSFAGTNL*** ***MH***WYQQRPGQQPKLLI Y***RASNLEP***GVPTRFSGS GSRTDFTLNIHPVEEDDA ATYYC***QQSREYPWT***FGG GTKLEIK		LCDR1	KASQSVSFA GTNLMH	34	LCDR1	KASQSVSFAGTNLMH	34
				LCDR2	RASNLEP	35	LCDR2	RASNLEP	35
				LCDR3	QQSREYPWT	36	LCDR3	QQSREYPWT	36
3125	VH	QVQLQQSGAELVRPGAS VTLSCKAS*GYTFT**DYEM*** **H**WVKQTPVHGLEWIG**A** ***IDPETGGT*AYNQRFKG** KAILTTDKSSITAYMELR SLTSEDSAVYYCTR***WND*** ***GDY***WGQGTTLTVSS	49	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYEMH	47
				HCDR2	DPETGG	42	HCDR2	AIDPETGGTAYNQRFKG	48
				HCDR3	WNDGDY	43	HCDR3	WNDGDY	43
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQ PASISC***KSSQSLLYSNGK*** ***TYLN***WFQQRPGQSPKRL MY***QVSKLDP***GIPDRFSG SGSETDFTLKISRVEAED LGLYYC***LQGTYYPYT***FG GGTKLEIK	50	LCDR1	KSSQSLLYS NGKTYLN	44	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
				LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
3327	VH	EVQLQQSGPELVKPGAS	59	HCDR1	GYSFTGY	51	HCDR1	GYFMN	57

[1068]

		VKMSCKAS*GYSFT**GYFM** **N**WVKQSHGKSLEWIG**RI** ***NPYNGDT*****FYNQKFKGK** ATLTVDKSSSTAHMELR SLTSEDSALYYCAS***EGD*** ***GYYWYFDV***WGAGTTVT VSS		HCDR2	NPYNGD	52	HCDR2	RINPYNGDTFYNQKFKG	58
				HCDR3	EGDGYYWY FDV	53	HCDR3	EGDGYYWYFDV	53
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQR ATISC***RASESVDNYGISF*** ***MN***WFQQKPGQPPKLLIY ***AASNQGS***GVPARFSGSG SGTDFSLNIHPMEEDDT AMYFC***QQSKEVPRT***FGG GTKLEIK	60	LCDR1	RASESVDNY GISFMN	54	LCDR1	RASESVDNYGISFMN	54
				LCDR2	AASNQGS	55	LCDR2	AASNQGS	55
				LCDR3	QQSKEVPRT	56	LCDR3	QQSKEVPRT	56
	3525	QVQLQQSGAELVRPGAS VKLSCKAS*GYTFT**DHEM*** **H**WVRQTPVHGLEWIG**VI** ***DPDTGDT*****TYNQKFKGK** ATLTADKSSSTAYMDLR SLTSEDSAVFYCTR***WTG*** ***GDY***WGHGTTLTVSS	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64
				HCDR2	DPDTGD	62	HCDR2	VIDPDTGDTTYNQKFKG	65
				HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQ PASISC***KSSQSLLYSNGK*** ***TYLN***WFQQRPGQSPKRL MY***QVSKLDP***GIPDRFSG SGSETDFTLKISRVEAED LGLYYC***LQGTYYPYT***FG GGTKLEIK	50	LCDR1	KSSQSLLYS NGKTYLN	44	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
				LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
	3530	QVQLQQSGAELVRPGAS	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64

[1069]

		VKLSCKAS*GYTFTDHEM* **H**WVRQTPVHGLEWIG**VI** ***DPDTGDTTYNQKFKG***K ATLTADKSSSTAYMDLR SLTSEDSAVFYCTR***WTG*** ***GDY***WGHGTTLTVSS		HCDR2	DPDTGD	62	HCDR2	VIDPDTGDTTYNQKFKG	65
				HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
	VL	DAVMTQTPLSLSVTIGQ PASISC***KSSQSLLYSDGK*** ***TYLN***WFQQRPGQSPKRL MY***QVSKLDP***GIPDRFSG SGSETDFTLKISRVEAED LGVYYC***LQGTYYPYT***FG SGTKLEIK	70	LCDR1	KSSQSLLYS DGKTYLN	67	LCDR1	KSSQSLLYSDGKTYLN	67
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
				LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
4035	VH	QVQLKESGPGLVAPSQS LSITCTVS*GFSLTIYDVH* WVRQSPGKGLEWLGV**I** ***WSDGSTDYNAAFIS***RLSI SKDNSKSQVFFKMNSLQ ADDTAIYYCAR***NWVDQ*** ***AWFAY***WGQGTLVTVSA	101	HCDR1	GFSLTIY	93	HCDR1	IYDVH	99
				HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYNAAFIS	100
				HCDR3	NWVDQAWF AY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95
	VL	DIQMTQSPASLSASVGET ITITC***RASKNIYSYLA***WY QQKQGKSPQLLVY***NAKT*** ***LPE***GVPSRFSGSGSGTQF SLKINSLQPEDFGSYYC***Q*** ***HHYGTPLT***FGAGTKLEL K	102	LCDR1	RASKNIYSY LA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
				LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
				LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98
4035 -062	VH	QVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVS*GFSLT**IYDVH***	225	HCDR1	GFSLTIY	93	HCDR1	IYDVH	99
				HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYNPSLKS	273

[1070]

		WVRQPPGKGLEWIG***VI WSDGSTDYNPSLKS***RVT ISKDTSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCAR***NWVDQ AWFAY***WGQGTLVTVSS	229	HCDR3	NWVDQAWF AY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC***RASKNIYSYLA***WY QQKPGKAPKLLVY***NAKT LPE***GVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYC***Q HHYGTPLT***FGQGTKLEI K		LCDR1	RASKNIYSY LA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
				LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
				LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98
3934	VH	QVQLQQSGPELVKPGAS VKLSCKAA***GYIFTDYTIN*** WVKQSPGQGLEWIG***WI YPGSGN***RKYNDKFKG K ATMTADKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYFCAR***ESN YVGYYAMDY***WGQGTSV TVSS	111	HCDR1	GYIFTDY	103	HCDR1	DYTIN	109
				HCDR2	YPGSGN	104	HCDR2	WIYPGSGNRKYNDKFKG	110
				HCDR3	ESNYVGYY AMDY	105	HCDR3	ESNYVGYYAMDY	105
	VL	DVLMTQTPLSLPVSLGD QASISC***RSSQSVVNSNGN TYLE***WYLQKPGQSPNLL IY***KVSNRFS***GVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDL GVYYC***FQGSHVPWT***FG GGTKLEIK	112	LCDR1	RSSQSVVNS NGNTYLE	106	LCDR1	RSSQSVVNSNGNTYLE	106
				LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
				LCDR3	FQGSHVPWT	108	LCDR3	FQGSHVPWT	108
3833	VH	QVQLQQSGAELVRPGTS VKMSCKAA***GYTFTNYWI***	121	HCDR1	GYTFTNY	113	HCDR1	NYWIG	119
				HCDR2	YPGGIGGGY	114	HCDR2	DIYPGGIGGGYTKYNEK	120

[1071]

		GWVKQRPGHGLEWIG**D** ***I****YPGGIGGGYTKYNEKF* ***KG***KATLTADTSSSTAYM QLGSLTSEDSAIYFCSR***S*** ***ETGRAMDY***WGQGTSVT VSS	122	HCDR3	SETGRAMD Y	115	HCDR3	FKG SETGRAMDY	115
	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGK VTITC***KASQDINKYIA***WY QHKPGKGPRLLIH***YTSTL*** ***KP***GIPSRFSGSGSGRDYS FSISDLEPEDIATYYC***LQ*** ***YDNLNT***FGGGTKLEIK		LCDR1	KASQDINKY IA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
				LCDR2	YTSTLKP	117	LCDR2	YTSTLKP	117
				LCDR3	LQYDNLNT	118	LCDR3	LQYDNLNT	118
3631	VH	EIQLQQSGPELVKPGASV KVSCKAS***GYSFTDYNIY*** WVKQSHGKSLEWIG***YID*** ***PSNGGPGYNQKFRG***KA TLTVDKSSSTAFLHLNSL TSEDSAVYYCAR***RDNYG*** ***SGTMDY***WGQGTSVTVS S	131	HCDR1	GYSFTDY	123	HCDR1	DYNIY	129
				HCDR2	DPSNGG	124	HCDR2	YIDPSNGGPGYNQKFRG	130
				HCDR3	RDNYGSGT MDY	125	HCDR3	RDNYGSGTMDY	125
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGD RVSITC***KASQNVGTDVS*** WYQQKPGKSPKPLIY***WA*** ***SNRFT***GVPDRFIGSGSGT DFTLTISNVQSEDLADYF C***EQYSIYPLT***FGAGTKLE LK	132	LCDR1	KASQNVGT DVS	126	LCDR1	KASQNVGTDVS	126
				LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
				LCDR3	EQYSIYPLT	128	LCDR3	EQYSIYPLT	128
3732	VH	EIQLQQSGPELVKPGASV KVSCKAS***GYSFTDDNMY***	140	HCDR1	GYSFTDD	133	HCDR1	DDNMY	138
				HCDR2	DPLNGG	134	HCDR2	YIDPLNGGTGYNQKFKG	139

[1072]

		WVKQSHGKSLEWIG***YID*** ***PLNGGTGYNQKFKG***KA TLTVDKSSSTAFLHLNSL TSEDSAVYYCAR***RDNYA*** ***TGTMDY***WGQGTSVTVS S	141	HCDR3	RDNYATGT MDY	135	HCDR3	RDNYATGTMDY	135
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGD RVSITC***KASKNVGTDVS*** WYQQKPGKSPKPLIY***WA*** ***SNRFT***GVPDRFTGSGSG TDFTLTINNVQSEDLAD YFC***EQYSSYPLT***FGAGT KLELK		HCDR1	KASKNVGT DVS	136	LCDR1	KASKNVGTDVS	136
				LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
				LCDR3	EQYSSYPLT	137	LCDR3	EQYSSYPLT	137
4338	VH	EVQLQQSGPELVKPGAS VKISCKAS***GYTFTDYNM*** **D**WVKQSHGKSLEWIG**NI** ***YPINGYTGYNQRFKN***K ATLTVDKSSSTAYMELH SLTSEDSAVYYCAR***DSN*** ***YVGWYFDV***WGAGTTVT VSS	151	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYNMD	149
				HCDR2	YPINGY	142	HCDR2	NIYPINGYTGYNQRFKN	150
				HCDR3	DSNYVGWY FDV	143	HCDR3	DSNYVGWYFDV	143
	VL	DVVMTQTPLSLPVSLGD QASISC***RSSQSLVHSNGN*** ***TYLH***WYLQKPGQSPKLL IY***KVSNRFS***GVPDRFSGS GSGTDFTFKISRVEAEDL GVYFC***SQSTHVPRT***FGG GTKLEIK	152	LCDR1	RSSQSLVHS NGNTYLH	144	LCDR1	RSSQSLVHSNGNTYLH	144
				LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
				LCDR3	SQSTHVPRT	145	LCDR3	SQSTHVPRT	145
	VL	DIVLTQSPASLTVSLGQR	153	LCDR1	RASKSVSTS	146	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146

[1073]

		ATFSC***RASKSVSTSGYSY*** ***MH***WYQQKPGQPPKLLI Y***FTSDLEP***GVPARFTGS GSGTDFTLNIHPVEEEDA ATYYC***QHSRELPYP***FGG GTKLEIK		LCDR2	GYSYMH	147	LCDR2	FTSDLEP	147
				LCDR3	QHSRELPYP	148	LCDR3	QHSRELPYP	148
4540	VH	QVQLQQSGPELVKPGAS VKISCKAS***GYTFA*DYIN** WVKQRPGQGLEWIG***WI*** ***FPGSGSTYYNEKFKG***K ATLTVDKSSSTAYMLLS SLTSEDSAVYFCAR***GDS*** ***GRAMDY***WGQGTSVTVS S	161	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYIN	159
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYNEKFKG	160
				HCDR3	GDSGRAMD Y	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGK VTITC***KASQDINKYIA***WY QHKPGKGPRLLIH***YTSTL*** ***QS***GIPSRFSGSGSGRDYS FSISNLEPEDNATYYC***LQ*** ***YDNLLT***FGAGTKLELK	162	LCDR1	KASQDINKY IA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
				LCDR2	YTSTLQS	157	LCDR2	YTSTLQS	157
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4540 -063	VH	QVQLVQSGAELKKPGAS VKVSCKAS***GYTFA*DYYM** ***N***WVRQAPGQGLEWMG ***WIFPGSGSTYYNQKFQ*** ***G***RVTMTVDKSSSTAYM ELSRLRSDDTAVYYCAR ***GDSGRAMDY***WGQGTLV TVSS	258	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYMN	276
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYNQKFQG	277
				HCDR3	GDSGRAMD Y	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDR	261	LCDR1	QASQDINKY	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274

[1074]

	VTITC***QASQDINKYLA***W YQHKPGKAPKLLIH***YTS*** ***TLET***GVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYC***L*** ***QYDNLLT***FGGGTKVEIK	256	LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
			LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4540-033	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKAS***GYTFA******DYYI*** **N**WVRQAPGQGLEWMG ***WIFPGSGSTYYAQKLQ*** **G**RVTMTTDTSTSTAYME LRSLRSDDTAVYYCAR***G*** ***DSGRAMDY***WGQGTLVT VSS	256	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYIN	159
			HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYAQKLQG	278
			HCDR3	GDSGRAMD Y	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC***QASQDINKYLA***W YQHKPGKAPKLLIH***YTS*** ***TLET***GVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYC***L*** ***QYDNLLT***FGGGTKVEIK	261	LCDR1	QASQDINKY LA	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274
			LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
			LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4237	QAHLKESGPGLVAPSQS LSITCTVS***GFSLT******DYDVH*** WVRQSPGKGLEWLG***VI*** ***WNDGSTDYNTAFIS***RLT ISKDNSKSQVFFKMNSL QADDTAIYYCAR***NWYG*** ***GYWFAY***WGQGTLVTVS A	171	HCDR1	GFSLTDY	163	HCDR1	DYDVH	169
			HCDR2	WNDGS	164	HCDR2	VIWNDGSTDYNTAFIS	170
			HCDR3	NWYGGYWF AY	165	HCDR3	NWYGGYWFAY	165
	DIQMTQSPASLSASAGET VTITC***RSSENIYSYLA***WY	172	LCDR1	RSSENIYSYL A	166	LCDR1	RSSENIYSYLA	166

[1075]

		QQKQGKSPQLLVY***NAN*** ***ALAE***GVPSRFSGSGSGSVT QFSLKINSLQPEDFGSYY C***QHHYGTPFT***FGSGTKL EIK		LCDR2	NANALAE	167	LCDR2	NANALAE	167
				LCDR3	QHHYGTPFT	168	LCDR3	QHHYGTPFT	168
4439	VH	EIQLQQSGAELVKPGAS VKISCKAS***DYSFT*** ***GYNM*** NWVMQSHGKSLEWIG***N*** ***IHPYYGGTSFNQKFMG*** KATLTADKSSSTAYMQL NSLTSEDSAVYYCAR***ER*** ***SNFHALDY***WGQGTSVT VSS	271	HCDR1	DYSFTGY	266	HCDR1	GYNMN	269
				HCDR2	HPYYGG	267	HCDR2	NIHPYYGGTSFNQKFMG	270
				HCDR3	ERSNFHALD Y	268	HCDR3	ERSNFHALDY	268
	VL	DIVLTQSPASLTVSLGQR ATFSC***RASKSVSTSGYSY*** ***MH***WYQQKPGQPPKLLI Y***FTSDLEP***GVPARFTGS GSGTDFTLNIHPVEEEDA ATYYC***QHSRELPYP***FGG GTKLEIK	272	LCDR1	RASKSVSTS GYSYMH	146	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146
				LCDR2	FTSDLEP	147	LCDR2	FTSDLEP	147
				LCDR3	QHSRELPYP	148	LCDR3	QHSRELPYP	148

[1076]

表 2. 示例性抗体分子的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)的核苷酸序列

抗体	链	核苷酸序列	SEQ ID NO
2218	VH	GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCTC TCACCTGCTCTGTCACTGGCTACTCCATCACCAGTGGTTATTACTGGAACTGGATCCG GCAGTTTCCAGGAAACAAACTGGAATGGATGGGCTACATAAGCTACGATGGTTACA ATAACTACAACCCATCTCTCAAAAATCGAATCTCCATCACTCGTGACACATCTAAGA ACCAGTTTTTCCTGAAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTG TGCAAACTACTATGATTACGAAGACTGGTACTTCGGTGTCTGGGGCACAGGGACCAC GGTCACCGTCTCCTCA	71
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTATGTCTCTAGGGAAGAGGGCC ACCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAAAGTGTCAGTATTATTGGTACTAATTCAATACAC TGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATCATGCATCCAAC CTAGAAACTGGAGTCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGAACAGACTTCACC CTCACCATTGATCCTGTGGAGGAAGATGATGTTGCAATCTATTACTGTCTGCAAAGT AGGAAGATTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	72
2419	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAAACCCGGGGCATCAGTGAG GCTGTCCTGCGAGGCTTCTGGCTACACCTTCACGGACTATACTATACACTGGGTAAA GCAGAGGTCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGATGGATTTACCCTCTAAGAGGTAG TATAAACTACAATGAGAAATTCAAGGACAAGGCCACATTGACTGCGGACAAATCCTC CAGCACAGTCTATTTGGAGCTTGGTAGATTGACATCTAAGGACTCTGCGGTCTATTTC TGTGCAAGACACGGAGCCTACTATAGTAACGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACC ACTCTCACAGTCTCCTCA	73
	VL	AACATTGTAATGACCCAATCTCCAGCTTCATTGGCTGTGTCTCTAGGTCAGAGGGCC ACCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAGAGTGTTGATAATGATGGCATTAGATTTATGCAC TGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATCGTGCATCCAAC CTAGAATCTGGGATCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACC CTCACTATTAATCCTGTGGAGACTGATGATGTTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTA ATAAGGATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	74
2419-1305	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAA AGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACG	304

[1077]

		GCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATACCCATTGCGAGGGT CTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCA ATAAGCACCGTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTAT TTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGC ACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	305
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATT GGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATC GCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACAC TTACTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAA CAAGGACCCATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	304
2419-1306	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAA AGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACG GCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGGGTGGATATACCCATTGCGAGGGT CTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCA ATAAGCACCGTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTAT TTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGC ACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	306
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCC ACCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACT GGTACCAACACAAAGCCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATATATCGTGCATCAACAC GAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACAC TTACCATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAA TAAGGATCCTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	304
2419-1310	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAA AGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACG GCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGGGTGGATATACCCATTGCGAGGGT CTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCA ATAAGCACCGTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTAT TTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGC ACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	318
	VL	GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAGAACGCGCA ACCATCAACTGCAAGTCCTCCCAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCAC	

[1078]

		TGGTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATTTACCGAGCATCTACC CGCGAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACT CTGACCATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCA AATAAAGACCCTTATACCTTCGGTGGGGGTACCAAAGTAGAGATCAAA	307
2419-0806	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAAAGCCTGAA AATAAGTTGCAAAGCTAGTGGATATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCG GCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGGATGGGGTGGATTTATCCCCTCCGAGGCTC AATAAATTATAGTCCTAGTTTTCAGGGGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTAT TTCTACAGTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTC TGCGCTAGACATGGTGCATATTATTCAAATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACC CTCGTCACTGTGAGTTCC	306
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCC ACCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACT GGTACCAACAAAGCCCGGACAGGCCCCCGCCTGCTGATATATCGTGCATCAACAC GAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTTACAC TTACCATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAA TAAGGATCCTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	308
2419-0205	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAA GGTATCATGCAAAGCATCTGGCTATACATTTACAGATTACACCATTCACTGGGTGAG GCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGTGGATATACCCTCTCAGAGGCTC TATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTAC CAGCACTGCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTT TGTGCCCGGCATGGTGCCTATTATTCAAATGCCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACTT TGGTCACAGTTTCATCT	305
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTTCTCCATT GGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATC GCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACAC TTACTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAA CAAGGACCCATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	309
2419-0406	VH	CAAGTTCAACTTGTCCAAAGTGGGGCTGAAGTTAAAAAACCTGGATCATCAGTCAAG GTTTCATGCAAAGCCAGCGGTTACACATTTACAGACTATACAATACATTGGGTTCGA CAGGCTCCCGGGCAAGGGCTCGAATGGATGGGATGGATTTATCCCCTCAGGGGCTCA	307

[1079]

		ATTAACTATGCTGAGAAATTTAAGGGTCGTGTAACACTCACCGCCGATAAATCCACC TCAACCGTATATATGGAGCTTTCTTCTCTTCGCTCTGAAGATACCGCCGTCTATTTCT GCGCACGACACGGGGCATACTATTCTAATGCTTTTGACTACTGGGGACAAGGGACAC TTGTGACCGTTAGTAGC	
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCC ACCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACT GGTACCAACAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATATATCGTGCATCAACAC GAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACAC TTACCATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAA TAAGGATCCTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306
2419-0605	VH	CAGGTGCAGTTGGTCCAGAGCGGGGGCAGAGGTTAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTAAA GGTATCCTGCAAGGCTTCTGGTACACCTTCACAGATTACACTATTCATTGGGTGCGC CAAGCACCTGGTCAAGGCCTTGAATGGATGGGATGGATTTACCCCTTGCGAGGGAGT ATTAATTATGCACAGAAGTTCCAGGGAAGGGTTACTCTTACCGCCGACAAGTCCACA TCAACCGTTTACATGGAGCTTTCCTCTCTCTCAGGTCCGAAGACACTGCTGTATATTTCT GCGCTCGGCATGGGGCTTATTACAGCAACGCCTTCGATTACTGGGGTCAGGGTACAT TGGTCACAGTGTCCAGT	319
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATT GGTATCAACAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATC GCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACAC TTACTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAA CAAGGACCCATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-0805	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAAAGCCTGAA AATAAGTTGCAAAGCTAGTGGATATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCG GCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGGATGGGGTGGATTTATCCCCTCCGAGGCTC AATAAATTATAGTCCTAGTTTTCAGGGGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTAT TTCTACAGTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTC TGCGCTAGACATGGTGCATATTATTCAAATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACC CTCGTCACTGTGAGTTCC	307
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATT GGTATCAACAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATC	305

[1080]

		GCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACAC TTACTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAA CAAGGACCCATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	310
2419-0105	VH	CAAGTGCAGTTGGTCCAGAGTGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCTTCCGTCAA GGTGAGTTGCAAGGCATCTGGTTATACTTTCACTGACTACACAATTCATTGGGTCAG GCAGGCCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGATCTATCCACTTAGAGGAT CAATCAACTATGCTCAAAAGTTCCAGGGTCGTGTAACAATGACCGCAGACAAAAGTA TCTCAACTGTATACATGGAATTGTCCCGATTGAGGAGCGACGACACAGCCGTATATT ATTGTGCCAGGCACGGAGCCTACTACAGTAATGCCTTCGACTACTGGGGGCAGGGCA CCCTTGTTACCGTGTCCAGC	305
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATT GGTATCAACAAAAACCAGGGCAGCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATC GCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACAC TTACTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAA CAAGGACCCATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	
2419-1204	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAA GTGTCCTGTAAAGCCTCTGGATATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGA CAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATACCCCCTCCGAGGTTCC ATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCC TCCACTGTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCT GTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCTAATGCATTTGACTATTGGGGCAGGGCACAT TGGTAACAGTTAGTTCC	311
	VL	GAAATTGTAATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTTAGTGTGTCCCCAGGCGAGAGGGCC ACTCTTTCTTGCCGCGCAAGCGAATCCGTAGACAACGATGGTATAAGATTTTTGCATT GGTATCAGCAAAAGCCAGGCCAGGCACACCCCGGCTTCTCATCTACAGAGCTAGCACCC TCGAAACTGGAATCCCCGCTCGTTTTTCAGGATCTGGTAGCGGAACAGAATTTACTTT GACAATTAGTAGTTTGCAGTCAGAGGACTTTGCTGTCTATTATTGCCAGCAGTCTAAT AAAGATCCATACACCTTCGGCGGAGGGACCAAAGTAGAGATTAAA	312
2419-1210	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAA GTGTCCTGTAAAGCCTCTGGATATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGA CAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATACCCCCTCCGAGGTTCC ATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCC	311

[1081]

		TCCACTGTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCT GTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCTAATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACAT TGGTAACAGTTAGTTCC	
	VL	GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAGAACGCGCA ACCATCAACTGCAAGTCCTCCCAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCAC TGGTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATTTACCGAGCATCTACC CGCGAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACT CTGACCATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCA AATAAAGACCCTTATACCTTCGGTGGGGGGTACCAAAGTAGAGATCAAA	318
2419-1406	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAA AGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACG GCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATACCCATTGCGAGGGT CTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCGACAAATCA ATAAGCACCGTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTAT TTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGC ACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	313
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCC ACCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACT GGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATATATCGTGCATCAACAC GAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACAC TTACCATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAA TAAGGATCCTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306
2419-1205	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAA GTGTCCTGTAAAGCCTCTGGATATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGA CAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATACCCCCTCCGAGGTTCC ATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCC TCCACTGTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCT GTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCTAATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACAT TGGTAACAGTTAGTTCC	311
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCA ACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATT GGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATC GCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACAC	305

[1082]

		TTACTATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAA CAAGGACCCATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	308
2419-0206	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAA GGTATCATGCAAAGCATCTGGCTATACATTTACAGATTACACCATTCACTGGGTGAG GCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGTGGATATACCCTCTCAGAGGCTC TATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTAC CAGCACTGCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTT TGTGCCCGGCATGGTGCCTATTATTCAAATGCCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACTT TGGTCACAGTTTCATCT	306
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCC ACCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACT GGTACCAACAAAGCCCGGACAGGCCCCCGCCTGCTGATATATCGTGCATCAACAC GAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACAC TTACCATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAA TAAGGATCCTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	
2621	VH	GAGGTCCAGCTTCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAG ATGTCCTGCAAGACTTCTGGATATACTTTCACAAGCTACGGTATAAACTGGGTGAAG CAGAGGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGATATATTTATATTGGAAATGGTTAT GCTGAGTACAATGAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACACATCCTCC AGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAATCTATTTC TGTGCACTATACTATCCCTGGTTTACTTACTGGGGCCAGGGGACTCTGGTCACTGTCT CTGCA	75
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTTTCTGCATCTGTGGGAGATTCTGTCA CCATCACATGTCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGA AACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAAACCTTAGCTGAAGGTG TGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACA GCCTGCAGCCTGAAGATTTTGGGAATTATTACTGTCAACATCATTATGATACTCCGTT CACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	76
2922	VH	CAGGTTCAGCTGCACCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAG TTGTCCTGCAAGACTTCTGGCTACACCTTCACAAGCTACGATGTCTTCTGGGTGAAGC AGAGGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATTTATCCTAGAGATAGTAGTA CTAAATACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCA GCACAGCATACATGGAGCTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCT	77

[1083]

		GTGCAAAAGAGGGGTATGATTATGACAAGAGGGGCTTTGACTACTGGGGCCAAGGC ACCACTCTCACAGTCTCCTCA	
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCA TCATCTCCTGCAAGGCCAGCCAAAGTGTCAGTTTTGCTGGTACTAATTTAATGCACTG GTACCAACAGAGACCAGGGCAGCAACCCAAACTCCTCATCTATCGTGCATCCAACCT AGAACCTGGGGTTCCTACCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCT CAATATCCATCCTGTGGAGGAAGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAG GGAATATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	78
3125	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACG CTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACTTTTACTGACTATGAAATGCACTGGGTGAAG CAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTGATCCTGAAACTGGTGGT ACTGCCTACAATCAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCATACTGACTACAGACAAATCCTCC ATCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTAC TGTACAAGATGGAATGATGGCGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCC TCA	79
	VL	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCT CCATTTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGA ATTGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATGTATCAGGTGTCCA AACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTA CACTTAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAG GTACATATTATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	80
3327	VH	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAG ATGTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCCTTTACTGGCTACTTTATGAACTGGGTGAAGC AGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGACGTATTAATCCTTACAATGGTGATA CTTTCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTTGACTGTAGACAAATCCTCTA GCACAGCCCACATGGAGCTCCGGAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCACTCTATTATT GTGCAAGCGAAGGTGATGGTTACTACTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCA CGGTCACCGTCTCCTCA	81
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCA CCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAGTTTTATGAACT GGTTCCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACC AAGGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGCC TCAACATCCATCCTATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCAGCAAAGTA	82

[1084]

		AGGAGGTTCCTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	
3525	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAG CTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAGA CAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGATCCTGACACTGGTGAT ACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCC AGCACAGCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTTTTACT GTACACGGTGGACTACTGGGGGGGGACTACTGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCT CA	83
	VL	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCT CCATTTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGA ATTGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATGTATCAGGTGTCCA AACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTA CACTTAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAG GTACATATTATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	80
3530	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAG CTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAGA CAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGATCCTGACACTGGTGAT ACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCC AGCACAGCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTTTTACT GTACACGGTGGACTACTGGGGGGGGACTACTGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCT CA	83
	VL	GATGCTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCT CTATCTCTTGCAAGTCGAGTCAGAGCCTCTTATATAGTGATGGAAAGACATATTTGA ATTGGTTCCAACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATGTATCAGGTGTCCA AACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAGACAGATTTTA CACTTAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTACTGCTTGCAAG GTACATATTATCCGTATACGTTCGGATCGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	84
4035	VH	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCC ATCACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTAACCATCTATGATGTACACTGGGTTCGCC AGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGGAGTGATGGAAGCACA GACTATAATGCAGCTTTCATATCTAGACTGAGCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGC CAAGTTTTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGT GCCAGAAATTGGGTCGACCAGGCCTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTC	173

[1085]

		ACTGTCTCTGCA	
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAAACTATC ACCATCACATGTCGAGCAAGTAAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAG AAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAAACCTTACCAGAAGGT GTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAAC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCGC TCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	174
4035-062	VH	CAGGTACAACTCCAGGAATCCGGGCCTGGGCTCGTCAAACCAAGCGAAACACTCTCT CTCACCTGCACCGTTTCTGGGTTTTCTCTTACTATCTATGACGTACATTGGGTAAGGC AACCACCCGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGTGTAATCTGGTCAGATGGATCTACA GACTACAACCCATCCCTTAAAAGCAGGGTGACCATTTCTAAGGACACTTCCAAGAAC CAAGTATCCCTTAAATTGTCCTCTGTAACCGCAGCAGACACCGCAGTTTACTACTGCG CACGAAATTGGGTTGACCAAGCATGGTTTGCATATTGGGGACAGGGAACTCTTGTCA CTGTGTCTTCA	299
	VL	GATATTCAAATGACCCAATCCCCCTCATCACTTTCAGCATCTGTCGGTGATCGGGTCA CCATTACTTGCAGAGCCAGTAAGAATATCTACAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAAA AACCTGGTAAGGCCCCTAAACTTCTCGTTTACAATGCTAAGACCCTTCCCGAGGGAG TTCCTTCCAGGTTTTCCGGTAGCGGGAGTGGAACAGATTTCACCTTGACTATTTCTAG CTTGCAGCCCGAGGATTTCGCTACATACTACTGCCAGCATCACTATGGAACCCCCCT GACCTTCGGTCAGGGAACCAAGCTCGAGATCAAA	300
3934	VH	CAGGTCCAACTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAGCTTCAGTGAAG CTGTCCTGCAAGGCTGCTGGCTACATCTTCACTGACTATACTATAAACTGGGTGAAG CAGAGTCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATTTTATCCTGGAAGTGGTAAT CGTAAATACAATGACAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACAATGACTGCAGACAAATCCTC CAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGATTCTGCGGTCTATTT CTGTGCAAGAGAGAGTAACTACGTGGGGTACTATGCTATGGACTATTGGGGTCAAGG AACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	175
	VL	GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCT CCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCGTTGTAAATAGTAATGGAAACACCTATTTAG AATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAATCTCCTGATCTACAAAGTTTCCA ATCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCGGGGACACAGATTTCA CACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGTTTTCAAG GTTCACATGTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	176

[1086]

3833	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAG ATGTCCTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACAAACTACTGGATAGGTTGGGTAAAG CAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGTATAGGA GGTGGTTATACTAAGTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGA CACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCGGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGC CATCTATTTCTGTTCAAGATCGGAAACTGGACGGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGG AACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	177
	VL	GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTCTGGGAGGCAAAGTC ACCATCACTTGCAAGGCAAGCCAAGACATTAATAAGTATATAGCTTGGTACCAACAC AAGCCTGGAAAAGGTCCTAGGCTGCTCATACATTACACACATCTACATTAAAGCCAGGC ATCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGGTCTGGGAGAGATTATTCCTTCAGCATCAGT GACCTGGAGCCTGAAGATATTGCAACTTATTATTGTCTACAGTATGATAATCTGAAC ACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	178
3631	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAG GTGTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATTCATTCACTGACTACAACATCTACTGGGTGAAGC AGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGATCCTTCCAATGGTGGTC CTGGCTACAACCAGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCA GCACAGCCTTCCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTG TGCAAGAAGGGACAACTACGGCTCGGGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCT CAGTCACCGTCTCCTCA	179
	VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTC AGCATCACCTGTAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAG AAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCAAACCGGTTCACTGGA GTCCCTGATCGCTTCATAGGTAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA ATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCATCTATCCGCT CACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	180
3732	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCGTCAGTGAA GGTATCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCATTCACTGACGACAACATGTACTGGGTGAA GCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGATCCTCTCAATGGTGG TACTGGCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGTTGACAAGTCCTC CAGCACAGCCTTCCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTAC TGTGCAAGAAGGGACAACTACGGCCACGGGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAAC CTCAGTCACCGTCTCCTCA	181

[1087]

	VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTC AGCATCACCTGCAAGGCCAGTAAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAG AAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCAAACCGGTTCACTGGA GTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAAC AATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCAGCTATCCG CTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	182
4338	VH	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAG ATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAG CAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTATCAATGGTTAT ACTGGCTACAACCAGAGGTTCAAGAACAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCC AGCACAGCCTACATGGAACTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTAC TGCGCAAGAGATAGTAACTACGTTGGCTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCA	183
	VL	GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCT CCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTAC ATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCA ACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCA CATTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAA GTACACATGTTCCTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	184
	VL	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCA CCTTCTCATGCAGGGCCAGCAAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACT GGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATTTTACATCCGACC TAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCC TCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTA GGGAGCTTCCGTACCCCTTCGGAGGGGGGACCAAGTTGGAAATAAAA	185
4540	VH	caggtccagctacagcagtctggacctgagctggtgaagcctgggggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggctacaccttcgctga ctactatataaactgggtgaagcagaggcctggacagggactttgagtggattggatgggattttttcctggaagtggtagtacttactacaatgag aagttcaaggcaaggccacacttactgtagacaaatcctccagcacagcctacatgttgctcagcagcctgacctctgaggactctgcggt ctatttctgtgcaagagggggactccggtagggctatggactactgggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca	186
	VL	gacatccagatgacacagtctccatcctcactgtctgcatctctgggaggcaaagtcaccatcacttgcaaggcaagccaagacattaacaa atatatagcttggtaccaacacaaagcctggaaaaggtcctaggctgctcatacatttacacatctacattacagtcaggcatcccatcaaggttc agtggaagtgggtctgggagagattattccttcagcatcagcaacctggagcctgaagataatgcaacttattattgtctacagtatgataatctt ctcacgttcggtgctgggaccaagctggagctgaaa	187

[1088]

4540-063	VH	CAAGTCCAGCTCGTACAGAGCGGGGCAGAGCTGAAGAAGCCTGGGGCCTCCGTCAA GGTCTCCTGTAAGGCTTCTGGTTACACATTTGCCGACTACTACATGAACTGGGTACGG CAAGCCCCAGGTCAAGGGCTGGAATGGGATGGGATTTTTCCAGGGAGCGGCAG CACTTACTACAACCAGAAATTTCAAGGTCGTGTGACAATGACCGTGGATAAAAGCAG CTCTACAGCTTACATGGAGCTTTCCCGCTTGAGGTCCGATGATACTGCCGTATATTAT TGTGCCCGTGGTGACTCAGGTAGGGCCATGGACTATTGGGGACAGGGCACCCTCGTG ACCGTGTCCAGC	301
	VL	GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTC ACCATAACTTGTCAGGCTAGTCAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACAC AAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCACTACACCTCTACATTGGAAACTGGC GTACCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGGAAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCA GTCTTCAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTAC TTTCGGAGGAGGGACCAAAGTTGAAATCAAG	302
4540-033	VH	CAGGTGCAGTTGGTCCAATCCGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCTGTTAAA GTTAGTTGCAAGGCATCAGGCTACACCTTCGCTGACTACTACATCAACTGGGTTAGA CAGGCCCCCGGGCAGGGGTTGGAGTGGGATGGGTTTTTCCAGGATCAGGTTCA ACATATTACGCACAAAAACTGCAAGGTAGAGTAACCATGACAACTGATACTAGCAC CTCCACAGCCTATATGGAACTCCGCTCTCTCAGGAGTGACGATACAGCCGTTTATTAC TGCGCCCGTGGGGATTCAGGCCGTGCAATGGATTACTGGGGTCAAGGGACCCTCGTG ACCGTAAGTTCA	303
	VL	GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTC ACCATAACTTGTCAGGCTAGTCAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACAC AAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCACTACACCTCTACATTGGAAACTGGC GTACCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGGAAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCA GTCTTCAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTAC TTTCGGAGGAGGGACCAAAGTTGAAATCAAG	302
4237	VH	CAGGCGCACCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCC ATCACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTAACCGACTATGATGTACACTGGGTTCGCC AGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGGAATGATGGAAGCACA GACTATAATACAGCTTTCATATCTAGACTGACCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGC CAAGTTTTCTTTAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGT GCCAGAAATTGGTATGGTGGCTACTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTC ACTGTCTCTGCA	188

[1089]

	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGCGGGAGAAACTGTC ACCATCACATGTCGATCAAGTGAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAG AAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTAGTCTATAATGCAAATTGCCTTAGCAGAAGGT GTGCCATCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGTCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAAC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCAT TCACGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAA	189
4439	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA GATATCCTGCAAGGCTTCTGATTACTCATTCACTGGCTACAACATGAACTGGGTGAT GCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTCATCCTTACTATGGTGG TACTAGCTTCAATCAGAAGTTCATGGGCAAGGCCACACTTGACTGCAGACAAATCTTC CAGCACAGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCAGTCTATTA CTGTGCAAGAGAGAAGTAACTTCCATGCTCTGGACTACTGGGGTCAGGGAACCTC AGTCACCGTCTCCTCA	297
	VL	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCA CCTTCTCATGCAGGGCCAGCAAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACT GGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATTTTACATCCGACC TAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCC TCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTA GGGAGCTTCCGTACCCCTTCGGAGGGGGGGACCAAGTTGGAAATAAAA	298

[1090]

表 5. 示例性人源化抗 APRIL 抗体的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)的氨基酸序列如下提供。

抗体链	氨基酸序列	SEQ ID NO
>Hu_2218_VH01	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNP SLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS	190
>Hu_2218_VH02	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS	191
>Hu_2218_VH03	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS	192
>Hu_2218_VH04	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYN PSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS	193
>Hu_2218_VH05	QVQLQQWGAGLVKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYN PSLKNRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS	194
>Hu_2218_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPS LKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS	195
>Hu_2218_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPS LKNRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS	196
>Hu_2218_VH08	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWSWIRKPPGKGLEYIGYVSYDGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGYWGQGILVTVSS	197
>Hu_2218_VH09	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWNWIRKPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPS LKSRVTISRDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGILVTVSS	198
>Hu_2218_VH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVASISYDGYNNYN PSVKGRITISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTLVTVSS	199
>Hu_2218_VH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNYN PSVKGRITISRDTSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTLVTVSS	200
>Hu_2218_VH12	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYSITSGYYWNWVRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNY NPSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS	201
>Hu_2218_VL01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIPARF	202

[1091]

	SGSGPGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCLQSRKIPYTFGQGTKLEIK	
>Hu_2218_VL02	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQPPKLLIYHASNLETGVPAR FSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCLQSRKIPYTFGGGTKLEIK	203
>Hu_2218_VL03	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSLHWYQQKPGQAPRLLIYHASQSISGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSRKIPYTFGGGTKVEIK	204
>Hu_2218_VL04	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIPAR FSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQSRKIPYTFGGGTKVEIK	205
>Hu_2218_VL05	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMNWYQQKPGKAPKLLIYHASYLESGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	206
>Hu_2218_VL06	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGVPS RFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	207
>Hu_2218_VL07	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	208
>Hu_2419_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYN EKFKDRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	209
>Hu_2419_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRIYPLRGSTNY AQKFQGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	210
>Hu_2419_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYN EKFKDRVTMTADTSSSTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	211
>Hu_2419_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYTFTDYTIHWVRQAPGKGLEWMGWIYPLRGSINYN EKFKDRVTMTADTSTDTAYMELSSLRSKDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	212
>Hu_2419_VH05	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMYWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSINFN EKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	213
>Hu_2419_VH06	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMHWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSINFN EKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	214
>Hu_2419_VL01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPA RFSGSGPGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK	215
>Hu_2419_VL02	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPA RFSGSGPGTDFTLTISSLEPEDVAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK	216

[1092]

>Hu_2419_VL03	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVP DRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	217
>Hu_2419_VL04	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVP DRFSGSGSRTDFTLTINSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVELK	218
>Hu_2419_VL05	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPA RFSGSGSRTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPPTFGGGTKLEIK	219
>hu_4035_VH01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYNA AFISRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	220
>hu_4035_VH02	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYNA AFISRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	221
>hu_4035_VH03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYAD SVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	222
>hu_4035_VH04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYAD SVKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	223
>hu_4035_VH05	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNAAFI SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	224
>hu_4035_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSL KSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	225
>hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGDSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWSDGSTDYNPSL KSRVTISVDTSKNRFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	226
>hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSL KSRVTISKDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	227
>hu_4035_VH09	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSL KSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	262
>hu_4035_VH10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSL KSRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	263
>hu_4035_VH11	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	264
>hu_4035_VH12	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSL	265

[1093]

	KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	
>hu_4035_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLPEGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	228
>hu_4035_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPEGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	229
>hu_4035_VL03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	230
>hu_4035_VL04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLVYNAKTLPEGIPARFSG SGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	231
>hu_4035_VL05	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARFS GSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHHYGTPLTFGGGTKVEIK	232
>hu_4035_VL06	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	233
>hu_4035_VL07	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	234
>hu_4237_VH01	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGFSLTDYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDYNPS LISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	235
>hu_4237_VH02	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGGSITDYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDYNPS LISRVTISVDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	236
>hu_4237_VH03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSTDYA TSVIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	237
>hu_4237_VH04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVGVIWNDGSTDYA TSVIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	238
>hu_4237_VH05	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGGSITDYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWNDGSTDYNPS LKSRVTISVDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGILVTVSS	239
>hu_4237_VH06	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLTDYDVHWIRQPPGKALEWLAVIWNDGSTDYSPSL KSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	240
>hu_4237_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRFS GSGSVTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	241

[1094]

>hu_4237_VL02	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRFS GSGSVTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	242
>hu_4237_VL03	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNANASAEGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHYGTPFTFGGGTKVEIK	243
>hu_4237_VL04	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRLESGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK	244
>hu_4237_VL05	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRLESGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK	245
>hu_3833_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGY TKYNEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	246
>hu_3833_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGY TKYAQKLQGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVS S	247
>hu_3833_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGY TKYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	248
>hu_3833_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGY TKYNEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	249
>hu_3833_VH05	QVQLVQSGAELKRPGASVKVSCKASGYTFTNYWMGWVKQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGG YTNYAQKFKGKATMTADTSSSTAYMQLSRLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTV SS	250
>hu_3833_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLKPGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	251
>hu_3833_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLKPGVPSRFSG SGSGRDYTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	252
>hu_3833_VL03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLETGVPSRFS GSGSGTDFTFSISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	253
>hu_4540_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGKGLEWMGWIFPGSGSTYY NEKFKGRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	254
>hu_4540_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTY	255

[1095]

	YAEKFKGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	
>hu_4540_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYY AQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	256
>hu_4540_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYY AQKLQGRVTMTVDKSSSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	257
>hu_4540_VH05	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTY YNQKFQGRVTMTVDKSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	258
>hu_4540_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	259
>hu_4540_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRFSG SGSGRDYTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	260
>hu_4540_VL03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGGGTKVEIK	261

[1096] 在一个实施方案中,抗体分子包含例如表1或5中的本文所述的抗体分子(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-

0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439、4439或4237中的任一个)的VH区的1、2或3个CDR,使用CDR的Kabat或Chothia定义。在一个实施方案中,抗体分子包含例如表1或5中的本文所述的抗体分子(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439、4439或4237中的任一个)的VL区的1、2或3个CDR,使用CDR的Kabat或Chothia定义。在一个实施方案中,抗体分子包含例如表1或5中的本文所述的抗体分子(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439、4439或4237中的任一个)的VH区的一个或多个(例如,2或3个)CDR和/或VL区的一个或多个(例如,2或3个)CDR,使用CDR的Kabat或Chothia定义。

[1097] 在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的1、2或3个VH CDR。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的1、2或3个VL CDR。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的一个或多个(例如,2或3个)VH CDR和/或一个或多个(例如,2或3个)VL CDR。

[1098] 在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的抗体分子(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439、4439或4237中的任一个)的VH区的1、2、3或4个框架。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的抗体分子(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439、4439或4237中的任一个)的VL区的1、2、3或4个框架。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的抗体分子(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个)的VH区的一个或多个(例如,2、3或4个)框架和/或VL区的一个或多个(例如,2、3或4个)框架。

[1099] 在一个实施方案中,抗体分子包含例如表1或5中的本文所述的抗体分子(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个)的重链可变区。在一个实施方案

中,抗体分子包含例如表1或5中的本文所述的抗体分子(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个)的轻链可变区。在一个实施方案中,抗体分子包含例如表1或5中的本文所述的抗体分子(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个)的重链可变区和轻链可变区。

[1100] 在一个实施方案中,抗体分子包含具有表1或5中所述的氨基酸序列的重链可变区,或与其基本相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含具有表1或5中所述的氨基酸序列的轻链可变区,或与其基本相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含具有表1或5中所述的氨基酸序列(或与其基本相同的氨基酸序列)的重链可变区和具有表1或5中所述的氨基酸序列(或与其基本相同的氨基酸序列)的轻链可变区。

[1101] 在一个实施方案中,抗体分子包含由表2中所述的核苷酸序列,或与其基本相同的核苷酸序列编码的重链可变区。在一个实施方案中,抗体分子包含由表2中所述的核苷酸序列,或与其基本相同的核苷酸序列编码的轻链可变区。在一个实施方案中,抗体分子包含由表2中所述的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的重链可变区,和由表2中所述的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的轻链可变区。

[1102] 在一个实施方案中,抗体分子还包含重链恒定区。在一个实施方案中,重链恒定区是IgG1恒定区,例如,SEQ ID NO:320-322中的任一个,或其功能部分。在另一个实施方案中,重链恒定区是IgG2恒定区,例如,SEQ ID NO:323-326中的任一个,或其功能部分。在一个实施方案中,抗体分子还包含轻链恒定区。在一个实施方案中,抗体分子还包含重链恒定区和轻链恒定区。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的抗体分子的重链恒定区、轻链恒定区、以及重链和轻链可变区。在某些实施方案中,抗体分子包含重链恒定区、轻链恒定区和可变区,该可变区包含表1或5中所述的抗体分子的一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR。

[1103] 示例性的重链恒定区描述如下。

[1104] 示例性IgG1恒定区

[1105] >IGHG1*01

[1106] STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 320)

[1107] >IGHG1*03

[1108] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 321)

[1110] >IGHG1*04

[1111] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 322)

[1112] 示例性IgG2恒定区

[1113] >IGHG2*01

[1114] STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 323)

[1115] >IGHG2*02

[1116] STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNST FRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE

[1117] NNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 324)

[1118] >IGHG2*04

[1119] STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 325)

[1120] >IGHG2*06

[1121] STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKP SNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPEN NYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 326)

[1122] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1123] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与SEQ ID NO:11的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与SEQ ID NO:12的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与SEQID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,或

[1124] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与SEQ ID NO:285的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1125] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1126] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;和HCDR3,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,和

[1127] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列;或LCDR3,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1128] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1129] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与SEQ ID NO:17的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与SEQ ID NO:282的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与SEQ ID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或

100％同源性的氨基酸序列,或

[1130] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与SEQ ID NO:280的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与SEQ ID NO:285的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1131] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1132] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列;和HCDR3,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,和

[1133] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列;或LCDR3,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1134] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。

[1135] 在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:313的核苷酸序列的核酸编码的VH。在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:306的核苷酸序列的核酸编码的VL。在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:313的核苷酸序列的核酸编码的VH和由包含SEQ ID NO:306的核苷酸序列的核酸编码的VL。

[1136] 在一个实施方案中,抗体分子还包含IgG2的重链恒定区,例如,SEQ ID NO:323-326中的任一个。

[1137] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1138] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与SEQ ID NO:11的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与SEQ ID NO:12的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与SEQ ID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,或

[1139] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与SEQ ID NO:285的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、

90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1140] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1141] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;和HCDR3,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,和

[1142] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列;或LCDR3,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1143] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1144] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与SEQ ID NO:17的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与SEQ ID NO:282的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与SEQID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,或

[1145] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与SEQ ID NO:280的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与SEQ ID NO:285的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1146] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1147] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列;和HCDR3,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,和

[1148] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:285的氨基酸序列;或LCDR3,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1149] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含SEQ ID NO:289的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:289的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列的VL。

[1150] 在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:308的核苷酸序列的核酸编码的VH。在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:305的核苷酸序列的核酸编码的VL。在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:308的核苷酸序列的核酸编码的VH和由包含SEQ ID NO:306的核苷酸序列的核酸编码的VL。

[1151] 在一个实施方案中,抗体分子还包含IgG2的重链恒定区,例如,SEQ ID NO:323-

326中的任一个。

[1152] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1153] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与SEQ ID NO:11的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与SEQ ID NO:12的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与SEQ ID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,或

[1154] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与SEQ ID NO:281的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1155] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1156] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;和HCDR3,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,和

[1157] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280的LCDR1的氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:281的氨基酸序列;或LCDR3,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1158] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1159] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与SEQ ID NO:17的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与SEQ ID NO:282的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与SEQ ID NO:13的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,或

[1160] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与SEQ ID NO:280的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与SEQ ID NO:281的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1161] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1162] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:282的氨基酸序列;和HCDR3,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,和

[1163] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:281的氨基酸序列;或LCDR3,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1164] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含SEQ ID NO:289的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含SEQ ID NO:284的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:289的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:284的氨基酸序列的VL。

[1165] 在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:308的核苷酸序列的核酸编码的VH。在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:305的核苷酸序列的核酸编码的VL。在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:308的核苷酸序列的核酸编码的VH和由包含SEQ ID NO:305的核苷酸序列的核酸编码的VL。

[1166] 在一个实施方案中,抗体分子还包含IgG2的重链恒定区,例如,SEQ ID NO:323-326中的任一个。

[1167] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1168] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与SEQ ID NO:93的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与SEQ ID NO:94的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与SEQ ID NO:95的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,或

[1169] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与SEQ ID NO:96的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与SEQ ID NO:97的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与SEQ ID NO:98的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1170] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1171] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列;和HCDR3,其包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列,和

[1172] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:96的LCDR1的氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列;或LCDR3,其包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列。

[1173] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1174] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与SEQ ID NO:99的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与SEQ ID NO:273的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与SEQ ID NO:95的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,或

[1175] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与SEQ ID NO:96的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与SEQ ID NO:97的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与SEQ ID NO:98的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1176] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1177] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列;HCDR2,其包含SEQ ID NO:273的氨基酸序列;和HCDR3,其包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列,和

[1178] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列;LCDR2,其包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列;或LCDR3,其包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列。

[1179] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列的VL。

[1180] 在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:299的核苷酸序列的核酸编码的VH。在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:300的核苷酸序列的核酸编码的VL。在一个实施方案中,抗体分子包含由包含SEQ ID NO:299的核苷酸序列的核酸编码的VH和由包含SEQ ID NO:300的核苷酸序列的核酸编码的VL。

[1181] 在一个实施方案中,抗体分子还包含IgG1的重链恒定区,例如,SEQ ID NO:320-322中的任一个。

[1182] 在一个实施方案中,本文所述的抗体分子具有以下性质中的一个或多个(例如,2、3、4、5个或全部):(a)是人源化抗体分子;(b)以60pM或更小的EC_{50}结合人APRIL,如由ELISA所测定;(c)以0.5nM或更小的IC_{50},例如,体外抑制人APRIL与TACI的结合;(d)以0.6nM或更小的IC_{50},例如,体外抑制人APRIL与BCMI的结合;(e)是IgG2κ;或(f)具有被工程改造以降低补体激活的Fc区。在一个实施方案中,抗体分子包含抗体分子2419-1406、2419-0205或2419-0206中的任一个的一个或多个(例如,2、3、4、5个或全部)CDR、重链可变区或轻链可变区中的一个或两个,或重链或轻链中的一个或两个。在一个实施方案中,抗体分子适用于治疗肾脏病症,例如,IgA肾病。在另一个实施方案中,抗体分子适用于治疗癌症,例如,多发性

骨髓瘤。

[1183] 在一个实施方案中,本文所述的抗体分子具有以下性质中的一个或多个(例如,2、3、4、5个或全部):(a)是人源化抗体分子;(b)以50pM或更小的EC_{50}结合人APRIL,如由ELISA所测定;(c)以0.3nM或更小的IC_{50},例如,体外抑制人APRIL与TACI的结合;(d)以0.2nM或更小的IC_{50},例如,体外抑制人APRIL与BCMA的结合;(e)是IgG1κ;或(f)具有更高的BCMA中和活性,例如具有0.1nM或更小的IC_{50}。在一个实施方案中,抗体分子包含抗体分子4035-062的一个或多个(例如,2、3、4、5个或全部)CDR、重链可变区或轻链可变区中的一个或两个,或重链或轻链中的一个或两个。在一个实施方案中,抗体分子适用于治疗癌症或自身免疫病症。

[1184] 本文所述的抗体分子可具有几个有利性质。例如,抗体分子可用于有效治疗、预防或诊断与APRIL相关的病症,例如,本文所述的病症,例如,IgA肾病。

[1185] 在一个实施方案中,抗体分子能够结合,或基本上结合人APRIL和小鼠APRIL。在一个实施方案中,抗体分子能够结合,或基本上结合人APRIL,但不能结合,或基本上结合小鼠APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以高亲和力(例如,解离常数(K_D)小于约100nM、通常约10nM、更通常约10-0.001nM、约10-0.01nM、约10-0.01nM、约5-0.01nM、约3-0.05nM、约1-0.1nM或更强,例如小于约80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM)结合至APRIL。在一个实施方案中,抗体分子结合APRIL的K_{off}慢于1×10^{-4}、5×10^{-5}、或$1\times10^{-5}s^{-1}$。在一个实施方案中,抗体分子结合APRIL的K_{on}快于1×10^{4}、5×10^{4}、1×10^{5}或$5\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$。

[1186] 在一个实施方案中,抗体分子能够抑制,或基本上抑制人APRIL与TACI的结合。在一个实施方案中,抗体分子能够抑制,或基本上抑制人APRIL与TACI的结合。在一个实施方案中,抗体分子能够抑制,或基本上抑制人APRIL与BCMA的结合。在一个实施方案中,抗体分子能够抑制,或基本上抑制人APRIL与TACI和BCMA的结合。在一个实施方案中,抗体分子能够抑制,或基本上抑制人APRIL与TACI的结合,但不能抑制,或基本上抑制人APRIL与BCMA的结合。在一个实施方案中,抗体分子能够抑制,或基本上抑制人APRIL与BCMA的结合,但不能抑制,或基本上抑制人APRIL与TACI的结合。

[1187] 在一个实施方案中,抗体分子抑制人APRIL与人TACI的结合50%或更多,例如,60%或更多、70%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多、95%或更多、96%或更多、97%或更多、98%或更多、99%或更多,或100%,如通过本文所述的方法所确定(例如,归一化至无抗体对照)。

[1188] 在一个实施方案中,抗体分子抑制人APRIL与人BCMA的结合30%或更多,例如,40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多、95%或更多、96%或更多、97%或更多、98%或更多、99%或更多,或100%,如通过本文所述的方法所确定(例如,归一化至无抗体对照)。

[1189] 在一个实施方案中,抗体分子基本上不抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,抑制人APRIL与人BCMA的结合不到10%,如通过本文所述的方法所确定(例如,归一化至无抗体对照)。

[1190] 在一个实施方案中,抗体分子与APRIL(例如,人APRIL)的结合抑制,或基本上抑制TACI(例如,人TACI)的CRD2结构域与APRIL(例如,人APRIL)的结合。在另一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与表3中APRIL残基中的一个或多个

(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或全部)的结合。在再另一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与表4中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10个或全部)的结合。在又一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与表7中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17个或全部)的结合。在又一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与国际申请公开号WO2017/091683的表8中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或全部)的结合。

[1191] 示例性抗APRIL抗体分子

[1192] 本公开内容至少部分提供与APRIL(例如,人和/或小鼠APRIL)结合的抗体分子,并且其包含本文公开的一种或多种功能和结构性质。在一个实施方案中,该抗体分子结合至和/或降低(例如,抑制、阻断或中和)APRIL的一种或多种活性。在一个实施方案中,抗体分子结合与TACI(例如,TACI的CRD2结构域)相互作用的APRIL中的区域。在一个实施方案中,抗体分子选自表1或5。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的一个或多个重链可变区和/或一个或多个轻链可变区。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的一个或多个重链CDR和/或一个或多个轻链CDR。在一个实施方案中,还提供了编码抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞、组合物(例如,药物组合物)、试剂盒和用于制备抗体分子的方法。本文公开的抗体分子可用于(单独或与其他制剂或治疗方式组合)治疗、预防和/或诊断与APRIL相关的病症,诸如IgA肾病。

[1193] 在一个实施方案中,抗体分子具有以下性质中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个):

[1194] a)以高亲和力(例如,解离常数(Kd)小于约100nM、通常约10nM、更通常约10-0.001nM、约10-0.01nM、约5-0.01nM、约3-0.05nM、约1-0.1nM,或更强,例如小于约80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM)结合至人APRIL,

[1195] b)以高亲和力(例如,解离常数(Kd)小于约100nM、通常约10nM、更通常约10-0.001nM、约10-0.01nM、约5-0.01nM、约3-0.05nM、约1-0.1nM,或更强,例如小于约80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005或0.001nM)结合至小鼠APRIL,

[1196] c)不结合小鼠APRIL,或以低亲和力(例如,解离常数(K_D)大于约500nM,例如,大于约1000nM)结合小鼠APRIL,

[1197] d)不结合小鼠APRIL,或以低亲和力(例如,解离常数(K_D)大于约500nM,例如,大于约1000nM)结合来自除APRIL以外的TNF超家族(TNFSF)的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8或更多)细胞因子(例如,TNFα、CD40(TNFSF4)、FasL(TNFSF6)、TRAIL(TNFSF10)、RANKL(TNFSF11)、Tweak(TNFSF12)、BAFF(TNFSF13B)或LIGHT(TNFSF14)),

[1198] e)体外、离体或体内降低(例如,抑制、阻断或中和)APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)的一种或多种生物活性,

[1199] f)降低(例如,抑制、阻断或中和)人APRIL与TACI的结合,例如,以约50nM或更小,一般地约0.01-50nM、0.1-25nM、0.1-10nM、0.5-5nM或1-5nM,例如,小于约40、30、20、10、5、

1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01nM的IC_{50},例如,如通过本文所述的方法所测定,

[1200] g)降低(例如,抑制、阻断或中和)小鼠APRIL与TACI的结合,例如,以约100nM或更小,一般地约0.01-75nM、0.1-50nM、0.1-25nM、0.1-10nM、0.5-5nM或1-5nM,例如,小于约80、60、40、20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01nM的IC_{50},例如,如通过本文所述的方法所测定,

[1201] h)降低(例如,抑制、阻断或中和)人APRIL与BMCA的结合,例如,以约50nM或更小,一般地约0.01-50nM、0.1-25nM、0.1-10nM、0.5-5nM或1-5nM,例如,小于约40、30、20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01nM的IC_{50},例如,如通过本文所述的方法所测定,

[1202] i)降低(例如,抑制、阻断或中和)小鼠APRIL与BMCA的结合,例如,以约200nM或更小,一般地约0.01-200nM、0.1-150nM、0.1-100nM、0.1-50nM、0.1-25nM、0.1-10nM、0.5-5nM或1-5nM,例如,小于约150、100、50、40、30、20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01nM的IC_{50},例如,如通过本文所述的方法所测定,

[1203] j)与表1或5中所述的单克隆抗体分子(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个)显示相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者,

[1204] k)与包含表1或5中所述的重链可变区和/或轻链可变区(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个的重链可变区和/或轻链可变区)的单克隆抗体分子显示相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者,

[1205] l)显示与包含表1或5中所述的一个或多个(例如,2或3个)重链CDR和/或一个或多个(例如,2或3个)轻链CDR(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个的一个或多个(例如,2或3个)重链CDR和/或一个或多个(例如,2或3个)轻链CDR)的抗体分子相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者,

[1206] m)显示与包含表1或5中所示氨基酸序列的抗体分子相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者,

[1207] n)显示与包含由表2所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列的抗体分子相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者,

[1208] o)具有选自表1或5的单克隆抗体(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中的任一个)的一种或多种结构性质,或

[1209] p)具有选自表1或5的单克隆抗体(例如,单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237中任一个)的一种或多种药代动力学性质。

[1210] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子:

[1211] (i)结合,或基本上结合人APRIL;

[1212] (ii)结合,或基本上结合小鼠APRIL;

[1213] (iii)抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合;以及

[1214] (iv)抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合。

[1215] 在一个实施方案中,抗体分子是合成抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子是分离的抗体分子。

[1216] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1217] 在一个实施方案中,抗体分子以100nM或更小,例如,80nM或更小、60nM或更小、40nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至100nM,例如,0.001nM至50nM、0.01nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM或1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合小鼠APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1218] 在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小,30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1219] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、

0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1220] 在一个实施方案中,抗体分子是IgG抗体分子,例如,包含IgG的重链恒定区,例如,选自IgG1、IgG2(例如,IgG2a)、IgG3,或IgG4,例如,IgG2或IgG4。在一个实施方案中,抗体分子是IgG1抗体分子,例如,具有本文所述的IgG1恒定区。在一个实施方案中,抗体分子是IgG2抗体分子,例如,具有本文所述的IgG2恒定区。在一个实施方案中,抗体分子包含K或λ轻链的轻链恒定区。

[1221] 在一个实施方案中,抗体分子包含Fc区。在一个实施方案中,Fc区包括位于CH2结构域与CH3结构域之间的界面处的一个或多个突变(例如,以增加抗体分子与新生儿受体FcRn的结合亲和力和/或抗体分子的半衰期)。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个突变,例如选自以下中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6个或全部)突变:IgG1的T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F或其组合。在一个实施方案中,Fc区包含人IgG1或IgG2的位置233-236或322处的一个或多个突变,或人IgG4的位置327、330或331处的一个或多个取代(例如,以降低补体依赖性细胞毒性(CDC))。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7个或全部)选自以下的突变:E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S或其任何组合。

[1222] 在一个实施方案中,抗体分子是人源化抗体分子,例如包含来源于人框架种系序列的一个或多个框架区。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的重链可变区(VH)。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的轻链可变区(VL)。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的重链可变区(VH)的1、2或3个CDR。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的轻链可变区(VL)的1、2或3个CDR。在一个实施方案中,抗体分子包含表1或5中所述的重链可变区(VH)的1、2或3个CDR以及表1或5中所述的轻链可变区(VL)的1、2或3个CDR。在一个实施方案中,抗体分子包含两个重链可变区和两个轻链可变区。在一个实施方案中,抗体分子是Fab、F(ab')2、Fv、Fd或单链Fv片段(scFv)。

[1223] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(ii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1224] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)相差不超

过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1225] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1226] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1227] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1228] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1;包含单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2;和包含单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1;包含单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2;和包含单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3。

[1229] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1230] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过

1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1231] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1232] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1233] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1234] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)的HCDR1;包含单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2;和包含单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1;包含单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2;和包含单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3。

[1235] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3530的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3530的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:70)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1236] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3530的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3530的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:70)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3530的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3530的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:70)。

[1237] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3530。在一个实施方案中,抗体分子是

人源化单克隆抗体3530。

[1238] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1239] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1240] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1241] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1242] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1243] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61);HCDR2,其包含单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62);和HCDR3,其包含单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63);和(ii)轻链可变区(VL),其中该轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44);LCDR2,其包含单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:

45);和LCDR3,其包含单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)。

[1244] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1245] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1246] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1247] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1248] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1249] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)的HCDR1;包含单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2;和包含单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1;包含单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2;和包含单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3。

[1250] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3525的VH的氨基酸序

列(例如,SEQ ID NO:66)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3525的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:50)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1251] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3525的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3525的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:50)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3525的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3525的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:50)。

[1252] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3525。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3525。

[1253] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:113)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:114)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1254] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1255] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1256] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:113)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:114)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1257] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1258] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:113);HCDR2,其包含单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:114);和HCDR3,其包含单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115);和(ii)轻链可变区(VL),其中该轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116);LCDR2,其包含单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117);和LCDR3,其包含单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)。

[1259] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:119)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:120)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1260] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1261] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1262] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:119)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:120)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1263] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1264] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:119)的HCDR1;包含单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:120)的HCDR2;和包含单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1;包含单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2;和包含单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3。

[1265] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3833的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:121)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3833的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:122)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1266] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3833的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:121)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3833的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:122)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3833的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:121);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3833的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:122)。

[1267] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3833。在一个实施方案中,单克隆抗体3833是人源化单克隆抗体3833。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:246-250中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:251-253中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1268] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:123)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:124)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)相差

不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1269] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1270] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1271] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:123)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:124)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1272] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1273] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:123);HCDR2,其包含单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:124);和HCDR3,其包含单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125);和(ii)轻链可变区(VL),其中该轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126);LCDR2,其包含单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127);和LCDR3,其包含单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)。

[1274] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:129)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:130)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)相差不超过1、2或3个氨

基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1275] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1276] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1277] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:129)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:130)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1278] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1279] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:129)的HCDR1;包含单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:130)的HCDR2;和包含单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1;包含单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2;和包含单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3。

[1280] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3631的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:131)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3631的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:132)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1281] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3631的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:131)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨

基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3631的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:132)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3631的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:131);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3631的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:132)。

[1282] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3631。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3631。

[1283] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:133)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:134)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1284] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1285] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1286] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:133)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:134)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1287] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1288] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:133);HCDR2,其包含单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:134);和HCDR3,其包含单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135);和(ii)轻链可变区(VL),其中该轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136);LCDR2,其包含单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127);和LCDR3,其包含单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)。

[1289] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:138)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:139)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1290] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1291] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1292] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:138)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:139)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1293] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1294] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:138)的HCDR1;包含单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:139)的HCDR2;和包含单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1;包含单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2;和包含单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3。

[1295] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3732的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:140)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3732的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:141)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1296] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3732的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:140)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3732的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:141)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3732的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:140);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3732的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:141)。

[1297] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3732。在一个实施方案中,单克隆抗体3732是人源化单克隆抗体3732。

[1298] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:154)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:155)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1299] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至

少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1300] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1301] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:154)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:155)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1302] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1303] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:154);HCDR2,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:155);和HCDR3,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156);和(ii)轻链可变区(VL),其中该轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列;LCDR2,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列;和LCDR3,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)。

[1304] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:160)、4540-063(例如,SEQ ID NO:277)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至

少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1305] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1306] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1307] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:160)、4540-063(例如,SEQ ID NO:277)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1308] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1309] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列;HCDR2,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:160)、4540-063(例如,SEQ ID NO:277)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列;或HCDR3,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156),和(ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、

或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列;LCDR2,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列;或LCDR3,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)。

[1310] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:161)、4540-063(例如,SEQ ID NO:258)或4540-033(例如,SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:162)、4540-063(例如,SEQ ID NO:261)或4540-033(例如,SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1311] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:161)、4540-063(例如,SEQ ID NO:258)或4540-033(例如,SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:162)、4540-063(例如,SEQ ID NO:261)或4540-033(例如,SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:161)、4540-063(例如,SEQ ID NO:258)或4540-033(例如,SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:162)、4540-063(例如,SEQ ID NO:261)或4540-033(例如,SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列。

[1312] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4540、4540-063或4540-033。在一个实施方案中,单克隆抗体4540是人源化单克隆抗体4540(例如,抗体4540-063或4540-033)。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:254-258中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:259-261中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1313] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL和小鼠APRIL。在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL,但不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL。

[1314] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1315] 在一个实施方案中,抗体分子以100nM或更小,例如,80nM或更小、60nM或更小、40nM或更小、20nM或更小、例如,10nM或更小、例如,9nM或更小9nM或更小、8nM或更小、7nM或

更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至100nM,例如,0.001nM至50nM、0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合小鼠APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1316] 在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1317] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小,30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1318] 在一个实施方案中,抗体分子与APRIL(例如,人APRIL)的结合抑制,或基本上抑制TACI(例如,人TACI)的CRD2结构域与APRIL(例如,人APRIL)的结合。在另一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与表3中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或全部)的结合。在一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与表4中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10个或全部)的结合。在一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与表7中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17个或全部)的结合。在一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与国际申请公开号WO2017/091683的表8中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或全部)的结合。在另一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人BCMA与国际申请公开号WO2017/091683的表8中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或全部)的结合。

[1319] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合。在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例

如,人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1320] 在一个实施方案中,抗体分子是合成抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子是分离的抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子是IgG抗体分子,例如,包含IgG的重链恒定区,例如,选自IgG1、IgG2(例如,IgG2a)、IgG3,或IgG4,例如,IgG2或IgG4。在一个实施方案中,抗体分子是IgG1抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子是IgG2抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子包含K或λ轻链的轻链恒定区。

[1321] 在一个实施方案中,抗体分子包含Fc区。在一个实施方案中,Fc区包括位于CH2结构域与CH3结构域之间的界面处的一个或多个突变(例如,以增加抗体分子与新生儿受体FcRn的结合亲和力和/或抗体分子的半衰期)。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个突变,例如选自以下中的一个或多个(例如,2、3、4、6个或全部)突变:IgG1的T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F.或其任何组合。在一个实施方案中,Fc区包含人IgG1或IgG2的位置233-236或322处的一个或多个突变,或人IgG4的位置327、330或331处的一个或多个取代(例如,以降低补体依赖性细胞毒性(CDC))。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个(例如,2、3、4、6、7个或全部)选自以下的突变:E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S,或其任何组合。

[1322] 在一个实施方案中,抗体分子是人源化抗体分子,例如,表1或5中所述,例如包含来源于人框架种系序列的一个或多个框架区。

[1323] 在一个实施方案中,抗体分子包含两个重链可变区和两个轻链可变区。在一个实施方案中,抗体分子是Fab、F(ab')2、Fv、Fd或单链Fv片段(scFv)。

[1324] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体2218的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:1)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体2218的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:2)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体2218的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:3)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1325] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体2218的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:4)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体2218的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:5)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体2218的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:6)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1326] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1327] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2218的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:1)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2218的HCDR2的

氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:2)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2218的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:3)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1328] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2218的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:4)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2218的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:5)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体2218的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:6)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1329] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:HCDR1,其包含与单克隆抗体2218的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:1)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2218的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:2)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;和HCDR3,其包含与单克隆抗体2218的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:3)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含:LCDR1,其包含与单克隆抗体2218的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:4)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2218的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:5)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;和LCDR3,其包含与单克隆抗体2218的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:6)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1330] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其中VH包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体2218的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:7)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体2218的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:8)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体2218的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:3)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1331] 在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其中VL包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体2218的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:4)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体2218的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:5)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体2218的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:6)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1332] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1333] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2218的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:7)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2218的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:8)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2218的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:3)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1334] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2218的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:4)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2218的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:5)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体2218的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:6)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1335] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:HCDR1,其包含与单克隆抗体2218的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:7)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2218的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:8)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;和HCDR3,其包含与单克隆抗体2218的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:3)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含:LCDR1,其包含与单克隆抗体2218的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:4)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2218的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:5)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;和LCDR3,其包含与单克隆抗体2218的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:6)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1336] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体2218的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:9)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体2218的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:10)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1337] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体2218的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:9)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体2218的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:10)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体

2218的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:9);和(ii)VL,其包含单克隆抗体2218的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:10)。

[1338] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体2218。在一个实施方案中,单克隆抗体2218是人源化单克隆抗体2218。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:190-201中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:202-208中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1339] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:11)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:12)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1340] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1341] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1342] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:11)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:12)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1343] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1344] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:11)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:12)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[1345] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:17)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:18)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1346] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1347] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1348] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:17)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:18)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1349] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含

与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1350] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:17)或2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列的HCDR1;包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:18)或2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:13)或2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:14)或2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列的LCDR1;包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:15)或2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列的LCDR2;和包含单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:16)或2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列的LCDR3。

[1351] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:19)或2419相关抗体的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:20)或2419相关抗体的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1352] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:19)或2419相关抗体的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体2419(例如,SEQ ID NO:20)或2419相关抗体的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1353] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体2419(SEQ ID NO:19)或2419相关抗体的VH的氨基酸序列;和(ii)VL,其包含单克隆抗体2419(SEQ ID NO:20)或2419相关抗体的VL的氨基酸序列。

[1354] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体2419。在一个实施方案中,单克隆抗体2419是人源化单克隆抗体2419。在一个实施方案中,抗体分子是2419相关抗体,例如,抗体2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310或2419—1406中的任一个,例如,如表1或5所公开。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:209-214、283、288、289、291、292、294、296或317中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:215-219、284、286、295或316中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1355] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体2922的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:21)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体2922的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:32)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体2922的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:33)相差不超过

1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1356] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体2922的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:34)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体2922的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:35)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体2922的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:36)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1357] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1358] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2922的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:21)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2922的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:32)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2922的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:33)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1359] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2922的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:34)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2922的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:35)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体2922的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:36)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1360] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体2922的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:21)的HCDR1;包含单克隆抗体2922的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:32)的HCDR2;和包含单克隆抗体2922的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:33)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体2922的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:34)的LCDR1;包含单克隆抗体2922的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:35)的LCDR2;和包含单克隆抗体2922的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:36)的LCDR3。

[1361] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体2922的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:37)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体2922的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:38)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体2922的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:33)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1362] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻

链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体2922的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:34)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体2922的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:35)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体2922的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:36)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1363] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1364] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2922的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:37)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2922的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:38)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2922的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:33)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1365] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2922的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:34)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2922的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:35)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体2922的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:36)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1366] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体2922的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:37)的HCDR1;包含单克隆抗体2922的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:38)的HCDR2;和包含单克隆抗体2922的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:33)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体2922的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:34)的LCDR1;包含单克隆抗体2922的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:35)的LCDR2;和包含单克隆抗体2922的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:36)的LCDR3。

[1367] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体2922的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:39)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体2922的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:40)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1368] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体2922的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:39)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体2922的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:40)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或

100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体2922的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:39);和(ii)VL,其包含单克隆抗体2922的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:40)。

[1369] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体2922。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体2922。

[1370] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3327的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:51)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3327的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:52)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3327的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:53)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1371] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3327的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:54)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3327的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:55)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3327的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:56)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1372] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1373] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3327的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:51)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3327的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:52)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3327的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:53)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1374] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3327的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:54)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3327的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:55)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3327的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:56)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1375] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3327的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:51)的HCDR1;包含单克隆抗体3327的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:52)的HCDR2;和包含单克隆抗体3327的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ

ID NO:53)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3327的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:54)的LCDR1;包含单克隆抗体3327的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:55)的LCDR2;和包含单克隆抗体3327的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:56)的LCDR3。

[1376] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3327的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:57)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3327的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:58)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3327的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:53)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1377] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3327的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:54)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3327的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:55)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3327的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:56)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1378] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1379] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3327的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:57)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3327的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:58)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3327的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:53)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1380] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3327的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:54)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3327的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:55)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3327的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:56)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1381] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3327的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:57)的HCDR1;包含单克隆抗体3327的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:58)的HCDR2;和包含单克隆抗体3327的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:53)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3327的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:54)的LCDR1;包含单克隆抗体3327的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:55)

的LCDR2;和包含单克隆抗体3327的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:56)的LCDR3。

[1382] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3327的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:59)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3327的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:60)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1383] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3327的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:59)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3327的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:60)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3327的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:59);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3327的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:60)。

[1384] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3327。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3327。

[1385] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1386] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1387] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1388] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3530的HCDR3的氨基

酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1389] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1390] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1;包含单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2;和包含单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1;包含单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2;和包含单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3。

[1391] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1392] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1393] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1394] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1395] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1396] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)的HCDR1;包含单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2;和包含单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)的LCDR1;包含单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2;和包含单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3。

[1397] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3530的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3530的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:70)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1398] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3530的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3530的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:70)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3530的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3530的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:70)。

[1399] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3530。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3530。

[1400] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1401] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:

(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1402] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1403] (i)VH,其包含:HCDR1,其包含与单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1404] (ii)VL,其包含:LCDR1,其包含与单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1405] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61)的HCDR1;包含单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62)的HCDR2;和包含单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1;包含单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2;和包含单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3。

[1406] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1407] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)

LCDR2,其包含与单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1408] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1409] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1410] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1411] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:64)的HCDR1;包含单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:65)的HCDR2;和包含单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1;包含单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2;和包含单克隆抗体3525的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3。

[1412] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3525的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3525的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:50)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1413] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3525的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3525的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:50)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3525的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3525的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:50)。

[1414] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3525。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3525。

[1415] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体2621的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:21)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体2621的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:22)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体2621的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:23)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1416] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体2621的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:24)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体2621的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:25)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体2621的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:26)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1417] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1418] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2621的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:21)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2621的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:22)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2621的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:23)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1419] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2621的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:24)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2621的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:25)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体2621的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:26)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1420] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体2621的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:21)的HCDR1;包含单克隆抗体2621的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:22)的HCDR2;和包含单克隆抗体2621的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:23)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体2621的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:24)的LCDR1;包含单克隆抗体2621的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:25)的LCDR2;和包含单克隆抗体2621的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:26)的LCDR3。

[1421] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VHH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体2621的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:27)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体2621的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:28)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体2621的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:23)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1422] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体2621的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:24)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体2621的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:25)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体2621的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:26)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1423] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1424] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2621的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:27)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2621的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:28)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2621的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:23)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1425] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2621的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:24)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2621的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:25)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体2621的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:26)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1426] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体2621的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:27)的HCDR1;包含单克隆抗体2621的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:28)的HCDR2;和包含单克隆抗体2621的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:23)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体2621的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:24)的LCDR1;包含单克隆抗体2621的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:25)的LCDR2;和包含单克隆抗体2621的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:26)的LCDR3。

[1427] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体2621的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:29)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残

基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体2621的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:30)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1428] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体2621的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:29)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体2621的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:30)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体2621的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:29);和(ii)VL,其包含单克隆抗体2621的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:30)。

[1429] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体2621。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体2621。

[1430] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3125的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:11)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3125的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:42)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3125的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:43)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1431] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3125的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3125的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3125的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1432] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1433] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3125的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:11)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3125的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:42)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3125的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:43)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1434] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3125的

LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3125的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3125的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1435] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3125的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:11)的HCDR1;包含单克隆抗体3125的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:42)的HCDR2;和包含单克隆抗体3125的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:43)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3125的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1;包含单克隆抗体3125的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2;和包含单克隆抗体3125的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3。

[1436] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3125的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:47)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3125的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:48)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3125的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:43)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1437] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3125的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3125的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3125的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1438] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1439] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3125的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:47)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3125的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:48)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3125的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:43)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1440] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3125的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3125的LCDR2的

氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3125的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1441] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3125的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:47)的HCDR1;包含单克隆抗体3125的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:48)的HCDR2;和包含单克隆抗体3125的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:43)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3125的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)的LCDR1;包含单克隆抗体3125的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)的LCDR2;和包含单克隆抗体3125的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)的LCDR3。

[1442] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3125的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:49)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3125的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:50)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1443] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3125的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:49)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3125的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:50)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3125的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:49);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3125的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:50)。

[1444] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3125。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3125。

[1445] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:93)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:94)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:95)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1446] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:96)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基

酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:97)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:98)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1447] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1448] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:93)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:94)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:95)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1449] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:96)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:97)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4035的LCDR3或4035-062的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:98)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1450] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体4035或4035-062的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:93)的HCDR1;包含单克隆抗体4035或4035-062的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:94)的HCDR2;和包含单克隆抗体4035或4035-062的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:95)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体4035或4035-062的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:96)的LCDR1;包含单克隆抗体4035或4035-062的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:97)的LCDR2;和包含单克隆抗体4035或4035-062的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:98)的LCDR3。

[1451] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:99)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:100)或4035-062(例如,SEQ ID NO:273)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:95)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1452] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:

96)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:97)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:98)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1453] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1454] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:99)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:100)或4035-062(例如,SEQ ID NO:273)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:95)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1455] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:96)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4035或4035-062的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:97)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4035的LCDR3或4035-062的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:98)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1456] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体4035或4035-062的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:99)的HCDR1;包含单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:100)或4035-062(例如,SEQ ID NO:273)的HCDR2的氨基酸序列的HCDR2;和包含单克隆抗体4035或4035-062的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:95)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体4035或4035-062的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:96)的LCDR1;包含单克隆抗体4035或4035-062的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:97)的LCDR2;和包含单克隆抗体4035或4035-062的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:98)的LCDR3。

[1457] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:101)或4035-062(例如,SEQ ID NO:225)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:102)或4035-062(例如,SEQ ID NO:229)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1458] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:101)或4035-062(例如,SEQ ID NO:225)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)Vl,其包含与单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:102)或4035-062(例如,SEQ ID NO:229)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:101)或4035-062(例如,SEQ ID NO:225)的VH的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含单克隆抗体4035(例如,SEQ ID NO:102)或4035-062(例如,SEQ ID NO:229)的VL的氨基酸序列。

[1459] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4035。在一个实施方案中,单克隆抗体4035是人源化单克隆抗体4035(例如,抗体4035-062)。在另一个实施方案中,抗体分子是抗体4035-062。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:220-227或262-265中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:228-234中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1460] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3934的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:103)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3934的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:104)相差不超过11、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3934的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:105)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1461] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3934的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:106)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3934的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3934的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:108)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1462] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1463] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3934的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:103)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3934的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:104)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3934的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:105)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1464] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3934的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:106)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3934的LCDR2

的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3934的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:108)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1465] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3934的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:103)的HCDR1;包含单克隆抗体3934的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:104)的HCDR2;和包含单克隆抗体3934的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:105)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3934的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:106)的LCDR1;包含单克隆抗体3934的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107)的LCDR2;和包含单克隆抗体3934的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:108)的LCDR3。

[1466] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3934的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:109)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3934的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:110)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3934的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:105)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1467] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3934的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:106)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3934的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3934的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:108)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1468] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1469] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3934的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:109)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3934的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:110)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3934的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:105)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1470] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3934的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:106)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3934的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少

85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3934的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:108)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1471] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3934的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:109)的HCDR1;包含单克隆抗体3934的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:110)的HCDR2;和包含单克隆抗体3934的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:105)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3934的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:106)的LCDR1;包含单克隆抗体3934的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107)的LCDR2;和包含单克隆抗体3934的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:108)的LCDR3。

[1472] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3934的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:111)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3934的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:112)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1473] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3934的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:111)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3934的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:112)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3934的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:111);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3934的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:112)。

[1474] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3934。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3934。

[1475] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:112)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:113)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:114)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1476] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)相差不

超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1477] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1478] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:113)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:114)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1479] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1480] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:113)的HCDR1;包含单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:114)的HCDR2;和包含单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1;包含单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2;和包含单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3。

[1481] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:119)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:120)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1482] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或

(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1483] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1484] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:119)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:120)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1485] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1486] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:119)的HCDR1;包含单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:120)的HCDR2;和包含单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)的LCDR1;包含单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)的LCDR2;和包含单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)的LCDR3。

[1487] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3833的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:121)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3833的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:122)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1488] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3833的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:121)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3833的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:122)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3833的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:121);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3833的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:122)。

[1489] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3833。在一个实施方案中,单克隆抗体

3833是人源化单克隆抗体3833。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:246-250中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:251-253中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1490] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:123)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:124)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1491] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1492] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1493] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:123)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:124)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1494] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1495] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:123)的HCDR1;包含单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:124)的HCDR2;和包含单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1;包含单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:

127)的LCDR2;和包含单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)的LCDR3。

[1496] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:129)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:130)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1497] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1498] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1499] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:129)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:130)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1500] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1501] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:129)的HCDR1;包含单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:130)的HCDR2;和包含单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)的LCDR1;包含单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2;和包含单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)的

LCDR3。

[1502] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3631的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:131)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3631的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:132)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1503] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3631的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:131)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3631的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:132)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3631的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:131);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3631的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:132)。

[1504] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3631。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3631。

[1505] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:133)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:134)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1506] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1507] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1508] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:133)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:134)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3732的HCDR3的

氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1509] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1510] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:133)的HCDR1;包含单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:134)的HCDR2;和包含单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1;包含单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2;和包含单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3。

[1511] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:138)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:139)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1512] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1513] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1514] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:138)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:139)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、

90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1515] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1516] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:138)的HCDR1;包含单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:139)的HCDR2;和包含单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)的LCDR1;包含单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)的LCDR2;和包含单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)的LCDR3。

[1517] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体3732的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:140)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体3732的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:141)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1518] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体3732的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:140)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体3732的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:141)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体3732的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:140);和(ii)VL,其包含单克隆抗体3732的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:141)。

[1519] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3732。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3732。

[1520] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体4338的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:11)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体4338的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:142)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体4338的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:143)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1521] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体4338的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:144或146)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体4338的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107或147)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体4338的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:145或148)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1522] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1523] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4338的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:11)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4338的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:142)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4338的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:143)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1524] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4338的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:144或146)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4338的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107或147)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4338的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:145或148)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1525] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体4338的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:11)的HCDR1;包含单克隆抗体4338的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:142)的HCDR2;和包含单克隆抗体4338的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:143)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体4338的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:144或146)的LCDR1;包含单克隆抗体4338的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107或147)的LCDR2;和包含单克隆抗体4338的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:145或148)的LCDR3。

[1526] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体4338的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:149)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体4338的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:150)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体4338的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:143)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1527] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体4338的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:144或146)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体4338的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107或147)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体4338的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:145或148)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1528] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1529] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4338的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:149)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4338的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:150)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4338的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:143)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1530] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4338的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:144或146)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4338的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107或147)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4338的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:145或148)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1531] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体4338的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:149)的HCDR1;包含单克隆抗体4338的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:150)的HCDR2;和包含单克隆抗体4338的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:143)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体4338的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:144或146)的LCDR1;包含单克隆抗体4338的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107或147)的LCDR2;和包含单克隆抗体4338的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:145或148)的LCDR3。

[1532] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体4338的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:151)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体4338的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:152或153)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1533] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体4338的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:151)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨

基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体4338的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:152或153)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体4338的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:150);和(ii)VL,其包含单克隆抗体4338的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:152或153)。

[1534] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4338。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体4338。

[1535] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:154)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:155)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1536] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1537] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1538] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:154)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:155)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1539] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或

100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1540] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含:HCDR1,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:154);HCDR2,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:155);和HCDR3,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156);和(ii)轻链可变区(VL),其中该轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含:LCDR1,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列;LCDR2,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列;和LCDR3,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)。

[1541] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:160)、4540-063(例如,SEQ ID NO:277)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1542] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1543] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1544] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例

如,SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:160)、4540-063(例如,SEQ ID NO:277)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1545] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1546] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:159)、4540-063(例如,SEQ ID NO:276)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:159)的HCDR1的氨基酸序列;HCDR2,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:160)、4540-063(例如,SEQ ID NO:277)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:278)的HCDR2的氨基酸序列;或HCDR3,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156),和(ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:116)、4540-063(例如,SEQ ID NO:274)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:274)的LCDR1的氨基酸序列;LCDR2,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:157)、4540-063(例如,SEQ ID NO:275)、或4540-033(例如,SEQ ID NO:275)的LCDR2的氨基酸序列;或LCDR3,其包含单克隆抗体4540、4540-063或4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)。

[1547] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:161)、4540-063(例如,SEQ ID NO:258)或4540-033(例如,SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:162)、4540-063(例如,SEQ ID NO:261)或4540-033(例如,SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1548] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:161)、4540-063(例如,SEQ ID NO:258)或4540-033(例如,SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有

至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:162)、4540-063(例如,SEQ ID NO:261)或4540-033(例如,SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:161)、4540-063(例如,SEQ ID NO:258)或4540-033(例如,SEQ ID NO:256)的VH的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含单克隆抗体4540(例如,SEQ ID NO:162)、4540-063(例如,SEQ ID NO:261)或4540-033(例如,SEQ ID NO:261)的VL的氨基酸序列。

[1549] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4540、4540-063或4540-033。在一个实施方案中,单克隆抗体4540是人源化单克隆抗体4540(例如,抗体4540-063或4540-033)。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NOS:254-258中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NOS:259-261中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1550] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体4237的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:163)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体4237的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:164)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体4237的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:165)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1551] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体4237的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:166)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体4237的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:167)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体4237的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:168)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1552] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1553] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4237的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:163)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4237的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:164)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4237的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:165)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列,和

[1554] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4237的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:166)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4237的LCDR2

的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:167)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4237的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:168)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1555] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体4237的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:163)的HCDR1;包含单克隆抗体4237的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:164)的HCDR2;和包含单克隆抗体4237的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:165)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体4237的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:166)的LCDR1;包含单克隆抗体4237的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:167)的LCDR2;和包含单克隆抗体4237的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:168)的LCDR3。

[1556] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)HCDR1,其包含与单克隆抗体4237的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:169)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)HCDR2,其包含与单克隆抗体4237的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:170)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)HCDR3,其包含与单克隆抗体4237的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:165)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1557] 在一个实施方案中,抗体分子包含轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:(i)LCDR1,其包含与单克隆抗体4237的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:166)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;(ii)LCDR2,其包含与单克隆抗体4237的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:167)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或(iii)LCDR3,其包含与单克隆抗体4237的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:168)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1558] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1559] (i)VH,其包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4237的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:169)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4237的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:170)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4237的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:165)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1560] (ii)VL,其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4237的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:166)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4237的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:167)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少

85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4237的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:168)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1561] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含:包含单克隆抗体4237的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:169)的HCDR1;包含单克隆抗体4237的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:170)的HCDR2;和包含单克隆抗体4237的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:165)的HCDR3;和(ii)VL,其包含:包含单克隆抗体4237的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:166)的LCDR1;包含单克隆抗体4237的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:167)的LCDR2;和包含单克隆抗体4237的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:168)的LCDR3。

[1562] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,其包含与单克隆抗体4237的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:171)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,其包含与单克隆抗体4237的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:172)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1563] 在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含与单克隆抗体4237的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:171)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,和(ii)VL,其包含与单克隆抗体4237的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:172)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体分子包含:(i)VH,其包含单克隆抗体4237的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:171);和(ii)VL,其包含单克隆抗体4237的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:172)。

[1564] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4237。在一个实施方案中,单克隆抗体4237是人源化单克隆抗体4237。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NOS:235-240中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NOS:241-245中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1565] 在另一个实施方案中,抗APRIL抗体分子:

[1566] (i)结合,或基本上结合人APRIL;

[1567] (ii)抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合;

[1568] (iii)抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合;以及

[1569] (iv)结合或基本上结合国际申请公开号WO2017/091683的表3-4或7或表8中的任一个限定的人APRIL区域内的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或更多)残基。

[1570] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、

0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1571] 在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1572] 在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小,30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1573] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1574] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1575] (i)重链可变区(VH),其包含以下的1个、2个或全部:HCDR1,其包含与选自抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3125、2621、4035、4035-062、3934、4338、4439或4237的单克隆抗体的HCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与(同一)单克隆抗体的HCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与(同一)单克隆抗体的HCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的氨基酸序列,或

[1576] (ii)轻链可变区(VL),其包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与(同一)单克隆抗体的LCDR1的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与(同一)单克隆抗体的LCDR2的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与(同一)单克隆抗体的LCDR3的氨基酸序列相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的氨基酸序列。

[1577] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1578] (i)VH,其包含与选自抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3125、2621、4035、4035-062、3934、4338、4439或4237的单克隆抗体的VH的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列;或

[1579] (ii)VL,其包含与(同一)单克隆抗体的VL的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1580] 在一个实施方案中,抗体分子是合成抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子是分离的抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子是人源化抗体分子,例如包含来源于人框架种系序列的一个或多个框架区。

[1581] 在一个实施方案中,抗体分子是IgG抗体分子,例如,包含IgG的重链恒定区,例如,选自IgG1、IgG2(例如,IgG2a)、IgG3,或IgG4,例如,IgG2或IgG4。在一个实施方案中,抗体分子是IgG1抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子是IgG2抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子包含K或λ轻链的轻链恒定区。

[1582] 在一个实施方案中,抗体分子包含Fc区。在一个实施方案中,Fc区包括位于CH2结构域与CH3结构域之间的界面处的一个或多个突变(例如,以增加抗体分子与新生儿受体FcRn的结合亲和力和/或抗体分子的半衰期)。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个突变,例如选自以下中的一个或多个(例如,2、3、4、6个或全部)突变:IgG1的T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F,或其任何组合。在一个实施方案中,Fc区包含人IgG1或IgG2的位置233-236或322处的一个或多个突变,或人IgG4的位置327、330或331处的一个或多个取代(例如,以降低补体依赖性细胞毒性(CDC))。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个(例如,2、3、4、6、7个或全部)选自以下的突变:E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S,或其任何组合。

[1583] 在一个实施方案中,抗体分子包含两个重链可变区和两个轻链可变区。在一个实施方案中,抗体分子是Fab、F(ab')2、Fv、Fd或单链Fv片段(scFv)。

[1584] 在一个实施方案中,抗体分子是合成抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子是分离的抗体分子。

[1585] 在一个实施方案中,包含单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4439或4237中的任一个的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3的抗体分子包含单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4439或4237中的任一个的重链可变区和轻链可变区。

[1586] 在一个实施方案中,包含单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-

0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4439或4237中的任一个的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3的抗体分子是单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4439或4237。

[1587] 在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体2218、2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310、2419-1406、2922、3327、3530、3525、3125、2621、4035、4035-062、3934、3833、3631、3732、4338、4540、4540-063、4540-033、4439或4237。在一个实施方案中,抗体分子包含具有表1或5中所述氨基酸序列的重链可变区(VH)。在一个实施方案中,抗体分子包含具有表1或5中所述氨基酸序列的轻链可变区(VL)。在一个实施方案中,抗体分子包含具有表1或5中所述氨基酸序列的重链可变区(VH)和具有表1或5中所述氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

[1588] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至100nM,例如,0.001nM至50nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1589] 在一个实施方案中,抗体分子以100nM或更小,例如,80nM或更小、60nM或更小、40nM或更小、20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至100nM,例如,0.001nM至50nM、0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合小鼠APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1590] 在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1591] 在一个实施方案中,抗体分子抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合,抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合。

[1592] 在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小,30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或

更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1593] 在一个实施方案中,抗体分子与APRIL(例如,人APRIL)的结合抑制,或基本上抑制TACI(例如,人TACI)的CRD2结构域与APRIL(例如,人APRIL)的结合。

[1594] 在另一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与表3中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或全部)的结合。在一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与表4中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10个或全部)的结合。在一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与表7中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17个或全部)的结合。在一个实施方案中,抗体分子与人APRIL的结合抑制,或基本上抑制人TACI与国际申请公开号WO2017/091683的表8中人APRIL残基中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或全部)的结合。

[1595] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合。

[1596] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA,小鼠BCMA或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1597] 在一个实施方案中,抗体分子不抑制或基本上不抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合。

[1598] 在一个实施方案中,抗体分子是IgG抗体分子,例如,包含IgG的重链恒定区,例如,选自IgG1、IgG2(例如,IgG2a)、IgG3,或IgG4,例如,IgG2或IgG4。在一个实施方案中,抗体分子是IgG1抗体分子。在另一个实施方案中,抗体分子是IgG2抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子包含K或λ轻链的轻链恒定区。

[1599] 在一个实施方案中,抗体分子包含Fc区。在一个实施方案中,Fc区包括位于CH2结构域与CH3结构域之间的界面处的一个或多个突变(例如,以增加抗体分子与新生儿受体FcRn的结合亲和力和/或抗体分子的半衰期)。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个突变,例如选自以下中的一个或多个(例如,2、3、4、6个或全部)突变:IgG1的T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F,或其任何组合。在一个实施方案中,Fc区包含人IgG1或IgG2的位置233-236或322处的一个或多个突变,或人IgG4的位置327、330或331处的一个或多个取代(例如,以降低补体依赖性细胞毒性(CDC))。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个(例如,2、3、4、6、7个或全部)选自以下的突变:E233P、L234V、L235A、G236、K322A、

A327G、A330S、P331S,或其任何组合。

[1600] 在一个实施方案中,抗体分子是人源化抗体分子,例如包含来源于人框架种系序列的一个或多个框架区。在一个实施方案中,抗体分子包含两个重链可变区和两个轻链可变区。在一个实施方案中,抗体分子是Fab、F(ab')2、Fv、Fd或单链Fv片段(scFv)。

[1601] 在一个实施方案中,抗APRIL抗体分子是合成的、分离的或人源化的本文所述的抗APRIL抗体分子。

[1602] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1603] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2218的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:1或7)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2218的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:2或8)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2218的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:3)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1604] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2218的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:4)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2218的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:5)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体2218的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:6)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1605] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体2218的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:9)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体2218的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:10)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1606] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:71的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:72的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1607] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体2218。在一个实施方案中,单克隆抗体2218是人源化单克隆抗体2218。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:190-201中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:202-208中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1608] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、

0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.6nM的EC50结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1609] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。

[1610] 在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.74nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1611] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以0.5nM或更小,例如约0.22nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1612] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1613] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下一个、两个或全部:HCDR1,其包含G-Y-T-F-T-D-Y的氨基酸序列(SEQ ID NO:11);HCDR2,其包含Y-P-L-R-G-S的氨基酸序列(SEQ ID NO:12);或HCDR3,其包含H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y的氨基酸序列(SEQ ID NO:13),或

[1614] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下一个、两个或全部:LCDR1,其包含X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H的氨基酸序列(SEQ ID NO:327),其中X1是R或K;X2是A或S;X4是E或Q;和X14是M或L;LCDR2,其包含R-A-S-X4-X5-X6-X7的氨基酸序列,其中X4是N或T;X5是L或R;X6是E或A;和X7是S或T;或LCDR3,其包含Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T的氨基酸序列(SEQ ID NO:16)。

[1615] 在另一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1616] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下一个、两个或全部:HCDR1,其包含D-Y-T-I-H的氨基酸序

列(SEQ ID NO:17);HCDR2,其包含W-I-Y-P-L-R-G-S-I-N-Y-X12-X13-X14-F-X16-X17的氨基酸序列(SEQ ID NO:329),其中X12是N、S或A,X13是E、P或Q;X14是K或S;X16是K或Q;和X17是D或G;或HCDR3,其包含H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y的氨基酸序列(SEQ ID NO:13),或

[1617] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下一个、两个或全部:LCDR1,其包含X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H的氨基酸序列(SEQ ID NO:327),其中X1是R或K;X2是A或S;X4是E或Q;和X14是M或L;LCDR2,其包含R-A-S-X4-X5-X6-X7的氨基酸序列,其中X4是N或T;X5是L或R;X6是E或A;和X7是S或T;或LCDR3,其包含Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T的氨基酸序列(SEQ ID NO:16)。

[1618] 在一个实施方案中,抗体分子是抗体2419、2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310或2419—1406中的任一个。

[1619] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以0.01nM或更小,例如,约0.001-0.005nM或0.002-0.004nM,例如约0.001、0.002、0.003、0.004或0.005nM的EC_{50}结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1620] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。

[1621] 在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以0.5nM或更小,例如,约0.1-0.5nM或0.2-0.4nM,例如约0.1、0.2、0.3、0.4或0.5nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1622] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子

以0.5nM或更小,例如,约0.1-0.5nM或0.2-0.4nM,例如约0.1、0.2、0.3、0.4或0.5nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1623] 在另一个实施方案中,抗体分子包含(i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2419的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:11或17)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2419的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:12或18)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2419的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:13)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1624] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2419的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:14)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2419的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:15)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体2419的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:16)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1625] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体2419的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:19)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体2419的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:20)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1626] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:73的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:74的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1627] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体2419。在一个实施方案中,单克隆抗体2419是人源化单克隆抗体2419。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NOS:209-214中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NOS:215-219中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1628] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.8nM、约0.003nM或约0.002nM的EC_{50}结合人APRIL。

在一个实施方案中,抗体分子不结合,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以500nM或更大的EC_{50}。

[1629] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。

[1630] 在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、SnM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.74nM、约0.4nM、0.3nM或0.2nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1631] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至SnM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如,约4nM、约2nM、或约1nM、或0.5nM或更小,例如,约0.22nM、约1nM、约0.7nM、约0.3nM、约0.2nM或约0.1nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1632] 在另一个实施方案中,抗体分子包含:

[1633] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与2419相关抗体的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:11或17)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与2419相关抗体的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:12、282、287或290)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与2419相关抗体的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:13)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1634] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与2419相关抗体的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:280或314)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与2419相关抗体的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:281、285、293或315)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与2419相关抗体的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:16)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1635] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与2419相

关抗体的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:283、288、289、291、292、294、296或317)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列;或(ii)VL,其包含与2419相关抗体的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:284、286、295或316)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1636] 在一个实施方案中,抗体分子包含2419相关抗体的VH核苷酸序列(例如,SEQ ID NO:304、307、308、309、310、311、313或319)(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VH或2419相关抗体的VL核苷酸序列(例如,SEQ ID NO:305、306、312或318)(或与其基本上相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[1637] 在一个实施方案中,2419相关抗体分子选自抗体2419-0105、2419-0205、2419-0206、2419-0406、2419-0605、2419-0805、2419-0806、2419-1204、2419-1205、2419-1210、2419-1305、2419-1306、2419-1310或2419-1406。在一个实施方案中,2419相关抗体是人源化抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:209-214、283、288、289、291、292、294、296或317中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:215-219、284、286、295或316中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1638] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC50结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.8nM、约0.003nM或约0.002nM的EC_{50}结合人APRIL。

[1639] 在一个实施方案中,抗体分子不结合,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以500nM或更大的EC_{50}。

[1640] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.74nM、约0.4nM、0.3nM或0.2nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1641] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、

0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如,约4nM、约2nM、或约1nM、或0.5nM或更小,例如,约0.22nM、约1nM、约0.7nM、约0.3nM、约0.2nM或约0.1nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1642] 在另一个实施方案中,抗体分子包含(i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2922的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:21或37)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2922的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:32或38)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2922的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:33)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1643] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2922的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:34)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2922的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:35)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体2922的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:36)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1644] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体2922的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:39)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体2922的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:40)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1645] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:77的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:78的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1646] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体2922。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体2922。

[1647] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至

0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约3.3nM的EC50结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1648] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如约31.64nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1649] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一些实施方案中,IC_{50}是50nM或更小。在一个实施方案中,抗体分子以25nM或更小,例如约21.96nM的IC_{50}抑制人TACI与人BCMA的结合。

[1650] 在另一个实施方案中,抗体分子包含:

[1651] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3327的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:51或57)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3327的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:52或58)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3327的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:53)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1652] (ii)轻链可变区(VH),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3327的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:54)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3327的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:55)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3327的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:56)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、

99或100％同源性的氨基酸序列。

[1653] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体3327的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:59)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体3327的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:60)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1654] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:81的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:82的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1655] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3327。在一个实施方案抗体分子是人源化抗体3327。

[1656] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以100nM或更小,例如,80nM或更小、60nM或更小、40nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至100nM,例如,0.001nM至50nM、0.01nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM或1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM.或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1657] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约3.16nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1658] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一些实施方案中,IC_{50}是

50nM或更小。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约2.35nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1659] 在另一个实施方案中,抗体分子包含:

[1660] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4035的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:93或99)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4035的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:94或100)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4035的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:95)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1661] (ii)轻链可变区(VH),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4035的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:96)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4035的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:97)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4035的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:98)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1662] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体4035的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:101)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体4035的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:102)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1663] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:173的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:174的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1664] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4035。在一个实施方案中,单克隆抗体4035是人源化单克隆抗体4035。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:220-227或262-265中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:228-234中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1665] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合

人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以0.01nM或更小,例如约0.001nM-0.002nM的EC_{50}结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1666] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约3.16nM,或约0.1-0.5nM或0.2-0.4nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1667] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约2.35nM,或约0.1-0.5nM或0.1-0.2nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1668] 在另一个实施方案中,抗体分子包含:

[1669] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4035-062的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:93或99)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4035-062的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:94或273)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4035-062的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:95)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1670] (ii)轻链可变区(VH),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4035-062的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:96)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4035-062的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:97)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4035-062的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:98)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或

与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1671] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体4035-062的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:225)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体4035-062的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:229)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1672] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:299的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:300的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1673] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4035-062。

[1674] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以0.01nM或更小,例如约0.001nM-0.002nM的EC_{50}结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1675] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.1-0.5nM或0.2-0.4nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1676] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.1-0.5nM或0.1-0.2nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1677] 在另一个实施方案中,抗体分子包含:

[1678] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下一个、两个或全部:HCDR1,其包含I-Y-D-V-H的氨基酸序列(SEQ ID NO:99);HCDR2,其包含V-I-W-S-D-G-S-T-D-Y-N-X12-X13-X14-X15-S的氨基酸序列(SEQ ID NO:342),其中X12是A或P,X13是A或S;X14是F或L;和X15是I或K;或HCDR3,其包含N-W-V-D-Q-A-W-F-A-Y的氨基酸序列(SEQ ID NO:95),和

[1679] (ii)轻链可变区(VH),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下一个、两个或全部:LCDR1,其包含R-A-S-K-N-I-Y-S-Y-L-A的氨基酸序列(SEQ ID NO:96);LCDR2,其包含N-A-K-T-L-P-E的氨基酸序列(SEQ ID NO:97);或LCDR3,其包含Q-H-H-Y-G-T-P-L-T的氨基酸序列(SEQ ID NO:98)。

[1680] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与SEQ ID NO:101或225的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与SEQ ID NO:102或229的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1681] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4035。在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4035-062。

[1682] 在另一个实施方案中,抗体分子包含:

[1683] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3934的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:103或109)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3934的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:104或110)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3934的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:105)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1684] (ii)轻链可变区(VH),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3934的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:106)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3934的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3934的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:108)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1685] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体3934的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:111)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体3934的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:

112)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1686] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:175的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:176的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1687] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3934。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3934。

[1688] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1689] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约3.16nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1690] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约2.35nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1691] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1692] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4338的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:11或149)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4338的

HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:142或150)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4338的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:143)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1693] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4338的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:144或146)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4338的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:107或147)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4338的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:145或148)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1694] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体4338的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:151)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体4338的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:152或153)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1695] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:183的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:184或185的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL,或两者。

[1696] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4338。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体4338。

[1697] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1698] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至

5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约3.16nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1699] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约2.35nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1700] 在另一个实施方案中,抗体分子包含(i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4237的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:163或169)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4237的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:164或170)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4237的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:165)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1701] (ii)轻链可变区(VH),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4237的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:166)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4237的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:167)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4237的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:168)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1702] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体4237的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:171)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体4237的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:172)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1703] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:188的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:189的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1704] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4237。在一个实施方案中,单克隆抗体4237是人源化单克隆抗体4237。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:235-

240中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:241-245中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1705] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1706] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约3.16nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1707] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约2.35nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1708] 在另一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1709] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下的1、2或全部:HCDR1,其包含G-Y-X3-X4-T-X6-X7-Y的氨基酸序列(SEQ ID NO:330),其中X3是S或T;X4是I或F;X6是S或不存在;并且X7是G、D或S;HCDR2,其包含X3-X4-X5-X6-X7-X8的氨基酸序列,其中X3不存在,是N或Y;X4是S或P,X5是Y、L或R;X6是D、N或R;X7是G或S;并且X8是Y、D或S;或HCDR3,其包含X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12的氨基酸序列,其中X1是Y、E或H;X2不存在或是G;X3是Y、D或A;X4是D、G或Y;X6是E、不存在或是D;X7是D、Y、S或K;X8是W、N或R;X9是Y、A或G;X11是G或D;并且X12是V或Y,或

[1710] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和

LCDR3),其中轻链互补决定区包含以下一个、两个或全部:LCDR1,其包含X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15的氨基酸序列(SEQ ID NO:333),其中X1是R或K;X4是E或Q;X7是D或S;X8是N、F、I或N;X9是Y、A、I或D;X11是I或T;X12是S、N或R;X13是F、L或S;X14是M或I;并且X15是N或H;LCDR2,其包含X1-A-S-N-X5-X6-X7的氨基酸序列,其中X1是A、R或H;X5是Q或L;X6是G或E;并且X7是S、P或T;或LCDR3,其包含X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T的氨基酸序列(SEQ ID NO:335),其中X1是Q或L;X4是K、R或N;X5是E或K;X6是V、Y、I或D;并且X8是R、W或Y。

[1711] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体2218、2419、2922或3327中的任一个。

[1712] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1713] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小,或0.1nM或更小,例如,0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1714] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1715] 在另一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一种或两种:

[1716] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下的1个、2个或全部:HCDR1,其包含X6-X7-Y-X9-X10-X11的氨基酸序列,其中X6是S或不存在;X7是G、D或S;X9是Y、F、T或D;X10是W、M、I或V;并且X11是N、H或F;HCDR2,其包含X1-I-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-Y-N-X13-X14-X15-K-X17的氨基酸序列(SEQ ID NO:337),其中X1是Y、R或W;X3不存在,是N或Y;X4是S或P,X5是Y、L或R;X6是D、N或R;X7是G或S;X8是Y、D或S;X9是N、T或I;X10是N、F或K;X13是P、Q或E;X14是S或K;X15是

L或F;并且X17是N、G或D;或HCDR3,其包含X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12的氨基酸序列,其中X1是Y、E或H;X2不存在或是G;X3是Y、D或A;X4是D、G或Y;X6是E、不存在或是D;X7是D、Y、S或K;X8是W、N或R;X9是Y、A或G;X11是G或D;并且X12是V或Y,或

[1717] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链互补决定区包含以下一个、两个或全部:LCDR1,其包含X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15的氨基酸序列(SEQ ID NO:333),其中X1是R或K;X4是E或Q;X7是D或S;X8是N、F、I或N;X9是Y、A、I或D;X11是I或T;X12是S、N或R;X13是F、L或S;X14是M或I;并且X15是N或H;LCDR2,其包含X1-A-S-N-X5-X6-X7的氨基酸序列,其中X1是A、R或H;X5是Q或L;X6是G或E;并且X7是S、P或T;或LCDR3,其包含X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T的氨基酸序列(SEQ ID NO:335),其中X1是Q或L;X4是K、R或N;X5是E或K;X6是V、Y、I或D;并且X8是R、W或Y。

[1718] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体2218、2419、2922或3327中的任一个。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体2218、2419、2922或3327。

[1719] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1720] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人TACI的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1721] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制人APRIL与人BCMA的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1722] 在另一个实施方案中,抗体分子包含:

[1723] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3530的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61或64)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3530的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62或65)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3530的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1724] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3530的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:67)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3530的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3530的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1725] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体3530的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体3530的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:70)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1726] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:83的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:84的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1727] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3530。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3530。

[1728] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL、小鼠APRIL或两者。

[1729] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约2.7nM的EC50结合人APRIL。

[1730] 在一个实施方案中,抗体分子以100nM或更小,例如,80nM或更小、60nM或更小、40nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更

小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至100nM,例如,0.001nM至50nM、0.01nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM或1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合小鼠APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1731] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小,30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约4.95nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1732] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.68nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1733] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1734] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3525的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:61或64)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3525的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:62或65)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3525的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:63)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1735] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3525的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3525的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3525的LCDR3的氨基

酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1736] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体3525的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:66)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体3525的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:50)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1737] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:83的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:80的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1738] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3525。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3525。

[1739] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL、小鼠APRIL或两者。

[1740] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约2.5nM的EC50结合人APRIL。

[1741] 在一个实施方案中,抗体分子以100nM或更小,例如,80nM或更小、60nM或更小、40nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至100nM,例如,0.001nM至50nM、0.01nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM或1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合小鼠APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1742] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小,30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约4.05nM

的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1743] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.85nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1744] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1745] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3833的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:113或119)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3833的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:114或120)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3833的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:115)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1746] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3833的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3833的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:117)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3833的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:118)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1747] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体3833的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:121)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体3833的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:122)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1748] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:177的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:178的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1749] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3833。在一个实施方案中,单克隆抗体3833是人源化单克隆抗体3833。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:246-250中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:251-253中的任一个的氨基酸序列的

VL,或两者。

[1750] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL、小鼠APRIL或两者。

[1751] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约2.5nM的EC50结合人APRIL。

[1752] 在一个实施方案中,抗体分子以100nM或更小,例如,80nM或更小、60nM或更小、40nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至100nM,例如,0.001nM至50nM、0.01nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM或1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合小鼠APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1753] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小,30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约4.05nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1754] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.85nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1755] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1756] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和

HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3631的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:123或129)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3631的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:124或130)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3631的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:125)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1757] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3631的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:126)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3631的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3631的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:128)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1758] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体3631的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:131)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体3631的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:132)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1759] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:179的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:180的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1760] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3631。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3631。

[1761] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL、小鼠APRIL或两者。

[1762] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约2.5nM的EC50结合人APRIL。

[1763] 在一个实施方案中,抗体分子以100nM或更小,例如,80nM或更小、60nM或更小、40nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更

小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至100nM,例如,0.001nM至50nM、0.01nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM或1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合小鼠APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1764] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小,30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM.或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约4.05nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1765] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.85nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1766] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1767] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3732的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:133或138)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3732的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:134或139)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3732的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:135)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1768] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3732的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:136)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3732的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:127)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3732的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:137)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有

至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1769] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体3732的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:140)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体3732的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:141)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1770] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:181的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:182的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1771] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3732。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3732。

[1772] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL、小鼠APRIL或两者。

[1773] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约2.5nM的EC50结合人APRIL。

[1774] 在一个实施方案中,抗体分子以100nM或更小,例如,80nM或更小、60nM或更小、40nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至100nM,例如,0.001nM至50nM、0.01nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM或1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合小鼠APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1775] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。

[1776] 在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小,30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约4.05nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1777] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.85nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1778] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1779] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4540的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:154或159)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4540的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:155或160)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4540的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1780] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4540的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:116)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4540的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:157)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4540的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1781] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体4540的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:161)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体4540的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:162)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1782] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:186的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:187的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1783] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4540。在一个实施方案中,单克隆抗体4540是人源化单克隆抗体4540。在一个实施方案中,抗体分子包含有包含SEQ ID NO:254-258中的任一个的氨基酸序列的VH、包含SEQ ID NO:259-261中的任一个的氨基酸序列的VL,或两者。

[1784] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1785] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4540-063的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:154或276)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4540-063的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:155或277)相差不超过11、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4540-063的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1786] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4540-063的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:274)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4540-063的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:275)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4540-063的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1787] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体4540-063的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:258)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体4540-063的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:261)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1788] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:301的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:302的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1789] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4540-063。

[1790] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1791] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4540-033的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:154或159)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4540-033的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:155或278)相差不超过11、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4540-033的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:156)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1792] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4540-033的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:274)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,

或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4540-033的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:275)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4540-033的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:158)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1793] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体4540-033的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:256)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体4540-033的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:261)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列。

[1794] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:303的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:302的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1795] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4540-033。

[1796] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1797] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含以下一个、两个或全部:HCDR1,其包含D-Y-Y-X4-N的氨基酸序列(SEQ ID NO:343),其中X4是I或M;HCDR2,其包含W-I-F-P-G-S-G-S-T-Y-Y-X12-X13-K-X15-X16-G的氨基酸序列(SEQ ID NO:344),其中X12是N或A,X13是E或Q;X15是F或L;和X16是K或Q;或HCDR3,其包含G-D-S-G-R-A-M-D-Y的氨基酸序列(SEQ ID NO:156),和

[1798] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中VL包含以下一个、两个或全部:LCDR1,其包含X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A的氨基酸序列(SEQ ID NO:345),其中X1是K或Q;LCDR2,其包含Y-T-S-T-L-X6-X7的氨基酸序列(SEQ ID NO:346),其中X6是Q或E,并且X7是S或T;或LCDR3,其包含L-Q-Y-D-N-L-L-T的氨基酸序列(SEQ ID NO:158)。

[1799] 在另一个实施方案中,抗体分子包含:

[1800] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中VH包含以下一个、两个或全部:HCDR1,其包含G-Y-T-F-A-D-Y的氨基酸序列(SEQ ID NO:154);HCDR2,其包含F-P-G-S-G-S的氨基酸序列(SEQ ID NO:155);或HCDR3,其包含G-D-S-G-R-A-M-D-Y的氨基酸序列(SEQ ID NO:156),和

[1801] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中VL包含以下一个、两个或全部:LCDR1,其包含X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A的氨基酸序列(SEQ ID NO:345),其中X1是K或Q;LCDR2,其包含Y-T-S-T-L-X6-X7的氨基酸序列(SEQ ID NO:346),其中X6是Q或E,并且X7是S或T;或LCDR3,其包含L-Q-Y-D-N-L-L-T的氨基酸序列(SEQ ID NO:158)。

[1802] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下之一或两者:(i)VH,其包含与SEQ ID NO:161、256或258的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100％同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,

其包含与SEQ ID NO:162或261的氨基酸序列相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1803] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4540。在另一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4540-063。在再另一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4540-033。

[1804] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL、小鼠APRIL或两者。

[1805] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小,或0.1nM或更小,例如,0.01nM至20nM,例如,0.1nM至10nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约2.5nM的EC50结合人APRIL。

[1806] 在一个实施方案中,抗体分子以100nM或更小,例如,80nM或更小、60nM或更小、40nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小,或0.1nM或更小,例如,0.1nM至20nM,例如,0.1nM至10nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的EC_{50}结合,或基本上结合小鼠APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。

[1807] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACt(例如,人TACt)、BCMA(例如,人BCMA)或两者的结合。

[1808] 在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小,30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL,小鼠APRIL或两者)与TACI(例如,人TACI、小鼠TACI或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以5nM或更小,例如约4.05nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1809] 在一个实施方案中,抗体分子以200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL、小鼠APRIL或两者)与BCMA(例如,人BCMA、小鼠BCMA或两者)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.85nM的IC_{50}抑制人APRIL与人BCMA的结合。

[1810] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1811] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和

HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体2621的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:21或27)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体2621的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:22或28)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体2621的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:23)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1812] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体2621的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:24)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体2621的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:25)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体2621的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:26)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1813] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体2621的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:29)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体2621的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:30)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1814] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:75的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:76的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1815] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体2621。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体2621。

[1816] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。

[1817] 在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以1nM或更小,例如约0.7nM的EC50结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1818] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或

更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以约1nM或更小的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。

[1819] 在一个实施方案中,抗体分子不抑制或基本上不抑制APRIL(例如,人APRIL)与BCMA(例如,人BCMA)的结合。

[1820] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1821] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体3125的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:11或47)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体3125的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:42或48)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体3125的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:43)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1822] (ii)轻链可变区(VH),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体3125的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:44)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体3125的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:45)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体3125的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:46)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1823] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体3125的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:49)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体3125的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:50)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1824] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:79的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:80的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1825] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体3125。在一个实施方案中,抗体分子是人源化单克隆抗体3125。

[1826] 在一个实施方案中,抗体分子结合或基本上结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如,10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、

5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小、0.01nM或更小、0.005nM或更小、0.002nM或更小,或0.001nM或更小,例如,0.001nM至20nM,例如,0.01nM至20nM、0.1nM至20nM、0.1nM至10nM、0.5nM至5nM、1nM至5nM、0.001nM至0.1nM、0.001nM至0.01nM、0.001nM至0.005nM、0.01nM至0.05nM,或0.01nM至0.1nM的EC_{50}结合,或基本上结合人APRIL,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以20nM或更小,例如约13nM的EC50结合人APRIL。在一个实施方案中,抗体分子不结合小鼠APRIL,或以低亲和力结合小鼠APRIL,例如,以1000nM或更大,例如,2000nM或更大的EC_{50},例如,如通过本文所述的方法确定。

[1827] 在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)的结合。在一个实施方案中,抗体分子以50nM或更小,例如,40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小、0.8nM或更小、0.6nM或更小、0.4nM或更小、0.2nM或更小、0.1nM或更小、0.05nM或更小、0.02nM或更小,或0.01nM或更小,例如,0.01nM至50nM、0.1nM至50nM、0.1nM至25nM、0.1nM至10nM、0.1nM至5nM、0.1nM至1nM、0.1nM至0.5nM、0.5nM至5nM,或1nM至5nM的IC_{50}抑制,或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI(例如,人TACI)的结合,例如,如通过本文所述的方法所确定。在一个实施方案中,抗体分子以150nM或更小,例如约112.97nM的IC_{50}抑制人APRIL与人TACI的结合。在一个实施方案中,抗体分子不抑制或基本上不抑制APRIL(例如,人APRIL)与BCMA(例如,人BCMA)的结合。

[1828] 在一个实施方案中,抗体分子包含:

[1829] (i)重链可变区(VH),其中重链可变区包含三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3),其中重链可变区包含以下中的一个、两个或全部:HCDR1,其包含与单克隆抗体4439的HCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:266或269)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;HCDR2,其包含与单克隆抗体4439的HCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:267或270)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或HCDR3,其包含与单克隆抗体4439的HCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:268)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列,和

[1830] (ii)轻链可变区(VL),其中轻链可变区包含三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中轻链可变区包含以下中的一个、两个或全部:LCDR1,其包含与单克隆抗体4439的LCDR1的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:146)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;LCDR2,其包含与单克隆抗体4439的LCDR2的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:147)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列;或LCDR3,其包含与单克隆抗体4439的LCDR3的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:148)相差不超过1、2或3个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1831] 在一个实施方案中,抗体分子包含以下中的一个或两个:(i)VH,其包含与单克隆抗体4439的VH的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:271)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的

氨基酸序列,或(ii)VL,其包含与单克隆抗体4439的VL的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:272)相差不超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸残基,或与其具有至少85、90、95、96、97、98、99或100%同源性的氨基酸序列。

[1832] 在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:297的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VH或由SEQ ID NO:298的核苷酸序列(或与其基本相同的核苷酸序列)编码的VL。

[1833] 在一个实施方案中,抗体分子是单克隆抗体4439。在一个实施方案中,单克隆抗体4439是人源化单克隆抗体4439。

[1834] 在一个实施方案中,抗体分子是IgG抗体分子,例如,包含IgG的重链恒定区,例如,选自IgG1、IgG2(例如,IgG2a)、IgG3,或IgG4,例如,IgG2或IgG4。在一个实施方案中,抗体分子是IgG1抗体分子。在另一个实施方案中,抗体分子是IgG2抗体分子。在一个实施方案中,抗体分子包含K或λ轻链的轻链恒定区。

[1835] 在一个实施方案中,抗体分子包含Fc区。在一个实施方案中,Fc区包括位于CH2结构域与CH3结构域之间的界面处的一个或多个突变(例如,以增加抗体分子与新生儿受体FcRn的结合亲和力和/或抗体分子的半衰期)。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个突变,例如选自以下中的一个或多个(例如,2、3、4、6个或全部)突变:IgG1的T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F,或其任何组合。在一个实施方案中,Fc区包含人IgG1或IgG2的位置233-236或322处的一个或多个突变,或人IgG4的位置327、330或331处的一个或多个取代(例如,以降低补体依赖性细胞毒性(CDC))。在一个实施方案中,Fc区包含一个或多个(例如,2、3、4、6、7个或全部)选自以下的突变:E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S,或其任何组合。

[1836] 在一个实施方案中,抗体分子是人源化抗体分子,例如,表5中所述,例如包含来源于人框架种系序列的一个或多个框架区。

[1837] 在一个实施方案中,抗体分子包含两个重链可变区和两个轻链可变区。在一个实施方案中,抗体分子是Fab、F(ab')2、Fv、Fd或单链Fv片段(scFv)。

[1838] 动物模型

[1839] 可以例如使用各种动物模型体内评估本文所述的抗体分子。例如,动物模型可用于测试本文所述的抗体分子在抑制APRIL和/或治疗或预防本文所述的病症(例如,IgA肾病)中的疗效。动物模型也可用于例如研究副作用,原位测量抗体分子的浓度,证明APRIL功能与本文所述的病症(例如,IgA肾病)之间的相关性。

[1840] 可用于评估本文所述的抗体分子的示例性IgA肾病动物模型包括但不限于自发性IgA肾炎的ddY小鼠模型(Imai等人Kidney Int.1985;27(5):756-761);利用惰性蛋白质或常见病毒病原体作为激发抗原的小鼠模型(Emancipator等人Curr.Protoc.Immunol.2001年5月;第15章:单元15.11),通过非感染性蛋白质抗原的大鼠模型(Emancipator等人Curr.Protoc.Immunol.2001年5月;第15章:单元15.11);IgA免疫复合物相关肾病的慢性小鼠模型(Montinaro等人Nephrol.Dial.Transplant.1995;10(11):2035-2042);Gne M712T小鼠作为人肾小球病的模型(Kakani等人Am.J.Pathol.2012;180(4):1431-1440);使用MBP-20-肽融合蛋白的小鼠IgA肾病模型(Zhang等人Anat.Rec.(Hoboken).2010;293(10):1729-1737);以及IgA免疫复合物肾炎小鼠模型(Rifai等人J Exp Med.1979;150(5):1161-

1173)。其他IgA肾病动物模型描述于例如Tomino等人J.Nephrol.2008;21(4):463-467;Endo Ren.Fail.1997;19(3):347-371;和Rifai Kidney Int.1987;31(1):1-7中。

[1841] 本文所述其他病症的示例性动物模型也是本领域已知的。可用于评价本文描述的抗体分子的动物的示例性类型包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、豚鼠和猴子。

[1842] 药物组合物和试剂盒

[1843] 在一些方面,本公开内容提供组合物,例如药学上可接受的组合物,其包括本文所述的抗体分子(例如本文所述的人源化抗体分子),其与药学上可接受的载剂一起配制。

[1844] 如本文所用,“药学上可接受的载剂”包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、等渗剂和吸收延迟剂等。载剂可适于静脉内、肌肉内、皮下、肠胃外、直肠、脊柱或表皮施用(例如,通过注射或输注)。在某些实施方案中,药物组合物中少于约5%(例如少于约4%、3%、2%或1%)的抗体分子以聚集物形式存在。在另一些实施方案中,药物组合物中至少约95%(例如至少约96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%、99.8%或更多)的抗体分子以单体形式存在。在一些实施方案中,聚集物或单体水平通过色谱法(例如,高效尺寸排阻色谱(HP-SEC))测定。

[1845] 本文所述组合物可为各种形式。这些包括例如,液体、半固体和固体剂型,诸如液体溶液(例如,可注射和可输注溶液)、分散体或悬浮体、脂质体以及栓剂。合适的形式取决于目标施用模式以及治疗应用。通常合适的组合物为可注射或可输注溶液形式。合适的施用模式之一是肠胃外(例如,静脉内、皮下、腹膜内、肌肉内)。在一些实施方案中,抗体分子通过静脉内输注或注射来施用。在某些实施方案中,抗体通过肌内或皮下注射施用。

[1846] 如本文所用的术语“肠胃外施用”和“经肠胃外施用”表示除肠道和局部施用外的施用形式,通常通过注射,包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下(subcapsular)、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注施用。

[1847] 在制备和储存条件下,治疗性组合物通常应无菌且稳定。可将组合物配制成溶液、微乳剂、分散体、脂质体或适合高抗体浓度的其他有序结构。可根据需要将在合适溶剂中的所需量活性化合物(即抗体或抗体部分)掺入上述成分中的一种或组合,然后进行过滤灭菌,从而制备无菌注射液。通常,分散体可通过将活性化合物掺入含有碱性分散介质和上述其他所需成分的无菌媒介物中来制备。在制备无菌注射液的无菌粉剂时,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥,由之前无菌过滤的溶液得到活性成分和任何其他所需成分的粉末。可维持溶液的合适流动性,例如通过使用诸如卵磷脂的涂层、在分散剂情况下通过保持所需粒度以及通过使用表面活性剂。通过在组合物中包含延迟吸收的物质,例如单硬脂酸盐和明胶,可以实现可注射组合物的延长吸收。

[1848] 本文所述的抗体分子可通过多种方法施用。本领域中已知数种,并且对于许多治疗性、预防性或诊断性应用,适当的施用途径/模式是静脉内注射或输注。例如,抗体分子通过静脉内输注施用的速度可小于10mg/min;优选小于或等于5mg/min来达到约1至100mg/m^2的剂量,优选地约5至50mg/m^2、约7至25mg/m^2,并且更优选地约10mg/m^2。本领域技术人员会明白,施用途径和/或方式根据所需结果而有所不同。在某些实施方案中,活性化合物可与载剂一起制备,该载剂将保护该化合物不被迅速释放,诸如控释制剂,包括植入体、透皮贴片和微包封递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物,诸如乙烯-乙酸乙烯酯、

聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。许多制备这类制剂的方法已获得专利,或为本领域技术人员所公知。参见例如,Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson,编辑,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[1849] 在某些实施方案中,可口服施用(例如与惰性稀释剂或可吸收食用载剂一起)抗体分子。抗体分子(以及按需的其他成分)也可容纳在硬或软壳明胶胶囊里、压缩成片剂、或直接掺入受试者的膳食中。对于口服治疗性施用,可将抗体分子与赋形剂混合,并以可摄取的片剂、口颊含片、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮剂、糖浆、薄片等形式使用。为了通过非肠胃外施用途径的其他形式来施用抗体分子,可能需要用材料包被化合物或将某种材料与该化合物共同施用,以防止该化合物失活。还可采用医疗装置来施用治疗性、预防性或诊断性组合物,本领域中已知数种此类装置。

[1850] 施用方案经调整能提供所需反应(例如,治疗、预防或诊断反应)。例如,可以施用单次推注,一段时间内多个分剂量,或者根据治疗情况的紧急性成比例地降低或增加剂量。尤其有利的是配制成单位剂型的肠胃外组合物以便于施用和剂量均一性。本文所用单位剂型是指适合作为待治疗受试者的单位剂量的物理上离散的单元,各单元包含经测算产生所需治疗效果的预定量的活性化合物与所需药物载剂。本发明中剂量单位形式的规格取决于或直接依赖于(a)抗体的独特特性和待实现的具体治疗、预防或诊断效果,以及(b)此抗体分子配制相关领域关于应对个体敏感性的固有限制。

[1851] 抗体分子的治疗、预防或诊断有效量的示例性非限制性范围为约0.1-50mg/kg受试者体重,例如,约0.1-30mg/kg,例如,约1-30、1-15、1-10、1-5、5-10或1-3mg/kg,例如约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或50mg/kg。在一些实施方案中,抗体分子以约2mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,抗体分子以约4mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,抗体分子以约8mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,抗体分子以2-4或4-8mg/kg之间的剂量施用。例如,抗体分子通过静脉内输注施用,速度可小于10mg/min,例如小于或等于5mg/min来达到约1至100mg/m^2的剂量,例如约5至50mg/m^2、约7至25mg/m^2、约10mg/m^2。需要注意的是,剂量值可能会根据待缓解病症的种类和严重程度而不同。需要理解,对于每个具体受试者,应当随着时间根据个体需求以及施用组合物或监管组合物施用的人的专业判断来调节具体剂量方案,本文所列的剂量范围仅仅是示例性的,并不意在对所要求权利的组合物的范围或实施方案构成限制。

[1852] 本文的药物组合物可包含“治疗有效量”、“预防有效量”或“诊断有效量”的本文所述的抗体分子。

[1853] “治疗有效量”指的是以必要的剂量和持续时间段实现所需治疗结果的有效的量。抗体分子的治疗有效量可根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重等因素以及抗体或抗体部分在个体中引起所需反应的能力而不同。治疗有效量,抗体分子的治疗有益效果胜过任何毒性或有害效果。相对于未治疗受试者,“治疗有效剂量”通常使可测参数被抑制至少约20%,例如至少约40%、至少约60%或至少约80%。可测参数可以是例如血尿、尿色、尿液泡沫、疼痛、手脚肿胀(浮肿)或高血压。可以在用于预测治疗或预防IgA肾病疗效的动物模型系统中评价抗体分子抑制可测参数的能力。或者,可以(例如通过体外测定)来检查抗体分子抑制APRIL的能力来评价组合物的这种性质。

[1854] “预防有效量”指的是以必要的剂量和持续时间段实现所需预防结果的有效的量。

通常,由于在疾病的早期阶段或之前在受试者中使用预防剂量,预防有效量会比治疗有效量低。

[1855] “诊断有效量”指按照一定剂量和必要时程能够实现所需诊断效果的量。通常,诊断有效量是其中可以体外、离体或体内诊断出病症,例如本文所述的病症(例如,IgA肾病)的量。

[1856] 本公开内容还包括包含本文所述抗体分子的试剂盒。试剂盒可以包括一种或多种其他组成部分,包括:使用说明;其他试剂,例如标记、治疗剂或用于螯合或以其他方式偶联的试剂,偶联至标记物或治疗剂的抗体分子或辐射防护组合物;用于制备用于施用的抗体分子的装置或其他材料;药学上可接受的载剂;以及用于对受试者施用的器具或其他材料。

[1857] 核酸

[1858] 如本文所述,本公开还提供了包含编码抗体分子(例如,抗体分子的重链和轻链可变区和CDR)的核苷酸序列的核酸。

[1859] 例如,本公开提供了分别编码选自本文公开的一种或多种抗体分子的抗体分子(例如,表1或5的抗体分子)或抗体分子的一部分(例如,表2的可变区)的重链和轻链可变区的第一和第二核酸。核酸可包含编码本文表中任何一个氨基酸序列的核苷酸序列,或与其基本相同的序列(例如,序列与本文表中所示序列至少约85%、90%、95%、99%或更多相同,或与其相差不超过3、6、15、30或45个核苷酸)。

[1860] 在某些实施方案中,核酸可包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR的核苷酸序列,所述重链可变区具有本文表中列出的氨基酸序列,或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,和/或具有一个或多个取代,例如保守取代)。在一些实施方案中,核酸可包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR的核苷酸序列,所述重链可变区具有本文表中列出的氨基酸序列,或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,和/或具有一个或多个取代,例如保守取代)。在一些实施方案中,核酸可包含编码来自重链和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR的核苷酸序列,所述重链可变区具有本文表中列出的氨基酸序列,或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,和/或具有一个或多个取代,例如保守取代)。

[1861] 在某些实施方案中,核酸可包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR的核苷酸序列,所述核酸具有表2中所示的核苷酸序列,与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,和/或能够在本文所述的严格条件下杂交)。在一些实施方案中,核酸可包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR的核苷酸序列,所述核酸具有表2中所示的核苷酸序列,或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,和/或能够在本文所述的严格条件下杂交)。在某些实施方案中,核酸可包含编码来自重链和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR的核苷酸序列,所述核酸具有表2中所示的核苷酸序列,或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,和/或能够在本文所述的严格条件下杂交)。

[1862] 在某些实施方案中,核酸包含表2中所示的核苷酸序列或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,和/或能够在本文所述的严格条

件下杂交)。在一些实施方案中,核酸包含表2中所示的核苷酸序列的一部分或与其基本同源的序列(例如,与其至少约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,和/或能够在本文所述的严格条件下杂交)。该部分可编码例如可变区(例如,VH或VL);一个、两个或三个或更多个CDR;或一个、两个、三个、四个或更多个框架区。

[1863] 本文所述的核酸包括脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸或其类似物。多核苷酸可以是单链或双链,并且如果是单链,可以是编码链或非编码(反义)链。多核苷酸可包括修饰的核苷酸,诸如甲基化的核苷酸和核苷酸类似物。核苷酸序列可间插有非核苷酸组分。多核苷酸聚合后可被进一步修饰,诸如通过与标记性组分缀合。核酸可为重组多核苷酸、或基因组、cDNA、半合成或合成来源的多核苷酸,即非天然存在或以非天然排列方式与另一多核苷酸相联。

[1864] 在某些方面中,本申请的特征包括包含本文所述核酸的宿主细胞和载体。核酸可存在于同一宿主细胞或非同一宿主细胞中的单个载体中或独立的多个载体中,详见下文。

[1865] 载体

[1866] 本文进一步提供了包含编码本文描述的抗体分子的核苷酸序列的载体。

[1867] 在一个实施方案中,载体包含编码本文所述(例如,如表1或5中所述)的抗体分子的核苷酸。在另一个实施方案中,载体包含本文(例如,表2中)所述的核苷酸序列。载体包括但不限于病毒、质粒、粘粒、λ噬菌体或酵母人工染色体(YAC)。

[1868] 可采用许多种载体系统。例如,一类载体利用DNA元件,这些元件来源于动物病毒例如牛乳头瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、痘苗病毒、杆状病毒、逆转录病毒(劳斯氏肉瘤病毒、MMTV或MOMLV)或SV40病毒。另一类载体利用来源于自RNA病毒的RNA元件,所述RNA病毒为诸如塞姆利基森林病毒(SemlikiForestvirus)、东部马脑炎病毒(Eastern Equine Encephalitis virus)和黄病毒(Flaviviruses)。

[1869] 此外,通过引入能够选择已转染宿主细胞的一种或多种标志物,可选择已将DNA稳定整合入其染色体中的细胞。该标志物可向营养缺陷型宿主提供例如营养缺陷型、杀生物剂(例如,抗生素)抗性或对重金属诸如铜等的抗性。选择性标志物基因可直接连接于待表达的DNA序列,或者通过共同转化引入同一细胞内。mRNA的优化合成也可能需要其他元件。这些元件可以包括剪接信号,以及转录启动子、增强子和终止信号。

[1870] 一旦制得用于表达的含构建体的表达载体或DNA序列,可将表达载体转染或导入合适的宿主细胞。可用各种技术实现之,例如原生质体融合、磷酸钙沉淀、电穿孔、逆转录病毒转导、病毒转染、基因枪、基于脂质的转染或其他常规技术。在原生质体融合的情形下,可在培养基中使细胞生长,并筛选适当的活性。

[1871] 培养所得转染细胞以及回收所产生的抗体分子的方法和条件是本领域技术人员已知的,且可基于本文的描述,根据所用的特定表达载体和哺乳动物宿主细胞进行改变或优化。

[1872] 细胞

[1873] 本公开内容还提供了包含编码如本文所述的抗体分子的核酸的细胞(例如,宿主细胞)。例如,宿主细胞可包含具有表2中所述的核苷酸序列,与之基本同源的序列(例如,与其具有至少约85%、90%、95%、99%或更高同一性的序列,和/或能够在本文所述的严格条件下杂交的序列)或所述核酸之一的部分的核酸分子。另外,宿主细胞可包含编码表1或5中

的氨基酸序列的核酸分子,与其基本上同源的序列(例如,与其至少约80%,85%、90%、95%、99%或更多相同的序列),或所述序列之一的一部分。

[1874] 在一些实施方案中,宿主细胞被遗传工程改造以包含编码本文所述的抗体分子的核酸。

[1875] 在某些实施方案中,采用表达盒对宿主细胞进行遗传工程改造。术语"表达盒"是指能够影响与此类序列相容的宿主中基因表达的核苷酸序列。此类表达盒可包括启动子、含或不含内含子的开放阅读框、以及终止信号。还可以采用实现表达所必需或有帮助的其他因子,诸如例如诱导型启动子。

[1876] 本公开还提供了包含本文所述载体的宿主细胞。

[1877] 细胞可为但不限于:真核细胞、细菌细胞、昆虫细胞或人细胞。合适的真核细胞包括但不限于:Vero细胞、HeLa细胞、COS细胞、CHO细胞、HEK293细胞、BHK细胞和MDCKII细胞。合适的昆虫细胞包括但不限于:Sf9细胞。在一个实施方案中,细胞(例如,宿主细胞)是分离的细胞。

[1878] 抗体分子的用途

[1879] 本文所述的抗体分子以及本文所述的药物组合物具有体外、离体和体内治疗、预防和/或诊断用途。

[1880] 在一个实施方案中,抗体分子减少(例如,抑制,阻断或中和)APRIL的一种或多种生物活性。例如,可将这些抗体分子体外或离体施用培养中的细胞,或例如体内施用受试者例如人受试者,以减少(例如,抑制、阻断或中和)APRIL的一种或多种生物活性。在一个实施方案中,抗体分子抑制或基本上抑制APRIL(例如,人APRIL)与TACI、BCMA或两者的结合。因此,在一个方面,本公开内容提供了一种改善受试者(例如,患有或处于发展本文所述的疾病、病症或疾患的风险中的受试者)肾功能的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的抗体分子。肾功能的改善可包括例如减少、逆转或预防肾功能下降的进展。在一些情况下,肾功能的改善可包括受试者的肾脏再生。在一些实施方案中,肾功能的改善包括增加受试者的eGFR和/或减少受试者的肾脏的蛋白尿。在一个方面,本公开提供了治疗、预防或诊断受试者中病症的方法,例如,本文所述的病症(例如,IgA肾病(IgAN)或与IgAN相关的病症(例如,晚期慢性肾病(CKD)、移植后IgAN、儿科IgAN、过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎、伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN)、IgA血管炎、IgA皮炎(例如,IgA疱疹样皮炎、IgA大疱性皮肤病)、IgM介导的神经病变(例如,抗MAG周围神经病变或与抗GM1抗体相关的IgM介导的神经病变)、华氏巨球蛋白血症(WM)或狼疮性肾炎),该方法包括向该受试者施用本文所述的抗体分子,从而治疗、预防或诊断该病症。例如,本公开提供了一种方法,所述方法包括使本文所述的抗体分子与(例如,体外或离体)培养中的细胞接触,或向受试者施用(例如,体内)本文所述的抗体分子,以治疗、预防或诊断病症,例如,与APRIL相关的病症(例如,IgA肾病(IgAN)或与IgAN相关的病症(例如,晚期慢性肾病(CKD)、移植后IgAN、儿科IgAN、过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎、伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN)、IgA血管炎、IgA皮炎(例如,IgA疱疹样皮炎、IgA大疱性皮肤病)、IgM介导的神经病变(例如,抗MAG周围神经病变或与抗GM1抗体相关的IgM介导的神经病变)、华氏巨球蛋白血症(WM)或狼疮性肾炎)。在一些实施方案中,可用如本文所述的抗体分子治疗或预防的疾病、病症或疾患是与肾功能下降相关的疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,可用如本文所述的抗体分子治疗或预防的疾病、病症

或疾患是与肾衰竭风险相关的疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,可用如本文所述的抗体分子治疗或预防的疾病、病症或疾患是自身免疫病症(例如,自身抗体相关病症,例如,IgM自身抗体相关病症)。

[1881] 如本文所用的术语“受试者”旨在包括人和非人动物。在一个实施方案中,受试者是人受试者,例如具有本文所述病症(例如,IgA肾病(IgAN)或与IgAN相关的病症(例如,晚期慢性肾病(CKD),移植后IgAN、儿科IgAN、过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎、伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN),或处于患有本文所述病症(例如,IgA肾病(IgAN)或与IgAN相关的病症(例如,晚期慢性肾病(CKD)、移植后IgAN、儿科IgAN、过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎、伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN、IgA血管炎、IgA皮炎(例如,IgA疱疹样皮炎、IgA大疱性皮肤病)、IgM介导的神经病变(例如,抗MAG周围神经病变或与抗GM1抗体相关的IgM介导的神经病变)、华氏巨球蛋白血症(WM)或狼疮性肾炎)的风险中的人患者。在一些实施方案中,受试者是需要改善肾功能(例如,减少或逆转肾功能下降和/或肾脏再生)的人受试者。术语“非人动物”包括哺乳动物和非哺乳动物,例如非人灵长类动物。在一些实施方案中,受试者是人。本文所述的方法和组合物适用于治疗患有本文所述病症(例如,IgA肾病(IgAN)或与IgAN相关的病症(例如,晚期慢性肾病(CKD)、移植后IgAN、儿科IgAN、过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎、伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN)、IgA血管炎、IgA皮炎(例如,IgA疱疹样皮炎、IgA大疱性皮肤病)、IgM介导的神经病变(例如,抗MAG周围神经病变或与抗GM1抗体相关的IgM介导的神经病变)、华氏巨球蛋白血症(WM)或狼疮性肾炎)的人患者。

[1882] 患有本文所述病症(例如,IgA肾病(IgAN)或与IgAN相关的病症(例如,晚期慢性肾病(CKD),移植后IgAN、儿科IgAN、过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎、伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN)、IgA血管炎、IgA皮炎(例如,IgA疱疹样皮炎、IgA大疱性皮肤病)、IgM介导的神经病变(例如,抗MAG周围神经病变或与抗GM1抗体相关的IgM介导的神经病变)、华氏巨球蛋白血症(WM)或狼疮性肾炎)的患者包括已经发生该病症,但(至少暂时)无症状的那些,显示出病症的症状的患者,或具有与病症相关联或有关的病症的患者。

[1883] 改善肾功能

[1884] 本文描述的抗体分子、药物组合物和方法可用于改善受试者(例如,患有如本文所述的疾病、病症或疾患或处于发展其的风险下的受试者)的肾功能。在一些实施方案中,肾功能的改善包括减少、逆转或预防肾功能下降的进展。在一些实施方案中,肾功能的改善包括受试者的肾脏再生。在一些实施方案中,肾功能的改善包括增加受试者肾脏的eGFR和/或减少受试者肾脏的蛋白尿(例如,如通过测量尿蛋白/肌酐比率(uPCR)所确定)。

[1885] 在一些实施方案中,抗体分子、药物组合物或方法在施用抗体分子后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内改善受试者的肾功能(例如,如通过测量eGFR和/或uPCR所确定)。在一些实施方案中,抗体分子、药物组合物或方法在施用抗体分子后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45或45-50个月内改善受试者的肾功能(例如,如通过测量eGFR和/或uPCR所确定)。在一些实施方案中,抗体分子、药物组合物或方法在施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次抗体分子后改善受试者的肾功能(例如,如通过测量eGFR和/或uPCR所确定)。

在一些实施方案中,抗体分子、药物组合物或方法在施用1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45或45-50之间次抗体分子后改善受试者的肾功能(例如,如通过测量eGFR和/或uPCR所确定)。在一些实施方案中,抗体分子、药物组合物或方法改善肾功能持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段(例如,如通过测量eGFR和/或uPCR所确定)。在一些实施方案中,抗体分子、药物组合物或方法改善受试者的肾功能持续至少1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45或45-50个月的时段(例如,如通过测量eGFR和/或uPCR所确定)。在一些实施方案中,抗体分子、药物组合物或方法在施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次抗体分子后改善受试者的肾功能(例如,如通过测量eGFR和/或uPCR所确定)。

[1886] 在一些实施方案中,施用如本文所述的抗体分子导致受试者的eGFR增加。在一个实施方案中,施用抗体分子导致在施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内eGFR增加。在一个实施方案中,施用抗体分子导致例如在施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,eGFR增加至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

[1887] 在一些实施方案中,施用如本文所述的抗体分子导致受试者的uPCR减少。在一个实施方案中,施用抗体分子导致在施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内uPCR减少。在一个实施方案中,施用抗体分子导致例如在施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,uPCR降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一个实施方案中,uPCR的降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。

[1888] 血清免疫球蛋白

[1889] 在一些实施方案中,施用如本文所述的抗体分子导致血清IgA水平降低(例如,与施用之前相比)。在一个实施方案中,血清IgA水平的降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。在一个实施方案中,例如在施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,血清IgA水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一个实施方案中,例如在施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,血清IgA水平降低至少50、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240或250mg/dL。

[1890] 在一些实施方案中,施用如本文所述的抗体分子导致血清a-g-IgA水平降低(例如,与施用之前相比)。在一个实施方案中,血清a-g-IgA水平的降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。在一个实施方案中,例如在施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,血清a-g-IgA水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在某些实施方案中,a-g-IgA包括a-g-IgA1。

[1891] 在一些实施方案中,施用如本文所述的抗体分子导致血清IgG水平降低(例如,与施用之前相比)。在一个实施方案中,血清IgG水平的降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。在一个实施方案中,例如在施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,血清IgG水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一个实施方案中,例如在施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,血清IgG水平降低至少100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750或800mg/dL。

[1892] 在一些实施方案中,施用如本文所述的抗体分子导致血清IgM水平降低(例如,与施用之前相比)。在一个实施方案中,血清IgM水平的降低维持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月。在一个实施方案中,例如在施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,血清IgM水平降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一个实施方案中,例如在施用后(例如,第一次、第二次或第三次施用后)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内,血清IgM水平降低至少10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95mg/dL。

[1893] 治疗或预防病症的方法

[1894] 本文所述的抗体分子、药物组合物和方法可用于治疗或预防有需要的受试者的与APRIL相关的病症或其症状。在一些实施方案中,可用如本文所述的抗体分子治疗或预防的疾病、病症或疾患是与肾功能下降相关的疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,可用如本文所述的抗体分子治疗或预防的疾病、病症或疾患是与肾衰竭风险相关的疾病、病症或疾患。在某些实施方案中,与未患有该疾病、病症或疾患的受试者(例如,健康受试者)相比,该受试者的蛋白尿升高。在一个实施方案中,受试者在施用之前具有大于或等于0.75g/g的uPCR或1g/天尿蛋白的蛋白尿。在一个实施方案中,受试者在施用后(例如,在施用的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月内)具有低0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6或0.7g/天的蛋白尿。可与APRIL相关联的示例性病症或疾患包括但不限于IgA肾病(IgAN)或与IgAN相关的病症(例

如,晚期慢性肾病(CKD)、移植后IgAN、儿科IgAN、过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎、伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN)、糖尿病性肾病、IgM介导肾病(例如,抗-MAG外周肾病或与抗GM1抗体相关联的IgM介导肾病)、癌症(例如,血液癌症(例如,B-细胞非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症和淋巴浆细胞性淋巴瘤)或实体瘤(例如,结直肠癌、乳癌(例如,乳腺癌)、食管癌(例如,食管腺癌)、脑癌(例如,胶质母细胞瘤)和癌(例如,肾细胞癌)、免疫增殖性疾病(例如,单克隆IgA高丙种球蛋白血症)、血管炎(例如,肾血管炎、过敏性紫癜(IgA相关血管炎)、链球菌后肾小球肾炎)、自身免疫病症(例如,类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、IgA皮炎(例如,IgA疱疹样皮炎)、线性IgA大疱性疾病/线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病、IgA介导的后天大疱性表皮松解症、IgA天疱疮、乳糜泻和酒精性肝硬化。在一个实施方案中,病症与IgA的异常表达相关。在一个实施方案中,抗体分子用于治疗患有本文所述的病症或处于发展本文所述的病症的风险下的受试者。

[1895] 在一个实施方案中,与APRIL相关的病症是IgA肾病(IgAN)或与IgAN相关的病症(例如,晚期慢性肾病(CKD)、移植后IgAN、儿科IgAN、过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎、伴新月体肾小球肾炎(GN)的IgAN)、IgA血管炎、IgA皮炎(例如,IgA疱疹样皮炎、IgA大疱性皮肤病)、IgM介导的神经病变(例如,抗MAG周围神经病变或与抗GM1抗体相关的IgM介导的神经病变)、华氏巨球蛋白血症(WM)或狼疮性肾炎。在一个实施方案中,病症是IgA肾病(IgAN)。在一个实施方案中,病症是具有更晚期慢性肾病(CKD)(eGFR≥30或45)的受试者的IgA肾病。在一个实施方案中,病症是移植后IgA肾病。在一个实施方案中,病症是儿科IgA肾病。在一个实施方案中,病症是过敏性紫癜或皮肤血管炎。在一个实施方案中,病症是患有新月体性肾小球肾炎(GN)的受试者的IgA肾病。在一个实施方案中,病症是IgA血管炎。在一个实施方案中,病症是IgA大疱性皮肤病。在一个实施方案中,病症为IgA皮炎(例如,疱疹样皮炎、IgA大疱性皮肤病)。在一个实施方案中,病症是IgM介导的肾病(例如,抗MAG肾病或与抗GM1相关的IgM介导的肾病)。在一个实施方案中,病症是华氏巨球蛋白血症(WM)。在一个实施方案中,病症是狼疮性肾炎。

[1896] 在一些实施方案中,可用如本文所述的抗体分子治疗或预防的疾病、病症或疾患是自身免疫病症(例如,自身抗体相关病症,例如,IgM自身抗体相关病症)。在实施方案中,自身抗体相关病症包括原发性膜性肾病、古德巴斯捷氏病或冷凝集素病。在实施方案中,可用如本文所述的抗体分子治疗或预防的疾病、病症或疾患是IgM介导的病症(例如,IgM神经病变)。在实施方案中,可用如本文所述的抗体分子治疗或预防的疾病、病症或疾患是肾小球肾炎。在一些实施方案中,受试者是未免疫受损。在一个实施方案中,受试者的血清IgG水平相对于平均健康受试者未降低(例如,其中受试者的血清IgG水平相对于平均健康受试者为至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

[1897] 本文所述的抗体分子的施用频率通常应保持患者系统中抗体分子的治疗有效水平,直到患者康复为止。例如,可以达到足以使至少约1、2、5、10、20、30或40个抗体分子结合每个APRIL分子的血清浓度的频率施用抗体分子。在一个实施方案中,每1、2、3、4、5、6或7天,每1、2、3、4、5或6周,或者每1、2、3、4、5或6个月施用抗体分子。

[1898] 施用各种抗体分子的方法是本领域已知的,并描述于下文。所使用的抗体分子的合适剂量将取决于受试者的年龄和体重以及所使用的特定药物。

[1899] 在一个实施方案中,向受试者(例如,人受试者)静脉内施用抗体分子。在一个实施方案中,以以下剂量向受试者施用抗体分子:0.1mg/kg至50mg/kg之间,例如,0.2mg/kg至25mg/kg之间、0.5mg/kg至10mg/kg之间、0.5mg/kg至5mg/kg之间、0.5mg/kg至3mg/kg之间、0.5mg/kg至2.5mg/kg之间、0.5mg/kg至2mg/kg之间、0.5mg/kg至1.5mg/kg之间、0.5mg/kg至1mg/kg之间、1mg/kg至1.5mg/kg之间、1mg/kg至2mg/kg之间、1mg/kg至2.5mg/kg之间、1mg/kg至3mg/kg之间、1mg/kg至2.5mg/kg之间,或1mg/kg至5mg/kg之间。在一个实施方案中,以约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg/kg的剂量向受试者施用抗体分子。在一个实施方案中,以约2、4或8mg/kg的剂量向受试者施用抗体分子。在一个实施方案中,以以下固定剂量向受试者施用抗体分子:10mg至1000mg之间,例如,10mg至500mg之间、10mg至250mg之间、10mg至150mg之间、10mg至100mg之间、10mg至50mg之间、250mg至500mg之间、150mg至500mg之间、100mg至500mg之间、50mg至500mg之间、25mg至250mg之间、50mg至150mg之间、50mg至100mg之间、100mg至150mg之间、100mg至200mg之间,或150mg至250mg之间。在一个实施方案中,以约100mg、约200mg、约400mg、约600mg、约800mg、或约1000mg、或约1200mg的剂量向受试者例如皮下施用抗体分子。

[1900] 在一个实施方案中,向受试者(例如,人类受试者)皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,以约200mg的剂量皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,以约400mg的剂量向受试者皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,以约600mg的剂量向受试者皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,以约800mg的剂量向受试者皮下施用抗体分子。在一个实施方案中,以100mg/mL至300mg/mL,例如,200mg/mL的单位剂量施用抗体分子。在一个实施方案中,通过皮下注射约0.5mL至5mL,例如,1mL、1.5mL、2mL、2.5mL、3mL、3.5mL、4mL、4.5mL、5mL、5.5mL或6mL来施用抗体分子。在一个实施方案中,通过一次1mL皮下注射以200mg的剂量施用抗体分子。在一个实施方案中,通过一次2mL皮下注射以400mg的剂量施用抗体分子。在一个实施方案中,通过一次2mL皮下注射和一次1mL皮下注射以600mg的剂量施用抗体分子。

[1901] 在一个实施方案中,施用一次抗体分子。在其他实施方案中,施用多于一次抗体分子。在某些实施方案中,施用抗体分子至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36次。在一个实施方案中,抗体分子每周一次、每周两次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每八周一次、每月一次、每两个月一次或每三个月一次施用。在一个实施方案中,抗体分子每月施用一次,例如持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时段。在一个实施方案中,以单次皮下剂量施用抗体分子,例如,在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36周的时段内。在一个实施方案中,每周一次、每周两次、每两周一次或每四周一次以0.5mg/kg至3mg/kg之间或50mg至150mg之间施用抗体分子。

[1902] 可单独使用抗体分子或将其与第二剂缀合,该第二剂为例如菌类药剂(bacterial agent)、毒素或蛋白质(例如,第二抗APRIL抗体分子)。该方法包括:向需要此种治疗的受试者施用单独的抗体分子,或者与第二剂缀合的抗体分子。可用多种治疗剂(例如,毒素或其混合物)递送抗体分子。

[1903] IgA肾病

[1904] IgA肾病(又称伯格氏病、伯格病、伯格氏综合征、伯格综合征、IgA肾炎、IgAN或联咽性肾小球肾炎)是世界范围内最常见的慢性肾小球疾病。保守的流行病学估计指出,全球发病率约为5-50例/百万(儿童)和10-40例/百万(成人)。这种疾病发病率表现出区域偏好,亚洲和美洲的患病率较高,日本和中国地区的疾病负担特别高。在日本,活检证实的IgA肾病病例预计约为35万例。在美国,这一预测约为10万例,因此,它是成年人中最常诊断的1°肾小球疾病。虽然IgA肾病是一种相对惰性的疾病,但它会导致终末期肾病(ESRD),即在20-30年的时间跨度内,20-50%的患者会发生肾衰竭。考虑到需要通过肾活检来确认疾病,这些数字可能被严重低估,肾活检在各种临床环境中都有不同的实践。该疾病具有复杂的发病机制,包括遗传、流行病学和潜在的环境因素,影响疾病的病因、病理和进展。它也有不同的临床表现,从无症状到终末期肾功能衰竭(ESRD)。目前还没有针对原发疾病或疾病进展的疾病特异性治疗方法。

[1905] 这种疾病的病因,顾名思义,已经确定。简言之,病症是由IgA沉积引起的,通常以肾系膜免疫复合物的形式出现。已经进行了这些特定免疫球蛋白的分子表征。这些IgA属于A1亚类(IgA1与IgA2),主要是聚合的(具有J链介导的连接),并且在CH1和CH2结构域之间的铰链区域明显存在不同的o-糖基化。特别是,这些o-聚糖异质地缺乏β1,3半乳糖键,因此,通常被称为缺乏半乳糖的IgA1(或gdIgA1)。由于该疾病的发病机制可能涉及多基因、多击(hit)机制,以诱导肾脏病理和异常生理,IgA1可能被视为所谓的自身抗原,代表了IgA肾病多靶点模型中的第一个关键“靶点”。这种疾病的一组自身抗体也已确定,它与免疫球蛋白(主要是IgG)有关,特异性识别这种差异糖基化表位并促进免疫复合物的形成(代表所谓的“第2击”)。还应该注意到,由于CH2/CH3聚糖的N-糖基化状态的错误折叠、构象变化和潜在变化,IgA本身容易聚集。

[1906] 在不希望受到理论约束的情况下,据信在一个实施方案中,异常糖基化的IgA1水平与IgA肾病的疾病和临床结果相关。异常糖基化IgA1已被直接从肾脏活检中描述,在IgA肾病患者的B细胞(扁桃体,PBMC)中观察到异常糖基化IgA1的产生增加。IgA肾病患者血清中半乳糖缺乏IgA1水平与疾病进展相关(Zhao等人KidneyInt.2012;82(7):790-6)。差异凝集素染色显示,相对于健康对照组,IgA肾病患者血清和肾小球中异常糖基化IgA1水平升高(Allen等人KidneyInt.2001;60(3):969-73)。

[1907] 基于这种不断发展的疾病模型,IgA肾病可能被恰当地视为一种自身免疫性疾病,具有强烈而严重的肾外受累。选择免疫靶点的鉴定和验证被提出在疾病发病机制中发挥关键作用,即IgA的产生和随后对该靶点的自身反应性抗体的产生,代表了一种合乎逻辑的治疗策略。由于这个原因,APRIL(TNFSF13)代表了特定的关注领域。靶向APRIL的其他理由包括基于多重、全面的全基因组关联(GWAS)研究的新兴遗传数据,以及IgA相关遗传疾病,例如,IgA低丙种球蛋白血症相关的常见可变免疫球蛋白缺乏(CVID),其基因座映射到TNFRSF13B(TACI)缺陷,与APRIL-TACI相互作用在调节IgA合成中的作用直接相关。

[1908] IgA肾病在早期阶段通常没有症状。这种疾病可能多年不被注意到,有时在常规检查中发现尿液中的蛋白质和红细胞,其非显微镜下无法看到(显微血尿)时才被首次诊断出来。当肾功能受损时,IgA肾病的体征和症状包括,例如,可乐色或茶色尿液(由尿液中的红细胞引起);反复出现可乐色或茶色尿,有时甚至可见尿中有血,通常发生在上呼吸道感染或其他类型感染期间或之后;肋骨以下的背部一侧疼痛(侧腹);尿中的蛋白质引起的尿池

水中的泡沫;手脚肿胀(水肿);还有高血压。在一个实施方案中,体征或症状包括,例如血尿、蛋白尿、白蛋白尿、高血压或早期肾脏疾病(例如,需要透析或移植)中的一种或多种。在一个实施方案中,体征或症状与,例如,异常糖基化的IgA1、自身抗体形成、肾源性免疫复合物在肾脏中的沉积,或炎症和肾功能丧失中的一种或多种相关。

[1909] IgA肾病的经典表现(约40-50%的病例,在年轻人中更常见)是发作性血尿,通常在非特异性上呼吸道感染(因此是咽部感染)的一两天内开始。不常见的胃肠道或泌尿系感染可作为刺激剂。所有这些感染都有共同的粘膜防御激活,从而产生IgA抗体。这些发作可每隔几个月不规则地发生一次,大多数患者最终会消退。肾功能通常保持正常,但偶尔也会发生急性肾衰竭。

[1910] 较小比例的IgA肾病患者(约20-30%的病例,通常是老年人群)有显微血尿和蛋白尿(小于2克/天)。这些患者可能没有任何症状,只有在医生决定采集尿样时才会被临床发现。因此,这种疾病通常在必须进行尿液筛查的情况下诊断,例如日本的学童。

[1911] 一些IgA肾病患者(各约5%)有以下疾病表现:肾病综合征(例如,尿中蛋白质损失3-3.5克,预后较差);急性肾衰竭(例如,作为急性血尿的并发症,当它通常恢复时,或由于快速进展性肾小球肾炎,经常导致慢性肾衰竭);慢性肾衰竭(例如,既往无症状,表现为贫血、高血压和其他肾衰竭症状,患者可能长期存在显微镜下未发现的血尿和/或蛋白尿)。

[1912] 多种全身性疾病可与IgA肾病相关,如肝衰竭、乳糜泻、类风湿关节炎、反应性关节炎、强直性脊柱炎和HIV。IgA肾病的诊断和任何相关疾病的搜索偶然揭示这种潜在的严重全身性疾病。偶尔会同时出现过敏性紫癜的症状。一些HLA等位基因与补体表型一起被怀疑是遗传因素。

[1913] IgA肾病可通过各种检查进行诊断,如尿检、血检(例如,显示废物肌酸酐血中水平升高)、碘酞酸盐清除试验、肾脏影像学检查(例如,超声、X光或膀胱镜检查)、肾活检或两者结合。

[1914] 对于单纯血尿的成年患者,通常首先进行肾脏超声检查和膀胱镜检查,以确定出血的来源。这些测试将排除肾结石和膀胱癌,这是导致血尿的另外两种常见泌尿系统原因。在儿童和年轻人中,呼吸道感染的病史和相关性可引起IgA肾病的怀疑。肾活检常常是确诊的必要手段。活检标本显示系膜增生,免疫荧光和电子显微镜下可见IgA沉积。然而,单纯镜下血尿患者(即无相关蛋白尿且肾功能正常)通常不做活检,因为这与良好的预后相关。尿检显示红细胞,通常为红细胞尿型。蛋白尿,通常少于2克/天,也可能存在。单纯血尿的其他肾脏原因包括,例如,薄基底膜病和Alport综合征,后者是一种与听力障碍和眼睛问题相关的遗传性疾病。其他有助于诊断的血液测试包括CRP或ESR、补体水平、ANA和LDH。蛋白电泳和免疫球蛋白水平可显示全部患者的50%中IgA升高。

[1915] 使用多种药物治疗可以减缓疾病的进展,并有助于控制诸如高血压、尿蛋白(蛋白尿)和手脚肿胀(水肿)等症状。IgA肾病的示例性疗法包括,例如高血压药物(例如,血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂或血管紧张素受体阻断剂(ARB))、ω-3脂肪酸、免疫抑制剂(例如,皮质类固醇药物,诸如泼尼松)、他汀类药物治疗、霉酚酸酯、环孢素、米唑滨、环磷酰胺(例如,与抗血小板/抗凝血剂组合,或与类固醇和硫唑嘌呤组合)、肾透析,或者肾移植。IgA肾病的示例性疗法还描于Floege和Eitner J.Am.Soc.Nephrol.22:1785-1794,2011中。其他IgA肾病的示例性疗法在本文“组合疗法”一节中描述。

[1916] 在不希望受到理论约束的情况下,据信在一个实施方案中,靶向APRIL选择性地减少了IgA。APRIL-/-小鼠T和B淋巴细胞发育正常,体外T和B细胞增殖正常,但血清IgA水平下降(Castigli等人Proc NatlAcadSci USA.2004;101(11):3903-8)。IgA肾病新危险基因座的发现涉及参与对抗肠道病原体免疫的基因(Kiryluk等人Nat Genet.2014;46(11):1187-96)。在IgA肾病患者中,APRIL的血清水平和B细胞产生升高,并与异常糖基化的IgA水平相关(Zhai等人Medicine(Baltimore).2016;95(11):e3099)。血浆APRIL水平(TNFSF13)与IgA肾病中慢性肾病进展相关(Han等人J Am Soc Nephrol.2016;27(2):439-53)。抗APRIL抗体治疗减少小鼠血清IgA,清除肾系膜,减少炎症细胞浸润和肾小球损伤(Kim等人PLoS One.2015;10(9):e0137044)。抗APRIL抗体在骨髓和脾脏中保持免疫细胞稳态(Kim等人PLoS One.2015;10(9):e0137044)。

[1917] APRIL(TNFSF13)是治疗IgA肾病的一个合理的生物学和治疗靶点。在不希望受到理论约束的情况下,据信在一个实施方案中,本文所述的抗体分子关于APRIL介导的免疫生物机制的靶向调节的功效与IgA肾病的治疗直接相关。本文描述的抗APRIL抗体分子(例如,人源化抗APRIL抗体分子),例如具有高生物活性和/或低补体激活,可用于治疗IgA肾病。在一个实施方案中,所述抗体分子在,例如体外,对TACI和BCMA具有皮摩尔APRIL结合亲和力和亚纳摩尔受体阻断活性。在另一个实施方案中,该抗体分子通过经典NFκB激活途径,在功能上干扰APRIL介导的下游细胞信号传导。在一个实施方案中,该抗体分子被设计为,例如,作为IgG2亚型,用于临床上减轻抗体依赖性的补体募集加剧,例如,在IgA肾病患者的肾脏中。在一个实施方案中,与更耗竭性的基于B细胞的治疗方法相比,本文描述的抗体分子可以具有改进的安全性,例如,由于在鼠模型中对B细胞和T细胞稳态的扰动较小(Kim等人PLoS One.2015;10(9):e0137044)。

[1918] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防不同阶段的IgA肾病。在一个实施方案中,所述抗体分子用于治疗与IgA肾病相关的症状,例如血尿、蛋白尿、白蛋白尿、高血压、早期肾脏疾病(例如,需要透析或移植)或其组合。在一个实施方案中,抗体分子减少异常糖基化的IgA1、自身抗体形成、肾源性免疫复合物在肾脏中的沉积、炎症和肾功能丧失,或其组合。在一个实施方案中,受试者处于低风险,例如,具有轻微尿路异常(例如,微血尿),正常的肾小球滤过率(GFR)和/或无高血压。在另一个实施方案中,受试者处于中度至高风险,例如,蛋白尿大于0.5-1g/d和/或GFR降低(例如,低于30-50ml/min)和/或高血压。在再另一个实施方案中,受试者具有急性或快速GFR丧失,例如,患有肾病综合征或快速进行性肾小球肾炎(RPGN),或由于大量血尿或其他常见原因导致的急性肾损伤(AKI)。在一个实施方案中,受试者有大于0.5g/天,例如,0.5-1g/天之间或大于1g/天的蛋白尿。在一个实施方案中,治疗IgA肾病的受试者具有小于50ml/min的肾小球滤过率(GFR),例如小于30ml/min。

[1919] 本文所述的抗体分子可用于治疗各种形式的IgA肾病或与IgA肾病相关的病症或疾患。在一个实施方案中,治疗IgA肾病的受试者具有更晚期的慢性肾病(CKD),其中估计的GFR(eGFR)≥30或45。在一个实施方案中,治疗IgA肾病的受试者患有新月体肾小球肾炎(GN)。在一个实施方案中,抗体分子用于治疗儿科IgA肾病。在一个实施方案中,抗体分子用于治疗移植后IgA肾病。在一个实施方案中,抗体分子用于治疗过敏性紫癜(HSP)或皮肤血管炎。在一个实施方案中,抗体分子不显著改变(例如,能够保持)免疫细胞稳态。在另一个实施方案中,抗体分子导致IgA的减少而不是IgA的完全消融。

[1920] 糖尿病肾病

[1921] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防糖尿病肾病。糖尿病肾病(或称为糖尿病肾脏疾病)是一种进行性肾脏疾病,由肾小球毛细血管损伤引起。它通常特征在于肾病综合征和弥漫性肾小球瘢痕。这通常是由于长期的糖尿病,是透析的主要原因。它被归类为糖尿病的小血管并发症。

[1922] 糖尿病肾病的示例性症状包括但不限于严重疲劳、头痛、全身不适、恶心、呕吐、频繁排尿、食欲不振、皮肤瘙痒或腿部肿胀。糖尿病肾病的病因包括高血糖、晚期糖基化终产物形成等。细胞因子可能参与糖尿病肾病的发展。

[1923] 糖尿病会导致身体的新陈代谢和血液循环发生一系列变化,这些变化可能共同产生过量的活性氧物质。这些变化会损害肾小球,从而导致蛋白尿的标志性特征(Cao和Cooper J Diabetes Investig.2011;2(4):243-247)。随着糖尿病肾病的进展,由开孔内皮、肾小球基底膜和上皮足细胞构成的肾小球滤过屏障(GFB)日益受损(Mora-Fernández等人J.Physiol.(Lond.)2014;592(Pt 18):3997-4012)。肾小球基底膜损伤可使血液中的蛋白质渗漏,导致Bowman间隙积聚为明显的周期性酸性希夫阳性结节(Kimmelstiel-Wilson结节)。

[1924] 糖尿病肾病的诊断可以基于尿液中白蛋白水平高的测量或肾功能下降的证据(Lewis和Maxwell Practitioner.2014;258(1768):13-7,2)。白蛋白测量可定义如下:正常蛋白尿:尿白蛋白排泄＜30mg/24h;微量白蛋白尿:尿白蛋白排泄量为30-299mg/24h;临床(显性)白蛋白尿:尿白蛋白排泄≥300mg/24h。为了测试肾功能,从血液样品中测量人的估计肾小球滤过率(eGFR)。正常的eGFR范围为90至120ml/min/1.73m^2。

[1925] 其他可与本文所述抗体分子组合用于治疗糖尿病肾病的治疗方法包括,例如,血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂(例如,卡托普利、依那普利、赖诺普利或雷米普利)、血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)(例如,坎地沙坦西西提、伊贝沙坦、氯沙坦或替米沙坦)、钙通道阻滞剂(例如,氨氯地平、地尔硫卓或维拉帕米)、利尿剂(例如,氯噻酮、氢氯噻嗪或螺旋内酯)、β-受体阻滞剂(例如,阿替洛尔、卡维地洛或美托洛尔)和糖尿病管理(例如,控制高血压或血糖水平,或减少膳食盐摄入量)。

[1926] 癌症

[1927] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防癌症。可以通过本文所述的抗体分子治疗或预防的示例性癌症包括但不限于:急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、肾上腺皮质癌、卡波济肉瘤、AIDS相关淋巴瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型类畸形/类人瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(例如,尤因肉瘤或骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑瘤(例如,星形细胞瘤、脑干神经胶质瘤、中枢神经系统非典型类畸形/横纹肌样瘤、中枢神经系统胚胎肿瘤、中枢神经系统生殖细胞肿瘤、颅咽管瘤或室管膜瘤)、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌(例如,胃肠道类癌)、心(心脏)肿瘤、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、淋巴瘤、宫颈癌、胆管癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、原位导管癌(DCIS)、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤因肉瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、眼癌(例如,眼内黑素瘤或视网膜母细胞瘤)、输卵管癌、骨纤维组织细胞瘤、骨肉瘤、胆囊癌、胃(胃部)癌、胃肠道类癌、

胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤(例如,中枢神经系统肿瘤、颅外肿瘤、性腺外肿瘤、卵巢癌或睾丸癌)、妊娠滋养细胞疾病、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、肝细胞(肝)癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、卡波济肉瘤、肾癌(例如肾细胞癌或Wilms肿瘤)、朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)、喉癌、白血病(例如,急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)或毛细胞白血病)、唇和口腔癌、肝癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC)或小细胞肺癌)、淋巴瘤(例如,与艾滋病有关的伯基特淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或原发中枢神经系统(CNS)淋巴瘤)、华氏巨球蛋白血症、男性乳腺癌、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、黑色素瘤(例如,眼内(眼)黑色素瘤)、默克尔细胞癌、间皮瘤、转移性鳞状上皮癌、中线癌、口腔癌、多发性内分泌肿瘤、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、真菌病、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、慢性髓磷脂增生性肿瘤、鼻腔和鼻旁窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口腔癌、唇和口腔癌、口咽癌、骨肉瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌或生殖细胞卵巢肿瘤)、胰腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤(胰岛细胞瘤)、乳头状瘤病、副神经节瘤、鼻旁窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽喉癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、胸膜肺母细胞瘤、腹膜癌、前列腺癌、直肠癌、视网膜、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(例如,尤因肉瘤、卡波西肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤或子宫肉瘤)、塞氏(Sézary)综合征、皮肤癌(例如,黑素瘤、默克尔细胞癌或非黑素瘤皮肤癌)、小肠癌、鳞状细胞癌、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺类癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、尿道癌、子宫内膜子宫癌、阴道癌、外阴癌或其转移性病变。

[1928] 在一个实施方案中,癌症是血液学癌症,例如,淋巴瘤或白血病,例如,选自B细胞非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症或淋巴浆细胞淋巴瘤。在一个实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,癌症为实体肿瘤,例如,选自结直肠癌、乳腺癌(例如,乳癌)、食管癌(例如,食管腺癌)、脑癌(例如,胶质母细胞瘤)或肾癌(例如,肾细胞癌)。

[1929] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗淋巴瘤。可与本文所述的抗体分子组合用于治疗淋巴瘤的其他治疗包括,例如,化疗、免疫疗法、靶向药物疗法、放疗和干细胞移植。示例性的靶向药物疗法包括CD20抑制剂(例如,利妥昔单抗(RITUXAN®)或替伊莫单抗(ZEVALIN®))。

[1930] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗白血病。可与本文所述的抗体分子组合用于治疗白血病的其他治疗包括,例如,化疗、免疫疗法、靶向药物疗法、放疗和干细胞移植。示例性的靶向药物疗法包括酪氨酸激酶抑制剂(例如,伊马替尼(GLEEVEC®))。

[1931] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗多发性骨髓瘤。可与本文所述的抗体分子组合用于治疗多发性骨髓瘤的其他治疗包括,例如,化疗、皮质类固醇、免疫疗法、靶向药物疗法、放疗和干细胞移植。示例性的靶向药物疗法包括,例如,沙利度胺类似物(例如,沙利度胺(THALOMID®)、来那度胺(REVLIMID®)或泊马利度胺(POMALYST®))。

[1932] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗华氏巨球蛋白血症。可与本文所述的抗体分子组合用于治疗华氏巨球蛋白血症的其他治疗包括,例如,血浆交换、化疗、免疫疗法、靶向药物疗法和干细胞移植。

[1933] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗结直肠癌。可与本文所述的抗体分子组合

用于治疗结直肠癌的其他治疗包括,例如,手术、化疗、放疗、免疫疗法和靶向药物疗法。示例性的靶向药物疗法包括,例如,VEGF抑制剂(例如,贝伐单抗(AVASTIN®))、EGFR抑制剂(例如,西妥昔单抗(ERBITUX®)、帕尼单抗(VECTIBIX®))和双VEGFR2-TIE2酪氨酸激酶抑制剂(例如,雷戈非尼(STIVARGA®))。

[1934] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗乳癌,例如,乳腺癌。可与本文所述的抗体分子组合用于治疗结乳癌的其他治疗包括,例如,手术、化疗、放疗、激素疗法、免疫疗法和靶向药物疗法。示例性的靶向药物疗法包括,例如,HER2抑制剂(例如,曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)、帕妥珠单抗(PERJETA®)、阿多曲妥珠单抗(KADCYLA®)或拉帕替尼(TYKERB®))或VEGF抑制剂(例如,贝伐单抗(AVASTIN®))。

[1935] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗食管癌,例如,食管腺癌。可与本文所述的抗体分子组合用于治疗食管癌的其他治疗包括,例如,手术、化疗、放疗和免疫疗法。

[1936] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗脑癌,例如,胶质细胞瘤。可与本文所述的抗体分子组合用于治疗脑癌的其他治疗包括,例如,手术、化疗、放疗、放射手术、免疫疗法和靶向药物疗法。示例性靶向药物疗法包括,例如,VEGF抑制剂(例如,贝伐单抗(AVASTIN®))。

[1937] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗肾癌,例如,肾细胞癌。可与本文所述的抗体分子组合用于治疗肾癌的其他治疗包括,例如,手术、冷冻消融、射频消融、放疗、免疫疗法和靶向药物疗法。示例性的靶向药物疗法包括,例如,VEGF抑制剂(例如,贝伐单抗(AVASTIN®))、酪氨酸激酶抑制剂(例如,阿西替尼(INLYTA®)、帕唑帕尼(VOTRIENT®)、索拉菲尼(NEXAVAR®)或舒尼替尼(SUTENT®),或mTOR抑制剂(例如,替西罗莫司(TORISEL®)或依维莫司(AFINITOR®)。

[1938] 免疫增殖性病症

[1939] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防免疫增殖性病症。免疫增殖性病症(也称为免疫增殖性病症或免疫增殖性肿瘤)是一种免疫系统病症,其特征是免疫系统原代细胞(例如,B细胞、T细胞和自然杀伤(NK)细胞)的异常增殖或免疫球蛋白(例如,抗体)的过度产生。

[1940] 示例性免疫增殖性病症包括,但不限于,淋巴增殖性病症(LPD)、高丙种球蛋白血症和副蛋白血症。淋巴增殖性病症包括淋巴细胞产生过多的几种情况。它们通常发生在免疫系统受损的患者身上。高丙种球蛋白血症通常以血清中免疫球蛋白水平升高为特征。副蛋白血症或单克隆γ病是指血液中存在过量的单一单克隆丙种球蛋白(例如,一种副蛋白)。在一个实施方案中,抗体分子用于治疗单克隆IgA高丙种球蛋白血症。

[1941] 血管炎

[1942] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防血管炎。血管炎是一组由炎症破坏血管的病症。血管炎主要是由白细胞迁移和由此造成的损伤引起的。示例性类型的血管炎包括,但不限于,显微多动脉炎(多血管炎)、韦格纳肉芽肿病、过敏性紫癜和结节性多动脉炎。

[1943] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗IgA血管炎。在一个实施方案中,抗体分子用于治疗过敏性紫癜(IgA相关血管炎)。

[1944] 过敏性紫癜(Henoch-Schönleinpurpura)(HSP,也称为敏性样紫癜、风湿紫癜,或过敏性紫癜(Schönlein-Henochpurpura))是一种皮肤和其他器官的疾病,最常影响儿童。

HSP是一种全身性血管炎(血管炎症),其特征是在小动脉、毛细血管和小静脉上沉积IgA和补体成分3(C3)的免疫复合物。在皮肤上,这种疾病会引起可触及的紫癜(小出血);常伴有关节和腹部疼痛。肾脏受累时,尿液中可能会有少量血液和蛋白质的损失;在一小部分病例中,肾脏受累发展为慢性肾脏疾病甚至不可逆的肾脏损害。HSP通常先发生感染,诸如喉咙感染。

[1945] 过敏性紫癜的症状包括,例如皮疹(紫癜)、关节肿胀或疼痛(关节炎)、胃肠道症状(例如,腹痛、恶心、呕吐或血便)和肾脏受累(例如,尿中有蛋白质或血)。HSP患者血清IgA水平较高。

[1946] 定义过敏性紫癜的标准包括,例如,1990年美国风湿病学会(ACR)分类(Mills等人(1990).Arthritis and Rheumatism 33(8):1114-21)、1994年教堂山共识会议(CHCC)(Jennette等人(1994)Arthritis and Rheumatism 37(2):187-92)、2006年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)和儿童风湿病学会(PreS)分类,其中包括可触摸紫癜作为强制性标准,以及以下发现中的至少一项:弥漫性腹痛、主要IgA沉积(皮肤活检证实)、任何关节的急性关节炎和肾脏受累(由尿液中存在血液和/或蛋白质证明)(Ozen等人(2006)Annals of Rheumatic Diseases 65(7):936-41)。

[1947] 其他可与本文所述的抗体分子组合用于治疗过敏性紫癜的治疗方法包括,例如,用于腹部和关节疼痛的镇痛药,类固醇(例如,口服类固醇或静脉注射甲基泼尼松龙(类固醇)、环磷酰胺和双嘧达莫的组合,然后是强的松)。其他方案还包括,例如,类固醇/硫唑嘌呤,和类固醇/环磷酰胺(含或不含肝素和华法林),或静脉注射免疫球蛋白(IVIG)。

[1948] 在另一个实施方案中,抗体分子用于治疗急性增殖性肾小球肾炎,例如,链球菌后肾小球肾炎。

[1949] 急性增殖性肾小球肾炎是肾小球(肾小球肾炎)或肾脏小血管的紊乱。它是细菌感染的常见并发症,通常是由12型、4型和1型链球菌(脓疱病)引起的皮肤感染,但也会发生在链球菌性咽炎后,因此它也被称为感染后或链球菌性肾小球肾炎。这种感染会导致肾脏血管发生炎症,从而妨碍肾器官过滤尿液的能力。

[1950] 这种病症的病理生理学与免疫复合物介导的机制一致。这种病症产生具有不同抗原决定因子的蛋白质,这些决定因子反过来又对肾小球中的位点具有亲和力。一旦与肾小球结合,经由与properdin相互作用,补体被激活。补体固定会导致产生其他炎症介质。

[1951] 急性增殖性肾小球肾炎的症状包括,例如,血尿、少尿、水肿、高血压、发热、头痛、乏力、厌食和恶心。

[1952] 可与本文所述抗体分子组合使用以治疗急性增殖性肾小球肾炎的其他治疗方法包括,例如,控制急性少尿肾损伤患者的钾含量和控制血压(BP)。

[1953] 自身免疫病症

[1954] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防自身免疫病症。本文所述的抗体分子可治疗或预防的示例性自身免疫病症包括但不限于:急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性坏死性出血性白脑炎、Addison病、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征(APS)、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性再生障碍性贫血、自身免疫性自治异常、自身免疫性肝炎、自身免疫性高脂血症、自身免疫性免疫缺陷、自身免疫性内耳疾病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫

性视网膜病变、自身免疫性血小板减少性紫癜(ATP)、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性尊麻疹、轴突和神经元神经病变、Balo病、白塞氏病、大疱性类天疱疮、心肌病、巨大淋巴结增生症(Castleman disease)、乳糜泻、查加斯病、慢性疲劳综合征、慢性炎症性脱髓鞘多神经病变(CIDP)、慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)、Churg-Strauss综合征、瘢痕性类天疱疮/良性粘膜类天疱疮、克罗恩氏病、Cogans综合征、冷凝集素病、先天性心脏阻塞、柯萨奇心肌炎、CREST病、原发性混合冷球蛋白血症、脱髓鞘神经病、疱疹样皮炎、皮肌炎、Devic病(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、Dressler综合征、子宫内膜异位症、嗜酸性食管炎、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、实验性过敏性脑脊髓炎、埃文斯综合征、纤维肌痛、纤维性肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞心肌炎、肾小球肾炎、Goodpasture综合征、肉芽肿伴多血管炎(GPA)(以前称为韦格纳肉芽肿病)、Graves病、格林-巴利综合征、桥本脑炎、桥本甲状腺炎、溶血性贫血、过敏性紫癜、妊娠疱疹、低丙种球蛋白血症、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA肾病、IgG4相关硬化病、免疫调节脂蛋白、包体肌炎、间质性膀胱炎、幼年关节炎、幼年糖尿病(1型糖尿病)、幼年肌炎、川崎综合征、朗伯-伊顿综合征、白细胞破片性血管炎、扁平苔藓、硬化苔藓、木质结膜炎、线性IgA病(LAD)、狼疮(SLE)、莱姆病、慢性、梅尼埃病、显微多血管炎、混合性结缔组织病(MCTD)、蚕蚀性角膜溃疡(Mooren's ulcer)、Mucha-Habermann病、多发性硬化症、重症肌无力、肌炎、嗜睡症、视神经脊髓炎(Devic's)、中性粒细胞减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、回潮性风湿病、PANDAS(与链球菌相关的儿童自身免疫性神经精神疾病)、副肿瘤性小脑变性、阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)、Parry Romberg综合征、Parsonnae-Turner综合征,睫状体平坦部炎(周围葡萄膜炎)、天疱疮、周围神经病变、静脉周围脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、I型、II型和III型自身免疫性多腺综合征、风湿性多肌痛、多肌炎、心肌梗死后综合征、心包切开术后综合征、孕激素皮炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、牛皮癣、银屑病关节炎、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病、纯红细胞再生障碍性、雷诺现象、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、瑞特氏综合征、复发性多软骨炎、不宁腿综合征、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿关节炎、结节病、施密特综合征、硬化炎、硬皮病、干燥综合征、精子和睾丸自身免疫、僵硬人综合征、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、苏萨克综合征、交感性眼炎、高寿动脉炎、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、血小板减少性紫癜(TTP)、Tolosao-Hunt综合征、横断性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、囊泡性皮肤病、白疲风、韦格纳肉芽肿病(也称为肉芽肿伴多血管炎(GPA))。

[1955] 在一个实施方案中,自身免疫病症是类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、线性IgA大疱性疾病(例如,线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病)或IgA介导的后天大疱性表皮松解症。

[1956] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗类风湿性关节炎。其他可与本文所述抗体分子组合用于治疗类风湿关节炎的治疗方法包括,例如,NSAID、类固醇(例如,皮质类固醇)、疾病修饰抗风湿药物(DMARD)(例如,甲氨蝶呤(TREXALL®)、来氟米特(ARAVA®)、羟氯喹(PLAQUENIL®)或柳氮磺胺(AZULFIDINE®)、生物反应调节剂(例如,阿巴西普(ORENCIA®)、阿达木单抗(HUMIRA®)、阿纳金(KINERET®)、赛妥珠单抗(CIMZIA®)、依那西普(ENBREL®)、戈利木单抗(SIMPONI®)、英夫利昔单抗(REMICADE®)、利妥昔单抗(RITUXAN®)和托珠单抗(ACTEMRA®),或托法替尼(XELJANZ®)),或手术。

[1957] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗系统性红斑狼疮(SLE)。其他可与本文所述抗体分子组合用于治疗SLE的治疗方法,例如非甾体抗炎药、抗疟疾药物(例如,羟氯喹(PLAQUENIL®)、皮质类固醇(例如,强的松)、免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤(IMURAN®、AZASAN®)、霉酚酸盐(CELLCEPT®)、来氟米特(ARAVA®)或甲氨蝶呤(TREXALL®))或BAFF抑制剂(例如,贝利尤单抗(BENLYSTA®)。

[1958] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗线性IgA大疱性疾病(例如,线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病)。可与本文所述抗体分子组合用于治疗线性IgA大疱性疾病(例如,线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病)的其他治疗方法包括,例如,皮质类固醇(例如,强的松或泼尼松龙)、抗生素(例如,四环素、红霉素、磺毗啶)、秋水仙碱或霉酚酸酯。

[1959] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗IgA介导的大疱性表皮松解症。其他可与本文所述抗体分子组合用于治疗IgA介导的大疱性表皮松解症的治疗方法包括,例如,抗生素、抗炎药物(例如,皮质类固醇)或手术。

[1960] 线性IgA大疱性皮肤病

[1961] 本文描述的抗体分子可用于治疗或预防IgA皮炎,例如线性IgA大疱病/线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病和IgA介导的后天大疱性表皮松解症。线性IgA大疱性皮肤病是一种粘膜皮肤自身免疫性疾病,其特征为IgA线性沉积和真皮表皮连接处破坏。在一个实施方案中,线性IgA大疱性皮肤病是针对基底膜蛋白诸如透明层和致密层下蛋白的自身免疫反应。基底膜将表皮固定在真皮层上,帮助稳定皮肤。当IgA抗体靶向这些蛋白质时,基底膜不稳定,导致紧张性水泡形成。在一个实施方案中,线性IgA大疱性皮肤病是药物诱导的(例如,由抗生素(例如,万古霉素)、抗高血压药和非甾体抗炎药诱导的),与另一种疾病或病症(例如,淋巴增殖性病症、感染、溃疡性结肠炎或系统性狼疮(SLE))相关。在一个实施方案中,线性IgA大疱性皮肤病可以是特发性起源。在儿童中,线性IgA大疱性皮肤病的病灶一般局限于下腹、会阴区和大腿内侧。在成人中,病灶通常局限于伸肌面、躯干、臀部和面部。

[1962] 线性IgA大疱性皮肤病的示例性症状包括但不限于前驱瘙痒、眼睛灼烧和分泌物,在红色或正常皮肤底部形成紧张性水疱,水疱聚集形成经典的珠簇征或沿水疱边缘线性形成串珠征,和/或炎症部位分散的红色肿块或斑块。

[1963] 线性IgA大疱性皮肤病可通过临床、免疫学和组织病理学检查进行诊断。通常对水泡进行皮肤活检,也可以进行免疫荧光,以检测沿基底膜带呈线性分布的IgA沉积物的存在,这是典型的线性IgA大疱性皮肤病的指示。

[1964] 其他可与本文所述抗体分子组合用于治疗线性IgA大疱性皮肤病的治疗方法包括,例如,氨苯砜、磺胺类药物、磺吡啶、霉酚酸酯、皮质类固醇(例如,强的松或泼尼松龙)、秋水仙碱、抗生素(例如,四环素、红霉素、磺毗啶)、烟酰胺或手术。

[1965] IgM介导的神经病变

[1966] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防IgM介导的神经病变,例如抗髓磷脂相关糖蛋白(MAG)周围神经病变或抗GM1抗体相关的IgM介导的神经病变。在一个实施方案中,本文所述的抗体分子可用于治疗或预防抗MAG。抗MAG神经病变的特征在于发生针对髓鞘相关糖蛋白(MAG)的自身抗体,这是发现在髓鞘和施旺细胞。这些自身抗体可以破坏MAG功能和神经元信号,导致神经功能丧失和感觉和运动功能问题。在一个实施方案中,抗MAG神经病变源于单克隆γ病,例如IgM单克隆γ病。

[1967] 抗MAG神经病变的示例性症状包括但不限于感觉丧失,例如,脚趾和手指的感觉丧失、振动感丧失、步态不稳、手脚颤抖或虚弱。

[1968] 抗MAG神经病变可以通过临床特征、电诊断研究和血清IgM蛋白水平的测量进行诊断。

[1969] 其他可与本文所述的抗体分子组合用于治疗抗MAG神经病变的治疗方法包括环磷酰胺、利妥昔单抗(RITUXAN®)、血浆交换或静脉注射免疫球蛋白(IvIg)。

[1970] 在一个实施方案中,本文所述的抗体分子可用于治疗或预防与抗GM1神经节苷脂抗体相关的IgM介导的神经病变,例如,多灶性运动神经病变(MMN)。MMN的特征在于进行性无症状肌肉无力和萎缩。在一个实施方案中,接受MMN治疗的受试者具有IgM抗GMI1神经节苷脂抗体。示例性症状包括但不限于:功能性运动缺陷、神经节苷脂积累、脑脊液蛋白增力口、肌肉痉挛、肌腱反射减少、进行性肌肉无力、手部和下臂无力、抽筋、不自主收缩或抽搐、手腕下垂或足下垂,或受影响肌肉萎缩。在一个实施方案中,MMN由异常免疫反应产生。MMN可以通过临床特征、电诊断研究和血清IgM蛋白水平的测量进行诊断。其他可与本文所述的抗体分子组合用于治疗MMN的治疗方法包括静脉注射免疫球蛋白(IvIg)、利妥昔单抗(RITUXAN®)、环磷酰胺或物理治疗。

[1971] 华氏巨球蛋白血症

[1972] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防华氏巨球蛋白血症。华氏巨球蛋白血症是一种血液学癌症,其典型地特征在于骨髓中淋巴浆细胞过多。在一个实施方案中,华氏巨球蛋白血症被归类为淋巴浆细胞性淋巴瘤。这些异常细胞一般具有淋巴细胞和B细胞的特征,表现为IgM的异常表达,即产生过多的IgM。在一个实施方案中,过量的IgM可在各种器官中积聚,例如心脏和/或肾脏,导致淀粉样变性。在一个实施方案中,淋巴浆细胞在不同组织中的积累可导致肝肿大、脾肿大或肿大的淋巴结。

[1973] 华氏巨球蛋白血症可能是一种生长缓慢的淋巴瘤。在一个实施方案中,华氏巨球蛋白血症在临床上可以是不显著的和无痛的。在一个实施方案中,华氏巨球蛋白血症在临床上可以是显著的。在一个实施方案中,华氏巨球蛋白血症由基因突变的组合引起,例如MYD88基因和/或CXCR4基因突变。

[1974] 华氏巨球蛋白血症的典型症状包括但不限于:容易挫伤、鼻血、牙龈出血、疲劳、体重减轻、周围神经病变(手脚麻木)、贫血、发烧、头痛、气短、视力改变(例如,视力模糊或丧失)、头晕、共济失调、冷球蛋白血症、思维混乱或夜间出汗。

[1975] 华氏巨球蛋白血症可通过血液检查进行诊断,如血液计数、血液中IgM蛋白水平和/或测量器官功能,如肾脏和/或肝脏功能。也可以通过骨髓活检和/或影像学检查(例如,CT扫描或PET扫描)诊断和/或预测华氏巨球蛋白血症。

[1976] 可与本文所述的抗体分子组合用于治疗华氏巨球蛋白血症的其他治疗包括,例如,血浆交换、化疗、免疫疗法、靶向药物疗法和干细胞移植。

[1977] 狼疮性肾炎

[1978] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防狼疮性肾炎。狼疮性肾炎是一种自身免疫病症,是肾小球肾炎的一种形式,可构成系统性红斑狼疮(SLE)最严重的器官表现。狼疮性肾炎导致肾脏产生自身抗体,从而引起炎症,如肾元炎症,并损害肾功能,如废物清除和过滤。它可能导致永久性疤痕和肾脏损伤,并可能导致终末期肾病(ESRD)。狼疮肾炎通常在发

展狼疮的五年内在受试者中发展。

[1979] 狼疮性肾炎的示例性症状包括但不限于尿液中的血液(血尿)、蛋白尿、泡沫尿(例如,由于尿液中蛋白质过多而导致的泡沫尿)、排尿增加、水肿、关节痛、高血压、手、脚踝和足部肿胀、血液中肌酐水平过高、肌肉疼痛、体重增加、不明原因发热、通常位于面部(例如,跨鼻和面部)的红疹。

[1980] 狼疮性肾炎的诊断可以基于尿液分析和血液、细胞管型(例如,经常在血液和/或肾小管中发现的细胞碎片)和尿液中的蛋白质水平的测量。诊断也可以基于评估肾功能的血液测试,例如,有或没有血尿素氮(BUN)测试的肌酐血液测试。此外,为了测试肾功能,可以从血液样品中测量人的估计肾小球滤过率(eGFR)。也可以进行肾活检,这可用于分期狼疮性肾炎。在一个实施方案中,狼疮性肾炎被分类为国际肾脏病学会/肾脏病理学会(ISN/RPS)分类系统下的六个阶段之一,其包括最小系膜狼疮肾炎(I类)、系膜增殖性狼疮肾炎(II类)、局灶性狼疮性肾炎(<50%的肾小球)(III类)、弥漫性节段性或全局性狼疮性肾炎(>50%的肾小球)(IV类)、膜性狼疮性肾炎(V类)或晚期硬化性狼疮性肾炎(VI类)。

[1981] 其他可与本文所述抗体分子组合用于治疗狼疮性肾炎的治疗方法,所述方法包括但不限于环磷酰胺、霉酚酸酯、钙调神经磷酸酶抑制剂(例如,硫唑嘌呤或他克莫司)、环孢素A、羟氯喹、利妥昔单抗(RITUXAN®)、贝利单抗、透析、肾移植、皮质类固醇血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂与血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、利尿剂、β受体阻滞剂,和/或者钙通道阻滞剂。

[1982] 其他病症

[1983] 本文所述的抗体分子可用于治疗或预防其他病症,例如IgA天疱疮、乳糜泻或酒精性肝硬化。

[1984] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗或预防IgA天疱疮。其他可与本文所述抗体分子组合用于治疗IgA天疱疮的治疗方法包括,例如,皮质类固醇、免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤(IMURAN®)、甲氨蝶呤(TREXALL®)或霉酚酸酯(CELLCEPT®))、CD-20抑制剂(例如,利妥昔单抗(RITUXAN®)、抗生素、抗病毒药物或抗真菌药物。

[1985] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗或预防乳糜泻。其他可与本文所述的抗体分子结合使用的治疗方法包括,例如,无麸质饮食,维生素或矿物质补充剂,或类固醇。

[1986] 在一个实施方案中,抗体分子用于治疗或预防酒精性肝硬化。可与本文所述抗体分子组合用于治疗酒精性肝硬化的其他治疗方法包括,例如免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤、强的松、硫唑嘌呤、环孢素或甲氨蝶呤)或肝移植。

[1987] 组合疗法

[1988] 本文所述的抗体分子可以与其他疗法组合使用。例如,组合治疗可包括将抗体分子与一种或多种其他治疗剂(例如一种或多种本文所述的其他治疗剂)共同配制和/或共同施用。在其他实施方案中,组合施用抗体分子和其他治疗性治疗模式(例如本文所述的其他治疗性治疗模式)。此类组合治疗可有利地利用较低剂量的所给治疗剂,由此避免了与各种单独治疗相关的可能毒性或并发症。

[1989] 如本文所用,“组合”施用是指在受试者罹患病症之前或期间,将两种(或更多种)不同治疗递送给该受试者。在一个实施方案中,两种或更多种治疗是预防性递送的,例如在受试者罹患病症前或被诊断患有该病症前递送。在另一个实施方案中,在受试者已发展或

诊断出患有所述病症之后进行两种或更多种治疗。在一些实施方案中,在第二治疗开始递送时,第一治疗的递送仍在持续,由此存在重叠。有时称此为“同时”或“共同递送”。在其他实施方案中,在第一治疗的递送终止后,再开始递送其他治疗。在这两种情况之任一的实施方案中,治疗因组合施用而更有效。例如,与若只施用第二治疗而不施用第一治疗所能观察到的相比,第二治疗更有效(例如采用更少的第二治疗观察到同样的效果,或者第二治疗更大程度地减轻或减少症状),或者第一治疗亦然。在一些实施方案中,与递送一种治疗而不递送另一种所能观察到的相比,递送更大程度地减轻或减少或降低症状或病症相关的其他参数。两种治疗的效果可部分加合、完全加合或大于加合。递送可使递送第一治疗的效果在递送第二治疗时仍可被检测到。

[1990] 在某些实施方案中,另外的剂是第二抗体分子,例如,与第一抗体分子不同的第二抗体分子。在一些实施方案中,第二抗体分子是抗APRIL抗体分子(例如,与第一抗体分子不同的抗APRIL抗体分子)。可以组合使用的示例性抗体分子包括但不限于表1或5中列出的抗体分子的任何组合。在一个实施方案中,第二抗体分子是西贝瑞单抗,或其功能片段、变体或衍生物。

[1991] 在一个实施方案中,抗体分子与TACI-IgG融合蛋白组合施用。在一个实施方案中,抗体分子与替利西普,或其功能片段、变体或衍生物组合施用。

[1992] 在一个实施方案中,抗体分子与C1抑制剂(例如,C1s抑制剂)组合施用。在一个实施方案中,抗体分子与苏替莫单抗,或其功能片段、变体或衍生物组合施用。

[1993] 在一个实施方案中,抗体分子与抗CD20抗体分子组合施用。在一个实施方案中,抗体分子与利妥昔单抗,或其功能片段、变体或衍生物组合施用。

[1994] 在一个实施方案中,抗体分子与第二疗法组合施用以治疗或预防IgA肾病。在一个实施方案中,抗体分子与第二疗法组合施用以治疗或预防IgA肾病伴新月型肾小球肾炎(GN)。

[1995] 在一个实施方案中,抗体分子与血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)组合施用。

[1996] 在一个实施方案中,抗体分子与Fc诱饵受体(例如,可溶性Fc受体)组合施用。在一个实施方案中,可溶性Fc受体为可溶性Fc-γ受体IIB。在一个实施方案中,可溶性Fc受体为SM101/BAX1810(Baxalta)。在一个实施方案中,可溶性Fc受体以1mg/kg至50mg/kg之间,例如,5mg/kg至15mg/kg之间、12mg/kg至24mg/kg之间或20mg/kg至30mg/kg之间的剂量施用。

[1997] 在一个实施方案中,该抗体分子与库促肾上腺皮质激素(ACTHAR®)组合施用。库促肾上腺皮质激素是一种促肾上腺皮质激素(ACTH)类似物。在一个实施方案中,库促肾上腺皮质激素以50U至150U之间的剂量施用,例如,80U至120U之间,通过皮下注射,每周两次或三次。在一个实施方案中,库促肾上腺皮质激素通过皮下注射,例如,每周一次、两次或三次,以120U的剂量施用。

[1998] 在一个实施方案中,该抗体分子与霉酚酸酯(MMF)组合施用。霉酚酸酯是霉酚酸(MPA)的2-吗琳乙酯,是一种免疫抑制剂和肌苷单磷酸脱氢酶(IMPDH)抑制剂。在一个实施方案中,霉酚酸酯以0.5g至2g之间,例如,1g至1.5g之间或1.5g至2g之间的剂量口服或静脉注射,例如,每天1次、2次或3次。

[1999] 在一个实施方案中,抗体分子与硼替佐米(VELCADE®)组合施用。硼替佐米,

也称为[(1R)-3-甲基-1-({(2S)-3-苯基-2-[(吡嗪-2-基羰基)氨基]丙酰基}氨基)丁基]硼酸,是一种蛋白酶体抑制剂。在一个实施方案中,硼替佐米以0.5mg/m^2至2.5mg/m^2之间的剂量施用,例如,每三天或每周施用1mg/m^2至1.5mg/m^2之间的剂量。

[2000] 在一个实施方案中,抗体分子与别嘌呤醇(ZYLOPRIM®)组合施用。别嘌呤醇,也称为1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(2H)-酮,是嘌呤类似物。在一个实施方案中,别嘌呤醇以约50mg至1000mg之间,例如,100mg至600mg之间或200至300mg之间的剂量施用,口服,例如,一天一次或两天一次。

[2001] 在一个实施方案中,抗体分子与强的松和/或环磷酰胺组合施用。在一个实施方案中,泼尼松以0.2mg/kg至2mg/kg之间,例如,0.5mg/kg至1mg/kg之间的剂量施用,例如,每天一次。在一个实施方案中,环磷酰胺以0.2g至2g之间,例如,0.5g至1g之间的剂量施用,例如,每天一次。

[2002] 在一个实施方案中,抗体分子与利妥昔单抗(RITUXAN®)组合施用。利妥昔单抗是一种嵌合抗CD20单克隆抗体。在一个实施方案中,利妥昔单抗以100mg/m^2至500mg/m^2之间,例如,200mg/m^2至450mg/m^2之间或300mg/m^2至400mg/m^2之间的剂量静脉注射,例如,每周一次、每两周一次、每四周一次或每八周一次。

[2003] 在一个实施方案中,抗体分子与布利莫德组合施用。布利莫德,也称为A-623或AMG 623,是B细胞激活因子(BAFF,也称为B淋巴细胞刺激剂或BLyS)的选择性拮抗剂。

[2004] 在一个实施方案中,抗体分子与布地奈德组合施用。在一个实施方案中,布地奈德是NEFECON®,一种释放布地奈德的口服制剂。

[2005] 在一个实施方案中,抗体分子与缬沙坦和/或普罗布考组合施用。在一个实施方案中,缬沙坦以50mg/天至200mg/天之间,例如,80mg/天至160mg/天之间的剂量施用。在一个实施方案中,普罗布考以500mg/天至1000mg/天之间,例如,700mg/天至800mg/天之间的剂量施用。

[2006] 在一个实施方案中,抗体分子与OPL-CCL2-LPM组合施用。OPL-CCL2-LPM是一种重组融合蛋白,由人CCL2(单核细胞趋化蛋白-1)趋化因子融合到志贺氏痢疾杆菌全毒素(SA1)酶活性A1结构域的缩短形式构成。在一个实施方案中,OPL-CCL2-LPM以0.001mg/kg至1mg/kg之间,例如,0.01mg/kg至0.5mg/kg或0.05mg/kg至0.1mg/kg之间的剂量施用,例如,静脉注射。

[2007] 在一个实施方案中,抗体分子与甲基泼尼松龙组合施用。在一个实施方案中,甲泼尼松龙以0.1mg/kg至2mg/kg/天,例如,0.2mg/kg/天至1.5mg/kg/天或0.5mg/kg/天至1mg/kg/天的剂量施用,例如,口服。

[2008] 在一个实施方案中,抗体分子与西罗莫司组合施用。西罗莫司又称雷帕霉素,可通过作用于mTOR抑制IL-2等细胞因子受体依赖的信号转导机制,从而阻断T细胞和B细胞的激活。在一个实施方案中,西罗莫司以0.2mg/天至2mg/天之间,例如,0.5mg/天至1mg/天之间的剂量施用。

[2009] 在一个实施方案中,抗体分子与肾素-血管紧张素系统(RAS)阻滞剂组合施用。例如,RAS阻滞剂可以是血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂或AT1受体阻滞剂(ARB)。可与本文所述抗体分子组合使用的示例性ACE抑制剂包括,例如,贝那普利(LOTENSIN®)、卡托普利、依那普利(VASOTEC®)、福辛普利、赖诺普利(ZESTRIL®)、莫昔普利(

UNIVASC®)、培哚普利(ACEON®)、喹诺普利(ACCUPRIL®)、雷米普利(ALTACE®)或泉多普利(MAVIK®)。可与本文所述抗体分子组合使用的典型AT1受体阻阻剂包括,例如坎地沙坦(ATACAND®)、依普罗沙坦(TEVETEN®)、伊贝沙坦(AVAPRO®)、氯沙坦(COZAAR®)、奥美沙坦(BENICAR®)、替米沙坦(MICARDIS®)或缬沙坦(DIOVAN®)。

[2010] 在一个实施方案中,抗体分子与福坦替尼组合施用。福坦替尼是活性化合物他马替尼(tamatinib)(R-406)的前药,它是一种酶脾酪氨酸激酶(Syk)的抑制剂。在一个实施方案中,福坦替尼以50mg至200mg,例如,100mg至150mg的剂量施用,例如,口服,例如,每天。

[2011] 在一个实施方案中,抗体分子与帕立骨化醇组合施用。在一个实施方案中,帕立骨化醇以0.2mg至2mg,例如,0.5mg至1mg的剂量施用,例如,每天。

[2012] 在一个实施方案中,抗体分子与雷米普利组合施用。在一个实施方案中,雷米普利以约0.5mg至5mg之间的剂量施用,例如,1mg至4mg之间或2mg至3mg之间的剂量施用,例如,每天。

[2013] 在一个实施方案中,抗体分子与血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂组合施用。在一个实施方案中,ACE抑制剂是依那普利(VASOTEC®)。

[2014] 在一个实施方案中,抗体分子与免疫抑制剂组合施用。在一个实施方案中,免疫抑制剂是他克莫司。他克莫司,也称为FK-506或藤霉素,是一种大环内酯类钙调神经磷酸酶抑制剂。

[2015] 在一个实施方案中,抗体分子与ω-3脂肪酸组合施用。

[2016] 在一个实施方案中,抗体分子与CCX168组合施用。CCX168是一种口服施用的C5aR抑制剂。

[2017] 可与本文所述抗体分子或组合物组合使用以治疗或预防其他病症的示例性治疗/疗法也描述于本文“治疗或预防病症的方法”部分中。

[2018] 诊断方法

[2019] 在一些方面,本公开提供了用于在体外(例如,在生物样品,例如活检物或血液样品中)或体内(例如,在受试者体内成像)检测APRIL存在的诊断方法。该方法包括:(i)使样品与本文所述的抗体分子接触,或向受试者施用抗体分子;(任选地)(ii)使参照样品,例如对照样品(例如,对照生物样品,例如活检物或血液样品)或对照受试者与本文所述的抗体分子接触;和(iii)检测抗体分子与样品或受试者或对照样品或受试者中APRIL之间复合物的形成,其中相对于对照样品或受试者,样品或受试者中复合物形成的变化(例如,统计学上显著的变化)指示样品中APRIL的存在。抗体分子可以用可检测物质直接或间接标记,以便于检测结合或未结合的抗体。合适的可检测物质包括如上所述并在下面更详细地描述的各种酶、辅基、荧光材料、发光材料、和放射性材料。

[2020] 术语“样品”是指用于检测多肽(例如APRIL)或编码该多肽的核酸的样品,包括但不限于细胞,细胞裂解液,蛋白质或细胞膜提取物,体液例如血液,或组织样品(例如活检物)。

[2021] 可以通过测量或观察与APRIL结合的抗体分子或未结合的抗体分子来检测抗体分子与APRIL之间的复合物形成。任何合适的检测方法均可使用,常规检测方法包括酶联免疫测试(ELISA)、放射免疫测试(RIA)或组织免疫组化法。除了标记抗体分子外,APRIL的存在

可以通过竞争性免疫测定法,利用标记有可检测物质和未标记抗体分子的标准品,通过竞争免疫分析法测定。在该测试中,合并生物样品、有标记标准物质和抗体分子,并测定与无标记结合分子结合的有标记标准物质的量。样品中APRIL的量与结合至抗体分子的标记的标准品的量成反比。

[2022] 本文所述的抗体分子可用于诊断可由本文所述的抗体分子治疗或预防的病症。本文所述的检测或诊断方法可与本文所述的其他方法组合以治疗或预防本文所述的病症。

[2023] 其他方面和实施方案

[2024] 在一个方面,本公开提供了一种组合物(例如,药物组合物),其包含如本文所述的抗体分子。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载剂。

[2025] 一方面,本公开提供了一种编码本文所述抗体分子的重链可变区(VH)、轻链可变区(VL)或两者的核酸分子。在一个实施方案中,核酸分子编码本文所述抗体分子的重链(HC)、轻链(LC)或两者。在一个方面,本公开提供了一种载体,其包含本文所述的核酸分子。在一个方面,本公开提供了一种细胞(例如分离的细胞),其包含本文所述的核酸分子或本文所述的载体。

[2026] 在一方面,本公开提供了一种包含本文所述的抗体分子和该抗体分子的使用说明的试剂盒。

[2027] 在一个方面,本公开提供了一种包含本文所述的抗体分子的容器。

[2028] 一方面,本公开提供了一种产生抗APRIL抗体分子的方法,该方法包括在允许产生抗体分子的条件下培养本文所述的细胞,从而产生抗体分子。

[2029] 在一个实施方案中,该方法还包括分离抗体分子。

[2030] 一方面,本公开提供了一种治疗IgA肾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的抗体分子或本文所述的组合物,从而治疗IgA肾病。

[2031] 在一个实施方案中,向受试者静脉内施用抗体分子。

[2032] 在一个实施方案中,以以下剂量向受试者施用抗体分子:0.1mg/kg至50mg/kg之间,例如,0.2mg/kg至25mg/kg之间、0.5mg/kg至10mg/kg之间、0.5mg/kg至5mg/kg之间、0.5mg/kg至3mg/kg之间、0.5mg/kg至2.5mg/kg之间、0.5mg/kg至2mg/kg之间、0.5mg/kg至1.5mg/kg之间、0.5mg/kg至1mg/kg之间、1mg/kg至1.5mg/kg之间、1mg/kg至2mg/kg之间、1mg/kg至2.5mg/kg之间、1mg/kg至3mg/kg之间、1mg/kg至2.5mg/kg之间,或1mg/kg至5mg/kg之间。

[2033] 在一个实施方案中,抗体分子以以下固定剂量施用受试者:10mg至1000mg之间,例如,10mg至500mg之间、10mg至250mg之间、10mg至150mg之间、10mg至100mg之间、10mg至50mg之间、250mg至500mg之间、150mg至500mg之间、100mg至500mg之间、50mg至500mg之间、25mg至250mg之间、50mg至150mg之间、50mg至100mg之间、100mg至150mg之间、100mg至200mg之间,或150mg至250mg之间。

[2034] 在一个实施方案中,抗体分子每周一次、每周两次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每八周一次、每月一次、每两个月一次或每三个月一次施用。

[2035] 在一个实施方案中,抗体分子的施用降低外周组织中IgA的水平,例如,在血清、粘膜组织、骨髓或其任何组合中。

[2036] 在一个实施方案中,抗体分子的施用降低IgA1的水平。在一个实施方案中,抗体分

子的施用降低聚合形式(pIgA1)的IgA1水平。在一个实施方案中,抗体分子的施用降低具有O连接糖基化变异的IgA1水平(例如,CH1铰链区半乳糖组成异常或减少)。

[2037] 在一个实施方案中,方法还包括确定来自受试者的外周组织样品中的IgA水平,例如,从血清、粘膜组织或骨髓中选择。

[2038] 在一个实施方案中,方法还包括向受试者施用用于IgA肾病的第二疗法。在一个实施方案中,第二疗法选自血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、ω-3脂肪酸、免疫抑制剂(例如,皮质类固醇,例如,强的松)、他汀类药物、霉酚酸酯或其任何组合。

[2039] 在一个方面,本公开提供了一种治疗糖尿病肾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的抗体分子或本文所述的组合物,从而治疗糖尿病肾病。

[2040] 在一个方面,本公开提供了一种治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的抗体分子或本文所述的组合物,从而治疗癌症。

[2041] 在一个实施方案中,癌症是血液癌症。在一个实施方案中,血液学癌症选自B细胞非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症或淋巴浆细胞淋巴瘤。在一个实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。

[2042] 在一个方面,本公开提供了一种治疗免疫增殖性病症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的抗体分子或本文所述的组合物,从而治疗免疫增殖性病症。

[2043] 在一个实施方案中,免疫增殖性性病症为单克隆IgA高丙种球蛋白血症。

[2044] 在一个方面,本公开提供了一种治疗血管炎的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的抗体分子或本文所述的组合物,从而治疗血管炎。

[2045] 在一个实施方案中,血管炎为肾血管炎。在一个实施方案中,血管炎是IgA相关的血管炎(例如,过敏性紫癜)或链球菌后肾小球肾炎。

[2046] 在一个方面,本公开提供了一种治疗自身免疫病症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的抗体分子或本文所述的组合物,从而治疗自身免疫病症。

[2047] 在一个实施方案中,自身免疫病症选自类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、线性IgA大疱性疾病(例如,线性免疫球蛋白A(IgA)皮肤病)或IgA介导的后天大疱性表皮松解症(EBA)。

[2048] 在一个方面,本公开提供了一种治疗IgA天疱疮的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的抗体分子或本文所述的组合物,从而治疗IgA天疱疮。

[2049] 在一个方面,本公开提供了一种治疗乳糜泻的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的抗体分子或本文所述的组合物,从而治疗乳糜泻。

[2050] 在一个方面,本公开提供了一种治疗酒精性肝硬化的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的抗体分子或本文所述的组合物,从而治疗酒精性肝硬化。

[2051] 在一个方面,本公开提供了一种降低细胞或受试者中IgA水平的方法,该方法包括接触细胞或受试者,或向有需要的受试者施用有效量的本文所述抗体分子或本文所述组合物,从而降低IgA水平。

[2052] 在一个实施方案中,向受试者静脉内施用抗体分子。

[2053] 在一个实施方案中,以以下剂量向受试者施用抗体分子:0.1mg/kg至50mg/kg之间,例如,0.2mg/kg至25mg/kg之间、0.5mg/kg至10mg/kg之间、0.5mg/kg至5mg/kg之间、0.5mg/kg至3mg/kg之间、0.5mg/kg至2.5mg/kg之间、0.5mg/kg至2mg/kg之间、0.5mg/kg至1.5mg/kg之间、0.5mg/kg至1mg/kg之间、1mg/kg至1.5mg/kg之间、1mg/kg至2mg/kg之间、1mg/kg至2.5mg/kg之间、1mg/kg至3mg/kg之间、1mg/kg至2.5mg/kg之间,或1mg/kg至5mg/kg之间。

[2054] 在一个实施方案中,抗体分子以以下固定剂量施用受试者:10mg至1000mg之间,例如,10mg至500mg之间、10mg至250mg之间、10mg至150mg之间、10mg至100mg之间、10mg至50mg之间、250mg至500mg之间、150mg至500mg之间、100mg至500mg之间、50mg至500mg之间、25mg至250mg之间、50mg至150mg之间、50mg至100mg之间、100mg至150mg之间、100mg至200mg之间,或150mg至250mg之间。

[2055] 在一个实施方案中,抗体分子每周一次、每周两次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每八周一次、每月一次、每两个月一次、每三个月一次施用。

[2056] 在一个实施方案中,抗体分子的施用降低外周组织中IgA的水平,例如,在血清、粘膜组织、骨髓或其任何组合中。

[2057] 在一个实施方案中,抗体分子的施用降低IgA1的水平。在一个实施方案中,抗体分子的施用降低聚合形式(pIgA1)的IgA1水平。在一个实施方案中,抗体分子的施用降低具有O连接糖基化变异的IgA1水平(例如,CH1铰链区半乳糖组成异常或减少)。

[2058] 在一个方面,本公开提供了本文所述的抗体分子或本文所述的组合物在治疗本文所述病症,或制备用于治疗本文所述病症的药物中的用途。

[2059] 在另一个方面,本公开提供了本文所述的抗体分子或本文所述的组合物用于治疗本文所述病症。

[2060] 在一个方面,本公开提供了一种检测APRIL分子的方法,该方法包括使来自受试者的细胞或受试者与本文所述的抗体分子接触,从而检测APRIL分子。

[2061] 在一个实施方案中,抗体分子与可检测标记物偶联。在一个实施方案中,体外或离体检测APRIL分子。在另一个实施方案中,体内检测APRIL分子。

[2062] 实施例

[2063] 实施例1:抗APRIL抗体分子对血清异常糖基化IgA水平的影响

[2064] 在本研究中,在施用示例性的抗APRIL抗体分子mAb2419-1406后,观察到血清异常糖基化IgA(a-g IgA)水平较基线水平呈剂量依赖性降低,并且通常观察到到达最低点时的适时剂量反应。

[2065] 结果

[2066] 在抗体施用后,观察到血清a-g IgA在时间点水平上的剂量较基线的依赖性降低。血清a-g IgA的最大平均(中位数)百分比的范围为为0.5mg/kg组的-24.35%(-28.13%)(对应于观察到的3.554[2.730]μg/mL)至12.0mg/kg组的-71.61%(-68.94%)(对应于观察到的1.920[1.750]μg/mL),并且剂量反应通常在至最低点时适时出现,其对于0.5mg/kg组出现在第4周,对于12.0mg/kg组出现在第12周(表10)。

[2067] 血清a-g IgA水平的抑制是可逆的,在随访期间,至恢复时有适时剂量反应:0.5、

2.0、6.0和12.0mg/kg组在给药后16周的平均(中位数)百分比变化分别为-18.16％(-21.43％)、-15.41％(-8.25％)、-9.93％(-21.21％)和-50.05％(-45.65％)(表10)。总体而言,日本和非日本受试者的趋势与整体受试者大体相似(图1)。

[2068] 表10.异常糖基化免疫球蛋白A:通过治疗总结-任何种族(药效人群)

[2069]

		第 4 周		第 8 周		第 12 周		第 16 周	
统计	基线	观察值	%变化	观察值	%变化	观察值	%变化	观察值	%变化
a-g IgA (μg/mL): 安慰剂									
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
平均值(中值)	5.658 (6.130)	5.909 (6.285)	3.80 (-1.65)	5.806 (5.545)	2.95 (0.61)	5.289 (5.570)	-4.29 (-4.76)	5.355 (5.570)	-4.94 (-10.37)
SD	1.751	2.177	26.839	1.894	17.083	1.375	14.028	1.982	22.678
最小值,最大值	2.750, 8.280	1.960, 8.970	-28.7, 51.8	2.460, 7.910	-18.4, 32.5	2.840, 6.870	-28.3, 16.2	2.370, 8.400	-33.2, 42.1
a-g IgA (μg/mL): 抗体 0.5 mg/kg									
n	7	7	7	6	6	7	7	7	7
平均值(中值)	4.804 (4.100)	3.554 (2.730)	-24.35 (-28.13)	3.965 (3.265)	-20.59 (-20.13)	3.719 (3.050)	-18.51 (-27.08)	3.814 (2.730)	-18.16 (-21.43)
SD	2.674	1.908	14.671	2.155	10.658	1.659	22.408	1.922	18.574
最小值,最大值	2.660, 10.700	2.270, 7.690	-44.6, -5.3	2.270, 8.120	-36.6, -5.9	2.430, 6.680	-38.0, 20.0	2.600, 7.700	-38.2, 10.8
a-g IgA (μg/mL): 抗体 2.0 mg/kg									
n	7	7	7	6	6	5	5	5	5
平均值(中值)	5.363 (5.160)	2.517 (2.580)	-53.46 (-50.19)	3.615 (3.490)	-34.44 (-32.16)	4.310 (4.170)	-24.66 (-19.65)	4.836 (4.670)	-15.41 (-8.25)
SD	0.985	0.715	7.710	1.246	17.806	1.568	17.060	1.775	19.981
最小值,最大值	4.660, 7.540	1.510, 3.870	-67.6, -44.5	2.320, 5.310	-54.6, -8.9	2.510, 6.740	-51.5, -10.6	2.820, 7.560	-45.6, 1.7
a-g IgA (μg/mL): 抗体 6 mg/kg									
n	7	7	7	7	7	6	6	7	7
平均值(中值)	6.270 (6.170)	3.435 (4.060)	-44.80 (-49.89)	2.756 (2.910)	-54.93 (-56.52)	5.293 (5.495)	-25.73 (-20.94)	5.771 (7.030)	-9.93 (-21.21)
SD	3.807	2.030	26.244	1.577	14.598	3.346	24.709	3.817	47.555
最小值,最大值	1.150, 11.800	0.500, 5.280	-79.4, 6.0	0.500, 4.620	-73.6, -26.1	0.500, 9.830	-56.5, 11.0	0.515, 10.700	-55.2, 83.6

[2070]

统计	基线	第 4 周 观察值	第 4 周 %变化	第 8 周 观察值	第 8 周 %变化	第 12 周 观察值	第 12 周 %变化	第 16 周 观察值	第 16 周 %变化
a-g IgA (μg/mL)：抗体 12 mg/kg									
n	7	7	7	6	6	7	7	7	7
平均值(中值)	6.960 (7.980)	2.913 (2.590)	-56.70 (-53.47)	2.518 (2.190)	-62.95 (-66.72)	1.920 (1.750)	-71.61 (-68.94)	3.374 (3.880)	-50.05 (-45.65)
SD	3.312	1.562	10.965	1.683	10.546	0.981	5.432	1.811	11.621
最小值，最大值	1.700，11.600	0.791，5.610	-77.4，-42.1	0.508，5.600	-74.3，-48.1	0.528，3.670	-79.5，-64.1	0.976，6.350	-75.6，-42.5
a-g IgA (μg/mL)：安慰剂[2] + 疫苗									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
平均值(中值)	4.910 (4.350)	4.510 (4.150)	-5.62 (-4.75)	4.684 (4.890)	-1.38 (-6.10)	5.008 (5.300)	3.23 (2.71)	4.510 (4.600)	-5.79 (-14.37)
SD	2.232	1.684	7.965	1.670	12.980	2.052	14.190	1.775	17.310
最小值，最大值	2.950，8.280	2.810，6.940	-16.2，5.9	2.770，7.040	-15，-12.4	2.560，7.680	-13.2，21.8	2.280，7.090	-22.7，18.6
a-g IgA (μg/mL)：疫苗 + 抗体 6.0 mg/kg									
n	10	9	9	9	9	9	9	9	9
平均值(中值)	5.706 (4.375)	2.920 (2.460)	-53.91 (-57.87)	2.241 (1.510)	-65.54 (-67.69)	3.502 (3.240)	-44.93 (-41.36)	4.511 (3.100)	-26.24 (-28.41)
SD	3.314	1.809	10.334	1.604	13.381	2.214	16.720	2.484	8.524
最小值，最大值	1.960，12.500	1.030，6.420	-63.9，-33.2	0.594，4.810	-80.7，-33.1	0.961，7.330	-76.7，-25.2	2.110，9.090	-34.2，-8.8

[2071] Max＝最大值;Med＝中值;Min＝最小值;N＝PD群中的受试者数;n＝评估的受试者数;PD＝药效学;SD＝标准差

[2072] [1]队列1-4内接受安慰剂的所有受试者。

[2073] [2]队列5内接受安慰剂的所有受试者。

[2074] [3]%变化:相对于基线的百分比变化。

[2075] 分析

[2076] 在对健康参与者的示例性抗体分子进行单次增加剂量研究的数据中,抗体分子降低了IgA和异常糖基化IgA1(a-gIgA1)的血清水平。在研究过程中,使用KM55[大鼠抗(a-gIgA1)]包被板,其具有结合的标准物,以及随后用抗人IgA检测的样品,用经过验证的ELISA法测量异常糖基化的IgA_1。

[2077] 基线时,各队列a-g IgA水平范围为5.4至7.0μg/mL(表11)。相比之下,基线总IgA水平为2076至2866μg/mL。因此,健康人群的血清a-g IgA在基线时约占总血清IgA的0.19至0.27%。

[2078] 在研究中进行抗体给药之后,观察到血清a-g IgA1在时间点水平上的剂量较基线的依赖性降低。在峰值a-g IgA最低点时,相应时间点的血清a-g IgA占总IgA的比率的范围为0.17%至0.23%。

[2079] 这些数据表明,a-g IgA在基线时约占总IgA的0.19%至0.27%,在a-gIgA最低点时,a-g IgA与总IgA的比率范围在0.17%至0.23%,在健康志愿者中,2149-1406显著降低了总IgA和a-g IgA,但不明显改变异常糖基化IgA与总IgA的比率。

[2080] 表11.血清IgA、a-g IgA和a-g IgA对总IgA比率随时间推移的变化

[2081]

	BL IgA (mg/dL)	BL IgA (ug/mL)	BL a-g IgA (ug/mL)	BL 比率, a-g IgA/IgA	观察到的最低 a-g IgA (ug/mL)	观察到最低 a-g IgA 的时间点	IgA 水平 (ug/mL)	比率, a-g IgA/IgA
合并 PBO (n=8)	231.1	2311	5.7	0.0025	5.36	第 16 周	2300	0.0023
0.5 mg/kg 抗体(n=7)	207.6	2076	4.8	0.0023	3.55	第 4 周	1843	0.0019
2.0 mg/kg 抗体(n=7)	284.4	2844	5.4	0.0019	2.52	第 4 周	1507	0.0017
6.0 mg/kg 抗体(n=7)	286.6	2866	6.3	0.0022	2.76	第 8 周	1237	0.0022
12.0 mg/kg 抗体(n=7)	261	2610	7	0.0027	1.92	第 12 周	1154	0.0017
安慰剂 + 疫苗(n=5)	220.3	2203	5.7	0.0026	4.51	第 4 周	2208	0.0020

[2082]

抗体 + 疫苗(n=10)	226.6	2266	4.9	0.0022	2.24	第 8 周	1060	0.0021

[2083] 实施例2:评估皮下注射抗APRIL抗体的药代动力学、药效学、安全性和耐受性的研究

[2084] 这项1期,非盲单次递增单个剂量(SAD)研究评估了示例性抗APRIL抗体分子mAb 2419-1406在18-55岁的健康非日本人和日本男性和女性参与者皮下(SC)施用后的药代动力学(PK)、安全性和耐受性以及药动力学(PD)。这些结果可以为其他研究的设计和剂量选择提供信息,并提供与IgAN处理相关的数据。

[2085] 纳入标准:

[2086] 根据研究前的医学评估(病史、体检、生命体征、12导联心电图(ECG)和临床实验室评估),本研究的健康参与者从18-55岁的男性和女性中选择。参与者在初步筛选时必须符合以下标准:白细胞(3000-12000/mm^3)、血小板(>150000/mm^3)、血红蛋白(男性>13gm/dL,女性>11gm/dL)、估计肾小球滤过率(>80mL/min/1.73m^2)、血清肌酐(<1.25×正常上限(ULN))、葡萄糖(禁食8小时后<115mg/dL)、血清IgG(18岁参与者≥6.0g/L,≥19岁参与者≥7.0g/L)、血清IgM(≥0.4g/L)、血清IgA(18岁参与者≥0.4g/L或≥19岁参与者≥0.8g/L)和体重指数(BMI)在17-32kg/m^2之间。

[2087] 剂量:

[2088] 在队列1中,以200mg起始剂量皮下施用(SC)示例性抗体分子。队列2和3的剂量可以一次或两次SC注射施用。队列2的剂量可根据队列1的数据进行调整,队列3的剂量可根据队列1和队列2的数据进行调整,总剂量不超过800mg。最高潜在单次剂量为800mg SC(在可选队列3中),基于70kg体重和80%生物利用度,大约相当于9.1mg/kg。

[2089] 起始剂量的选择考虑了抗体靶点和作用机制,体外/体内毒理学数据,在食蟹猴毒理学研究中观察到的无观察到的不良反应水平(NOAEL),以及之前首次在人体研究中使用示例性抗体分子的数据。

[2090] 表12总结了每个队列的示例性剂量水平。

[2091] 表12.各队列的示例性剂量水平

[2092]

队列	治疗
队列1	200mg mAb(1mL注射)
队列2	400mg mAb(2mL注射)
队列3	不超过800mg mAb

[2093] 队列2和队列3的剂量可作为1次或2次SC注射给药,总剂量不超过800mg mAb。针对队列2的SC施用的400mg mAb 2419-1406的潜在剂量可能会根据队列1的数据进一步调整,而队列3的决定可以根据队列1和队列2的数据做出。可以选择剂量使其不超过最大允许剂量800mg。队列2和3的剂量可以通过1次或2次SC注射给药。

[2094] 研究设计:

[2095] 该研究分3个顺序给药队列进行。在第1天,早上便餐后大约30分钟,皮下施用单个剂量的示例性抗体分子。对于队列1的参与者,最初对2名参与者进行给药,并监测24小时潜在的意外不良事件(AE)。在一个成功的观察期后,队列I的其余参与者随后被给药。队列2参与者的剂量水平可以根据队列1研究的数据进行修改。队列3是可评估其他剂量水平的最佳队列。队列3的剂量水平可以根据队列1和2获得的数据来决定。本研究中每个队列的研究干预如表13所示。

[2096] 表13:研究干预鉴定

[2097]

	队列 1	**队列 2**	**队列 3**
剂量制剂	溶液	溶液	溶液

[2098]

单位剂量强度	200 mg/mL	200 mg/mL	200 mg/mL
剂量水平	200 mg	400 mg	TBD (不超过 800 mg)
注射体积	1.0 mL	2.0 mL	TBD
施用途径	SC	SC	SC
注射部位	腹部	腹部	腹部

[2099] 药代动力学采样从第1天开始,直到第112天最后一次随访访问采集样品。在研究过程中还采集了药效学样品(总IgA、IgG和IgM)以及APRIL、a-gIgA、抗药物抗体(ADA)、分泌性免疫球蛋白A(sIgA)和唾液IgA的样品。

[2100] 在研究过程中,对参与者进行监测,以检测AE和SAE,并进行适当的跟踪,以确保AE的分辨率。以下情况可能导致研究干预中断和参与者中断/退出:任何严重强度和相关因果关系的AE或任何相关因果关系的SAE;症状性低血压(收缩压<85mmHg和/或收缩压下降

20mmHg,基于3次收缩压测量)、心动过速(心率>120次/分钟持续时间超过30分钟或意识受损)、ALT>3×ULN、AST≥3×ULN、血清肌酐>1.5×ULN、血红蛋白浓度相对于基线降低>3g/dL、白细胞计数<1500/mm^3,和/或血小板＜50000/mm^3。

[2101] 样品采集:

[2102] 采集每个时间点约5mL的全血样品(从第1天开始到第112天的最后随访访问),测量示例性抗体分子的血清浓度,用于药代动力学研究。在研究过程中还采集了药效学样品(总免疫球蛋白IgA、IgG和IgM)以及APRIL、异常糖基化免疫球蛋白A(a-g IgA)、抗药物抗体(ADA)、分泌性免疫球蛋白A(sIgA)和唾液IgA的样品。每个时间点采集唾液IgG,测定唾液IgG水平。特别是,在不同时间点对于Ig水平采集约3.5mL的全血样品并且对于APRIL、a-g IgA和sIgA采集约5mL的全血样品。为了评估示例性抗体分子对PD参数的影响,评估血清的Ig水平(总IgA、IgG和IgM)。也评估血清的APRIL,a-g IgA和sIgA。也在不同时间点采集的唾液样品中评估了唾液IgA。

[2103] 测量的终点参数:

[2104] 对于药代动力学(PK),测量以下参数:C_{max}(主要)、AUC_{0-inf}(主要)、$AUC_{0-最后}$(主要)、$C_{最后}$(次要)、t_{max}(次要)、$T_{最后}$(次要)、$t_{1/2}$(次要)、AUC_{0-28d}(次要)、AUC_{0-112d}(次要)、%AUC_{ex}(次要)、Vd/F(次要)和CL/F(次要)。

[2105] 为了安全起见,测量以下参数:体检、生命体征(血压、脉搏、呼吸频率和口腔温度)、临床实验室检查(血液学、临床化学、尿液分析和抗药物抗体反应)、注射部位评估、疼痛视觉模拟量表和不良事件(AE)。

[2106] 对于药效学(PD),测量以下参数:总血清IgG、IgA和IgM浓度与基线的变化以及恢复时间;血清a-g IgA水平变化;血浆或血清APRIL水平变化;血清sIgA水平变化;唾液IgA水平变化;PK和PD/探索性端点之间的关系。

[2107] 还测量以下附加参数:ADA水平表征;评估ADA状态对mAb2419-1406PK参数的影响。

[2108] %AUCex＝外推得到的AUC_{0-imf}的百分比;AUC＝浓度-时间曲线下面积;AUC_{0-28d}＝从时间0到第28天的浓度-曲线下面积;AUC_{0-112d}＝从时间0到第112天的AUC;AUC_{0inf}＝从时间0外推到无限时间的AUC;$AUC_{0-最后}$＝从时间0到最后一个可量化浓度的AUC;CL/F＝表观清除率;$C_{最后}$＝最后一次血清浓度时间;$t_{1/2}$＝表观末端消除半衰期;sIgA＝分泌性免疫球蛋白A;t最后＝最后一次可量化观测浓度的时间;tmax＝最大血清浓度时间;VAS＝视觉模拟量表;和Vd/F＝表观分布体积。

[2109] 分析:

[2110] 评估血清的Ig水平(总IgA、IgG和IgM),以评估示例性抗体分子对PD参数的影响。也评估血清的APRIL,a-g IgA和sIgA。对从研究中采集的数据进行了统计分析。连续变量的描述性统计按治疗组汇总,包括参与者人数、算术平均数、标准差、中位数、最小值和最大值;分类数据的描述性统计由处理组使用频率计数和百分比进行总结。PK参数的描述性统计包括观测数、算术平均值、标准差、算术变异系数百分比(%CV)、几何平均值、中位数、几何%CV、最小值和最大值。按队列和总体(所有队列)分组的数据在认为适当时分别进行分析。所有安全性分析都使用安全群体进行。

[2111] 使用分配到PK群的所有参与者的数据进行药代动力学分析。列出了每个参与者的抗体血清浓度。按剂量水平给出两组抗体血清浓度的汇总统计;第一组合并了种族,第二组

按种族对每个剂量水平进行分层。在线性和对数尺度上绘制每个剂量水平的个体和平均抗体浓度-时间分布。参数测量部分所述的PK参数采用描述性统计方法按剂量水平对非日本人、日本人和所有参与者进行总结。非隔室PK参数使用PhoenixWinNonlin®Version 8.0或更高版本计算。药代动力学/PD建模可用于进一步表征数据并单独报告。

[2112] 总IgA、IgG和IgM的药效学,以及血清或适当基质中其他相关PD适用标志物(使用原始数据、基线数据变化量和基线变化百分比,视情况而定),使用描述性统计方法总结并绘制随时间变化的图表。基线数据作为给药前的最后一次测量,如果没有,则使用筛选值。如果认为合适,可以在研究干预的血清浓度和PD评估之间进行探索性PK/PD分析。

[2113] 筛选血清样品的抗体结合示例性抗体分子(ADA)和报告确认的阳性样品滴度。根据处理(抗体分子剂量)和基于安全人群的研究天数,给出了确证为ADA阳性或阴性的汇总表。此外,ADA滴度按处理和研究日进行总结。还分析了ADA响应对PK参数的影响。

[2114] 临床实验室测试

[2115] 进行了表14中详述的测试。

[2116] 表14.临床实验室测试

[2117]

实验室测试	参数
血液学	嗜碱性粒细胞(百分比和绝对计数)
	嗜酸性粒细胞(百分比和绝对计数)
	血细胞比容
	血红蛋白
	淋巴细胞(百分比和绝对计数)
	平均红细胞血红蛋白
	平均红细胞血红蛋白浓度
	平均红细胞体积
	单核细胞(百分比和绝对计数)
	嗜中性粒细胞(百分比和绝对计数)
	血小板计数
	红细胞计数
	红细胞分布宽度
	白细胞计数
临床化学	白蛋白
	碱性磷酸酶
	ALT
	AST
	钙
	氯化物
	总胆固醇
	肌酐
	γ-谷氨酰转移酶
	肾小球滤过率(使用 CKD-EPI 等式计算)
	葡萄糖(禁食［8 小时］)
	乳酸脱氢酶
	磷
	钾
	钠
	总胆红素(如果在范围外，测量直接和间接胆红素)
	总蛋白
	甘油三酯
	尿酸
尿液分析	胆红素
	血
	肌酐
	葡萄糖
	酮
	白细胞

[2118]

	亚硝酸盐
	pH 和比重
	蛋白质
	胆尿原
	显微镜(仅对于异常尿试纸测试发现)
血清学	HBsAg
	丙肝病毒抗体
	HBcAb
	HIV ELISA
尿药物筛选测试	苯丙胺类
	巴比妥酸盐
	苯二氮类
	大麻素类
	可卡因
	亚甲二氧基甲基苯异丙胺
	鸦片
	苯环利定
	丙氧芬
妊娠测试	血清/尿 β-hCG (仅 WOCBP)
其他	FSH (仅筛选访问，限于不需要核实分娩潜力的女性参与者)

[2119] 结果

[2120] 上述方案中描述的三队列研究设计扩展如下：

[2121] 该研究招募并给药了4个连续队列,每队列12个参与者(共48人,包括9名日本血统)。参与者皮下(SC)施用mAb 2419-1406(200mg/mL液体)。队列1至4的剂量分别为200mg(1次1ml Sc注射)、400mg(2次1ml Sc注射)、400mg(1次2ml Sc注射)和600mg(1次2ml SC注射+1次1ml SC注射)。参与者在第1天接受SC施用研究药物,第2天出院,并在门诊随访至第112天。定期进行PK和PD的标准安全性评估和血液采样。

[2122] 48名参与者入组并施用研究药物。队列1和2已完成研究访问。队列3和队列4已完成给药,目前正在进行随访访问。mAb 2419-1406以SC注射的方式给药耐受良好,无严重不良事件(AE)或导致研究中止的AE,也无注射部位反应。处理中出现的紧急AE(TEAE)均为轻度且全部缓解。处理对实验室测试、生命体征、心电图参数或体检无临床相关影响。初步PK结果显示,与静脉内施用mAb 2419-1406的数据相比,生物利用度约为75％。单个SC剂量(400mg或600mg)可使总IgA比基线值降低多达约60％。这表明在健康志愿者的首次人体1期研究中,通过静脉注射mAb 2419-1406制剂获得了类似的IgA抑制程度和轨迹(图5)。

[2123] 总之,这项正在进行的Ph1研究表明,迄今为止,单个剂量的mAb 2419-1406经由SC途径施用在健康成年人中是安全的,耐受性良好,显示出可接受的生物利用度,并在400mg和600mg剂量下将总IgA相对于基线值抑制了大约60％。最终的研究数据可能会支持SC施用的mAb 2419-1406作为IgAN的候选处理药物的进一步临床开发。

[2124] 实施例3:抗APRIL抗体分子在健康志愿者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学

[2125] 本实施例描述了一项人体研究,以评估示例性抗APRIL抗体分子mAb2419-1406在健康志愿者中的安全性和耐受性,并表征该抗体分子的药代动力学(PK)和药效学(PD)。

[2126] 简而言之,在健康成年男性和女性志愿者中进行了mAb 2419-1406(以人源化IgG2的形式)的1期随机、双盲、设安慰剂对照、单递增剂量研究。该研究以顺序给药队列进行。前四队列(分别为0.5、2.0、6.0和12.0mg/kg)分别招募了9名参与者(4名日本血统和5名非日本血统),他们以7:2的比率随机分配到mAb 2419-1406或安慰剂。此外,第五队列纳入15名成年人,随机接受6.0mg/kg mAb 2419-1406或安慰剂(10:5),随后在28天后接受破伤风/白喉疫苗攻击(TENIVAC®,赛诺菲巴斯德有限公司;APRIL抑制对疫苗反应的影响在配套摘要中有描述)。参与者在第1天接受2419-1406静脉内施用,第2天出院,并在门诊随访16周。定期进行PK和PD的标准安全性评估和血液采样。

[2127] 总的来说,51名参与者被招募,随机分配和使用mAb 2419-1406给药,其中47人(92.2%)完成了研究。2419-1406耐受性良好,无死亡,无严重不良事件(AE)或导致研究中止的AE。大多数处理引发的AE(TEAE)是轻度的;TEAE的发生率和严重程度与剂量无关。2.0mg/kg组的一名参与者在采血后出现严重的TEAE晕厥,研究者认为不太可能与研究药物有关。处理对实验室测试、生命体征、心电图参数或体检无临床相关影响。mAb 2419-1406的PK呈非线性:半衰期(t%)随剂量的增加而增加,而药物暴露(AUC)的增加大于剂量的比例。mAb 2419-1406施用后,血清免疫球蛋白(IgA、a-g IgA1、IgG和IgM)以剂量依赖性方式被可逆抑制。免疫球蛋白处理的平均比较结果见图2。与基线相比,12.0mg/kg剂量的最大平均百分比下降发生在第12周:IgA,-57.2%(图2,右图);a-g IgA1,-71.6%(图2,左图);IgG,-33.6%;和IgM,-67.2%。这些减少是可逆的,具有至恢复时的适时剂量反应。在第1周,所有mAb 2419-1406剂量的平均游离(非mAb2419-1406结合)血清APRIL水平下降到定量下限(50pg/mL),并且也表现出至恢复时的适时剂量反应。未观察到循环淋巴细胞群的耗竭。日本参与者与非日本参与者之间的PK或PD没有显著差异。

[2128] 总之,高达12.0mg/kg的mAb 2419-1406单个剂量对健康成人是安全的,且耐受性良好。单个剂量的mAb 2419-1406可将血清游离APRIL抑制到较低的定量水平。血清a-g IgA1与总血清IgA并行降低,并在检测血清中游离APRIL后以剂量依赖性方式恢复。

[2129] 实施例4:抗APRIL抗体分子对健康志愿者破伤风和白喉类毒素疫苗引发的免疫应答的影响

[2130] 如实施例3所示,示例性抗APRIL抗体分子mAb 2419-1406与血清免疫球蛋白(IgA、IgG和IgM)的剂量依赖性降低有关,这是可逆的,并且具有至恢复时的适时剂量反应。本实施例描述了一项研究,该研究检查了mAb 2419-1406抑制APRIL是否影响T细胞依赖抗体对破伤风和白喉类毒素疫苗接种的反应。

[2131] 简而言之,在健康成年男性和女性志愿者中进行了mAb 241 9-1406(以人源化IgG2的形式)的1期随机、双盲、设安慰剂对照、单递增剂量研究。在该研究的一个队列中,参与者以2:1的比率随机接受6.0mg/kg的mAb 2419-1406或安慰剂静脉内施用,然后接受由破伤风和白喉类毒素构成的疫苗(TENIVAC®,Sanofi Pasteur Limited),以评估mAb 2419-1406对接受者产生疫苗增强反应能力的影响。参与者在第1天接受了mAb 2419-1406静脉内施用,在第2天出院,在第28天接受了单次肌肉注射疫苗,此后在门诊接受了16周的随访。定期采血,并进行抗破伤风类毒素、抗白喉类毒素IgG、IgM、IgA ELISA定量测定。破伤

风和白喉抗类毒素IgG滴度≥0.1IU/mL通常被认为具有保护作用。

[2132] 在疫苗接种队列中,招募了15名参与者,随机分配并使用mAb 2419-1406给药,其中14人完成了研究,1名接受mAb 2419-1406的参与者在接种疫苗前随访丢失。两组(安慰剂和mAb 2419-1406)均显示免疫后破伤风抗类毒素IgG滴度增加,第42天安慰剂接受者IU/mL平均增加7.9倍,mAb 2419-1406接受者IU/mL平均增加6.4倍(图3)。破伤风抗类毒素IgG滴度大于或等于0.1IU/mL被认为具有保护作用。在42天后的访问中,与安慰剂组相比,mAb2419-1406组的破伤风抗类毒素IgG滴度下降更快(与mAb 2419-1406施用相关的总IgG下降一致),但在整个研究过程中,所有参与者的破伤风抗类毒素IgG滴度仍高于0.1IU/mL的保护阈值(图3)。在白喉抗类毒素IgG滴度上观察到相似的趋势,在第42天访问时,安慰剂接受者的IU/mL平均增加5.5倍,mAb 2419-1406接受者的IU/mL平均增加5.1倍(图4)。白喉抗类毒素IgG滴度大于或等于0.1IU/mL被认为具有保护作用。在安慰剂组或mAb 2419-1406组中,没有证据表明破伤风或白喉类毒素引起IgM反应,这与疫苗接种的召回性质一致。在一项事后分析中,在第1天和第28天之间,已有的血清抗Td IgA滴度下降,与血清总IgA的总体抑制一致,在接种疫苗后,两组患者的血清抗Td IgA滴度上升到相似的水平,之后在mAb 2419-1406接受者中下降得更快。

[2133] 总之,mAb 2419-1406处理没有干扰接受者对破伤风和白喉类毒素接种产生抗原特异性血清IgG或IgA增强反应的能力。在安慰剂组或mAb 2419-1406组中都没有破伤风或白喉特异性IgM反应的证据,与召回的疫苗接种暴露一致。这些数据表明,定性T细胞依赖的抗体反应在抑制APRIL期间被保留。

[2134] 实施例5:抗APRIL抗体在健康志愿者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学

[2135] 本示例描述了一项1期、首次人体、随机、双盲、单次递增剂量研究,旨在评估示例性抗APRIL抗体分子mAb 2419-1406在健康成人中的安全性、药代动力学和药效学。

[2136] 参与者随机分配mAb 2419-1406(人源化IgG2单克隆抗体;顺序静脉内给药队列:0.5、2.0、6.0、12.0mg/kg)或安慰剂;另一队列接受MAB 2419-14066.0mg/kg或安慰剂,随后接受破伤风/白喉疫苗攻击。

[2137] 51名参与者被随机分配、给药并进行安全性分析(每个MAB 2419-1406剂量有7名参与者;安慰剂有8名参与者;MAB 2419-1406+疫苗有10名参与者;安慰剂+疫苗有5名参与者)。没有发生严重不良事件或导致研究停止的不良事件。MAB 2419-1406具有非线性药代动力学:半衰期随剂量增加,而药物暴露以大于剂量比例的方式增加。血清APRIL、IgA、半乳糖缺乏的IgA1、IgG和IgM以剂量依赖性方式被可逆地抑制,并且在恢复时有剂量反应。召回疫苗接种后破伤风和白喉血清IgG滴度增加。

[2138] MAB 2419-1406安全、耐受性良好并且可逆地抑制APRIL和各种免疫球蛋白,且不会丧失抗原特异性疫苗接种反应。有必要对MAB 2419-1406进行进一步临床开发,以用于IgA肾病。

[2139] 介绍

[2140] 本首次人体研究的主要目的是评估mAb 2419-1406在健康志愿者中的安全性和耐受性。次要目标包括表征mAb 2419-1406的药代动力学(PK)和药效学(PD)。探索性目标包括调查mAb 2419-1406对APRIL的抑制是否会影响对破伤风和白喉类毒素疫苗接种的抗体反应。

[2141] 方法

[2142] 研究设计和参与者

[2143] 年龄在18-55岁之间、体重指数在18-32kg/m^2之间的参与者(男性或非怀孕女性)均有资格参加研究,根据医学评估和实验室测试,主要调查者判断参与者健康,并且参与者的血清IgG>750mg/dl、血清免疫球蛋白M(IgM)>55mg/dl以及血清IgA>80mg/dl。该研究招募了日本血统和非日本血统的参与者,如通过口头确认所确立(分别是所有4位祖父母都出生在日本或所有4位祖父母都不是日本人)。如果患者有严重医疗疾患史或存在严重医疗疾患,包括精神障碍;有蛋白尿、慢性肾病史或存在蛋白尿、慢性肾病或被认为免疫抑制;曾在30天或5个半衰期内接受过抗体或生物疗法;对含破伤风/白喉类毒素的疫苗有严重过敏反应或超敏反应史;在过去5年内接种过破伤风疫苗;患有已知的低球蛋白血症;有预先存在的潜伏性感染、需要住院或用抗病毒药物或抗生素治疗的感染、或在30天内接种疫苗;同时使用全身免疫抑制或免疫调节药物;或者尿液药物、酒精或可替宁测试(cotinine test)呈阳性,则排除该患者。

[2144] 该研究由≤28天的筛选期、2-3天的住院期(第一1天[基线]入住研究中心,第1天随机分配和给药以及第2天出院)以及16-24周的随访期(频繁的门诊访问)组成。该研究以顺序剂量增加队列进行。前四队列(分别为0.5、2.0、6.0和12.0mg/kg)各自招募了9名参与者,他们以7:2的比率随机分配至mAb 2419-1406或安慰剂。此外,第五队列(队列5)招募了15名成年人,按2:1的比率随机分配,在第1天接受mAb 2419-14066.0mg/kg或安慰剂,随后在第28天接受破伤风和白喉类毒素疫苗(TENIVAC®,Sanofi Pasteur Limited),以评估mAb 2419-1406的APRIL抑制对接受者的生成常规疫苗加强反应的能力的影响。

[2145] mAb 2419-1406剂量根据每个参与者的体重计算,并稀释在100ml 0.9%氯化钠中;安慰剂(由Baxter Corporation,Deerfield,IL制造)由0.9%氯化钠组成。在早上便餐后,使用容量泵通过0.22μm管路静脉内过滤器在1h内静脉内施用mAb 2419-1406和安慰剂。在队列1-4中,2名参与者(一名接受mAb 2419-1406,一名接受安慰剂)比其他参与者提前至少24小时给药,以防出现意外不良反应。队列1-4分为4名日本血统的参与者和5名非日本血统的参与者;每个队列中最多有1名日本参与者被随机分配接受安慰剂。

[2146] 从基线前30天(或5个半衰期,如果更长)直到研究结束期间不允许同时使用药物,对乙酰氨基酚、布洛芬、激素避孕药、外用药物、维生素和饮食或草药治疗除外。如果首席研究员和医学监测员同意,允许使用药物治疗不良事件(AE)。

[2147] 在第1天(给药前和给药后)、第2天和第3天以及第1、2、4、6、8、10和16周访问时采集PK血液样品。Syneos Health(Princeton,NJ)使用经过验证的电化学发光(ECL)免疫测定法分析了血清样品的mAb 2419-1406浓度:将mAb 2419-1406捕获在包被有小鼠抗mAb2419-1406抗体的Meso Scale Discovery(MSD)板上;加入钌化抗mAb2419-1406和MSD读取缓冲液;然后使用MSD ECL板读取器读取板。

[2148] 在基线、第3天以及第1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14和16周访问,并在第20周和第24周的额外访问中采集队列3和4中的参与者的血液样品,以测量免疫球蛋白水平。GenX实验室(Los Angeles,CA)使用AU480化学分析仪(Beckman Coulter,Brea,CA)分析了血清样品的总IgA、IgG和IgM。血清Gd-IgA_1使用Syneos Health的经过验证的固相夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)和#27600Gd-IgA_1测定试剂盒(KM55抗-Gd-IgA_1)(Immuno-Biological

Laboratories Co.,Ltd.,Fujioka-Shi,Gunma,Japan)来分析。使用Syneos Health的经过验证的APRIL ECL免疫测定法分析血清APRIL:在包被有抗重组人(rh)APRIL的MSD板上捕获APRIL;添加生物素化的抗rhAPRIL、SULFO-TAG链霉亲和素(检测试剂)和MSD读取缓冲液;然后使用MSD ECL板读取器读取板。事后使用人预混合Luminex测定试剂盒(R&D Systems,Minneapolis,MN)和MAGPIX®(Luminex,Austin,TX),按照制造商的说明分析血清B细胞激活因子(BAFF)。

[2149] 在队列5中检查了破伤风/白喉血清学,并由Q2 Solutions LLC(Valencia,CA)(IgG)和马里兰大学疫苗开发和全球健康中心(Baltimore,MD)(IgM和IgA)在第4周(接种疫苗前)、第31天以及第5、6、8、12和16周访问时进行了抗破伤风类毒素和抗白喉定量ELISA测定。在ELISA测定中,破伤风和白喉抗类毒素IgG滴度≥0.1IU/ml被认为具有保护作用。

[2150] 统计分析

[2151] 使用安全样品中的描述性统计数据总结安全结果,定义为所有随机分配的参与者至少接受1个剂量的研究药物。使用PK样品中的描述性统计数据总结PK结果,定义为所有随机分配的参与者至少有一个可量化的mAb 2419-1406浓度。低于定量下限(LLQ;mAb 2419-1406为0.1μg/ml)的值被估算为零,但mAb 2419-1406浓度-时间图除外,该图使用对数轴(估算为LLQ)。使用PD样品中的描述性统计数据总结PD结果,定义为在研究药物给药后具有至少一个PD参数评估(IgA、IgG、IgM)的安全样品子集。低于LLQ(Gd-IgA为0.5μg/ml$_1$,APRIL为50pg/ml,白喉IgG为0.1IU/ml)的值被估算为LLQ,而高于定量上限(ULQ;破伤风IgG为16.0IU/ml,白喉IgG为2.00IU/ml)的值被估算为ULQ。

[2152] 使用SAS®版本9.3(SAS Institute Inc.,Cary,NC)和Phoenix®WinNonlin®版本8.0或更高版本(Certara USA,Inc.,Princeton,NJ)进行统计分析。

[2153] 结果

[2154] 参与者

[2155] 总的来说,招募51名参与者、随机分配并给药研究药物,其中47人(92.2%)完成了研究(图6)。在队列5中,15名参与者中有14名接受了疫苗;mAb 2419-1406+疫苗组中的1名参与者失访,并且未接受疫苗。

[2156] 各治疗组的基线人口统计学特征总体相似。队列5(也接受了疫苗的参与者)的种族构成不同,因为此队列对日本/非日本血统没有要求。

[2157] 安全性和耐受性

[2158] mAb 2419-1406耐受性良好、无严重AE或导致研究中止的AE。接受安慰剂的参与者中4/8(50.0%)经历了治疗引起的AE(TEAE),接受mAb 2419-1406(所有剂量)的参与者中11/28(39.3%)经历了治疗引起的AE(TEAE),接受安慰剂+疫苗的参与者中3/5(60.0%)经历了治疗引起的AE(TEAE),接受mAb 2419-1406+疫苗的参与者中4/10(40.0%)经历了治疗引起的AE(TEAE)(表15)。在所有队列中,接受安慰剂的参与者的上呼吸道感染发生率(2/13;15.4%)与接受mAb2419-1406的参与者(所有剂量;2/38;5.3%)相比在数值上更高。TEAE的发生率不依赖剂量。

[2159] 大多数TEAE均较轻微。报告了两个中度TEAE:1名接受6.0mg/kg剂量的参与者出现背痛(被认为与研究药物无关),1名接受6.0mg/kg剂量的参与者出现呕吐和偏头痛(被认为不太可能与研究药物有关)。2.0mg/kg组的一名参与者在给药后第29天采血后出现严重的

TEAE血管迷走性晕厥(被认为不太可能与研究药物有关)。TEAE的严重程度与剂量无关,且所有TEAE在研究结束时均已消退或正在消退。

[2160] 在TEAE方面,日本参与者与非日本参与者之间没有发现任何有意义的差异。

[2161] 处理对实验室测试、生命体征、心电图参数或体检无临床相关影响。

[2162] 表15.临床试验参与者的治疗引起的不良事件。TEAE,治疗引起的不良事件;URTI,上呼吸道感染。

[2163]

	合并安慰剂 (n=8)	mAb 2419-1406 0.5 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 2.0 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 6.0 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 12.0 mg/kg (n=7)	安慰剂 + 疫苗 (n=5)	mAb 2419-1406 6.0 mg/kg + 疫苗 (n=10)
至少 1 个 TEAE	4 (50.0)	2 (28.6)	3 (42.9)	3 (42.9)	3 (42.9)	3 (60.0)	4 (40.0)
在>1 名接受 mAb 2419-1406 的参与者中发生 TEAE (在 mAb 2419-1406 组中)							
URTI	1 (12.5)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0
腹泻	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0
头晕	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0

[2164] TEAE,治疗引起的不良事件;URTI,上呼吸道感染。

[2165] 数据以n(%)表示。

[2166] 药代动力学

[2167] 浓度-时间曲线表明,单个剂量后mAb 2419-1406药代动力学呈非线性(图7)。mAb 2419-1406暴露以大于剂量比例的方式增加。在较高的测试剂量(6.0和12.0mg/kg)下,血清mAb 2419-1406浓度呈双指数变化,快速分布期后跟(最初)较慢的消除期。在所有剂量下,在浓度低于大约50μg/ml时,mAb 2419-1406消除率会增加。

[2168] 最大血清浓度($C_{最大限度}$)以近似剂量比例的方式增加(表16)。其他PK参数指示非线性PK:半衰期($t_{1/2}$)随剂量增加,药物暴露(AUC)以大于剂量比例的方式增加,而总清除率(CL)随剂量降低。表观分布容积不依赖剂量。

[2169] 疫苗的施用对mAb 2419-1406PK没有显著影响(表16),并且日本参与者与非日本参与者之间没有显著的PK差异。

[2170] 表16.单次静脉内剂量后mAb 2419-1406的平均药代动力学参数(药代动力学样品):$AUC_{0-W16/0-\infty}$,从给药前(时间0)到第16周/无穷大的浓度-时间曲线下面积;CL,表观清除率;C_{max},最大血清浓度;$t_{1/2}$,终末消除半衰期;Vd,表观分布容积。

[2171]

	mAb 2419-1406 0.5 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 2.0 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 6.0 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 6.0 mg/kg + 疫苗 (n=10)	mAb 2419-1406 12.0 mg/kg (n=7)
C_{max} (μg/ml)	12.6	48.6	136	131	283
AUC_{0-W16} (h.μg/ml)	1 120	11 700	74 500	57 900	176 000
$AUC_{0-\infty}$ (h.μg/ml)	1 120	11 700	74 400	57 900	187 000
$t_{½}$ (h)	60.7	175	231	342	670
CL (ml/h)	31.5	11.7	6.13	8.72	4.51
Vd (ml)	2 750	2 850	2 180	3 910	4 120

[2172] $AUC_{0-w16/0-\infty}$,从给药前(时间0)到第16周/无穷大的浓度-时间曲线下面积;CL,表观清除率;C_{max},最大血清浓度;$t_{1/2}$,终末消除半衰期;Vd,表观分布容积。

[2173] 药效学

[2174] mAb 2419-1406施用后,血清免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM和Gd-IgA_1)以剂量依赖性方式被抑制(图8)。在第12周时间点,12.0mg/kg的剂量观察到相对于基线的最大平均百分比减少:IgA,-57.2%;IgG,-33.6%;IgM,-67.2%;以及Gd-IgA_1,-71.6%。这些减少似乎是可逆的,具有至恢复时的适时剂量反应。

[2175] 对于IgA或IgG,均未出现平均值或中值低于正常范围的情况;仅对于IgM,在第5周至第14周之间,mAb 2419-1406组中有几个平均值和/或中值略微低于正常范围(即,<45mg/dl),但所有值均恢复正常,且未记录与低IgM水平相关的AE。

[2176] 对于所有mAb 2419-1406剂量,在第1周,平均血清游离(非mAb 2419-1406结合)APRIL水平相对于基线下降至LLQ(50pg/ml)或以下,并显示至恢复时的适时剂量反应。0.5mg/kg组在第4周、2.0mg/kg组在第8周、6.0mg/kg组在第12周、12.0mg/kg组在第16周观察到恢复至剂量前水平(图9A)。

[2177] 在所有研究剂量的所有时间点,血清BAFF显示出相对于基线的最小变化,中值变化<35%(图9B)。

[2178] 在任何剂量水平或与安慰剂一起给药mAb 2419-1406后,均未观察到循环淋巴细胞群(B细胞、T细胞或自然杀手[NK]细胞类型)的明显减少(表17)。

[2179] 日本参与者与非日本参与者之间的PD没有显著差异。

[2180] 表17.单次静脉内剂量的mAb 2419-1406(药效学样品)后的淋巴细胞子集总结。CD,分化簇;NK,自然杀手。数据以平均值(标准差)表示。[a]n=7;[b]n=5;[c]n=6。

[2181]

		合并安慰剂 (n=8)	mAb 2419-1406 0.5 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 2.0 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 6.0 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 12.0 mg/kg (n=7)
CD19 (B 细胞) (细胞/μl)	基线	205.4 (128.3)	194.6 (23.7)	225.7 (89.7)	262.6 (80.0)	175.9 (49.4)
	第 16 周的变化	-21.1 (97.3)[a]	25.1 (56.1)	-5.4 (26.5)[b]	84.6 (81.8)	23.7 (24.6)
CD20+ (B 细胞) (细胞/μl)	基线	209.4 (154.1)	212.1 (47.6)[b]	221.4 (95.7)	273.2 (66.2)[c]	173.0 (66.4)
	第 16 周的变化	-19.8 (134.8)[a]	12.2 (73.0)[b]	-5.6 (50.4)[b]	133.1 (139.8)[c]	16.1 (16.3)
CD4 (T 细胞) (细胞/μl)	基线	659.8 (178.0)	633.6 (156.9)	803.7 (145.8)	579.3 (288.7)	716.1 (166.1)
	第 16 周的变化	-14.9 (175.5)[a]	14.0 (161.1)	-75.4 (80.7)[b]	121.6 (149.2)	135.6 (204.7)
CD8 (T 细胞) (细胞/μl)	基线	432.3 (145.1)	463.7 (165.3)	395.0 (103.2)	332.4 (108.1)	362.6 (199.7)
	第 16 周的变化	-14.0 (113.7)[a]	-14.9 (135.7)	-49.0 (68.1)[b]	86.0 (94.3)	94.3 (96.8)
CD16+CD56 (NK 细胞) (细胞/μl)	基线	175.3 (156.1)	147.3 (38.3)	181.9 (88.4)	113.4 (40.8)	134.0 (48.3)
	第 16 周的变化	0.4 (46.2)[a]	13.9 (49.9)	20.2 (91.4)[b]	34.9 (51.4)	15.7 (41.1)

[2182] CD,分化簇;NK,自然杀手。

[2183] 数据以平均值(标准差)表示。

[2184] [a]n=7;[b]n=5;[c]n=6。

[2185] 疫苗反应

[2186] 两组(安慰剂和mAb 2419-14066.0mg/kg)在免疫后均表现出破伤风类毒素IgG滴度增加,最大平均增加在第6周(图10A)。与接种疫苗前(第4周)的值相比,第6周时安慰剂组的抗体滴度平均增加了7.9倍,而mAb 2419-1406组的抗体滴度平均增加了6.4倍。破伤风类毒素IgG滴度从第6周开始下降。与安慰剂组相比,mAb 2419-1406组的抗体水平更低(与mAb 2419-1406施用相关的总IgG下降一致),但在整个研究中,所有参与者的抗体水平仍高于0.1IU/mL的保护阈值(图10A)。

[2187] 免疫前(第4周),安慰剂组的白喉IgG滴度高于mAb 2419-1406组,这意味着免疫后安慰剂组的滴度更高(图10B)。然而,免疫后各组之间的滴度倍数变化反应相似,在第6周访问时,安慰剂接受者的浓度平均增加5.5倍,mAb 2419-1406接受者的浓度平均增加5.1倍。白喉IgG滴度从第6周开始下降,与安慰剂组相比,mAb 2419-1406组的值较低(与mAb 2419-1406施用相关的总IgG降低一致)。在整个研究中,所有参与者的滴度均维持在>0.1IU/ml,但mAb 2419-1406组中的一名参与者除外,其在第4周(接种疫苗前)和第31天的滴度仅为≤0.10Iu/ml(LLQ)(图10B)。

[2188] 在安慰剂组或VIS649组中,没有证据表明破伤风或白喉特异性IgM反应,这与疫苗

接种的召回性质一致(图11)。

[2189] 在一个事后分析中,在mAb 2419-1406组中,第1天至第4周之间,预先存在的血清破伤风/白喉抗类毒素IgA滴度下降(与血清总IgA的整体抑制一致),但在两组中接种疫苗后均有所提高(相对于接种疫苗前[即,第4周]的值,破伤风的峰值召回反应>6倍,而白喉的峰值召回反应>4倍),并且此后在mAb 2419-1406接受者中下降得更快(图12)。

[2190] 讨论

[2191] 在本研究中,单个剂量的mAb 2419-1406(高达12.0mg/kg)将给药后第一时间点(第1周)的血清游离APRIL抑制至LLQ或以下。血清IgA和Gd-IgA_1与血清APRIL同时降低,并在接下来的几周内血清中游离APRIL重新出现后以剂量依赖性方式恢复。血清IgM遵循类似的模式。

[2192] 尽管血清游离APRIL受到抑制,但与APRIL共享受体的血清BAFF受到的影响最小。这表明VIS649选择性抑制APRIL,同时保持BAFF信号传导完整,

[2193] 尽管相应的免疫球蛋白总体减少,但mAb 2419-1406治疗不会干扰参与者对破伤风和白喉类毒素疫苗接种产生大量抗原特异性血清IgG或IgA加强反应的能力(IgG滴度增加的倍数与安慰剂接受者的相似)。第4周疫苗接种后在安慰剂组或mAb 2419-1406组中都没有破伤风或白喉特异性IgM反应的证据,与召回反应一致。这些数据表明,对常规疫苗抗原的定性抗体反应在APRIL抑制期间被保留。总体而言,mAb 2419-1406似乎具有抑制致病性Gd-IgA_1的能力(和其他免疫球蛋白),同时增强对破伤风和白喉疫苗的免疫反应。

[2194] 就PK而言,mAb 2419-1406的消除在浓度低于大约50μg/ml时变得更快。mAb 2419-1406$t_{1/2}$随着剂量增加,AUC以大于剂量比例的方式增加,而CL则随着剂量降低,表明在此单个剂量范围内的非线性PK。与此非线性无关,mAb 2419-1406在所有研究剂量下均抑制APRIL和血清免疫球蛋白。

[2195] 健康参与者使用单个剂量的mAb 2419-1406不存在安全问题。值得注意的是,与安慰剂相比,呼吸道感染或其他感染的风险没有增加,并且没有输注反应、延迟过敏反应或静脉输注部位反应的迹象。

[2196] 结论

[2197] mAb 2419-1406通过其抗APRIL效应,专门针对IgAN中的关键潜在疾病机制(即,Gd-IgA_1的产生),并且结合其治疗相关的PK/PD参数和良好的安全性概况,这些数据支持VIS649作为IgAN潜在靶向治疗的进一步临床开发。

[2198] 实施例6.mAb 2419-1406的药代动力学性质评估

[2199] 本实施例描述了一项人体研究,以表征mAb 2419-1406在施用后一个月内的药代动力学性质。

[2200] 在此实施例中,IgA肾病患者被施用单个根据体重调整的静脉内剂量的2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的mAb 2419-1406,并在施用后1、3、8、18或30天采集血液样品。简而言之,使用抗独特型抗体在ELISA形式测定中确定血清中的mAb 2419-1406水平。基线后低于定量限(BLQ)的值设定为0。如图13A和13B所示,观察到血清mAb 2419-1406水平随时间推移的剂量依赖性降低。对于所有剂量组,在施用后1至8天之间均观察到mAb 2419-1406血清水平下降,而在第8天至第30天时间点之间观察到较慢的下降。在所有时间点,接受8mg/kg剂量的患者中检测到最高的mAb 2419-1406水平,施用后30天在8mg/kg剂量组血清中检测到大约

50μg/mL的mAb 2419-1406。

[2201] 实施例7.mAb 2419-1406对血清IgA、IgG和IgM水平的影响

[2202] 本实施例描述了施用mAb 2419-1406后人IgA肾病患者的血清IgA、IgG和IgM水平的抑制。

[2203] 在此实施例中,IgA肾病患者随机分配为接受每月一次根据体重调整的剂量的安慰剂、2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的mAb 2419-1406。在多个时间点采集血液样品,并在施用mAb 2419-1406之前,重点在较晚时间点立即采集样品。分别使用IgA、IgG或IgM选择性ELISA形式测定确定血清中的总IgA、IgG和IgM浓度。IgA、IgG和IgM的相对水平以与基线水平相比的百分比计算,并且在施用mAb 2419-1406之前的第0个月第1天的时间点测量基线水平。采集的时间点和样品数量如表18和19所示。较晚的时间点数据被掩盖,以避免揭盲风险。

[2204] 如图14A和表1 8所示,在mAb 2419-1406给药后,血清IgA水平以剂量依赖性方式降低。当将血清IgA水平与基线水平进行比较时,接受安慰剂的患者的血清IgA水平表现出最小的变化,在第8个月时间点观察到的平均血清IgA水平为基线的91.2%(图14B,表19)。相反,在第一次mAb 2419-1406给药后18天观察到IgA水平的剂量依赖性降低,与基线相比,IgA的平均血清水平范围为2mg/kg组的74.9%到8mg/kg组的73.0%(图14B,表19)。这些降低随着时间推移增加,并且在第8个月时间点,与基线相比,2mg/kg组的平均血清IgA水平为44.3%、4mg/kg组为36.9%,而8mg/kg组为26.6%(图14B,表19)。在所有测定的时间点,8mg/kg剂量组患者的血清IgG水平与其他剂量组相比表现出最大的降低,4mg/kg剂量组患者的血清IgG水平与2mg/kg剂量组相比表现出更大的降低(图14B,表1 9)。

[2205] 施用mAb 2419-1406导致IgA水平相对于基线降低≥60%的患者百分比增加,并观察到剂量依赖性反应(表20)。在研究过程中,没有接受安慰剂的患者的IgA水平降低≥60%(表20)。相比之下,患者在施用mAb 2419-1406后IgA水平降低≥60%,并且每个mAb 2419-1406剂量组中至少有一名患者在第2个月时间点实现了这一降低(表20)。在第8个月的时间点,分别接受2mg/kg、4mg/kg和8mg/kg mAb 2419-1406剂量的患者中1/3(33.3%)、5/6(83.3%)和5/5(100%)的IgA水平相对于基线降低≥60%(表20)。

[2206] 当评估IgA水平相对于基线降低≥40%的患者数量时,接受安慰剂的患者中没有一个在所有时间点都达成这一目标(表21)。施用mAb2419-1406导致更大百分比的患者实现IgA水平降低≥40%,所有剂量组中100%的评估患者在大约第4个月时间点达成目标降低(表21)。

[2207]

表 18. 施用 mAb 2419-1406 后血清中根据时间和剂量的 IgA 浓度

分组 (Arm)	IgA (mg/dL)平均值 ±SD，n													
	第 0 个月第 1 天	第 0 个月第 3 天	第 0 个月第 8 天	第 0 个月第 18 天	第 1 个月	第 1 个月第 18 天	第 2 个月	第 2 个月第 18 天	第 3 个月	第 3 个月第 18 天	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月	第 7 个月	第 8 个月
安慰剂	314 ± 97, n=27	303 ± 120, n=7	300 ± 96, n=26	313 ± 93, n=25	317 ± 97, n=26	299 ± 137, n=4	320 ± 96, n=22	NA	331 ± 101, n=18	253 ± 98, n=4	303 ± 99, n=15	312 ± 104, n=14	273 ± 88, n=9	241 ± 58, n=6	233 ± 70, n=4
2 mg/kg	319 ± 112, n=25	303 ± 82, n=5	271 ± 82, n=24	229 ± 74, n=24	199 ± 66, n=23	200 ± 40, n=4	178 ± 68, n=19	219 ± 73, n=3	154 ± 63, n=18	NA	133 ± 38, n=16	139 ± 55, n=12	126 ± 51, n=11	142 ± 75, n=5	158 ± 110, n=3
4 mg/kg	359 ± 116, n=25	348 ± 92, n=7	321 ± 101, n=25	264 ± 85, n=24	219 ± 82, n=24	202 ± 73, n=8	168 ± 69, n=22	181 ± 62, n=6	156 ± 66, n=17	176 ± 50, n=7	143 ± 66, n=15	132 ± 73, n=11	133 ± 69, n=12	130 ± 71, n=8	143 ± 73, n=6
8 mg/kg	323 ± 71, n=25	305 ± 47, n=6	288 ± 71, n=25	236 ± 64, n=25	194 ± 53, n=23	155 ± 28, n=5	140 ± 41, n=21	121 ± 26, n=6	119 ± 39, n=18	110 ± 26, n=5	107 ± 29, n=14	95 ± 27, n=12	92 ± 27, n=10	94 ± 32, n=8	91 ± 28, n=5

数据以平均值±标准差(SD)表示。n=患者数。

NA 表示 n < 3 的样品。

[2208]

表 19. 施用 mAb 2419-1406 后血清中根据时间和剂量与基线相比的 IgA 水平

分组	IgA (%基线)平均值±SD，n													
	第 0 个月第 1 天	第 0 个月第 3 天	第 0 个月第 8 天	第 0 个月第 18 天	第 1 个月	第 1 个月第 18 天	第 2 个月	第 2 个月第 18 天	第 3 个月	第 3 个月第 18 天	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月	第 7 个月	第 8 个月
安慰剂	100.0 ± 0.0, n=27	99.4 ± 4.9, n=7	96.7 ± 6.7, n=26	100.9 ± 17.6, n=25	100.5 ± 14.3, n=26	91.7 ± 5.9, n=4	98.4 ± 8.8, n=22	NA	99.9 ± 8.9, n=18	93.2 ± 7.2, n=4	94.6 ± 7.8, n=15	96.7 ± 8.2, n=14	94.7 ± 7.9, n=9	91.7 ± 4.7, n=6	91.2 ± 4.8, n=4
2 mg/kg	100.0 ± 0.0, n=25	102.6 ± 15.6, n=5	89.0 ± 5.4, n=24	74.9 ± 7.7, n=24	66.6 ± 10.0, n=23	63.5 ± 5.9, n=4	57.1 ± 10.1, n=19	64.6 ± 8.6, n=3	50.8 ± 11.3, n=18	NA	46.5 ± 8.2, n=16	47.4 ± 8.5, n=12	42.7 ± 7.5, n=11	40.9 ± 8.6, n=5	44.3 ± 13.0, n=3
4 mg/kg	100.0 ± 0.0, n=25	99.1 ± 6.4, n=7	91.5 ± 5.7, n=25	74.5 ± 8.9, n=24	61.3 ± 8.2, n=24	55.2 ± 7.6, n=8	47.1 ± 8.7, n=22	49.8 ± 7.3, n=6	44.2 ± 7.2, n=17	47.3 ± 6.3, n=7	40.2 ± 8.3, n=15	38.0 ± 10.6, n=11	37.9 ± 11.6, n=12	35.2 ± 9.1, n=8	36.9 ± 5.0, n=6
8 mg/kg	100.0 ± 0.0, n=25	95.5 ± 6.1, n=6	88.9 ± 6.4, n=25	73.0 ± 8.5, n=25	59.2 ± 7.0, n=23	46.8 ± 4.0, n=5	44.3 ± 5.8, n=21	37.6 ± 4.6, n=6	38.2 ± 7.0, n=18	33.9 ± 5.3, n=5	35.0 ± 5.7, n=14	32.0 ± 6.2, n=12	30.5 ± 4.6, n=10	31.5 ± 6.8, n=8	26.6 ± 6.9, n=5

数据以与基线(第 0 个月第 1 天；施用 mAb 2419-1406 之前)相比的平均值±标准差(SD)百分比表示，n＝患者数。

NA 表示 n＜3 的样品。

[2209]

表 20. 施用 mAb 2419-1406 后 IgA 根据剂量和时间相对于基线降低≥60%的患者数(%)

分组	IgA 相对于基线降低≥60%的受试者数(%)											
	第 0 个月第 3 天	第 0 个月第 8 天	第 0 个月第 18 天	第 1 个月	第 1 个月第 18 天	第 2 个月	第 2 个月第 18 天	第 3 个月	第 3 个月第 18 天	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月	第 7 个月	第 8 个月
安慰剂	0/7 (0.0%)	0/26 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/26 (0.0 %)	0/4 (0.0%)	0/22 (0.0%)	NA	0/18 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/15 (0.0 %)	0/14 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/6 (0.0%)	0/4 (0.0%)
2 mg/kg	0/5 (0.0%)	0/24 (0.0%)	0/24 (0.0%)	0/23 (0.0 %)	0/4 (0.0%)	1/19 (5.3%)	0/3 (0.0%)	3/18 (16.7%)	NA	3/16 (18.8 %)	3/12 (25.0%)	4/11 (36.4%)	2/5 (40.0%)	1/3 (33.3%)
4 mg/kg	0/7 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/24 (0.0%)	0/24 (0.0 %)	0/8 (0.0%)	5/22 (22.7%)	0/6 (0.0%)	2/17 (11.8%)	1/7 (14.3%)	7/15 (46.7 %)	7/11 (63.6%)	8/12 (66.7%)	6/8 (75.0%)	5/6 (83.3%)
8 mg/kg	0/6 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/23 (0.0 %)	0/5 (0.0%)	5/21 (23.8%)	4/6 (66.7%)	11/18 (61.1%)	4/5 (80.0%)	11/14 (78.6 %)	10/12 (83.3%)	10/10 (100.0%)	7/8 (87.5%)	5/5 (100.0%)

NA 表示患者数 n < 3 的样品。

[2210]

表 21. 施用 mAb 2419-1406 后 IgA 根据剂量和时间相对于基线降低≥40%的患者数(%)

分组	IgA 相对于基线降低≥40%的受试者数(%)											
	第 0 个月第 3 天	第 0 个月第 8 天	第 0 个月第 18 天	第 1 个月	第 1 个月第 18 天	第 2 个月	第 2 个月第 18 天	第 3 个月	第 3 个月第 18 天	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月	第 7 个月	第 8 个月
安慰剂	0/7 (0.0%)	0/26 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/2 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/22 (0.0%)	NA	0/18 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/15 (0.0%)	0/14 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/6 (0.0%)	0/4 (0.0%)
2 mg/kg	0/5 (0.0%)	0/24 (0.0%)	0/24 (0.0%)	5/23 (21.7%)	1/4 (25.0%)	13/19 (68.4%)	1/3 (33.3%)	16/18 (88.9%)	NA	16/16 (100.0%)	11/12 (91.7%)	11/11 (100.0%)	5/5 (100.0%)	3/3 (100.0%)
4 mg/kg	0/7 (0.0%)	0/25 (0.0%)	1/24 (4.2%)	9/24 (37.5%)	7/8 (87.5%)	20/22 (90.9%)	5/6 (83.3%)	17/17 (100.0%)	7/7 (100.0%)	15/15 (100.0%)	11/11 (100.0%)	12/12 (100.0%)	8/8 (100.0%)	6/6 (100.0%)
8 mg/kg	0/6 (0.0%)	0/25 (0.0%)	0/25 (0.0%)	16/23 (69.6%)	5/5 (100.0%)	21/21 (100.0%)	6/6 (100.0%)	18/18 (100.0%)	5/5 (100.0%)	14/14 (100.0%)	12/12 (100.0%)	10/10 (100.0%)	8/8 (100.0%)	5/5 (100.0%)

NA 表示患者数 n < 3 的样品。

[2211] 施用mAb 2419-1406也导致IgG水平的抑制。如图15A和表22所示,施用mAb 2419-1406后血清IgG水平随时间推移以剂量依赖性方式减少。当将血清IgG水平与基线水平进行

比较时,施用安慰剂的患者的血清IgG水平表现出最小的变化,其中最大降低(相对于基线水平降低大约10%)在第8个月时间点观察到(图15B和表23)。相比之下,在施用mAb 2419-1406的患者中观察到IgG水平的剂量依赖性降低。到第1个月时间点,与基线相比,2mg/kg组的平均血清IgG水平为85.3%、4mg/kg组为82.9%并且8mg/kg组为82.3%(图15B和表23)。血清IgG水平随着时间推移持续降低,并且到第8个月时间点,与基线相比,2mg/kg组的平均IgG水平为72.7%、4mg/kg组为60.8%并且8mg/kg组为58.4%(图15B和表23)。在所有测定的时间点,8mg/kg剂量组患者的血清IgG水平与其他剂量组相比表现出最大的降低,4mg/kg剂量组患者的血清IgG水平与2mg/kg剂量组相比表现出更大的降低(图15B,表23)。IgG水平的下降幅度低于IgA水平的下降幅度,与基线相比最多降低大约40%;然而,施用mAb 2419-1406后IgG水平的降低大于安慰剂组中观察到的降低(图14B和15B)。

[2212] 施用mAb 2419-1406后IgM水平降低。如图16A和表24所示,施用mAb 2419-1406后血清IgM水平随时间推移以剂量依赖性方式减少。当将血清IgM水平与基线水平进行比较时,施用安慰剂的患者的血清IgM水平表现出最小的变化(图16B和表25)。相比之下,在施用mAb 2419-1406的患者中观察到IgM水平的剂量依赖性降低(图16B和表25)。到第1个月时间点,与基线相比,2mg/kg组的平均血清IgM水平为60.6%、4mg/kg组为53.9%并且8mg/kg组为58.1%(图16B和表25)。血清IgM水平随着时间推移持续降低,并且到第8个月时间点,与基线相比,2mg/kg组的平均IgM水平为32.8%、4mg/kg组为31.2%并且8mg/kg组为27.5%(图16B和表25)。8mg/kg与4mg/kg mAb 2419-1406剂量组之间的血清IgM水平降低相当,并且8mg/kg和4mg/kg剂量组中观察到的降低大于2mg/kg剂量组中观察到的降低(图16B和表25)。IgM的降低接近或略大于IgA的降低(图14B和16B)。

[2213] 总之,向人IgA神经病变患者施用mAb 2419-1406会导致血清IgA、IgG和IgM水平的随时间推移的剂量依赖性降低。

[2214]

表 22. 施用 mAb 2419-1406 后血清中根据时间和剂量的 IgG 浓度

分组	IgG (mg/dL)平均值±SD，n														
	第 0 个月第 1 天	第 0 个月第 3 天	第 0 个月第 8 天	第 0 个月第 18 天	第 1 个月	第 1 个月第 18 天	第 2 个月	第 2 个月第 18 天	第 3 个月	第 3 个月第 18 天	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月	第 7 个月	第 8 个月
安慰剂	1144 ± 273, n=27	1051 ± 204, n=7	1095 ± 262, n=26	1110 ± 269, n=25	1107 ± 271, n=26	1010 ± 222, n=4	1082 ± 262, n=22	NA	1127 ± 299, n=18	1028 ± 302, n=4	1092 ± 293, n=15	1146 ± 277, n=14	1099 ± 221, n=9	981 ± 105, n=6	960 ± 140, n=4
2 mg/kg	1232 ± 356, n=25	1227 ± 445, n=5	1149 ± 304, n=24	1078 ± 294, n=24	1019 ± 278, n=23	1034 ± 406, n=4	966 ± 263, n=19	1078 ± 363, n=3	931 ± 264, n=18	NA	885 ± 229, n=16	957 ± 302, n=12	930 ± 279, n=10	893 ± 333, n=5	962 ± 450, n=3
4 mg/kg	1100 ± 226, n=25	1140 ± 172, n=7	1090 ± 207, n=25	1009 ± 212, n=24	930 ± 216, n=24	868 ± 166, n=8	811 ± 182, n=22	802 ± 64, n=6	740 ± 185, n=17	725 ± 141, n=7	709 ± 205, n=15	638 ± 128, n=11	650 ± 133, n=12	627 ± 123, n=8	636 ± 148, n=6
8 mg/kg	1091 ± 229, n=25	1081 ± 243, n=6	1049 ± 208, n=25	984 ± 219, n=25	905 ± 196, n=23	874 ± 207, n=5	805 ± 201, n=21	773 ± 194, n=6	740 ± 202, n=18	749 ± 230, n=5	713 ± 214, n=14	702 ± 195, n=12	634 ± 234, n=10	640 ± 201, n=8	659 ± 195, n=5

数据以平均值±标准差(SD)表示。n=患者数。

NA 表示大小 n < 3 的样品。

[2215]

表 23. 施用 mAb 2419-1406 后血清中根据时间和剂量与基线相比的 IgG 水平

分组	IgG (%基线)平均值 ±SD，n														
	第 0 个月第 1 天	第 0 个月第 3 天	第 0 个月第 8 天	第 0 个月第 18 天	第 1 个月	第 1 个月第 18 天	第 2 个月	第 2 个月第 18 天	第 3 个月	第 3 个月第 18 天	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月	第 7 个月	第 8 个月
安慰剂	100.0 ± 0.0, n=27	100.9 ± 6.1, n=7	95.9 ± 5.5, n=26	97.8 ± 7.7, n=25	97.4 ± 6.3, n=26	94.1 ± 6.7, n=4	97.4 ± 7.8, n=22	NA	98.6 ± 10.4, n=18	94.8 ± 8.5, n=4	94.3 ± 9.9, n=15	97.5 ± 8.3, n=14	95.0 ± 6.2, n=9	93.0 ± 4.3, n=6	90.8 ± 3.3, n=4
2 mg/kg	100.0 ± 0.0, n=25	101.0 ± 12.6, n=5	96.2 ± 5.7, n=24	90.1 ± 4.7, n=24	85.3 ± 6.6, n=23	83.6 ± 3.1, n=4	79.3 ± 5.6, n=19	82.8 ± 5.6, n=3	75.7 ± 7.9, n=18	NA	71.0 ± 6.9, n=16	73.5 ± 7.4, n=12	69.2 ± 5.7, n=10	67.8 ± 6.3, n=5	72.7 ± 7.7, n=3
4 mg/kg	100.0 ± 0.0, n=25	101.4 ± 6.5, n=7	98.6 ± 5.5, n=25	89.7 ± 7.5, n=24	82.9 ± 7.3, n=24	76.6 ± 6.7, n=8	73.8 ± 6.9, n=22	71.6 ± 7.0, n=6	70.2 ± 7.8, n=17	66.2 ± 8.6, n=7	67.3 ± 8.8, n=15	65.4 ± 9.1, n=11	65.8 ± 9.5, n=12	64.8 ± 8.3, n=8	60.8 ± 9.4, n=6
8 mg/kg	100.0 ± 0.0, n=25	99.3 ± 8.3, n=6	96.4 ± 5.7, n=25	90.0 ± 7.2, n=25	82.3 ± 6.4, n=23	77.8 ± 8.1, n=5	73.8 ± 7.1, n=21	70.6 ± 7.8, n=6	67.8 ± 6.9, n=18	65.3 ± 4.0, n=5	64.2 ± 9.4, n=14	62.0 ± 9.9, n=12	57.9 ± 8.6, n=10	59.4 ± 7.2, n=8	58.4 ± 8.3, n=5

数据以与基线(第 0 个月第 1 天；施用 mAb 2419-1406 之前)相比的平均值±标准差(SD)百分比表示，n＝患者数。

NA 表示 n＜3 的样品。

[2216]

表 24. 施用 mAb 2419-1406 后血清中根据时间和剂量的 IgM 浓度

分组	IgM (mg/dL)平均值 ±SD，n												
	第 0 个月第 1 天	第 0 个月第 3 天	第 0 个月第 8 天	第 0 个月第 18 天	第 1 个月	第 1 个月第 18 天	第 2 个月	第 2 个月第 18 天	第 3 个月	第 3 个月第 18 天	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月
安慰剂	113 ± 59，n=27	97 ± 15，n=7	108 ± 54，n=26	107 ± 57，n=25	106 ± 54，n=26	96 ± 9，n=4	100 ± 48，n=22	NA	99 ± 46，n=18	86 ± 9，n=4	95 ± 48，n=15	101 ± 51，n=14	95 ± 47，n=9
2 mg/kg	118 ± 57，n=25	87 ± 34，n=5	106 ± 53，n=24	87 ± 44，n=24	74 ± 36，n=23	39 ± 23，n=4	56 ± 25，n=19	39 ± 18，n=3	50 ± 20，n=18	NA	45 ± 20，n=15	44 ± 14，n=11	42 ± 13，n=9
4 mg/kg	80 ± 30，n=25	82 ± 44，n=7	74 ± 27，n=25	59 ± 25，n=24	45 ± 18，n=23	47 ± 20，n=6	35 ± 15，n=18	39 ± 16，n=5	30 ± 11，n=13	36 ± 13，n=5	29 ± 12，n=9	22 ± 2，n=6	27 ± 8，n=7
8 mg/kg	90 ± 37，n=25	79 ± 34，n=6	81 ± 36，n=25	67 ± 33，n=25	53 ± 25，n=23	37 ± 16，n=5	35 ± 14，n=19	33 ± 12，n=3	31 ± 13，n=12	NA	24 ± 2，n=8	25 ± 4，n=6	23 ± 1，n=4

数据以平均值±标准差(SD)表示。n=患者数。

NA 表示 n < 3 的样品。

[2217]

表 25. 施用 mAb 2419-1406 后血清中根据时间和剂量与基线相比的 IgM 水平

分组	IgM (%基线)平均值 ±SD, n										
	第 0 个月第 1 天	第 0 个月第 3 天	第 0 个月第 8 天	第 0 个月第 18 天	第 1 个月	第 1 个月第 18 天	第 2 个月	第 2 个月第 18 天	第 3 个月	第 3 个月第 18 天	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月
安慰剂	100.0 ± 0.0, n=27	99.7 ± 5.0, n=7	95.9 ± 8.3, n=26	96.8 ± 9.0, n=25	96.5 ± 8.6, n=26	86.4 ± 6.3, n=4	94.9 ± 8.8, n=22	NA	96.8 ± 9.7, n=18	84.2 ± 10.8, n=4	89.2 ± 10.8, n=15	94.8 ± 8.6, n=14	89.9 ± 9.7, n=9
2 mg/kg	100.0 ± 0.0, n=25	100.9 ± 14.0, n=5	88.9 ± 6.9, n=24	72.8 ± 8.5, n=24	60.6 ± 11.5, n=23	43.1 ± 10.9, n=4	46.2 ± 8.8, n=19	47.4 ± 4.6, n=3	41.8 ± 10.0, n=18	NA	34.9 ± 6.9, n=15	35.3 ± 10.0, n=11	32.8 ± 8.3, n=9
4 mg/kg	100.0 ± 0.0, n=25	100.0 ± 9.4, n=7	91.1 ± 7.2, n=25	70.3 ± 11.1, n=24	53.9 ± 8.3, n=23	46.5 ± 10.4, n=6	39.5 ± 8.1, n=18	37.3 ± 6.7, n=5	33.1 ± 7.6, n=13	32.9 ± 3.9, n=5	30.1 ± 5.6, n=9	29.3 ± 5.6, n=6	31.2 ± 6.1, n=7
8 mg/kg	100.0 ± 0.0, n=25	96.3 ± 7.3, n=6	89.1 ± 7.4, n=25	72.5 ± 10.2, n=25	58.1 ± 8.6, n=23	41.8 ± 6.7, n=5	40.6 ± 6.8, n=19	31.6 ± 5.4, n=3	32.2 ± 6.9, n=12	NA	29.2 ± 8.4, n=8	31.6 ± 11.4, n=6	27.5 ± 9.4, n=4

数据以与基线(第 0 个月第 1 天；施用 mAb 2419-1406 之前)相比的平均值±标准差(SD)百分比表示，n＝患者数。

NA 表示 n＜3 的样品。

[2218] 实施例8.mAb 2419-1406对蛋白尿的影响。

[2219] 本实施例描述了向IgA神经病变患者施用mAb 2419-1406会导致尿液中蛋白质排

泄减少。

[2220] 在此实施例中,IgA肾病患者随机分配为接受每月一次根据体重调整的剂量的安慰剂、2mg/kg、4mg/kg或8mg/kg的mAb 2419-1406。在图17所示的时间点,测量了斑点尿蛋白:肌酐比率(uPCR)。使用以下公式计算每个剂量组内相对于基线的百分比变化(PCFB):PCFB=100*[exp(mean(log(ti/t_0)))-1],其中t_0是基线(t=0)的uPCR,并且t_i是t=0之后时间点的uPCR。每个剂量组内的基线(t=0)的PCFB均设定为0%。计算了PCFB的平均值和95%置信区间。较晚的时间点数据被掩盖,以避免揭盲风险。

[2221] 如图17A所示,安慰剂患者的uPCR的PCFB在研究过程中保持接近0。另一方面,当单独检查剂量组(图17A)或合并检查(图17B和17C)时,2mg/kg、4mg/kg和8mg/kg mAb 2419-1406剂量组的患者的uPCR减少大约30%或更多。尽管安慰剂患者中仅25.0%的uPCR在第8个月时间点相对于基线表现出≥40%的降低,但2mg/kg、4mg/kg和8mg/kg剂量组分别有33.3%、33.3%和40.0%的患者在同一时间点表现出≥40%的uPCR降低(表26)。当阈值设定为相对于基线uPCR降低≥30%时,2mg/kg、4mg/kg和8mg/kg剂量组分别有33.3%、50.0%和40.0%的患者在第8个月时间点达到阈值,而安慰剂患者中仅25.0%达到阈值(表27)。当阈值设定为相对于基线uPCR降低≥20%时,2mg/kg、4mg/kg和8mg/kg剂量组分别有100%、66.7%和40.0%的患者在第8个月时间点达到阈值,而安慰剂患者中仅25.0%达到阈值(表28)。当阈值设定为相对于基线uPCR降低≥10%时,2mg/kg、4mg/kg和8mg/kg剂量组分别有100%、83.3%和40.0%的患者在第8个月时间点达到阈值,而安慰剂患者中仅25.0%达到阈值(表29)。

[2222] 根据患者在施用mAb 2419-1406之前的蛋白尿水平进行了初步亚组分析。如通过斑点uPCR评估,观察到在接受mAb 2419-1406施用之前患有重度蛋白尿(定义为≥1.5g/g;图18A)或较少蛋白尿(定义为<1.5g/g;图18B)的患者从接受mAb 2419-1406中受益。

[2223] 总之,向人IgA神经病变患者施用mAb 2419-1406导致尿液中蛋白质排泄减少,并且如通过斑点uPCR评估蛋白尿减少。

[2224]

表 26. uPCR 根据剂量和时间相对于基线降低≥40%的受试者数(%)

分组	uPCR 相对于基线降低≥40%的受试者数(%)									
	第 0 个月第 1 天	第 0 个月第 8 天	第 1 个月	第 2 个月	第 3 个月	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月	第 7 个月	第 8 个月
安慰剂	0/25 (0.0%)	5/22 (22.7%)	5/23 (21.7%)	6/20 (30.0%)	4/16 (25.0%)	3/14 (21.4%)	2/12 (16.7%)	1/8 (12.5%)	0/5 (0.0%)	1/4 (25.0%)
2 mg/kg	0/25 (0.0%)	3/22 (13.6%)	4/22 (18.2%)	2/19 (10.5%)	8/18 (44.4%)	6/14 (42.9%)	6/13 (46.2%)	5/11 (45.5%)	2/5 (40.0%)	1/3 (33.3%)
4 mg/kg	0/25 (0.0%)	2/24 (8.3%)	5/23 (21.7%)	7/21 (33.3%)	5/16 (31.2%)	8/14 (57.1%)	4/10 (40.0%)	4/10 (40.0%)	2/7 (28.6%)	2/6 (33.3%)
8 mg/kg	0/24 (0.0%)	2/23 (8.7%)	4/22 (18.2%)	4/19 (21.1%)	8/17 (47.1%)	4/13 (30.8%)	5/10 (50.0%)	3/9 (33.3%)	4/7 (57.1%)	2/5 (40.0%)

数据表示为总观察数据中，斑点尿蛋白:肌酐比率(uPCR)从基线降低≥40%的患者数(和百分比)。

表 27. uPCR 根据剂量和时间相对于基线降低≥30%的受试者数(%)

分组	uPCR 相对于基线降低≥30%的受试者数(%)									
	第 0 个月第 1 天	第 0 个月第 8 天	第 1 个月	第 2 个月	第 3 个月	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月	第 7 个月	第 8 个月
安慰剂	0/25 (0.0%)	8/22 (36.4%)	7/23 (30.4%)	9/20 (45.0%)	7/16 (43.8%)	4/14 (28.6%)	4/12 (33.3%)	1/8 (12.5%)	0/5 (0.0%)	1/4 (25.0%)
2 mg/kg	0/25 (0.0%)	6/22 (27.3%)	6/22 (27.3%)	6/19 (31.6%)	9/18 (50.0%)	7/14 (50.0%)	8/13 (61.5%)	6/11 (54.5%)	3/5 (60.0%)	1/3 (33.3%)
4 mg/kg	0/25 (0.0%)	6/24 (25.0%)	8/23 (34.8%)	9/21 (42.9%)	5/16 (31.2%)	8/14 (57.1%)	4/10 (40.0%)	5/10 (50.0%)	2/7 (28.6%)	3/6 (50.0%)
8 mg/kg	0/24 (0.0%)	5/23 (21.7%)	6/22 (27.3%)	10/19 (52.6%)	9/17 (52.9%)	6/13 (46.2%)	7/10 (70.0%)	6/9 (66.7%)	5/7 (71.4%)	2/5 (40.0%)

数据表示为总观察数据中，斑点尿蛋白:肌酐比率(uPCR)从基线降低≥30%的患者数(和百分比)。

[2225]

表 28. uPCR 根据剂量和时间相对于基线降低≥20%的受试者数(%)

分组	uPCR 相对于基线降低≥20%的受试者数(%)								
	第 0 个月第 1 天	第 0 个月第 8 天	第 1 个月	第 2 个月	第 3 个月	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月	第 7 个月	第 8 个月
安慰剂	0/25 (0.0%)	9/22 (40.9%)	11/23 (47.8%)	11/20 (55.0%)	8/16 (50.0%)	5/14 (35.7%)	5/12 (41.7%)	1/8 (12.5%)	1/5 (20.0%)	1/4 (25.0%)
2 mg/kg	0/25 (0.0%)	6/22 (27.3%)	12/22 (54.5%)	8/19 (42.1%)	11/18 (61.1%)	7/14 (50.0%)	9/13 (69.2%)	6/11 (54.5%)	4/5 (80.0%)	3/3 (100.0%)
4 mg/kg	0/25 (0.0%)	8/24 (33.3%)	9/23 (39.1%)	10/21 (47.6%)	10/16 (62.5%)	9/14 (64.3%)	5/10 (50.0%)	8/10 (80.0%)	4/7 (57.1%)	4/6 (66.7%)
8 mg/kg	0/24 (0.0%)	6/23 (26.1%)	10/22 (45.5%)	12/19 (63.2%)	13/17 (76.5%)	9/13 (69.2%)	8/10 (80.0%)	6/9 (66.7%)	6/7 (85.7%)	2/5 (40.0%)

数据表示为总观察数据中，斑点尿蛋白:肌酐比率(uPCR)从基线降低≥20%的患者数(和百分比)。

表 29. uPCR 根据剂量和时间相对于基线降低≥10%的受试者数(%)

分组	uPCR 相对于基线降低≥10%的受试者数(%)								
	第 0 个月第 1 天	第 0 个月第 8 天	第 1 个月	第 2 个月	第 3 个月	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月	第 7 个月	第 8 个月
安慰剂	0/25 (0.0%)	11/22 (50.0%)	11/23 (47.8%)	11/20 (55.0%)	9/16 (56.2%)	5/14 (35.7%)	6/12 (50.0%)	1/8 (12.5%)	1/5 (20.0%)	1/4 (25.0%)
2 mg/kg	0/25 (0.0%)	10/22 (45.5%)	17/22 (77.3%)	11/19 (57.9%)	16/18 (88.9%)	7/14 (50.0%)	11/13 (84.6%)	9/11 (81.8%)	5/5 (100.0%)	3/3 (100.0%)
4 mg/kg	0/25 (0.0%)	12/24 (50.0%)	10/23 (43.5%)	11/21 (52.4%)	12/16 (75.0%)	9/14 (64.3%)	5/10 (50.0%)	9/10 (90.0%)	5/7 (71.4%)	5/6 (83.3%)
8 mg/kg	0/24 (0.0%)	10/23 (43.5%)	15/22 (68.2%)	12/19 (63.2%)	13/17 (76.5%)	11/13 (84.6%)	9/10 (90.0%)	6/9 (66.7%)	6/7 (85.7%)	2/5 (40.0%)

数据表示为总观察数据中，斑点尿蛋白:肌酐比率(uPCR)从基线降低≥10%的患者数(和百分比)。

[2226] 实施例9.mAb 2419-1406对肾功能的影响。

[2227] 本实施例描述了向IgA神经病变患者施用mAb 2149-1406导致肾功能改善以及诱导肾脏恢复。

[2228] 在此实施例中,IgA肾病患者按1:1:1:1随机分配接受每月一次的安慰剂:2mg/kg mAb 2419-1406:4mg/kg mAb 2419-1406:或8mg/kg mAb 2419-1406,并且在8个月内每月一次测量估计肾小球滤过率(eGFR)。确定了以ml/min/1.73m^{2}体表面积表示的eGFR的中值、平

均值、标准误差。较晚的时间点数据被掩盖,以避免揭盲风险。

[2229] 如图19和表30所示,安慰剂患者的eGFR表现出随时间推移的逐渐减少,表明IgA神经病变的进展。每月接受2mg/kg mAb 2419-1406的患者eGFR表现出稳定,而4mg/kg或8mg/kg mAb 2419-1406剂量组的患者eGFR则从基线(t=0)表现出增加(即,相对于时间的正斜率)。鉴于mAb 2419-1406在去除自身抗原(gd-IgA)、自身抗体和IgA/IgM免疫复合物中的作用,mAb 2419-1406施用后eGFR斜率的增加表明肾功能复原并诱导肾脏恢复。

[2230] 总之,向IgA神经病变患者施用mAb 2419-1406可增加eGFR、改善肾功能并诱导肾脏恢复。

[2231] 表30.根据mAb 2419-1406剂量和时间的估计肾小球滤过率(eGFR)

[2232]

分组	eGFR (mL/min/1.73m^2)中值(平均值 ±SD)								
	第 0 个月	第 1 个月	第 2 个月	第 3 个月	第 4 个月	第 5 个月	第 6 个月	第 7 个月	第 8 个月
安慰剂	70 (72 ± 23), n=27	68 (72 ± 24), n=26	74 (74 ± 23), n=22	64 (70 ± 21), n=18	63 (70 ± 23), n=15	70 (68 ± 24), n=14	66 (67 ± 22), n=8	77 (80 ± 25), n=6	63 (69 ± 23), n=4
2 mg/kg	58 (64 ± 27), n=25	58 (64 ± 26), n=22	56 (64 ± 27), n=19	58 (66 ± 28), n=18	62 (68 ± 29), n=16	51 (64 ± 29), n=12	52 (66 ± 30), n=11	58 (66 ± 37), n=5	53 (51 ± 4), n=3
4 mg/kg	64 (67 ± 20), n=25	60 (68 ± 24), n=24	64 (68 ± 23), n=22	68 (71 ± 25), n=17	61 (71 ± 26), n=15	71 (78 ± 28), n=11	58 (72 ± 31), n=12	84 (87 ± 30), n=8	79 (82 ± 23), n=6
8 mg/kg	56 (59 ± 15), n=25	56 (58 ± 15), n=23	55 (61 ± 15), n=21	55 (60 ± 16), n=18	62 (62 ± 15), n=14	62 (64 ± 17), n=12	62 (64 ± 16), n=10	62 (67 ± 20), n=8	61 (65 ± 17), n=5

[2233] 数据以中值(平均值±标准差(SD))表示。n=患者数。

[2234] 实施例10.评估mAb 2419-1406在IgA肾病患者中的疗效和安全性的研究

[2235] 本实施例描述了2期研究的中期分析,其中向IgA肾病患者施用mAb 2419-1406,一种结合APRIL的人源化IgG2单克隆抗体。

[2236] 基于以下标准筛选并招募IgA肾病参与者:至少3个月稳定且最大耐受ACEI/ARB,eGFR≥30ml/min/1.73m^2,且蛋白尿≥1.0g/d或uPCR>0.75g/g。符合条件的参与者(大约155名参与者)随机分配接受12个月剂量的安慰剂、2.0mg/kg、4.0mg/kg或8.0mg/kg mAb 2419-1406。本实施例中呈现的以下数据来自中期分析,其中72名参与者(大约总参与者的50%)完成了12个月治疗过程中的至少9个月。

[2237] 施用4mg/kg或8mg/kg mAb 2419-1406可立即诱导且几乎完全抑制APRIL水平,而安慰剂治疗的参与者的APRIL水平仍保持在基线附近。在2mg/kg剂量分组中,APRIL水平低于安慰剂分组,给药后受到抑制,而在下个剂量之前增加(图20)。在mAb 2419-1406接受者中,半乳糖缺乏型IgA1(Gd-IgA1)的组平均水平被抑制了至少60%(图21)。因此,APRIL和Gd-IgA1均以剂量依赖性方式减少。在合并的mAb 2419-1406接受者中,第9个月时24小时uPCR值相对于基线有43%的安慰剂调整降低(图22)。当单独检查每个mAb 2419-1406剂量分组时,与第9个月的基线相比,24小时uPCR水平降低了34-48%(图23)。

[2238] 在接受安慰剂或2.0mg/kg、4.0mg/kg或8.0mg/kg mAb 2419-1406的参与者中测量

了估计肾小球滤过率(eGFR)和斜率。在研究中≥9个月的参与者中,合并的mAb 2419-1406的接受者的估计年化eGFR斜率是稳定的(+1.2mL/min/1.73m^2),而安慰剂组的估计年化eGFR斜率有所下降(-6.5mL/min/1.73m^2),斜率差异为+7.7mL/min/1.73m^2(图24)。当在研究中在≥9个月的参与者中单独检查剂量分组时,发现在研究过程中,安慰剂治疗的参与者的eGFR相对于基线有所减少,而mAb 2419-1406剂量分组的eGFR保持,在接受4mg/kg或8mg/kg mAb 2419-1406的参与者中观察到eGFR增加(图25;表31)。对于4mg/kg和8mg/kg剂量分组,斜率差异的95%置信区间(CI)不包括0。在(1)基线eGFR≤60mL/min/1.73m^2,(2)基线蛋白尿>2.0g/天(其中24小时尿蛋白>2.0g/天或24小时uPCR>1.5g/g),或(3)基线蛋白尿>2.0g/天且基线eGFR≤60mL/min/1.73m^{2}的患者的亚组分析中,安慰剂治疗的参与者的eGFR下降,而mAb 2419-1406剂量分组的eGFR保持稳定或改善(图26-28,表32-34)。

[2239] 表31.12个月内估计年化eGFR斜率的随机效应线性混合模型的分析

[2240]

分组	斜率 mL/min/1.73 m^2	与安慰剂的差异	95% CI (差异)
安慰剂	-7.4		
2 mg/kg	-5.0	+2.4	-4.1 至+8.9
4 mg/kg	+1.7	+9.2	+3.1 至+15.2
8 mg/kg	+3.7	+11.1	+5.1 至+17.1

[2241] 表32.12个月内估计年化eGFR斜率的随机效应线性混合模型的分析-基线eGFR≤60mL/min/1.73m^{2}的亚组

[2242]

分组	斜率 mL/min/1.73 m^2	与安慰剂的差异	95% CI (差异)
安慰剂	-7.8		
2 mg/kg	-3.0	+4.8	-3.0 至+12.6
4 mg/kg	+1.4	+9.2	-0.5 至+18.9
8 mg/kg	+2.8	+10.6	+2.5 至+18.6

[2243] 表33.12个月内估计年化eGFR斜率的随机效应线性混合模型的分析-基线蛋白尿>2.0g/天*的亚组

[2244]

分组	斜率 mL/min/1.73 m^2	与安慰剂的差异	95% CI (差异)
安慰剂	-8.9		
2 mg/kg	-7.4	+1.5	-7.4 至+10.3
4 mg/kg	+2.3	+11.2	+2.8 至+19.6
8 mg/kg	-0.7	+8.2	-0.3 至+16.6

[2245] *24小时尿蛋白>2.0g/天或24小时uPCR>1.5g/g

[2246] 表34.12个月内估计年化eGFR斜率的随机效应线性混合模型分析-基线蛋白尿>2.0g/天*和基线eGFR≤60mL/min/1.73m^{2}的亚组

[2247]

分组	斜率 mL/min/1.73 m^2	与安慰剂的差异	95% CI (差异)
安慰剂	-9.9		
2 mg/kg	-3.1	+6.8	-3.6 至+17.2
4 mg/kg	+3.2	+13.1	1.5 至+24.8
8 mg/kg	-4.3	+5.6	-4.4 至+15.7

[2248] *24小时尿蛋白>2.0g/天或24小时uPCR>1.5g/g

[2249] 在施用安慰剂或mAb 241 9-1406后评估总IgA水平。尽管在安慰剂治疗的患者中观察到总IgA水平的最小变化,但在mAb 2419-1406给药后,总IgA水平以剂量依赖性方式减少(图29)。

[2250] 当评估治疗引起的不良事件(TEAE)时,没有严重不良事件被认为与研究药物有关,并且大多数不良反应仅限于轻度或中度。

[2251] 总之,mAb 2419-1406的此项2期中期分析表明,该药物具有可接受的安全性和耐受性,且uPCR稳健减少,eGFR稳定,而安慰剂接受者则出现持续性蛋白尿和进行性eGFR下降。向IgA肾病患者施用mAb 2419-1406可导致APRIL迅速完全抑制,且所有剂量水平(2mg/kg、4mg/kg和8mg/kg mAb 2419-1406)下平均总IgA和Gd-IgA1减少>60%。观察到蛋白尿稳健且具有临床意义的降低,与安慰剂接受者相比,mAb 2419-1406的合并接受者的uPCR降低43%。在用4mg/kg和8mg/kg剂量水平mAb 2419-1406治疗的患者中观察到eGFR增加的趋势,表明肾小球炎症减少。在高风险患者亚组中也观察到了这样的结果,包括进展风险非常高的患者(例如,基线蛋白尿>2.0g/天和基线eGFR<60mL/min/1.73m^2)。

[2252] 通过引用的方式并入

[2253] 本文提到的所有出版物、专利和登记号在此通过引用的方式全文并入本文,如同每个单独的出版物或专利被明确单独指明通过引用的方式并入。

[2254] 等效方案

[2255] 尽管讨论了本发明的具体实施方案,但以上说明书仅为说明性而非限制性的。本领域的技术人员阅读了本说明书和所附权利要求后将清楚了解本发明的许多变化。本发明的全部范围应该通过参考所附权利要求书连同其等同物的全部范围,以及说明书连同此类变化来确定。

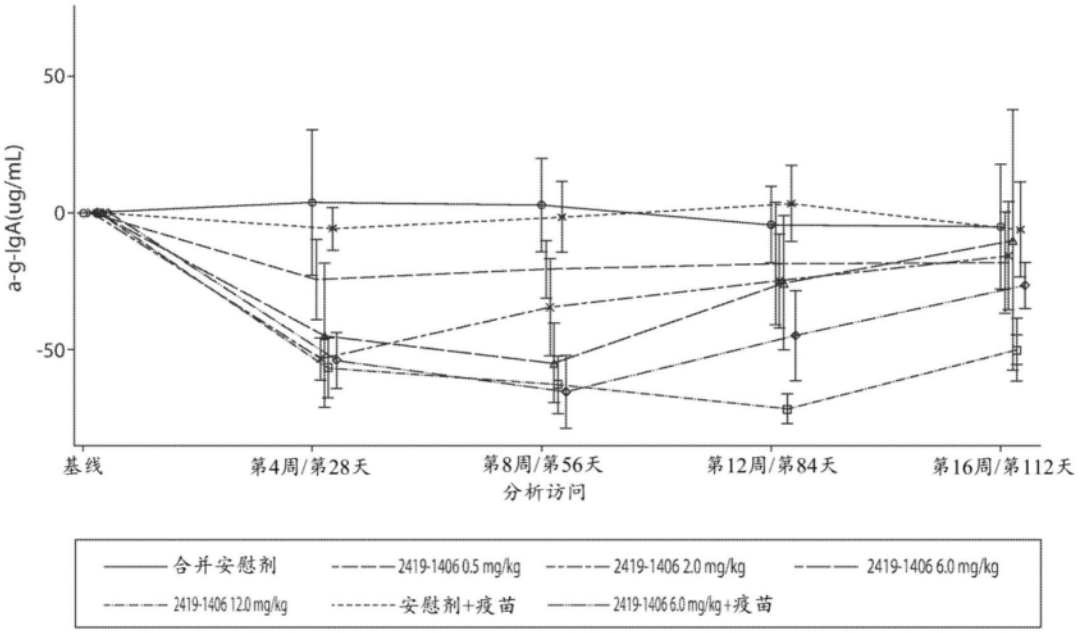

a-g-IgA(ug/mL)
50
0
-50
基线
第4周/第28天
第8周/第56天
第12周/第84天
第16周/第112天
分析访问
合并安慰剂
2419-1406 0.5 mg/kg
2419-1406 2.0 mg/kg
2419-1406 6.0 mg/kg
2419-1406 12.0 mg/kg
安慰剂+疫苗
2419-1406 6.0 mg/kg+疫苗

图1

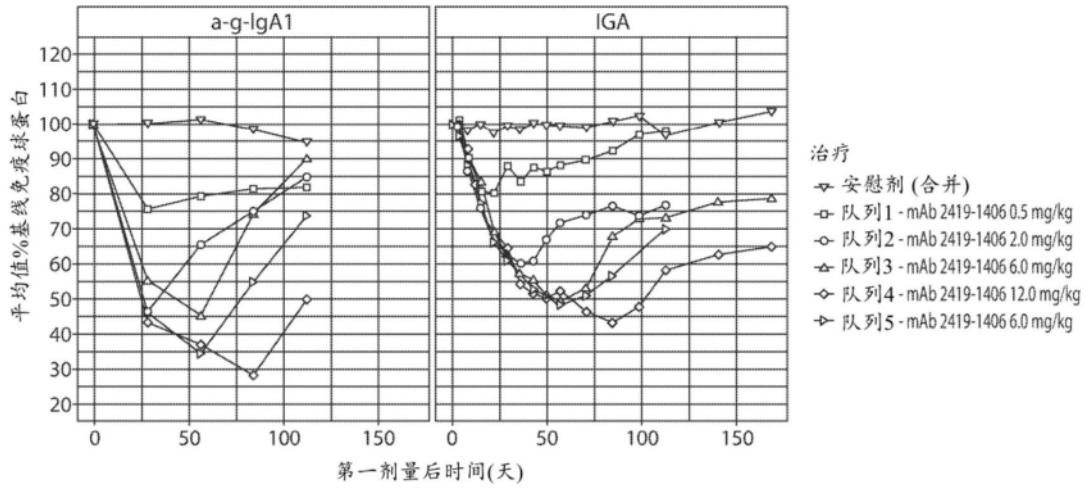

a-g-IgA1
IGA
平均值%基线免疫球蛋白
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
0
50
100
150
第一剂量后时间(天)
治疗
安慰剂 (合并)
队列1 - mAb 2419-1406 0.5 mg/kg
队列2 - mAb 2419-1406 2.0 mg/kg
队列3 - mAb 2419-1406 6.0 mg/kg
队列4 - mAb 2419-1406 12.0 mg/kg
队列5 - mAb 2419-1406 6.0 mg/kg

图2

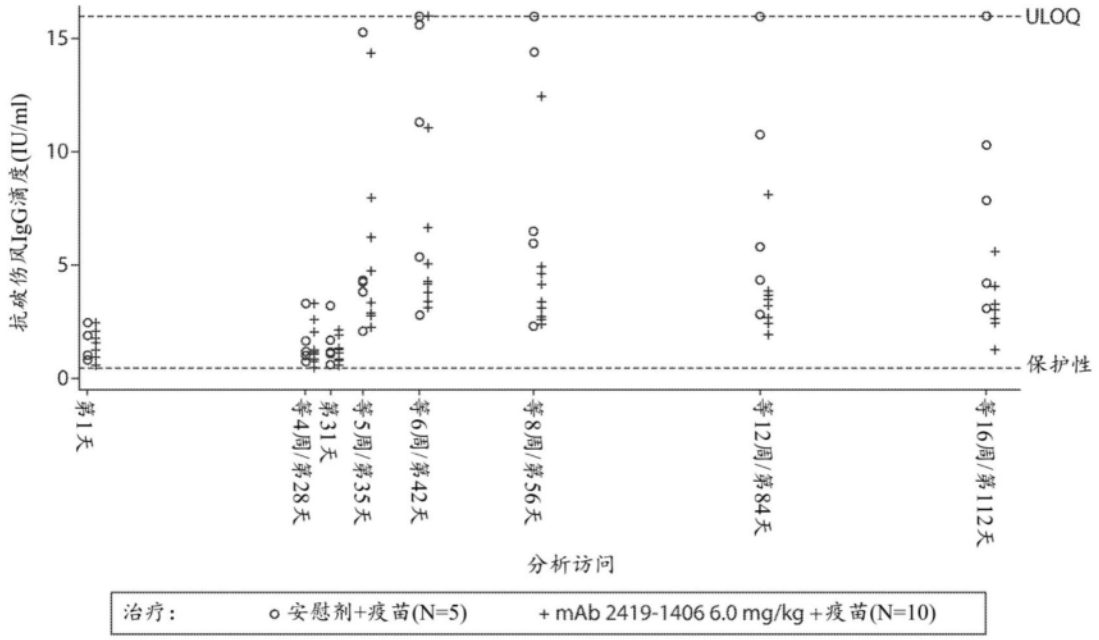

抗-破伤风IgG滴度(IU/ml)
15
10
5
0
ULOQ
保护性
第1天
第31天/第4周/第28天
第5周/第35天
第6周/第42天
第8周/第56天
第12周/第84天
第16周/第112天
分析访问
治疗：
安慰剂+疫苗(N=5)
+ mAb 2419-1406 6.0 mg/kg + 疫苗(N=10)

图3

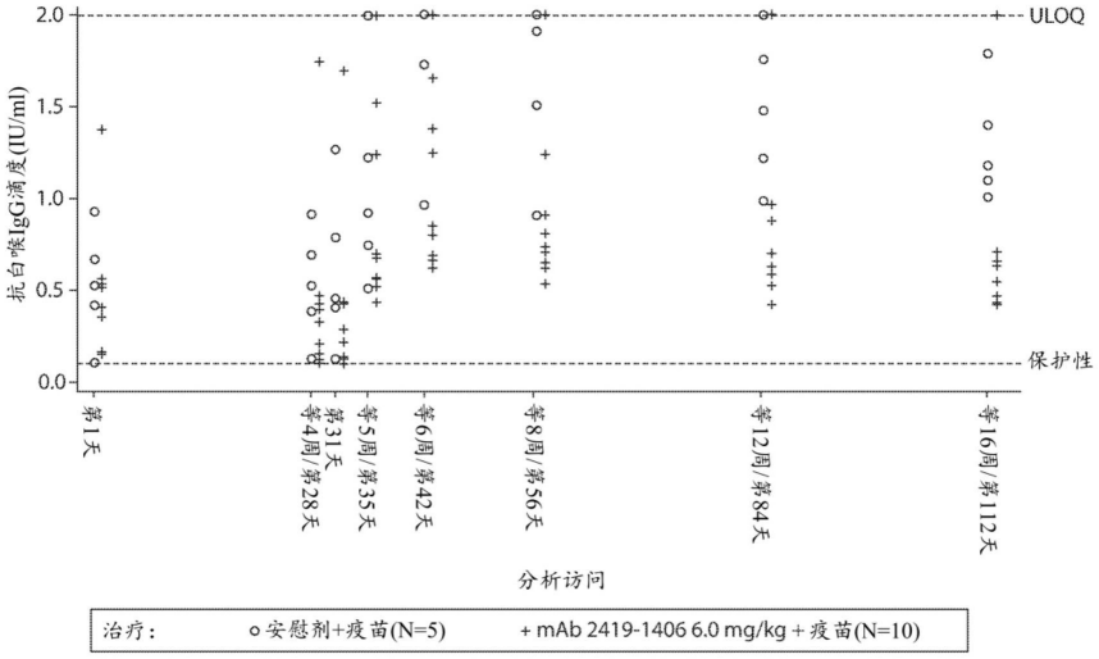

抗-白喉IgG滴度(IU/ml)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ULOQ
保护性
第1天
第31天/第4周/第28天
第5周/第35天
第6周/第42天
第8周/第56天
第12周/第84天
第16周/第112天
分析访问
治疗：
安慰剂+疫苗(N=5)
+ mAb 2419-1406 6.0 mg/kg + 疫苗(N=10)

图4

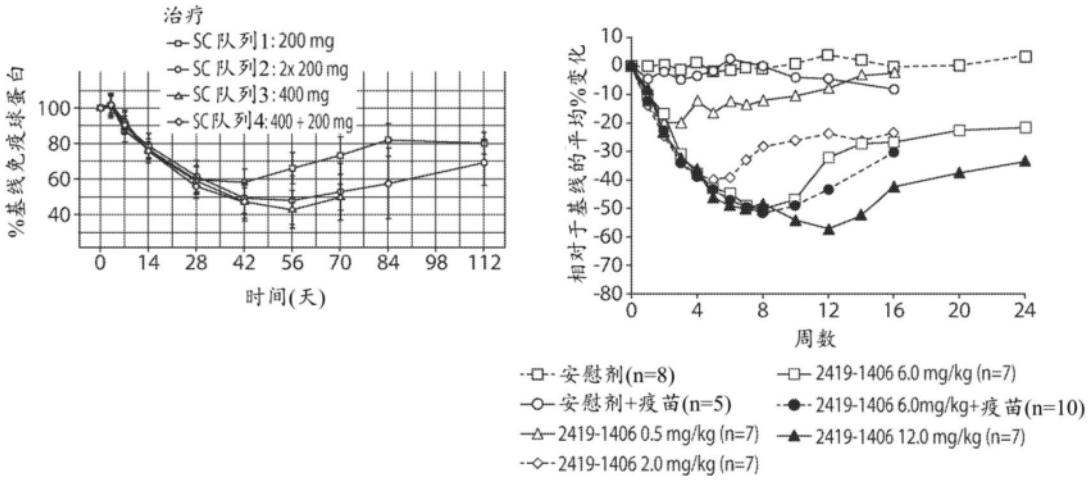

治疗
SC 队列1: 200 mg
SC 队列2: 2x 200 mg
SC 队列3: 400 mg
SC队列4: 400 + 200 mg
%基线免疫球蛋白
时间(天)
相对于基线的平均%变化
周数
安慰剂(n=8)
安慰剂+疫苗(n=5)
2419-1406 0.5 mg/kg (n=7)
2419-1406 2.0 mg/kg (n=7)
2419-1406 6.0 mg/kg (n=7)
2419-1406 6.0mg/kg+疫苗(n=10)
2419-1406 12.0 mg/kg (n=7)

图5

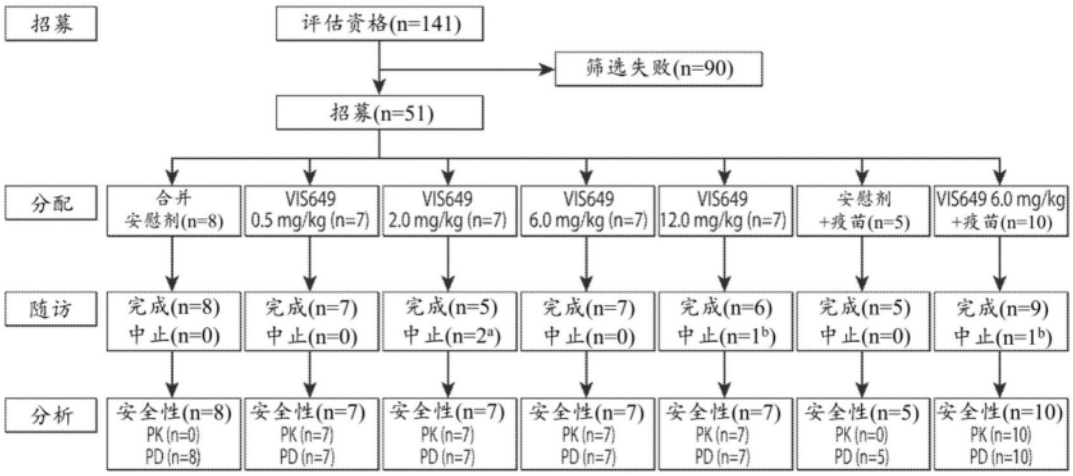

招募
评估资格(n=141)
筛选失败(n=90)
招募(n=51)
分配
合并安慰剂(n=8)
VIS649 0.5 mg/kg (n=7)
VIS649 2.0 mg/kg (n=7)
VIS649 6.0 mg/kg (n=7)
VIS649 12.0 mg/kg (n=7)
安慰剂+疫苗(n=5)
VIS649 6.0 mg/kg +疫苗(n=10)
随访
完成(n=8) 中止(n=0)
完成(n=7) 中止(n=0)
完成(n=5) 中止(n=2a)
完成(n=7) 中止(n=0)
完成(n=6) 中止(n=1b)
完成(n=5) 中止(n=0)
完成(n=9) 中止(n=1b)
分析
安全性(n=8) PK (n=0) PD (n=8)
安全性(n=7) PK (n=7) PD (n=7)
安全性(n=7) PK (n=7) PD (n=7)
安全性(n=7) PK (n=7) PD (n=7)
安全性(n=7) PK (n=7) PD (n=7)
安全性(n=5) PK (n=0) PD (n=5)
安全性(n=10) PK (n=10) PD (n=10)

图6

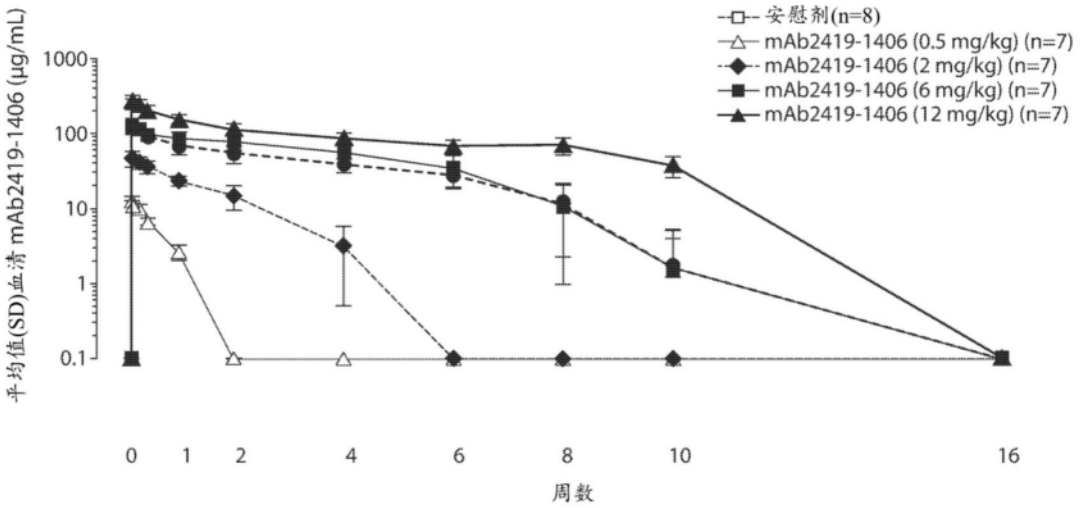

安慰剂(n=8)
mAb2419-1406 (0.5 mg/kg) (n=7)
mAb2419-1406 (2 mg/kg) (n=7)
mAb2419-1406 (6 mg/kg) (n=7)
mAb2419-1406 (12 mg/kg) (n=7)
平均值(SD)血清 mAb2419-1406 (μg/mL)
1000
100
10
1
0.1
0
1
2
4
6
8
10
16
周数

图7

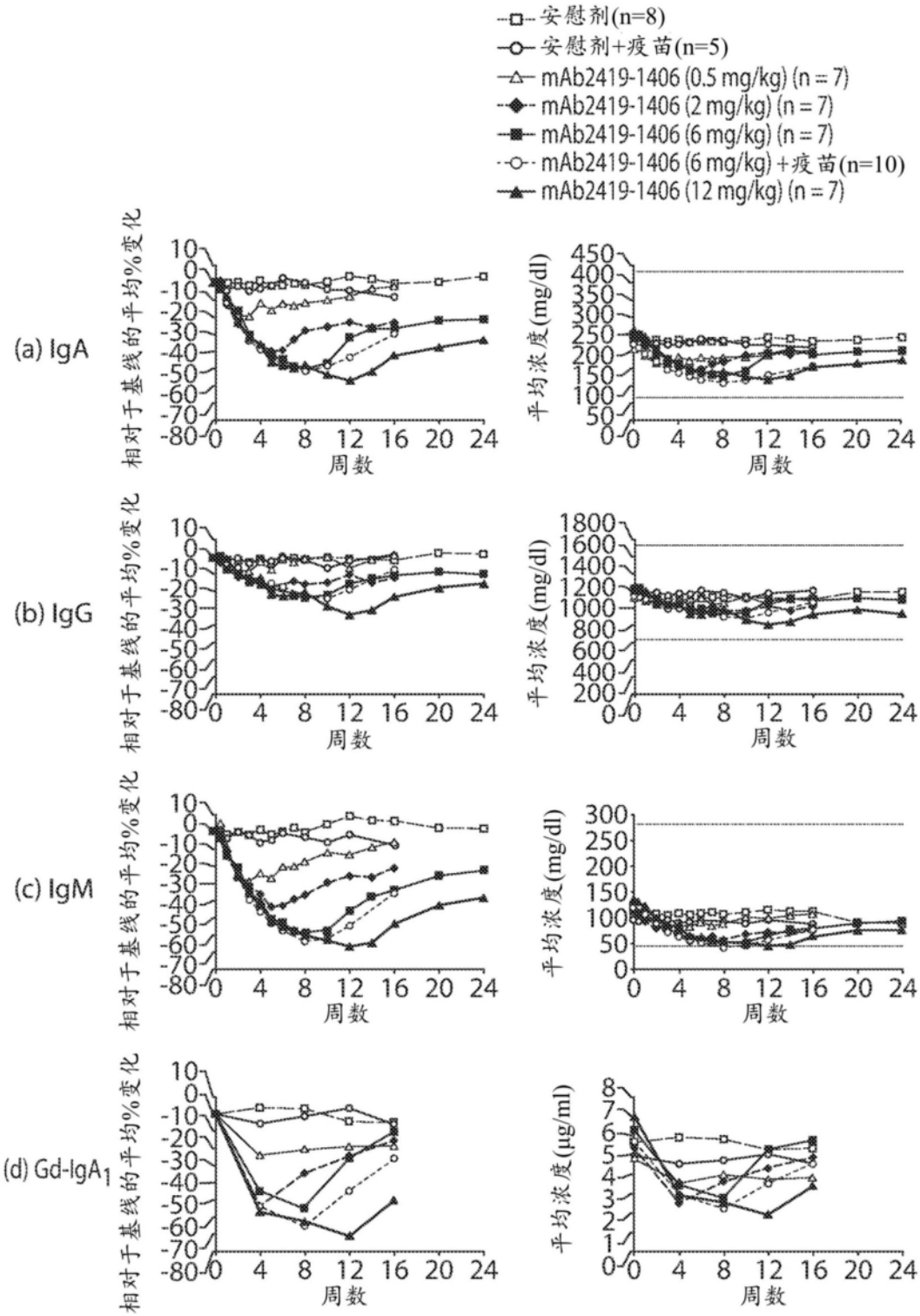

安慰剂(n=8)
安慰剂+疫苗(n=5)
mAb2419-1406 (0.5 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (2 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (6 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (6 mg/kg) +疫苗(n=10)
mAb2419-1406 (12 mg/kg) (n = 7)
(a) IgA
(b) IgG
(c) IgM
(d) Gd-IgA1
相对于基线的平均%变化
平均浓度(mg/dl)
平均浓度(μg/ml)
周数

图8

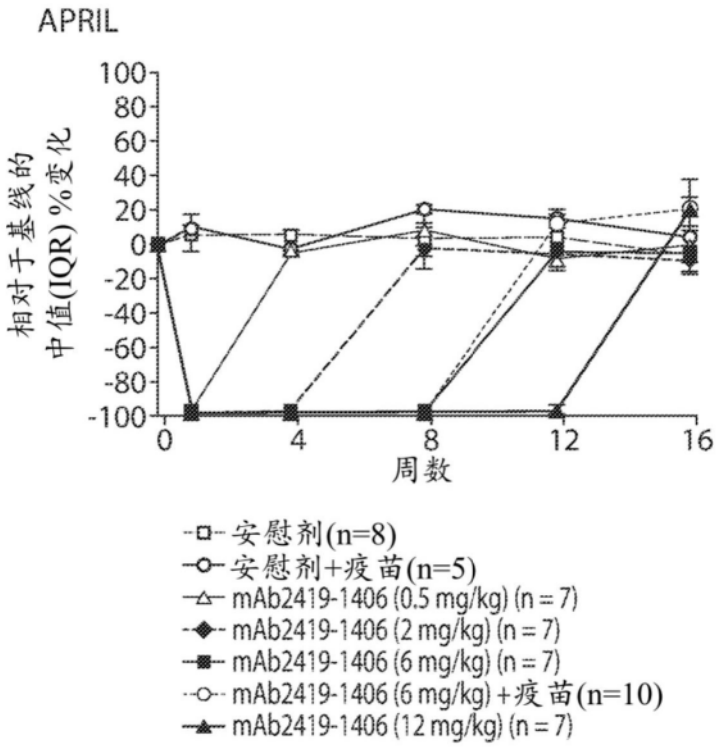

APRIL
相对于基线的中值(IQR)%变化
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
0
4
8
12
16
周数
安慰剂(n=8)
安慰剂+疫苗(n=5)
mAb2419-1406 (0.5 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (2 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (6 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (6 mg/kg) +疫苗(n=10)
mAb2419-1406 (12 mg/kg) (n = 7)

图9A

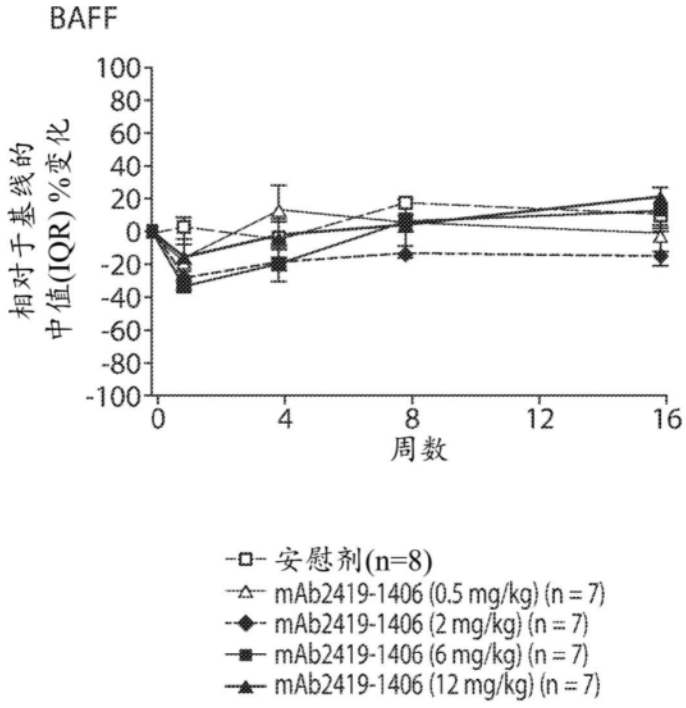

BAFF
相对于基线的中值(IQR)%变化
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
0
4
8
12
16
周数
安慰剂(n=8)
mAb2419-1406 (0.5 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (2 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (6 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (12 mg/kg) (n = 7)

图9B

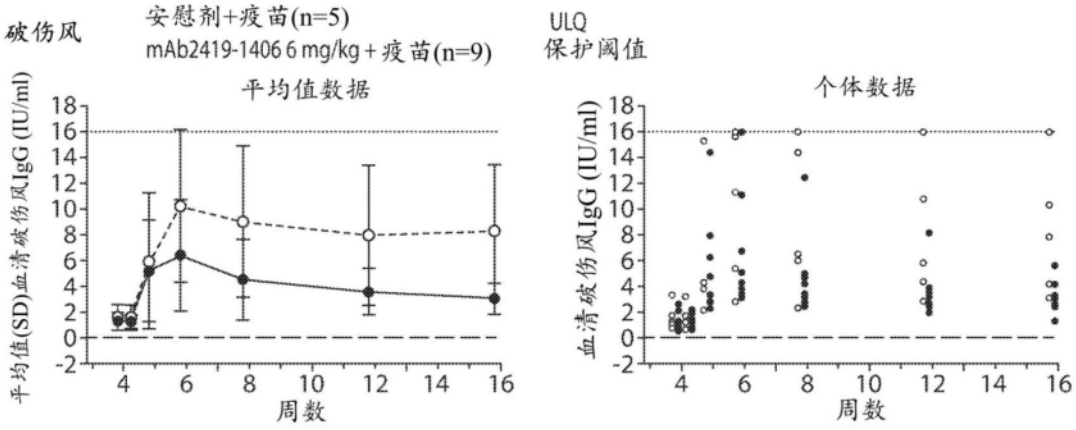

破伤风
安慰剂+疫苗(n=5)
mAb2419-1406 6 mg/kg + 疫苗(n=9)
平均值数据
平均值(SD)血清破伤风IgG (IU/ml)
周数
ULQ
保护阈值
个体数据
血清破伤风IgG (IU/ml)
周数

图10A

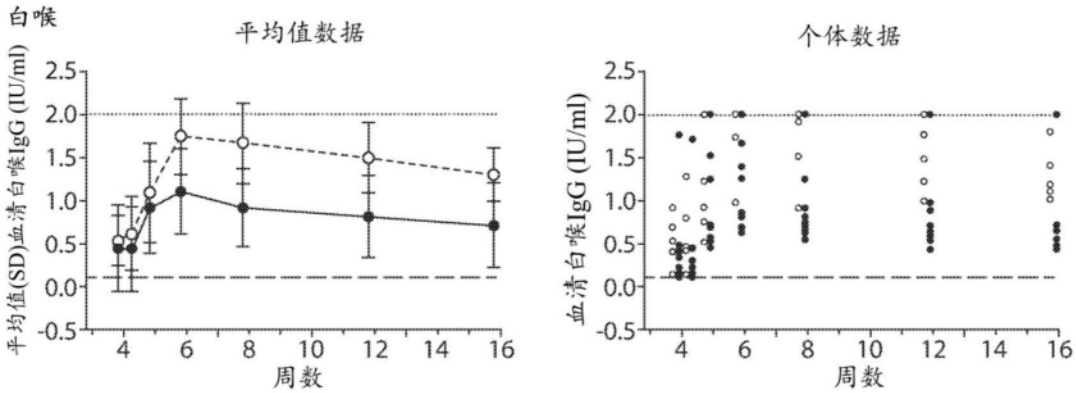

白喉
平均值数据
平均值(SD)血清白喉IgG (IU/ml)
周数
个体数据
血清白喉IgG (IU/ml)
周数

图10B

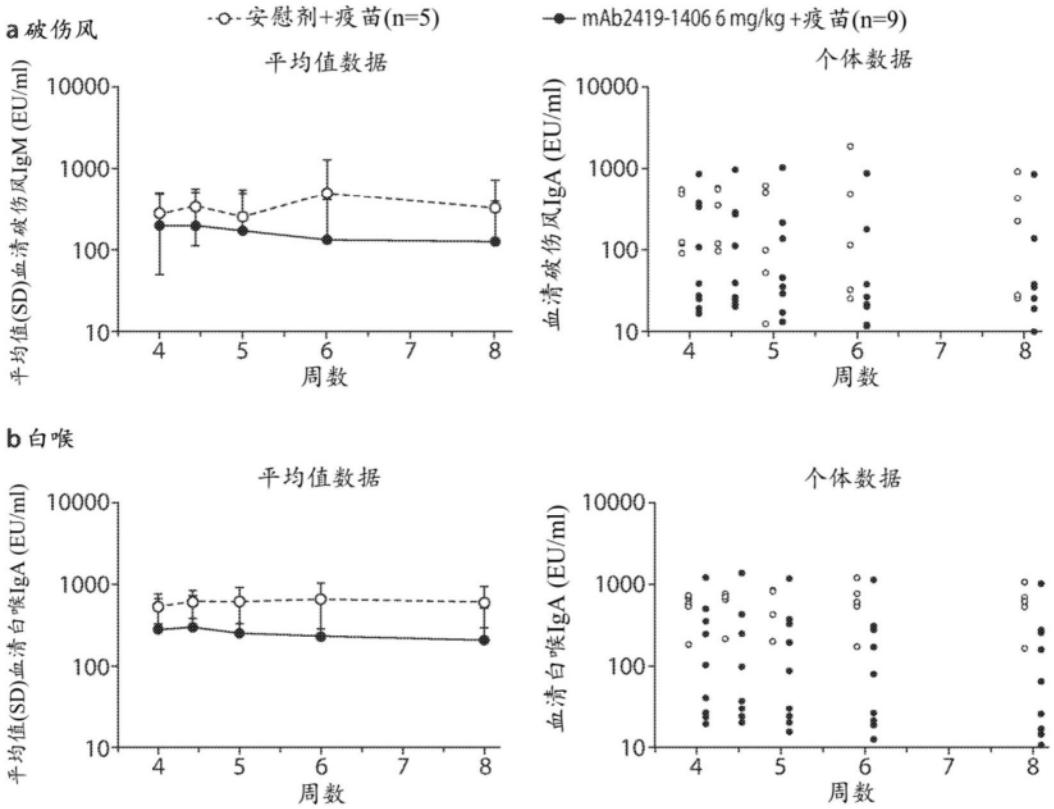

a 破伤风
-○-安慰剂+疫苗(n=5)
mAb2419-1406 6 mg/kg +疫苗(n=9)
平均值数据
个体数据
平均值(SD)血清破伤风IgM (EU/ml)
血清破伤风IgA (EU/ml)
10000
1000
100
10
4
5
6
7
8
周数
b 白喉
平均值数据
个体数据
平均值(SD)血清白喉IgA (EU/ml)
血清白喉IgA (EU/ml)
周数

图11

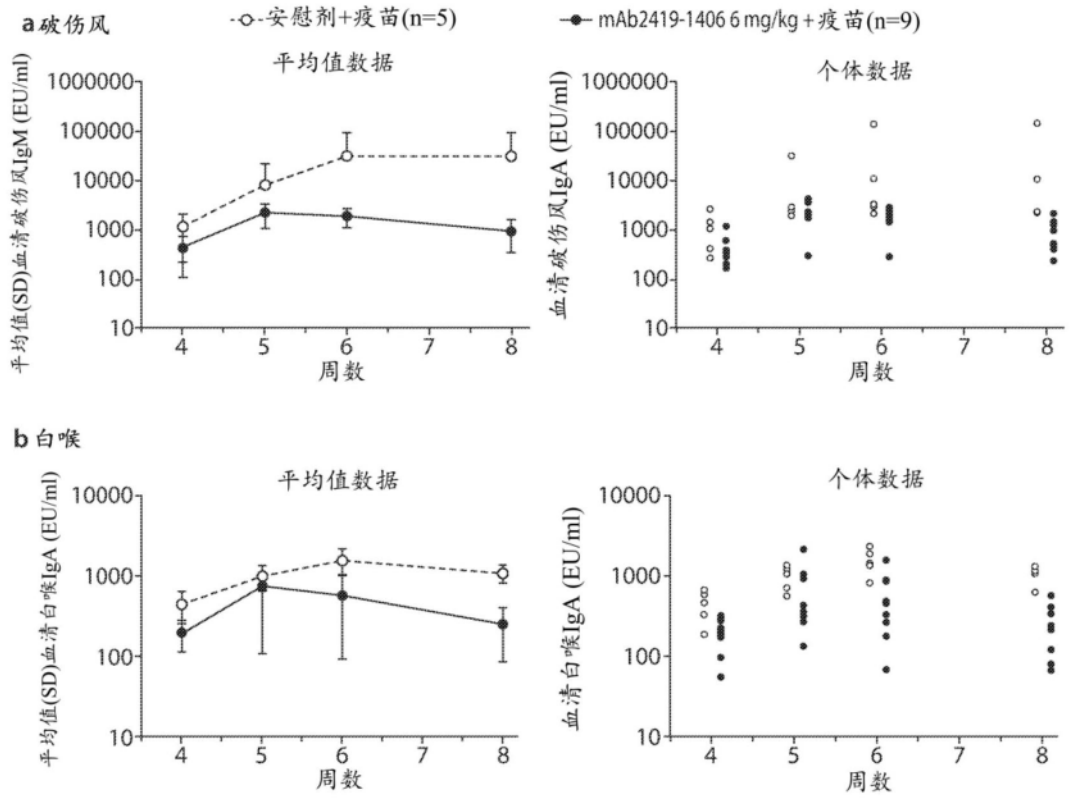

a 破伤风
-○-安慰剂+疫苗(n=5)
mAb2419-1406 6 mg/kg + 疫苗(n=9)
平均值数据
个体数据
平均值(SD)血清破伤风IgM (EU/ml)
血清破伤风IgA (EU/ml)
1000000
100000
10000
1000
100
10
4
5
6
7
8
周数
b 白喉
平均值数据
个体数据
平均值(SD)血清白喉IgA (EU/ml)
血清白喉IgA (EU/ml)
10000
1000
100
10
4
5
6
7
8
周数

图12

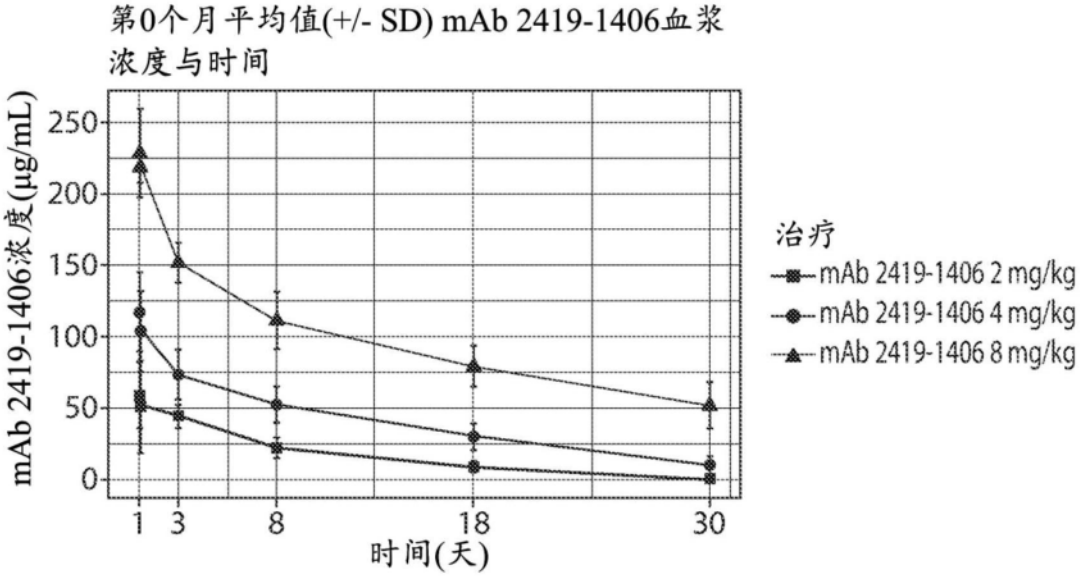

第0个月平均值(+/- SD) mAb 2419-1406血浆浓度与时间
mAb 2419-1406浓度(μg/mL)
250
200
150
100
50
0
1
3
8
18
30
时间(天)
治疗
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg

图13A

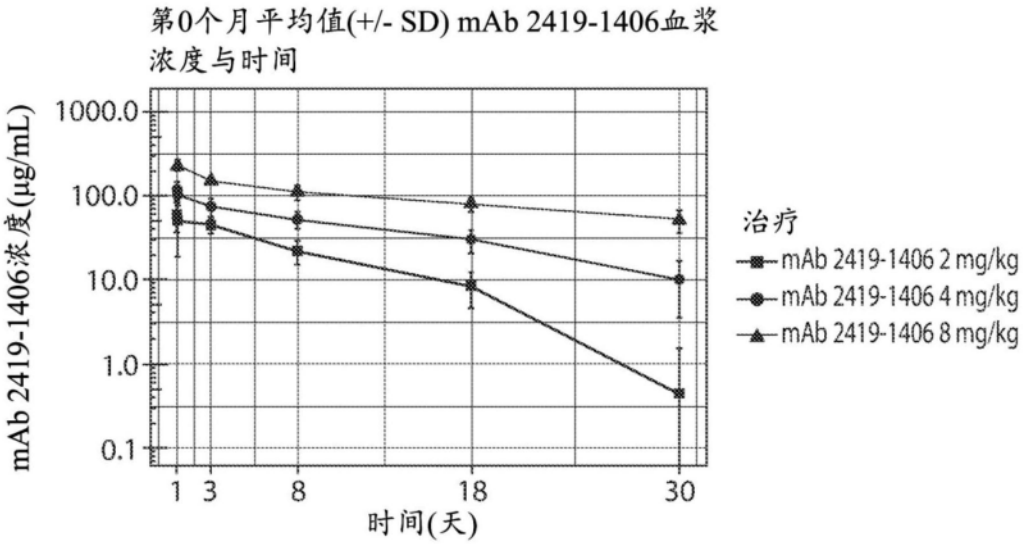


图13B

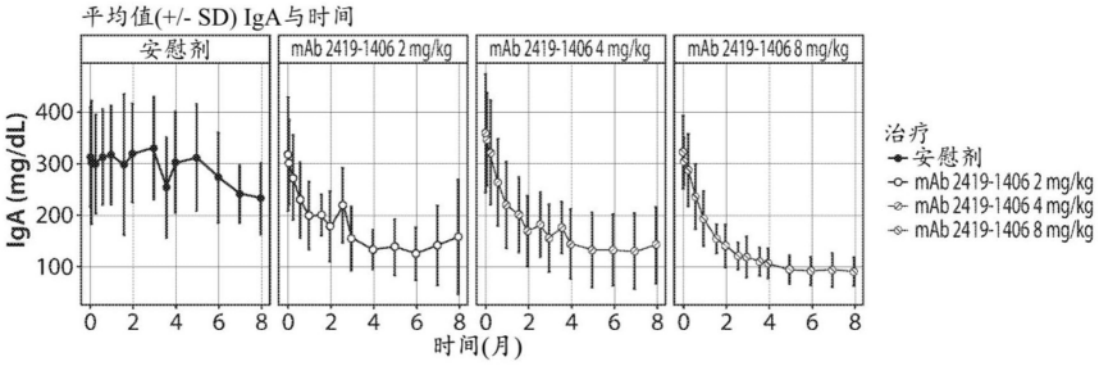


图14A

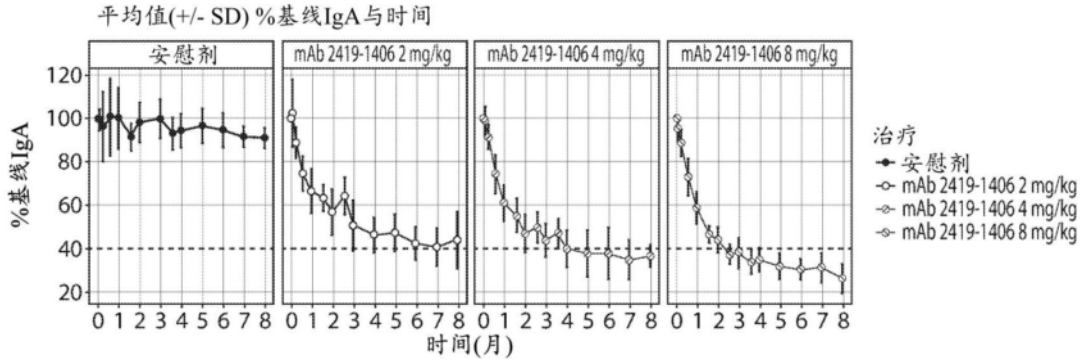


图14B

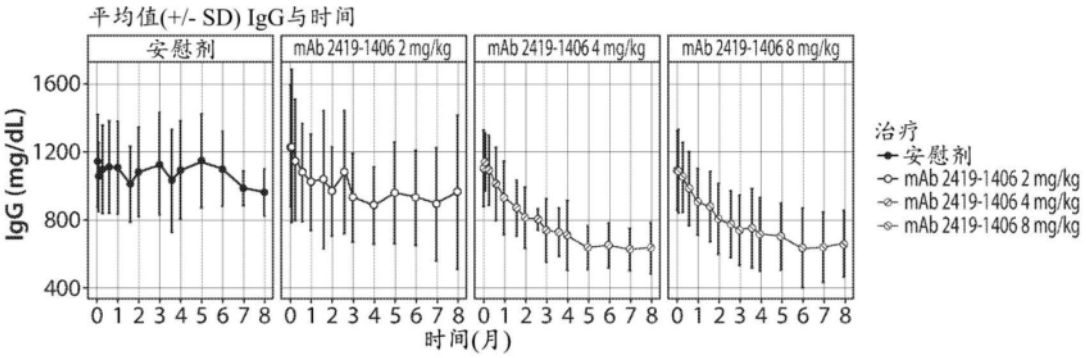


图15A

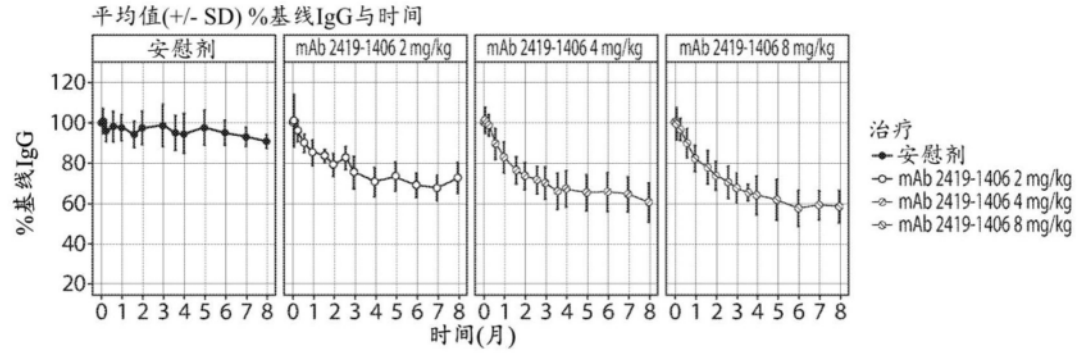


图15B

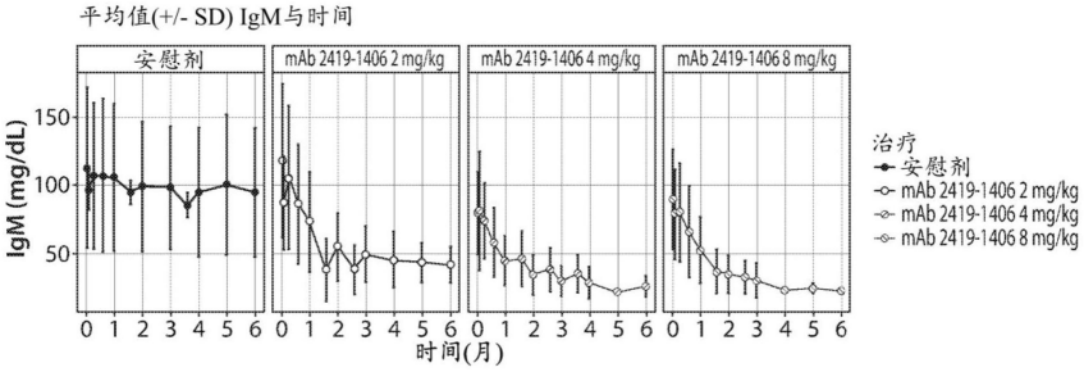


图16A

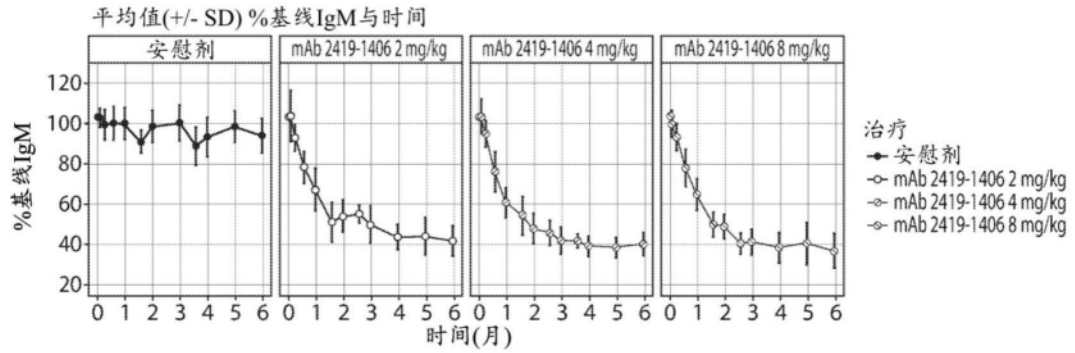


图16B

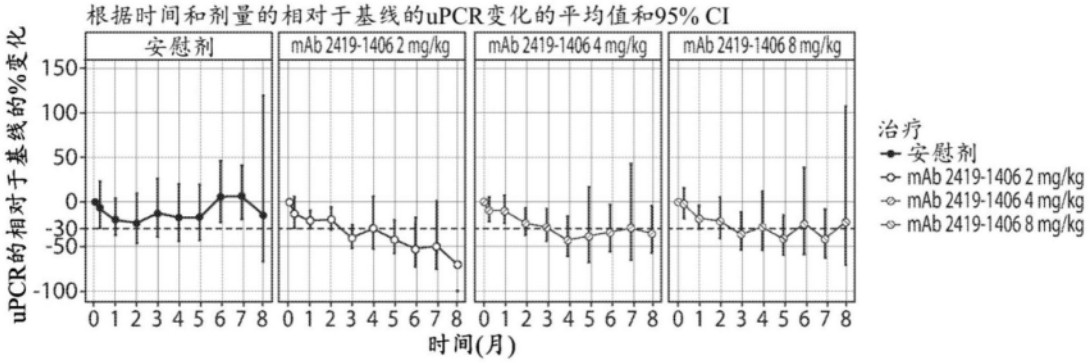


图17A

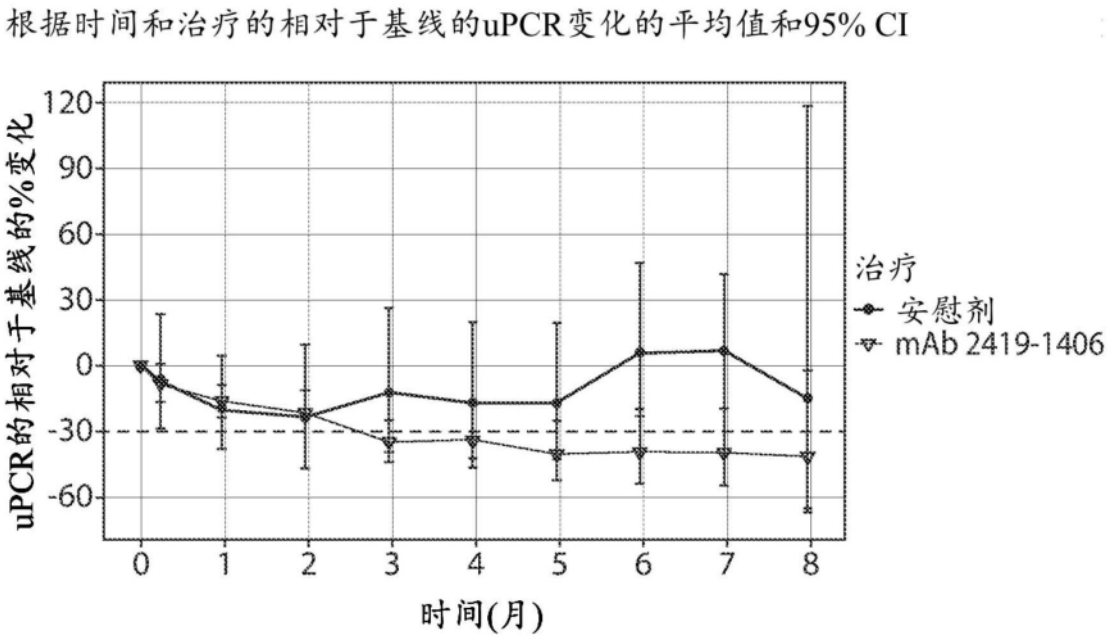


图17B

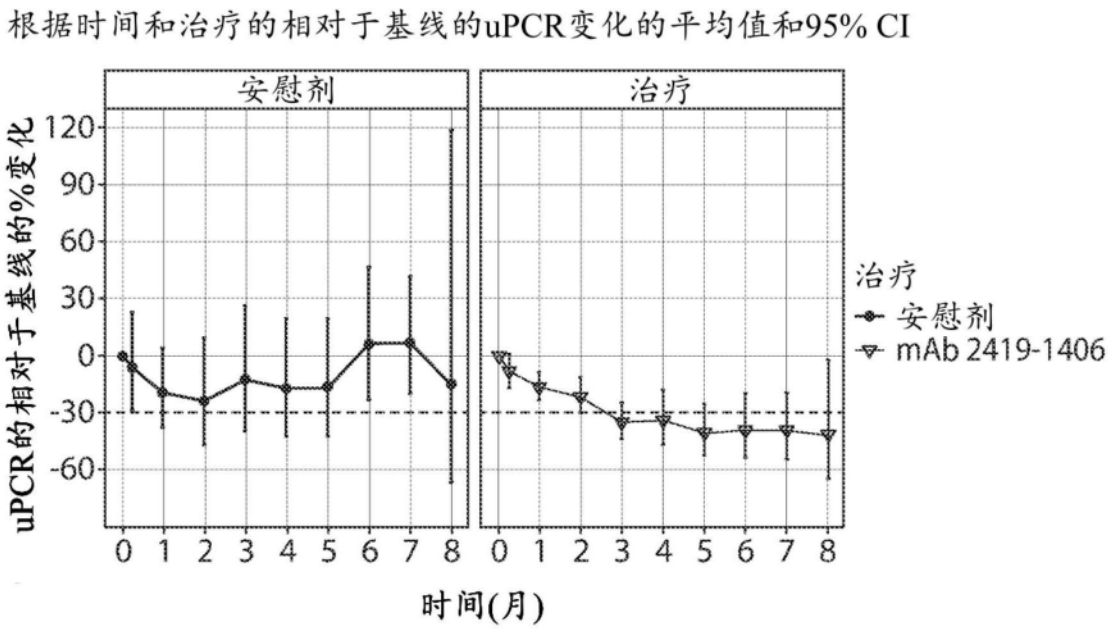

根据时间和治疗的相对于基线的uPCR变化的平均值和95% CI
安慰剂
治疗
uPCR的相对于基线的%变化
120
90
60
30
0
-30
-60
0 1 2 3 4 5 6 7 8
时间(月)
治疗
安慰剂
mAb 2419-1406

图17C

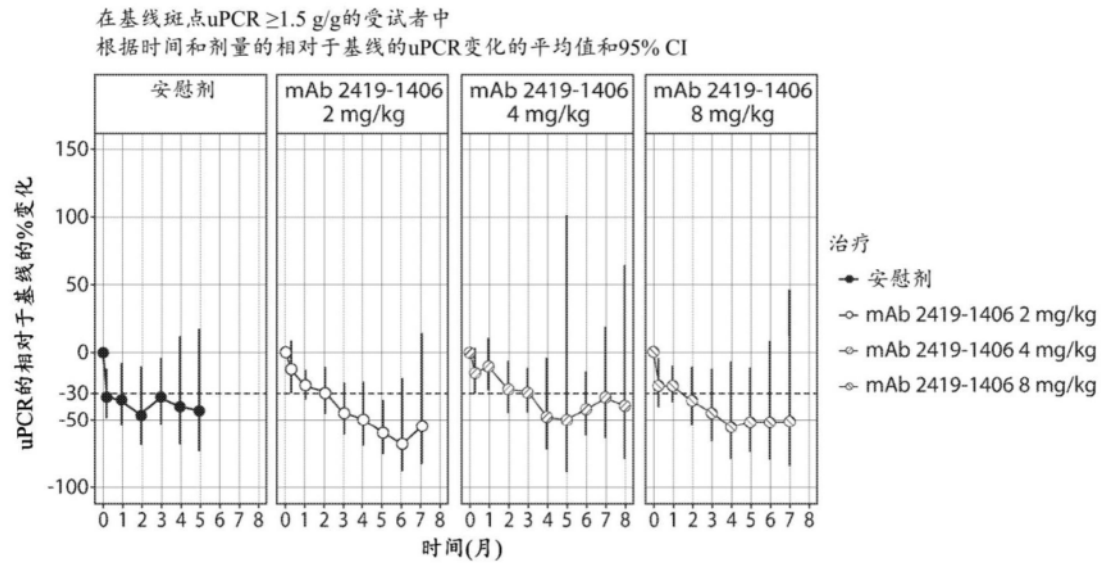

在基线斑点uPCR ≥1.5 g/g的受试者中
根据时间和剂量的相对于基线的uPCR变化的平均值和95% CI
安慰剂
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg
uPCR的相对于基线的%变化
150
100
50
0
-30
-50
-100
0 1 2 3 4 5 6 7 8
时间(月)
治疗
安慰剂
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg

图18A

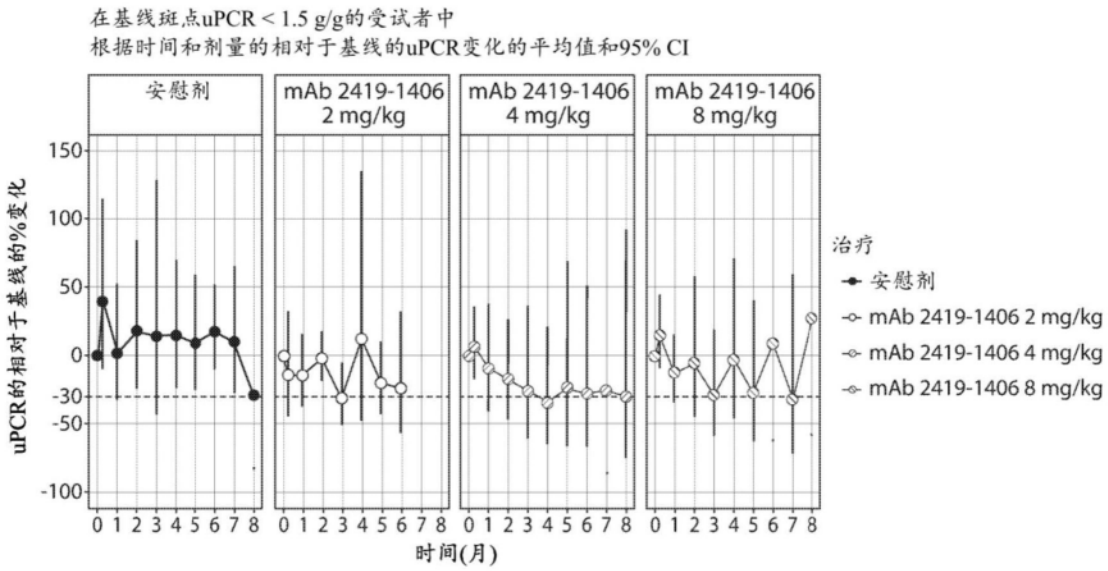

在基线斑点uPCR < 1.5 g/g的受试者中
根据时间和剂量的相对于基线的uPCR变化的平均值和95% CI
安慰剂
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg
uPCR的相对于基线的%变化
150
100
50
0
-30
-50
-100
0 1 2 3 4 5 6 7 8
时间(月)
治疗
安慰剂
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg

图18B

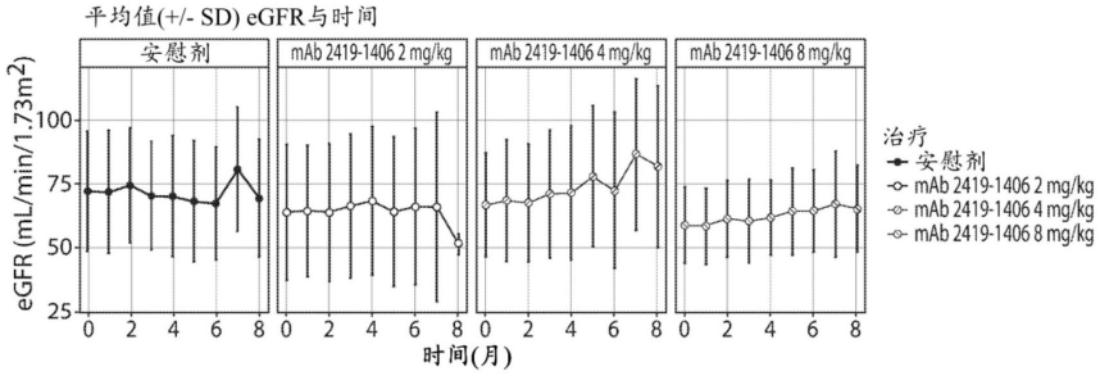

平均值(+/- SD) eGFR与时间
安慰剂
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg
eGFR (mL/min/1.73m2)
100
75
50
25
0 2 4 6 8
时间(月)
治疗
安慰剂
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg

图19

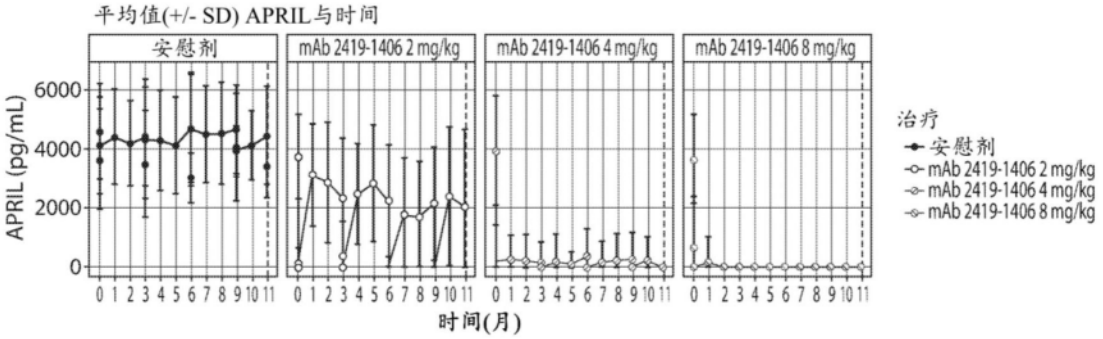

平均值(+/- SD) APRIL与时间
安慰剂
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg
APRIL (pg/mL)
6000
4000
2000
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
时间(月)
治疗
安慰剂
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg

图20

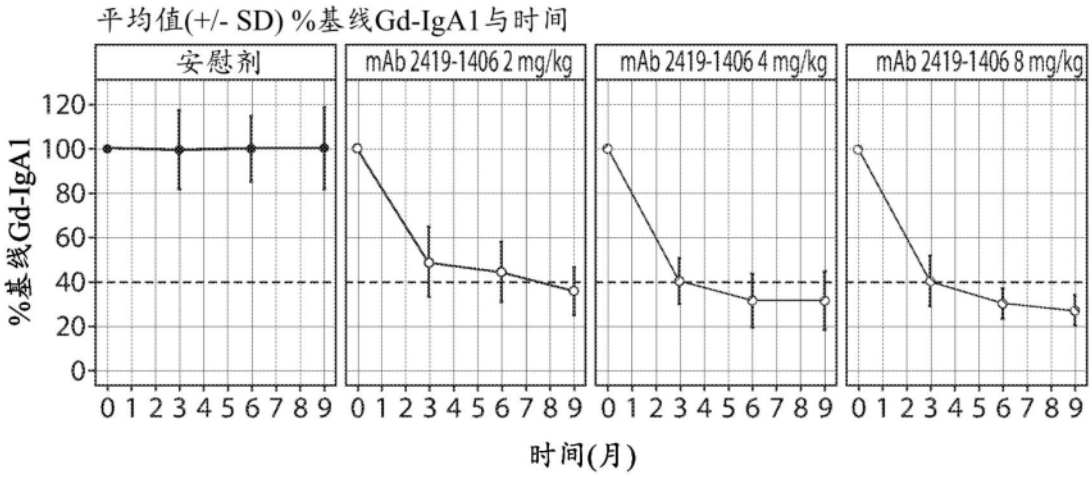

平均值(+/- SD) %基线Gd-IgA1与时间
安慰剂
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg
%基线Gd-IgA1
120
100
80
60
40
20
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
时间(月)

图21

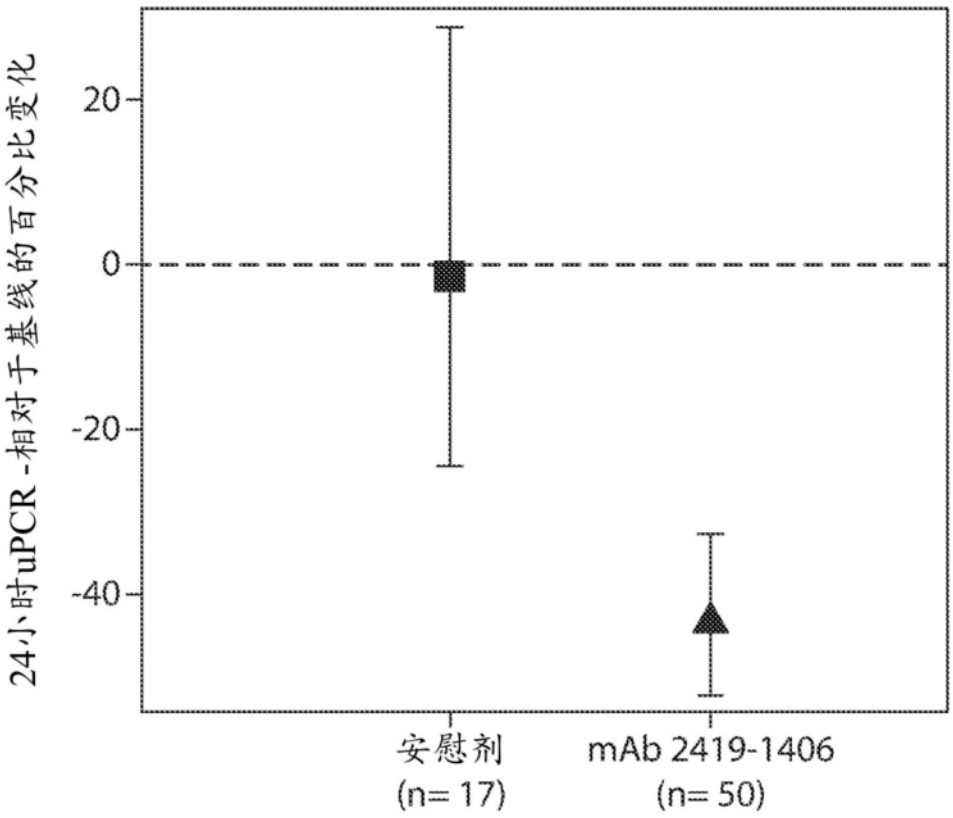

24小时uPCR -相对于基线的百分比变化
20
0
-20
-40
安慰剂
(n= 17)
mAb 2419-1406
(n= 50)

图22

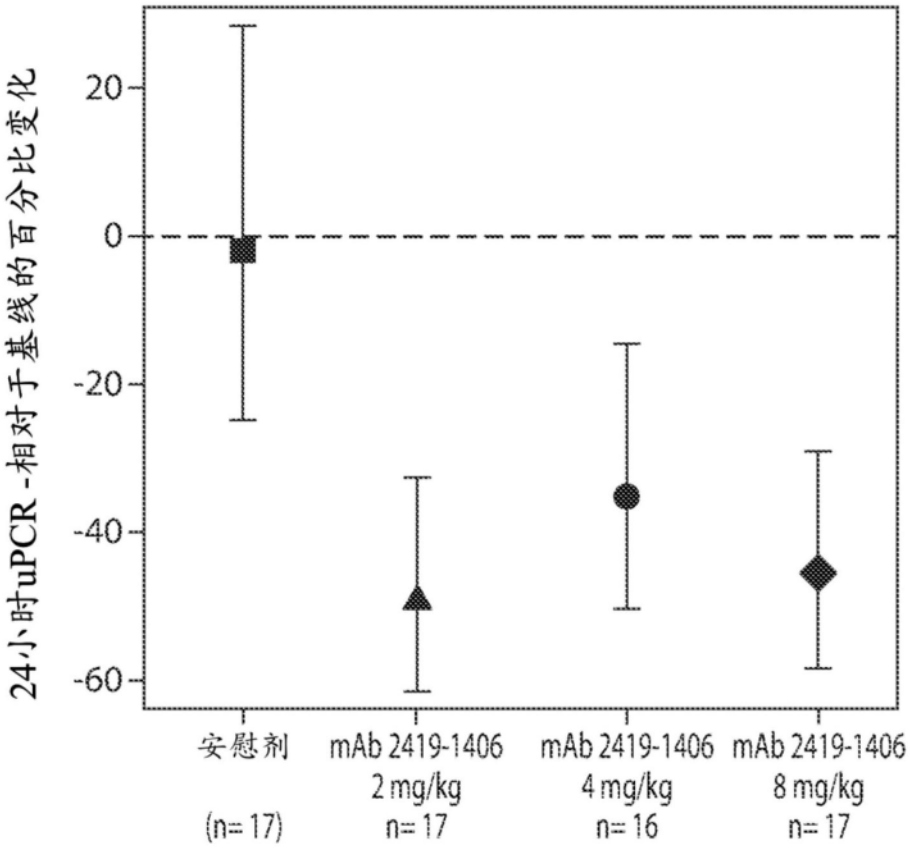

24小时uPCR -相对于基线的百分比变化
20
0
-20
-40
-60
安慰剂
(n=17)
mAb 2419-1406
2 mg/kg
n=17
mAb 2419-1406
4 mg/kg
n=16
mAb 2419-1406
8 mg/kg
n=17

图23

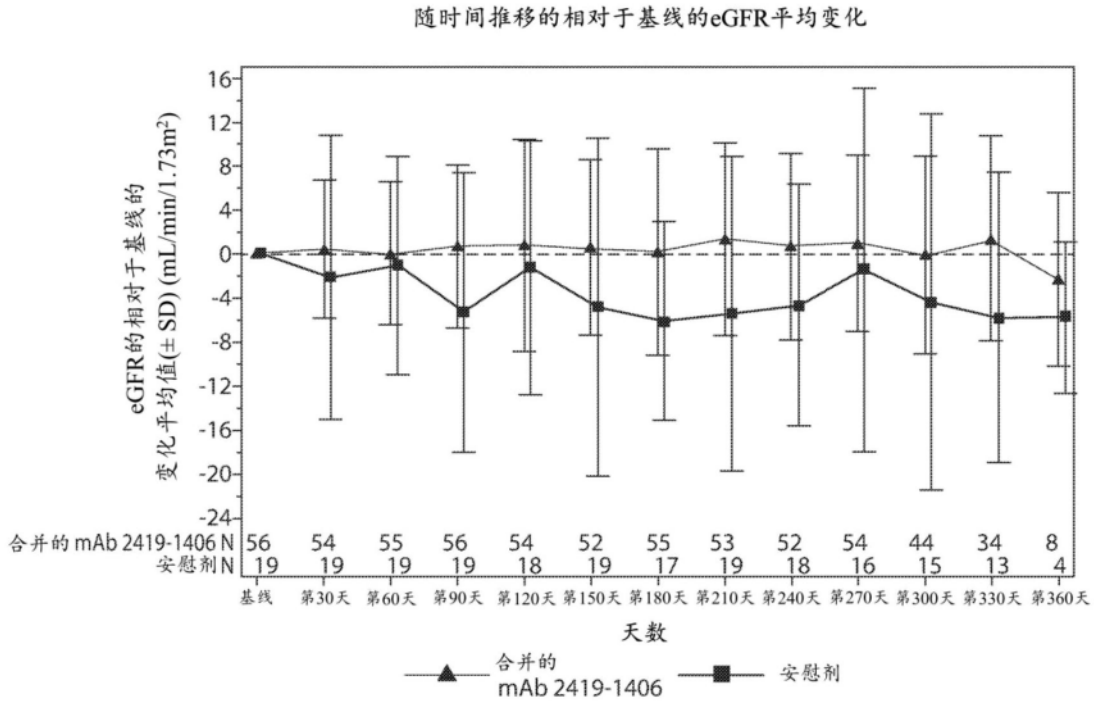

随时间推移的相对于基线的eGFR平均变化
eGFR的相对于基线的
变化平均值(± SD) (mL/min/1.73m²)
16
12
8
4
0
-4
-8
-12
-16
-20
-24
合并的 mAb 2419-1406 N 56 54 55 56 54 52 55 53 52 54 44 34 8
安慰剂N 19 19 19 19 18 19 17 19 18 16 15 13 4
基线 第30天 第60天 第90天 第120天 第150天 第180天 第210天 第240天 第270天 第300天 第330天 第360天
天数
合并的
mAb 2419-1406
安慰剂

图24

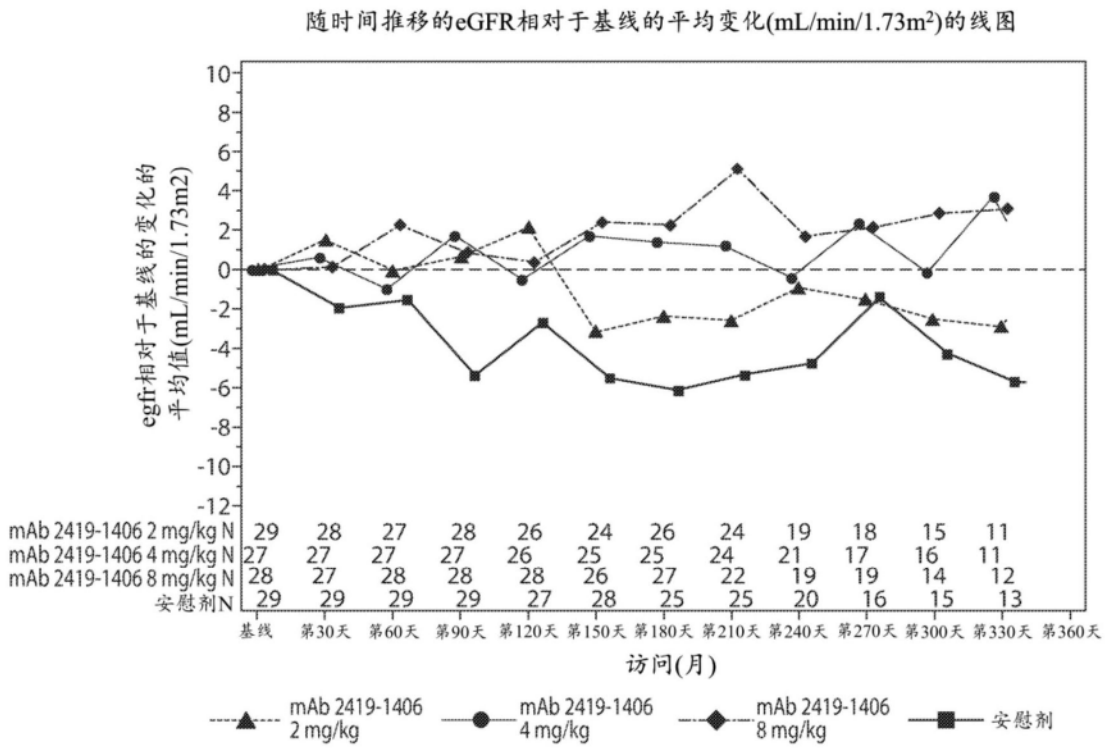

随时间推移的eGFR相对于基线的平均变化(mL/min/1.73m²)的线图
egfr相对于基线的变化的平均值(mL/min/1.73m2)
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
mAb 2419-1406 2 mg/kg N 29 28 27 28 26 24 26 24 19 18 15 11
mAb 2419-1406 4 mg/kg N 27 27 27 27 26 25 25 24 21 17 16 11
mAb 2419-1406 8 mg/kg N 28 27 28 28 28 26 27 22 19 19 14 12
安慰剂N 29 29 29 29 27 28 25 25 20 16 15 13
基线 第30天 第60天 第90天 第120天 第150天 第180天 第210天 第240天 第270天 第300天 第330天 第360天
访问(月)
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg
安慰剂

图25

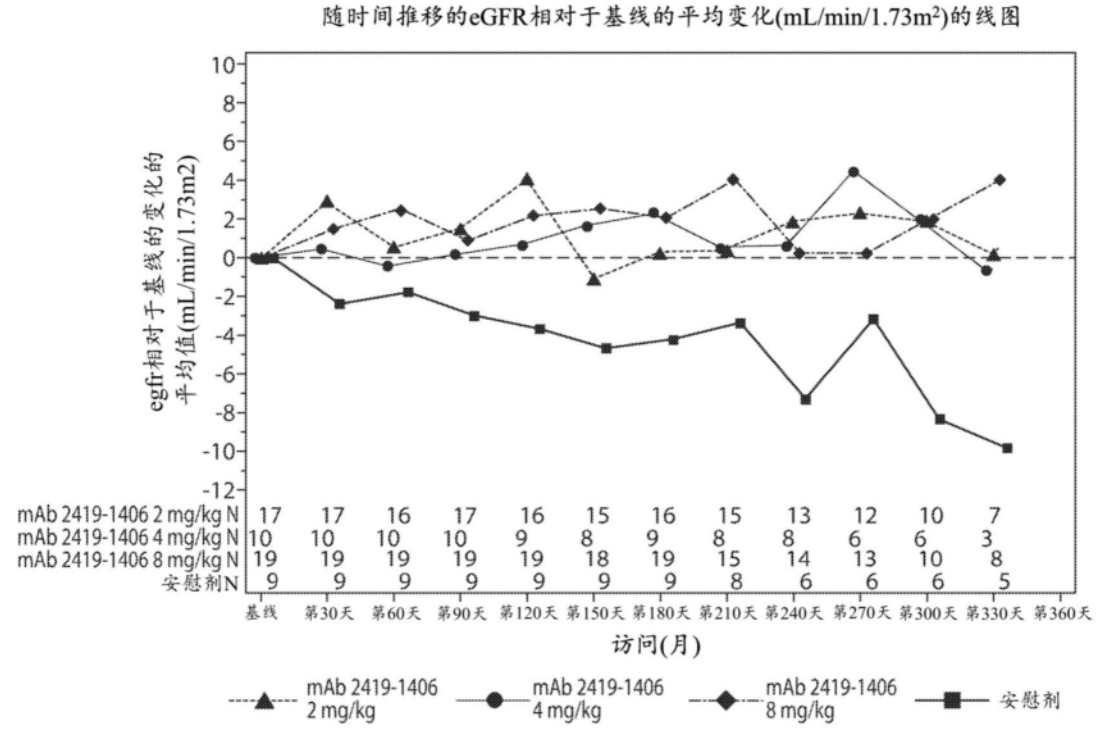

随时间推移的eGFR相对于基线的平均变化(mL/min/1.73m²)的线图
egfr相对于基线的变化的平均值(mL/min/1.73m2)
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
mAb 2419-1406 2 mg/kg N 17 17 16 17 16 15 16 15 13 12 10 7
mAb 2419-1406 4 mg/kg N 10 10 10 10 9 8 9 8 8 6 6 3
mAb 2419-1406 8 mg/kg N 19 19 19 19 19 18 19 15 14 13 10 8
安慰剂N 9 9 9 9 9 9 9 8 6 6 6 5
基线 第30天 第60天 第90天 第120天 第150天 第180天 第210天 第240天 第270天 第300天 第330天 第360天
访问(月)
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg
安慰剂

图26

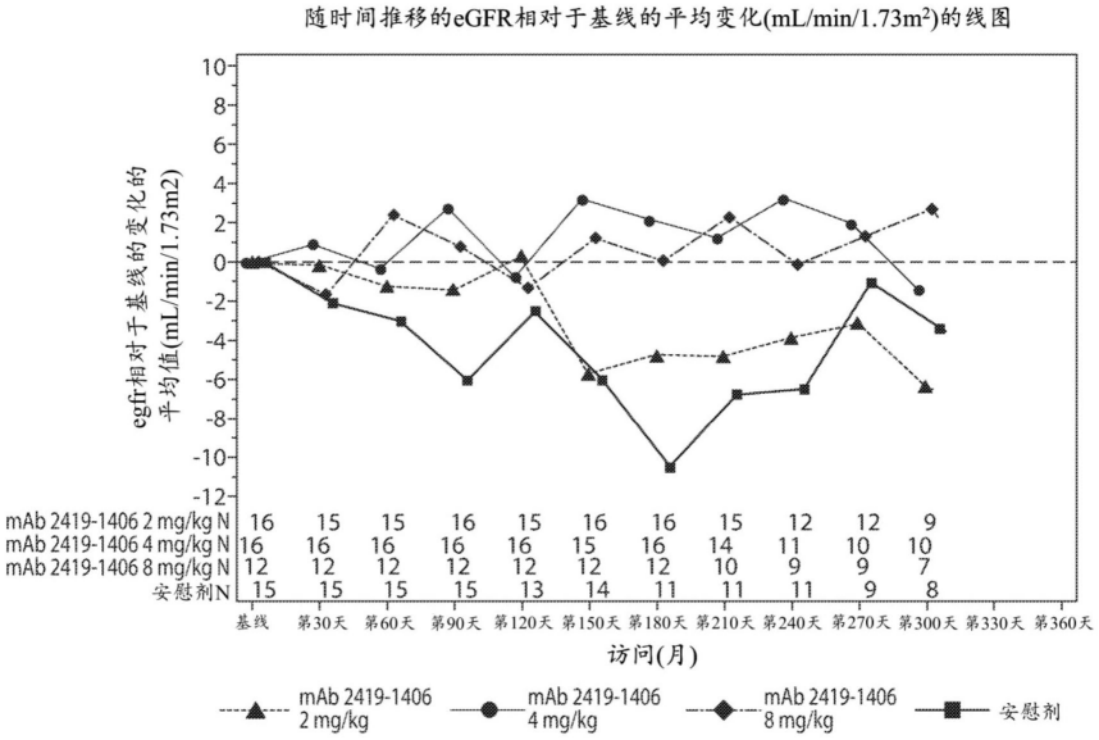

随时间推移的eGFR相对于基线的平均变化(mL/min/1.73m²)的线图
egfr相对于基线的变化的平均值(mL/min/1.73m2)
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
mAb 2419-1406 2 mg/kg N 16 15 15 16 15 16 16 15 12 12 9
mAb 2419-1406 4 mg/kg N 16 16 16 16 16 15 16 14 11 10 10
mAb 2419-1406 8 mg/kg N 12 12 12 12 12 12 12 10 9 9 7
安慰剂N 15 15 15 15 13 14 11 11 11 9 8
基线 第30天 第60天 第90天 第120天 第150天 第180天 第210天 第240天 第270天 第300天 第330天 第360天
访问(月)
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg
安慰剂

图27

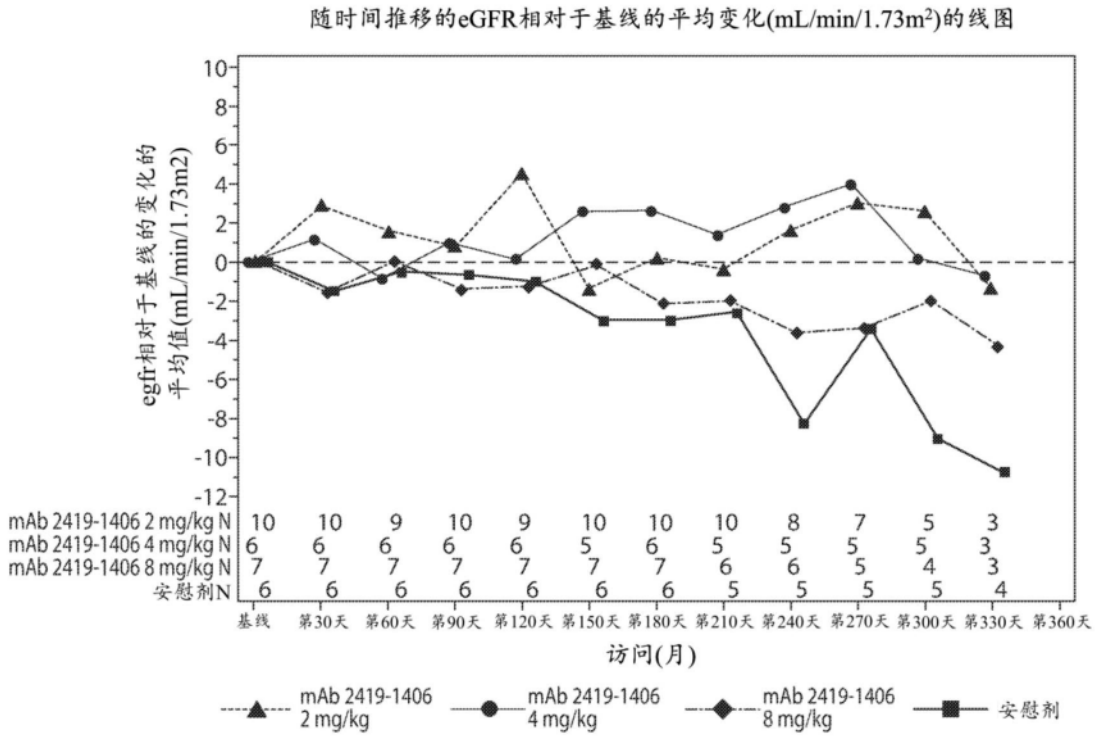

随时间推移的eGFR相对于基线的平均变化(mL/min/1.73m²)的线图
egfr相对于基线的变化的平均值(mL/min/1.73m2)
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
mAb 2419-1406 2 mg/kg N 10 10 9 10 9 10 10 10 8 7 5 3
mAb 2419-1406 4 mg/kg N 6 6 6 6 6 5 6 5 5 5 5 3
mAb 2419-1406 8 mg/kg N 7 7 7 7 7 7 7 6 6 5 4 3
安慰剂N 6 6 6 6 6 6 6 5 5 5 5 4
基线 第30天 第60天 第90天 第120天 第150天 第180天 第210天 第240天 第270天 第300天 第330天 第360天
访问(月)
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg
安慰剂

图28

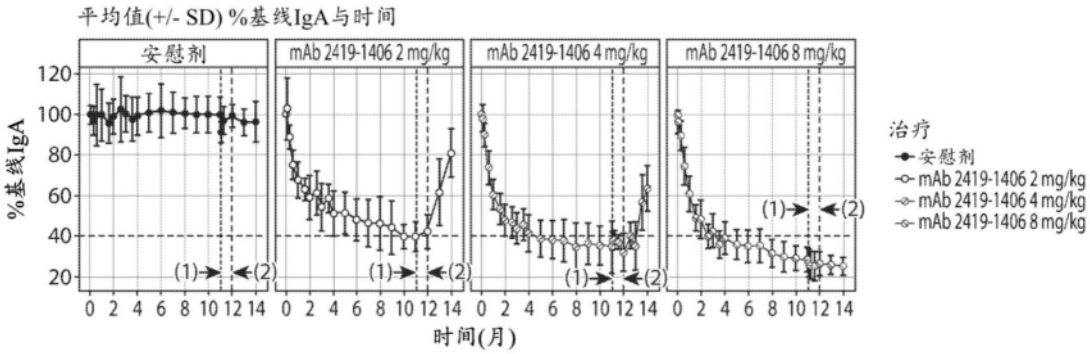

平均值(+/- SD) %基线IgA与时间
安慰剂
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg
%基线IgA
120
100
80
60
40
20
(1)
(2)
0 2 4 6 8 10 12 14
时间(月)
治疗
安慰剂
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg

图29