(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2021 年 2 月 4 日 (04.02.2021)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2021/018035 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 16/24 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/104448

(22) 国际申请日: 2020 年 7 月 24 日 (24.07.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910682988.7 2019年7月26日 (26.07.2019) CN

(71) 申请人: 神州细胞工程有限公司 (SINOCELLTECH LTD) [CN/CN]; 中国北京市经济技术开发区科创七街31号, Beijing 100176 (CN)。

(72) 发明人: 谢良志 (XIE, Liangzhi); 中国北京市经济技术开发区科创七街31号, Beijing 100176 (CN)。 孙春昀 (SUN, Chunyun); 中国北京市经济技术开发区科创七街31号, Beijing 100176 (CN)。 刘天娇 (LIU, Tianjiao); 中国北京市经济技术开发区科创七街31号, Beijing 100176 (CN)。 李靖 (LI, Jing); 中国北京市经济技术开发区科创七街31号, Beijing 100176 (CN)。

(74) 代理人: 北京市金杜律师事务所 (KING & WOOD MALLESONS); 中国北京市朝阳区东三环中路1号环球金融中心办公楼东楼20层, Beijing 100020 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。
— 包括说明书序列表部分 (细则5.2(a))。

WO 2021/018035 A1

(54) **Title:** HUMANIZED ANTI-IL17A ANTIBODY AND USE THEREOF

(54) **发明名称:** 人源化抗IL17A抗体及其应用

(57) **Abstract:** Provided are a humanized monoclonal antibody binding to IL17A and a nucleic acid sequence (comprising heavy/light chain variable regions) encoding the antibody, a vector containing the nucleic acid sequence, a pharmaceutical composition and a kit. The monoclonal antibody can specifically bind to an IL17A protein with a high affinity, has a stronger ability to block the binding of IL17A and IL17A/F to the receptor IL17RA, and can be used for treating psoriasis, etc.

(57) **摘要:** 提供了一种结合IL17A的人源化单克隆抗体，以及编码所述抗体的核酸序列(包括重/轻链可变区)、含有所述核酸序列的载体、药物组合物和试剂盒。所述单克隆抗体能够以高亲和力特异性的结合IL17A蛋白、具有较强的封闭IL17A、IL17A/F与受体IL17RA的结合的能力，可用于治疗银屑病等。

人源化抗 IL17A 抗体及其应用

技术领域

本发明属于免疫治疗领域，涉及一种人源化抗 IL17A 单克隆抗体药物及其应用。

背景技术

IL17A 通常也称作 IL-17，是由 155 个氨基酸构成的分子量为 35kD 的炎性细胞因子。它主要由辅助性 T 细胞 17 分泌，除此之外，$CD4^+$、$CD8^+$T、γδ-T 细胞也可分泌 IL-17。IL-17 家族包含 IL17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D（IL-27）、IL-17E（IL-25）及 IL-17F 六个成员(Gu, Wu et al. 2013)，其中 IL17A 与 IL-17F 是最主要的组分，氨基酸同源性为 55%，可以形成以二硫键相连的同源二聚体或异源二聚体形式(Dubin and Kolls 2009)。IL17A/A 或 IL-17A/F 二聚体与 IL-17 的受体家族中多种表达 IL-17RA 的细胞如：巨噬细胞、树突细胞、造血细胞、成骨细胞、纤维细胞等结合后，可以激活受体细胞内的 NFκB、C/EBPs、MAPK 等信号，诱导这些细胞分泌炎症因子和趋化因子（IL-6、IL-8、CXCL1 等），招募中性粒细胞，介导炎症反应的发生(Mitra, Raychaudhuri et al. 2014)。许多炎症相关的自身免疫疾病如银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等的发生发展与 IL-17 通路密切相关(Wang, Suzuki et al. 2017)，在病人的血清中 IL-17 的表达水平显著上调(Marinoni, Ceribelli et al. 2014)，导致持续性的炎症反应。此外，IL-17 也可直接作用于皮肤中的内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞和角质细胞，增加多种炎性因子的释放，形成病态的皮肤(Mitra, Raychaudhuri et al. 2014, Brembilla, Senra et al. 2018)。因此，阻断 IL-17 通路为抑制自身免疫疾病的疾病进程提供可行性。

目前已上市 IL-17 靶点的抗体药物有诺华公司的 COSENTYX®/Secukinumab (US7807155B2)及礼来制药的 Taltz®/Ixekizumab（US7838638B2/CN101326195B），其主要机制为结合 IL17A 和 IL17A/F，抑制 IL17A 与受体（IL-17RA/C）的结合，阻断炎症因子及趋化因子的释放，有效的缓解自身性免疫疾病(Fala 2016, Liu, Lu et al. 2016)。Secukinumab 获批用于斑块银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎的治疗；Ixekizumab 获批用于斑块银屑病及银屑病关节炎的治疗。本发明中的一种结合 IL17A 的人源化单克隆抗体，能够以高亲和力特异性的结合 IL17A 蛋白、具有较强的封闭 IL17A、IL17A/F 与受体 IL17RA 的结合的能力，与同类药物相比，

具有优效或等效阻断 IL17A、IL17A/F 诱导人表皮成纤维细胞 HFF 分泌炎性细胞因子的功能；在银屑病小鼠模型中，该抗体也显示出显著优于同类药物的体内药效活性，用药后明显降低 PASI 评分；在食蟹猴药代试验中，该人源化抗体展现出优越的药代动力学，包括皮下注射吸收快、半衰期长，药物暴露量较好等特点，为更长的给药周期奠定了基础。拟用于包括但不局限于银屑病的治疗。

发明内容

本发明通过开发具有新结构的 IL17A 结合抗体而满足了上述需要。本发明公开了一种结合 IL17A 的人源化单克隆抗体能够以高亲和力特异性的结合 IL17A 蛋白、具有较强的封闭 IL17A、IL17A/F 与受体 IL17RA 的结合的能力。与同类药物相比，具有优效或等效阻断 IL17A、IL17A/F 诱导人表皮成纤维细胞 HFF 分泌炎性细胞因子的功能；在银屑病小鼠模型中，该抗体也显示出显著优于同类药物的体内药效活性，用药明显降低 PASI 评分；在食蟹猴药代试验中，该人源化抗体展现出优越的药代动力学，包括皮下注射吸收快、半衰期长，药物暴露量较好等特点，为更长的给药周期奠定了基础。本发明的人源化单克隆抗体可用于银屑病。

在一个方面，本发明提供一种分离的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段，其包含具有 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列的重链 CDR1 域、具有 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列的重链 CDR2 域和具有 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列的重链 CDR3 域的重链可变区，和具有 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列的轻链 CDR1 域、具有 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列的轻链 CDR2 域和具有 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列的轻链 CDR3 域的轻链可变区。（小鼠抗体 M069 和人源化抗体 H069 共有的 6 个 CDR，在小鼠和人中相同）

在一个实施方式中，所述抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段包含具有如 SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 22 至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区和具有如 SEQ ID NO: 23 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 23 具有至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区。（人源化抗体 H069 的重链轻链可变区氨基酸序列）

在一个实施方式中，所述抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段为人源化抗体或嵌合抗体。

在一个实施方式中，所述抗 IL17A 抗体进一步包含重链恒定区和轻链恒定区，优选地所述重链恒定区为与氨基酸序列为 SEQ ID NO: 24 的人 IgG1

重链恒定区的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 24 具有至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列，和/或所述轻链恒定区为氨基酸序列为 SEQ ID NO: 25 的人 kappa 轻链恒定区的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 25 具有至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列。（人源化抗体 H069 的重链轻链恒定区氨基酸序列）

在一个实施方式中，所述抗 IL17A 抗体进一步包含连接到重链可变区的信号肽和/或连接到轻链可变区的信号肽，优选地所述连接到重链可变区的信号肽为与氨基酸序列为 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 20 具有至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列，和/或所述连接到轻链可变区的信号肽为氨基酸序列为 SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 21 具有至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列。（人源化抗体 H069 的重链轻链信号肽氨基酸序列）

在一个实施方式中，所述抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段为 IgG 抗体，优选为 IgG1 抗体。

在一个实施方式中，所述抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段为单克隆抗体。

在一个实施方式中，所述抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段与重组人 IL17A 蛋白的结合亲和力 K_D 为 0.1-10E-11M，优选 0.5-5E-11M，更优选 2.88E-11M。

在一个实施方式中，所述抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段与重组人 IL17A/F 蛋白的结合亲和力 K_D 为 0.1-10E-10M，优选 0.5-5E-10M，更优选 5.37E-10M。

在一个实施方式中，所述抗原结合片段为 Fv、Fab、Fab′、Fab′-SH、F(ab′)2、Fd 片段、Fd'片段、单链抗体分子或单域抗体；其中单链抗体分子优选为 scFv、di-scFv、tri-scFv、双体抗体或 scFab。

在另一个方面，本发明提供一种抗体-药物缀合物，其包含如本发明所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段和另外的治疗剂，优选地所述抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段和另外的治疗剂通过接头连接。

在又一个方面，本发明提供一种核酸，其编码本发明所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段。

在一个实施方式中，所述核酸包含如 SEQ ID NO: 30 所示的重链可变区核苷酸序列和/或如 SEQ ID NO: 31 所示的轻链可变区核苷酸序列。

在又一个方面，本发明提供一种表达载体，其包含如本发明所述的核酸。

在又一个方面，本发明提供一种宿主细胞，其包含本发明所述的核酸

或如本发明所述的表达载体。

在又一个方面，本发明提供一种用于产生如本发明所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段的方法，其包括在适合于抗体表达的条件下培养如本发明所述的宿主细胞，和从培养基中回收表达的抗体。

在又一个方面，本发明提供一种药物组合物，其包含如本发明所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或如本发明所述的抗体-药物缀合物或如本发明所述的核酸或如本发明所述的表达载体，及药学上可接受的载体。

在又一个方面，本发明提供如本发明所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或如本发明所述的抗体-药物缀合物或如本发明所述的药物组合物，用于治疗银屑病。

在又一个方面，本发明提供一种用于治疗银屑病方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本发明所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或如本发明所述的抗体-药物缀合物或如本发明所述的药物组合物，从而治疗银屑病。

在又一个方面，本发明提供如本发明所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或如本发明所述的抗体-药物缀合物或如本发明所述的药物组合物在制备用于治疗银屑病药物中的用途。

在又一个方面，本发明提供一种药物组合，其包含如本发明所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或如本发明所述的抗体-药物缀合物或如本发明所述的药物组合物与一种或多种另外的治疗剂。

在又一个方面，本发明提供一种试剂盒，其包含如本发明所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或如本发明所述的抗体-药物缀合物或如本发明述的药物组合物，优选地，还进一步包含给药的装置。

附图说明

图 1 显示 IL17A-M069 阻断 IL17A 诱导的 HFF 细胞分泌 IL-6。图 2 显示 IL17A-H069 与重组人 IL17A 蛋白的结合。

图 3 显示 IL17A-H069 与重组人 IL17A/F 蛋白的结合。

图 4 显示 IL17A-H069 与小鼠 IL17A 蛋白的种属交叉结合。

图 5 显示 IL17A-H069 封闭 IL17RA 与 IL17A 蛋白结合。

图 6 显示 IL17A-H069 封闭 IL17RA 与 IL17A/F 蛋白结合。

图 7 显示 IL17A-H069 阻断 IL17A 介导的 HFF 细胞分泌 IL-6。

图 8 显示 小鼠银屑病模型中 IL17A-H069 对银屑病模型指数 PASI 的影响。

图 9 显示 食蟹猴单次皮下注射 IL17A-H069 药物浓度-时间曲线。

具体实施方式

本发明的各个方面涉及分离的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段、包含该抗体或其抗原结合片段的抗体-药物缀合物、编码该抗体或其抗原结合片段的核酸和表达载体、包含该核酸或表达载体的宿主细胞、产生该抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段的方法、包含该抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段的药物组合物以及使用该抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段治疗银屑病方法。

定义

除非另有说明，本文使用的所有技术和科学术语具有本发明所属的技术领域的普通技术人员通常理解的含义。为了本发明的目的，定义以下术语，以同本技术领域通常理解的含义保持一致。

当用于本文和所附权利要求书中时，单数形式“一”、“一种”、“另一”和“所述”包括复数指代对象，除非上下文明确地另有指示。

术语“抗体”意指免疫球蛋白分子，是指表现所需生物学活性的抗体的任何形式。包括但不限于单克隆抗体（包括全长单克隆抗体）、多克隆抗体和多特异性抗体（例如双特异性抗体），甚至包括抗体片段。典型地，全长抗体结构优选包含 4 条多肽链，通常通过二硫键相互连接的 2 条重（H）链和 2 条轻（L）链。每条重链包含重链可变区和重链恒定区。每条轻链包含轻链可变区和轻链恒定区。在此典型全长抗体结构外，其结构还包括其他衍生形式。

所述重链可变区和轻链可变区可进一步细分为更保守的区域（称为框架区（FR））和穿插其中的高变区（称为互补决定区（CDR））。

术语“互补决定区”（CDR，例如 CDR1、CDR2 和 CDR3）是指抗体可变区的这样一些氨基酸残基，其存在对于抗原结合来说是必需的。每个可变区通常具有 3 个被鉴别为 CDR1、CDR2 和 CDR3 的 CDR 区域。每个互补决定区可包含来自如 Kabat 所定义的“互补决定区”的氨基酸残基（Kabat 等, Sequences of Proteins of Immulological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. 1991））和/或来自“高变环”的那些残基（Chothia 和 Lesk; J Mol Biol 196: 901-917 (1987)）。

术语“构架”或“FR”残基是如本文中所定义的 CDR 残基之外的那些可变区残基。

每个重链可变区和轻链可变区通常包含 3 个 CDR 和最多达 4 个 FR，所述 CDR 和 FR 从氨基末端至羧基末端以例如以下顺序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

给定抗体的互补性决定区(CDR)和框架区(FR)可以使用 Kabat 体系标识(Kabat 等: Sequences of Proteins of Immunological Interest，第 5 版，美国卫生和公众服务部，PHS，NIH，NIH 出版编号 91-3242，1991)。

术语“恒定区”是指抗体的轻链和重链上的这样一些氨基酸序列，不直接参与抗体与抗原的结合，但展现出多种效应子功能，例如抗体依赖性细胞毒性。

根据其恒定区的氨基酸序列的抗原性差异，抗体的重链可以被分为 α、δ、ε、γ 和 μ 五类，当其与轻链组成完整的抗体，可被分为五类：IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM，这些类中的若干还可进一步分为亚类（同种型），例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA 和 IgA2。基于其恒定结构域的氨基酸序列，抗体的轻链可归入 κ 和 λ。

“抗体的抗原结合片段”包含完整抗体分子的一部分，其保留母体抗体的至少某些结合特异性，通常包括至少部分母体抗体的抗原结合区或可变区（例如一个或多个 CDR)。抗原结合片段的实例包括但不限于 Fv、Fab、Fab′、Fab′-SH、F(ab′)2、Fd 片段、Fd'片段、单链抗体分子(例如 scFv、di-scFv 或 tri-scFv、双体抗体或 scFab)、单域抗体。

术语“抗体片段”是指保留母体抗体的至少某些生物学特性的非完整抗体分子，其实例除上述“抗原结合片段”所述及的那些之外，还包括但不限于 Fc 片段。

术语“抗体-药物缀合物”或“ADC”是指与一种或多种化学药物(在本文中也称为药剂)化学连接的结合蛋白如抗体或其抗原结合片段)，其可以任选地是治疗剂或细胞毒性剂。在优选的实施方案中，ADC 包括抗体、细胞毒性或治疗药物，以及能够使药物与抗体连接或缀合的接头。ADC 通常具有与抗体缀合的 1 至 8 个中任一值的药物，包括 2、4、6 或 8 的载药物质。可以包含在 ADC 中的药物的非限制性实例是有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因治疗载体、烷化剂、抗 IL17A 剂、抗代谢药、含硼药剂、化疗保护剂、激素、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、拓扑异构酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和放射致敏剂。

术语“嵌合抗体”是指重链和/或轻链的一部分来源于特定来源或物种，而其余部分来源于不同来源或物种的抗体。“嵌合抗体”亦可以为如上定义的功能性的片段。“人源化抗体”是“嵌合抗体”的子集。

术语“人源化抗体”或“人源化抗原结合片段”在本文中被定义为这样的抗体或抗体片段：（i）来源于非人来源（例如，携带异源免疫系统的转基因小鼠）且基于人种系序列；或（ii）可变区是非人来源而恒定区是人来源

的嵌合抗体；或者（iii）CDR 移植的，其中可变区的 CDR 来自非人来源，而可变区的一个或多个构架区为人来源的，并且恒定区（如果有的话）是人来源的。“人源化”的目的是消除非人来源抗体在人体内的免疫原性,而同时最大可能地保留亲和力。选择与非人来源抗体构架序列最相似的人构架序列为模板进行人源化改造是有利的。在某些情况下，可能需要用非人构架中相应的残基替换人类构架序列中的一个或多个氨基酸，以避免亲和性的丧失。

“单克隆抗体”是指获自基本上同质的抗体群体的抗体，即，所述包含单一抗体的群体除了可能以极少量存在的可能突变（例如天然突变）之外是相同的。因此，所述术语“单克隆”表明所述抗体的性质，即不是不相关抗体的混合物。与通常包括针对不同决定簇（表位）的不同抗体的多克隆抗体制剂相反，单克隆抗体制剂的每个单克隆抗体均针对抗原上的单独一个决定簇。除了其特异性之外，单克隆抗体制剂的优点在于它们通常不会被其他抗体污染。所述术语“单克隆”不应被理解为需要通过任何特定的方法产生所述抗体。

抗体“特异性结合”目的抗原例如肿瘤相关的多肽抗原靶（本文中，PD-1），即以足够的亲和力结合所述抗原以使得所述抗体可用作治疗性试剂，靶向表达所述抗原的细胞或组织，并且与其他蛋白质无显著交叉反应或者与除了上文提到的抗原靶的同源体和变体（例如突变形式、剪接变体，或蛋白水解作用截短的形式）以外的蛋白质无显著交叉反应。

术语“结合亲和力”是指分子的单个结合位点与其结合伴侣之间非共价相互作用总和的强度。除非另有说明，用于本文时“结合亲和力”是指固有的结合亲和力，其反映结合对（例如抗体和抗原）的成员之间 1:1 的相互作用。如本文所用，术语“KD”是指抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。如本文所用，术语“kon”是指抗体与抗原结合的速率常数。如本文所用，术语“koff”是指抗体与抗体/抗原复合物解离的速率常数。“KD”、“结合速率常数 k_{on}”和“解离速率常数 k_{off}”通常用于描述分子（例如抗体）与其结合伴侣（例如抗原）之间的亲和力，即，受体结合特定蛋白的紧密程度。结合亲和力受非共价分子间相互作用的影响，例如氢键，静电相互作用，两个分子之间的疏水和范德华力。另外，配体与其靶分子之间的结合亲和力可能受到其他分子的存在的影响。亲和力可通过本领域中已知的常规方法来分析，包括本文描述的 ELISA。

术语“表位”包括能够特异性结合至抗体或 T 细胞受体的任何蛋白质决定簇。表位决定簇通常由分子的化学活性表面基团（例如氨基酸或糖侧链，或其组合）组成，并且通常具有特定三维结构特征以及特定的电荷特征。

术语“分离的”抗体是已经被鉴别并且从表达它的细胞的组分中分离的抗体。分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体，所述抗体的天然环境中的至少一种组分是不存在的。然而，通常情况下，分离的抗体是通过至少一个纯化步骤进行制备。

两条多肽或核酸序列之间的“序列同一性”表示所述序列之间相同的残基的数目占残基总数的百分比，且基于比较的分子中较小者的大小来计算。在计算同一性百分数时，将正在比较的序列以产生序列之间最大匹配的方式比对，通过特定算法解决比对中的空位(如果存在的话)。确定两个序列之间同一性的优选计算机程序方法包括，但不限于，GCG 程序包，包括 GAP、BLASTP、BLASTN 和 FASTA(Altschul 等人，1990，J.Mol.Biol.215：403-410)。上述程序可以公开地从国际生物技术信息中心(NCBI)和其他来源得到。熟知的 Smith Waterman 算法也可用于确定同一性。

术语“Fc 受体”或“FcR”指与抗体 Fc 区结合的受体。优选天然序列的人 FcR，且优选与 IgG 抗体结合的受体(γ 受体)，其包括 FcγRI、FcγRII 和 FcγRIII 亚型，以及这些受体的变体。其它 FcR 均被包含在术语“FcR”中。该术语也包括新生儿受体（FcRn）其负责将母体的 IgG 转运至胎儿(Guyer 等，免疫学杂志 117：587(1976)和 Kim 等，免疫学杂志 24：249(1994))。

术语“新生儿 Fc 受体”、简称“FcRn”，其结合 IgG 抗体 Fc 区。新生儿 Fc 受体(FcRn)在体内 IgG 类抗体的代谢命运中起重要作用。FcRn 行使功能以从溶酶体降解途径营救 IgG，从而降低其在血清中的清除率并加长半衰期。因此，IgG 体外 FcRn 结合性质/特征指示它在血液循环中的体内药代动力学性质。

术语“效应子功能”指可归因于抗体的 Fc 区的那些生物学活性，其随抗体同种型而不同。抗体效应子功能的实例包括：C1q 结合和依赖补体的细胞毒性（CDC）、Fc 受体结合、依赖抗体的细胞毒性（ADCC）、依赖抗体的吞噬作用（ADCP）、细胞因子分泌、免疫复合物介导的抗原呈递细胞对抗原的摄取、细胞表面受体（例如 B 细胞受体）的下调和 B 细胞激活。

术语“效应细胞”指表达一种或多种 FcR 并行使效应子功能的白细胞。在一个方面，所述效应细胞至少表达 FcγRIII 并执行 ADCC 效应子功能。介导 ADCC 的人白细胞的实例包括外周血单核细胞（PBMC）、自然杀伤（NK）细胞、单核细胞、细胞毒性 T 细胞和嗜中性粒细胞。效应细胞可以从天然来源，例如，血液中分离。效应细胞通常是与效应子阶段相关联的淋巴细胞，并发挥作用，以产生细胞因子（辅助 T 细胞）、杀死被病原体感染的细胞（细胞毒性 T 细胞）或分泌抗体（分化的 B 细胞）。

"免疫细胞"包括具有造血的起源并在免疫应答中起作用的细胞。免疫细

胞包括：淋巴细胞，例如 B 细胞和 T 细胞；天然杀伤细胞；髓样细胞，例如单核细胞、巨噬细胞、嗜曙红细胞、肥大细胞、嗜碱细胞和粒细胞。

“抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指一种细胞毒性形式，其中结合到在某些细胞毒性细胞（例如 NK 细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞）上存在的 Fcγ 受体上的分泌 Ig 使得这些细胞毒性效应细胞能够特异性结合至承载抗原的靶细胞，随后使用例如细胞毒素杀死所述靶细胞。为了评估目的抗体的 ADCC 活性，可进行体外 ADCC 测定法，例如记载于美国专利 No. 5,500,362 或 5,821,337 或美国专利 No. 6,737,056（Presta）中的体外 ADCC 测定法。用于这类测定法的有用效应细胞包括 PBMC 和 NK 细胞。

“补体依赖性细胞毒性”或“CDC”是指在补体的存在下靶细胞的裂解。典型的补体途径的活化是通过将补体系统的第一组分（C1q）与结合至其相应抗原的（适当亚类的）抗体结合来起始。为了评估补体活化，可进行 CDC 测定法，例如记载于 Gazzano-Santoro 等, J. Immunol Methods 202: 163 (1996) 中的 CDC 测定法。例如在美国专利 No.6,194,551 B1 和 WO1999/51642 中描述了具有改变的 Fc 区氨基酸序列的多肽变体（具有变体 Fc 区的多肽）和具有增强或降低的 C1q 结合的多肽变体。

术语“COSENTYX 类似物”及“Taltz 类似物”分别指按 COSENTYX 及 Taltz 的结构制备的抗体。

本发明的抗体的氨基酸序列

本发明首先采用重组人 IL17A 蛋白来免疫小鼠，然后通过噬菌体展示文库筛选获得与重组人 IL17A 蛋白特异性结合的抗体克隆 IL17A-M069。之后采用 PCR 方法将编码 IL17A-M069 scFv 抗体的重链和轻链可变区的核苷酸序列分别插入携带鼠 IgG1 重链恒定区或鼠 kappa 轻链恒定区核苷酸序列的 pSTEP2 载体中，并进行培养表达。采用蛋白 A 纯化柱进行纯化获得高纯度鼠单克隆抗体。ELISA 测试表明，该小鼠源抗体能够阻断 IL17A 诱导的 HFF 细胞 IL-6 的分泌。

然后，采用经典的人源化方式 CDR 移植方法，选择与鼠轻链或重链可变区较接近的人抗体轻链或重链可变区为模板，将鼠抗体轻链或重链的各 3 个 CDR（表 1）插入到该人抗体的可变区中，获得人源化的轻链可变区（VL）和重链可变区（VH）序列。由于小鼠源框架区有关键点对于支撑 CDR 的活性至关重要，因此将关键位点回复突变为小鼠抗体对应的序列。通过全基因合成的方法获得 IL17A-H069 轻链/重链表达载体，转染 CHO-K1-GS 缺陷细胞并进行培养表达，分析选取抗体高表达的克隆，培养生产获得高纯度和高质量的 IL17A-H069 抗体。

本发明的核酸

本发明还涉及编码本发明的抗体或其部分的核酸分子。这些核酸分子的序列包括但不限于 SEQ ID NO: 2-7、26-33、36-37、40-41 和 43。

本发明的核酸分子不限于本文公开的序列，还包括其变体。本发明中变体可以参照它们在杂交中的物理特性来描述。本领域技术人员会认识到利用核酸杂交技术，核酸可用于鉴别其互补物以及其等同物或同系物。还会认识到杂交可以以低于 100%互补性发生。然而，考虑到条件的适当选择，杂交技术可用于基于 DNA 序列与特定探针的结构相关性来区分所述 DNA 序列。对于这类条件的指导参见 Sambrook 等, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989 和 Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. eds.(1995). Current Protocols in Molecular Biology. New York:John Wiley and Sons。

重组载体和表达

本发明还提供了包含本发明的一个或多个核苷酸序列的重组构建体。通过将编码本发明的抗体的核酸分子插入载体例如质粒、噬粒、噬菌体或病毒载体中构建本发明的重组构建体。

本发明的抗体可通过在宿主细胞中重组表达编码轻链和重链或其部分的核苷酸序列来制备。为了以重组方法表达抗体，可用携带编码轻链和/或重链或其部分的核苷酸序列的一个或多个重组表达载体转染宿主细胞，以使得所述轻链和重链在所述宿主细胞中表达。标准重组 DNA 方法学被用于制备和/或获得编码重链和轻链的核酸、将这些核酸纳入重组表达载体中并且将所述载体引入至宿主细胞中，例如 Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds.), Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor, N.Y., (1989)、 Ausubel, F. M.等(eds.) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates, (1989)和 Boss 等的美国专利 No. 4,816,397 中记载的那些。

合适的宿主细胞为原核细胞和真核细胞。原核宿主细胞的实例为细菌，真核宿主细胞的实例为酵母、昆虫或哺乳动物细胞。应理解，包括选择调节序列的表达载体的设计受到多种因素的影响，例如宿主细胞的选择、所需的蛋白质的表达水平以及表达是组成型的还是可诱导型的。

细菌表达

通过将编码所需抗体的结构 DNA 序列连同合适的翻译起始和终止信号以及有功能的启动子插入可操作阅读框中，来构建可用于细菌的可用表达载体。所述载体会包含一个或多个表型选择标记以及复制起点以确保维持所述载体，以及根据需要在宿主内提供扩增。用于转化的合适的原核宿主包括大肠杆菌（*E. coli*）、枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*）、鼠伤寒沙门氏菌（*Salmonella typhimurium*）以及假单胞菌属（*Pseudomonas*）、链霉菌属（*Streptomyces*）和葡萄球菌属（*Staphylococcus*）中的多个物种。

细菌载体可以是例如基于噬菌体、质粒或噬粒的。这些载体可含有选择标记和细菌复制起点，其来源于通常含有公知的克隆载体 pBR322（ATCC 37017）的元件的可商购的质粒。转化合适的宿主菌株并使所述宿主菌株生长至适当细胞密度之后，通过适当的方法（例如，温度变化或化学诱导）将所选择的启动子去阻遏/诱导，并且将细胞培养额外的时间。通常通过离心收获细胞，通过物理或化学方法使细胞破裂，并且保留所得的粗提取物用于进一步纯化。

在细菌系统中，根据所表达的蛋白的目的用途，可有利地选择多种表达载体。例如，当要生产大量这样的蛋白用于生产抗体或用于筛选肽文库时，例如，可能需要指导易于纯化的融合蛋白产物的高水平表达的载体。

哺乳动物表达和纯化

用于哺乳动物宿主细胞表达的优选调节序列包括在哺乳动物细胞中指导高水平蛋白表达的病毒元件，例如源于巨细胞病毒（CMV）的启动子和/或增强子（例如 CMV 启动子/增强子）、猿猴病毒 40（SV40）的启动子和/或增强子（例如 SV40 启动子/增强子）、腺病毒的启动子和/或增强子（例如腺病毒主要晚期启动子（AdMLP））和多瘤病毒的启动子和/或增强子。对病毒调节元件及其序列的进一步描述参见例如，Stinski 的 U.S. 5,168,062、Bell 等的 U.S. 4,510,245 和 Schaffner 等的 U.S. 4,968,615。重组表达载体还可以包括复制起点和选择标记（参见例如，Axel 等的 U.S. 4,399,216、U.S. 4,634,665 和 U.S. 5,179,017）。合适的选择标记包括赋予已经引入所述载体的宿主细胞对药物例如 G418、潮霉素或甲氨蝶呤的抗性的基因。例如，二氢叶酸还原酶（DHFR）基因赋予对甲氨蝶呤的抗性，而 neo 基因赋予对 G418 的抗性。

将所述表达载体至宿主细胞中的转染可以利用标准技术例如电穿孔、磷酸钙沉淀和 DEAE-葡聚糖转染来进行。

用于表达本文提供的抗体的合适的哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢（CHO 细胞）[包括 dhfr-CHO 细胞，记载于 Urlaub 和 Chasin, (1980) Proc.

Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220 中，使用 DHFR 选择标记，例如记载于 R. J. Kaufman 和 P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159: 601-621 中]、NSO 骨髓瘤细胞、COS 细胞和 SP2 细胞。

本发明的抗体可通过公知方法从重组细胞培养物回收和纯化，所述公知方法包括但不限于，硫酸铵或乙醇沉淀、酸提取、蛋白 A 亲和层析、蛋白 G 亲和层析、阴离子或阳离子交换色谱法、磷酸纤维素色谱法、疏水相互作用色谱法、亲和色谱法、羟磷灰石色谱法以及凝集素色谱法。高效液相色谱法("HPLC")也可用于纯化。参见例如，Colligan, Current Protocols in Immunology 或 Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, N.Y., (1997-2001)，例如第 1、4、6、8、9、10 章，各自以引用的方式全文纳入本文。

本发明的抗体的特性和功能

对本发明的人源化 IL17A-H069 抗体进行特性分析和功能分析。分析结果表明，本发明的抗体具备以下优势：

（1）与重组人 IL17A 蛋白有较好的特异性结合，优于 COSENTYX 类似物（EC_{50} 为 46 ng/mL vs. EC_{50} 为 74.8 ng/mL 实施例 4.1.1）；

（2）与重组人 IL17A/F 二聚体蛋白有较好的特异性结合，优于 COSENTYX 类似物（EC_{50} 为 36.3 ng/mL vs. EC_{50} 为 63.9 ng/mL 实施例 4.1.2）；

（3）与重组人 IL17A 蛋白有良好的亲和力（远高于 COSENTYX；2.88E-11M vs. 9.55-11M）和结合速率（远快于 COSENTYX；6.71E+05 $M^{-1}s^{-1}$ vs. 1.78E+05 $M^{-1}s^{-1}$），与重组人 IL17A/F 蛋白有良好的亲和力（高于 COSENTYX；5.37E-10M vs. 1.10-09M）和结合速率（快于 COSENTYX；1.44E+05 $M^{-1}s^{-1}$ vs. 8.00E+04 $M^{-1}s^{-1}$），（实施例 4.1.3）；

（4）与小鼠 mIL17A 蛋白无交叉结合（实施例 4.1.4）；

（5）有效结合重组人 IL17A 蛋白，有效抑制 IL17A 蛋白与受体 IL17RA 结合，显著优于 COSENTYX, 接近 Taltz（IC_{50}：0.50 μg/mL vs. 2.99 μg/mL vs. 0.50 μg/mL；最大抑制率：85.4% vs.73.5% vs.89.5% (实施例 4.2.1）；

（6）有效结合重组人 IL17A/F 二聚体蛋白，有效抑制 IL17A 蛋白与受体 IL17RA 结合，优于 COSENTYX 类似物及 Taltz 类似物（IC_{50}：1.02 μg/mL vs. 1.2 μg/mL vs 1.35μg/mL；最大抑制率：92.3%、87.9%、75%）(实施例 4.2.2)；

（7）阻断 IL17A、IL17A/F 诱导的 HFF 细胞 IL-6 的分泌；中和 IL17A 的活性远高于 COSENTYX（EC_{50} 为 0.19 μg/mL vs. 0.22 μg/mL，最大中和率为 94.6% vs. 51.6%），中和 IL17A 的活性接近 Taltz （EC_{50} 为 0.20 μg/mL

vs. 0.19μg/mL，最大中和率为 90.3% vs. 95.9%）；中和 IL17A/F 的活性也高于 COSENTYX（EC_{50} 为 1.19 μg/mL vs. 2.25 μg/mL，最大中和率为 85.0% vs.79.5%）；，中和 IL17A/F 的活性在低浓度时优于 Taltz，在高浓度时接近 Taltz （EC_{50}：0.83 μg/mL vs. 1.10 μg/mL，最大中和率：72.90% vs. 76.3%）（实施例 5.1）；

（8）在小鼠银屑病动物模型中验证，有效缓解银屑病进展，减轻症状，其药效显著优于对照 Taltz（实施例 6）；

（9）药代动力学上能够经皮下注射后被较快吸收、半衰期长（实施例 7）。

用途

本发明的抗体可用于治疗银屑病。本发明的抗体还可用于制备治疗所述病症的药物。

药物组合物

可将本发明的抗体与至少一种其他试剂（例如稳定化合物）制备成药物组合物，其包括本发明的抗体和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。任选地，所述药物组合物可包含另外的治疗剂。

试剂盒

本发明还涉及药物包装和包含一个或多个容器的试剂盒，所述容器含有上文提到的本发明的药物组合物。其上附有管理药物或生物制品的生产、使用或销售的政府机构规定形式提示，其反映该药物被上述机构批准用于人类给药。

制备和储存

本发明的药物组合物可以以本领域中已知的方式制备，例如通过常规的混合、溶解、造粒、锭剂制备、研磨、乳化、包裹、包埋或冻干方法。

在已经制备包含配制于可接受的载体中的本发明化合物的药物组合物之后，可以将它们放置在适当的容器中并贴上标签用于治疗所标明的病症。这类标签会包括给药的量、频率和方法。

药物组合

上述包含本发明的抗体的药物组合物还与一种或多种其他治疗剂，例如抗肿瘤剂组合，其中所得组合不会引起不可接受的不利影响。

实施例

将参照下述非限制性实验实施例进一步理解本发明。下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。下述实施例中所用的试验材料，如无特殊说明，均自常规生化试剂公司购买。

实施例 1：IL17A 抗体的免疫及筛选

1.1 小鼠的免疫

按照 StGroth 等人描述的方法(de StGroth and Scheidegger 1980)并加以适当修改，用 IL17A 对小鼠进行免疫。所用蛋白为重组人 IL17A 蛋白（来源：北京义翘神州科技有限公司，Cat.10247-H07B），该 IL17A 蛋白(UniprotKB Q16552)的氨基酸序列为 Met1-Ala155（SEQ ID NO:1）。将该重组人 IL17A 蛋白与磷酸铝佐剂（其中一免、四免额外添加完全弗氏佐剂 CFA 乳化 PBS 混合，混合物以 50 μg/次的剂量对小鼠进行多点皮下注射，免疫间隔依次为 2 周、3 周、3 周。共免疫 4 次。从第二次免疫起，每次免疫后七天经眼眶内眦静脉采血，用 ELISA 方法，在固相表面包被重组人 IL17A 蛋白对免疫应答进行检测。以免疫血清 8000 倍稀释效价 OD>1.0 为标准，第四次免疫血清效价达标后，间隔 75 天，使用 25 μg 重组人 IL17A 蛋白进行静脉注射加强，4 天之后处死小鼠，取小鼠的脾脏冻存于液氮中。

1.2 噬菌体抗体文库构建及筛选

用 TriPure Isolation Reagent 试剂(来源：Roche Cat. No. 11667165001)从小鼠的脾组织提取 RNA，利用反转录试剂盒（Invitrogen, Cat. No. 18080-051）对 RNA 反转录获得 cDNA 参考(Jones and Bendig 1991)设计 2 对引物扩增鼠抗体的轻链可变区，1 对引物扩增重链可变区，经重叠延伸拼接 PCR(Bryksin and Matsumura 2010)法将编码小鼠抗体的轻链和重链可变区核苷酸序列拼接成编码 scFv 的核苷酸序列，轻重链可变区通过接头 linker 序列（SEQ ID NO:2）进行连接，连接产物再通过限制性内切酶 *Sfi*I（Fermentas，货号）酶切连接到噬菌体载体 pComb3x（北京义翘神州科技有限公司，货号）中，电转化 X-Blue 感受态（来源，货号）构建免疫小鼠的噬菌体展示 scFv 抗体库，文库的大小为。按照噬菌体抗体淘选的流程，用 ELISA 方法筛选获得抗 IL17A 阳性抗体富集的噬菌体文库(Aitken 2002)。从富集的文库中挑取单克隆噬菌体进行表达，用 ELISA 方法检测其与重组人 IL17A 蛋白的结合，筛选获得与重组人 IL17A 特异性结合的 scFv 克隆，其中的一个克隆经测序其 scFv 抗体的核苷酸序列为 SEQ ID NO:3, 该克隆经 1.3 步骤后成为 IL17A-M069。

1.3 IL17A 鼠单克隆抗体的生产

采用 Over-lap PCR 方法将 scFv 抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:4)、重链信号肽序列（SEQ ID NO:43）和鼠 IgG1 重链恒定区（SEQ ID NO:6）序列进行拼接后，通过 *Hind* III 和 *Xba*I（Fermentas，货号）酶切插入 pSTEP2 载体中获得完整的重链序列（SEQ ID NO:36）表达载体；类似的，采用 Over-lap PCR 方法将 scFv 抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:5)、轻链信号肽序列（SEQ ID NO:29）和鼠 kappa 轻链恒定区（SEQ ID NO:7）序列进行拼接后，通过 *Hind* III 和 *Xba*I（Fermentas，货号）酶切插入 pSTEP2 载体中获得完整的轻链序列（SEQ ID NO:37）表达载体。拼接重链信号肽、重链可变区和鼠 IgG1 重链恒定区引物序列：

F1	AAGCTTGCCGCCACCATGGGCTGGTCCCTGATTCTGC
F2	GCTGGTCCCTGATTCTGCTGTTCCTGGTGGCTGTGGCT
F3	TTCCTGGTGGCTGTGGCTACCAGGGTGCTGAGCCA
F4	ACCAGGGTGCTGAGCCAGGCCCACCTTCAACAG
R1	TCGTTTTGGCTGAGGAGACTGTGAGAGTGGT
F5	TCTCCTCAGCCAAAACGACACCCCCATC
R2	CACTATAGAATAGGGCCCTCTA

拼接轻链信号肽、轻链可变区和鼠 kappa 轻链恒定区引物序列：

F6	CTGAAGCTTGCCGCCACCATGGGCTGGTCCTGTATCATCCTG
F7	GCTGGTCCTGTATCATCCTGTTCCTGGTGGCTACAGCC
F8	TTCCTGGTGGCTACAGCCACAGGAGTGCATAGCGACA
F9	ACAGGAGTGCATAGCGACATTGTGATGTCACAGTC
R3	CATCAGCCCGTTTTATTTCCAGCTTGGTCCC
F10	AAATAAAACGGGCTGATGCTGCACCAAC
R4	CACTATAGAATAGGGCCCTCTAGA

用 SCD4-4-TC2 培养基（北京义翘神州科技有限公司，货号）传代 293E 细胞（ATCC）至 200mL/瓶，起始接种密度在 0.3~0.4*10^6 个/mL，放入温度为 37℃转速为 175rpm 的 CO_2 摇床中培养，待细胞密度达到 1.5~3*10^6 个/mL 后，按 1:1 混合轻重链质粒 DNA，分别向培养瓶中加入 100μg 混合后的质粒 DNA 和 800μL 的 TF2 转染试剂，放入温度为 37℃转速为 175rpm 的

摇床中继续培养至第 7 天收料。培养液 4000rpm 离心 25min，收集上清，加入 1/5 上清体积的 Stock buffer（来源：货号）。用 PBS 将蛋白 A 层析柱平衡 5-10 倍柱体积后，将过滤后的培养上清加入层析柱，再次平衡 5-10 倍柱体积后，用醋酸钠缓冲液洗脱样品。样品洗脱后用 Tris 中和至中性获得高纯度鼠单克隆抗体。

实施例 2：IL17A 鼠源抗体功能检测

2.1 鼠抗体 IL17A-M069 阻断 IL17A 诱导的 HFF 细胞 IL-6 的分泌

按照(Beerli, Bauer et al. 2014)所描述的在体外条件下，IL17A 能够刺激人包皮成纤维细胞 HFF 分泌细胞因子 IL-6。在此体系中加入抗 IL17A 抗体，通过检测细胞 IL-6 的分泌，验证 IL17A 抗体对 IL17A 活性的中和作用。以 1×10^4 /孔细胞密度接种 HFF 细胞（ATCC，SCRC-1041），在含有 15%FBS 的 DMEM 培养基中培养过夜，次日 10 μL/孔加入不同浓度的 IL17A-M069 抗体及阳性对照 Taltz 类似物，随后 10 μL/孔加入终浓度为 50 ng/mL 的 IL17A 蛋白，将 96 孔板置 37°C、5% CO_2 培养箱内作用 48h。设置检测空白孔 B（无细胞）、阴性对照组 M’ (接种细胞，不加样品，加因子)和 M (接种细胞，不加样品及因子)。作用结束后，收取上清，利用 ELISA 检测 IL-6 的分泌。结果以 IL-6 的分泌量减去阴性对照组 M 的分泌量计算，抑制率%=（1－样品分泌量）/阴性对照 M’组分泌量×100%，采用统计软件计算标准曲线，横坐标为样品的浓度，纵坐标为 IL-6 分泌量。结果如图 1 所示，鼠抗体 IL17A-M069 可阻断 IL17A 诱导的 HFF 细胞分泌 IL-6，且 IL17A-M069 对 IL17A 的最大抑制率、半数抑制浓度与阳性对照 Taltz 类似物相近，分别为 96.33%、97.35%，EC_{50} 分别为 243.3 ng/mL 及 246.6 ng/mL。 因此，IL17A-M069 是一株体外活性较好抗体，后续对其进行人源化改造及各功能检测。

实施例 3：IL17A 抗体人源化改造及生产

根据实施例 2 中鼠抗体的功能检测结果，对鼠抗体 IL17A-M069 进行人源化改造及生产。

3.1 鼠抗体轻链及重链的 CDR 序列确定

从实施例 1.3 中测定的 IL17A-M069-scFv 抗体的核苷酸序列推导出 IL17A-M069-scFv 抗体的重链和轻链可变区氨基酸序列，见 SEQ ID NO:8/9。

参考 Kabat(Abhinandan and Martin 2008, Dondelinger, Filée et al. 2018)以

及 IMGT 编号(Lefranc 2014)方式确定抗体 IL17A-M069-scFv 轻链及重链各 3 个 CDR 的氨基酸序列，见表 1 及 SEQ ID NO:10-15。上述的轻链及重链各 3 个 CDR 在后续步骤中被移植且保留在最终获得的人源化抗体 IL17A-H069 中，见实施例 3.2 和 3.3。

表 1. IL17A-M069 轻链及重链 CDR 序列

名称	序列
LCDR1	QSLLNRSNQKNYLA（SEQ ID NO:10）
LCDR2	FASTRES（SEQ ID NO:11）
LCDR3	QQHYTTPFT（SEQ ID NO:12）
HCDR1	GYTFTDYEMH（SEQ ID NO:13）
HCDR2	VIHPGGGGTAYNQKFKG（SEQ ID NO:14）
HCDR3	TRGDHDGRTDY（SEQ ID NO:15）

3.2 鼠抗体人源化的 CDR 移植

鼠抗体人源化采用经典的人源化方式 CDR 移植方法(Kettleborough, Saldanha et al. 1991)，首选与鼠轻链或重链可变区最接近的人抗体轻链或重链可变区作为模板（相似度>50%），将鼠抗体轻链或重链的各 3 个 CDR 序列（SEQ ID NO:10-15）插入到该人抗体的可变区中，获得人源化的轻链可变区（VL）和重链可变区（VH）序列。所涉及的 IL17A-M069 的轻链可变区的人源化模板为 IGKV4-1*01，该模板与 IL17A-M069 轻链的同源性为 75.2%，IL17A-M069 的重链可变区的人源化模板为 IGHV1-69-2*01，该模板与 IL17A-M069 重链的同源性为 65.3%。

3.3 人源化可变区序列框架区的回复突变

由于鼠源框架区的关键点对于 CDR 区结构的维持及对抗原的结合至关重要(Saldanha, Martin et al. 1999)，因此将人源化抗体的关键点回复突变为鼠抗体的相应氨基酸，按照 Kabat 编号，具体位点如下：轻链的第 48 位回复突变为 V，第 49 位回复突变为 D，第 87 位回复突变为 F；重链的第 24 位回复突变为 A，第 43 位回复突变为 H。经 CDR 人源化移植和框架区回复突变获得人源化抗体 IL17A-H069,其重链和轻链氨基酸序列分为（SEQ ID NO:16/17）；其含有信号肽的形式的重链和轻链氨基酸序列分别为（SEQ ID NO:18/19）；分别包含依次连接的重链/轻链信号肽序列（SEQ ID NO:20/21）；人源化抗体重链/轻链的可变区序列(SEQ ID NO:22/23)；人

源化抗体的恒定区为人 IgG1 重链恒定区/人 kappa 轻链恒定区序列（SEQ ID NO:24/25）。

3.4 人源化抗体的生产

PCR 扩增含有信号肽的 IL17A-H069 抗体轻链核苷酸序列(SEQ ID NO: 27)，其中包含依次连接的轻链信号肽核苷酸序列（SEQ ID NO: 29）、人源化抗体轻链可变区核苷酸序列(SEQ ID NO: 31)及人 kappa 轻链恒定区核苷酸序列（SEQ ID NO: 33）。上述 PCR 产物通过 In-fusion 方法插入自主研发的 pGS 载体（经 *Kpn*I+*Xba*I 双酶切）中，通过测序验证获得正确的质粒。类似的，PCR 扩增 IL17A-H069 抗体重链核苷酸序列(SEQ ID NO:26)，其中包含依次连接的重链信号肽核苷酸序列（SEQ ID NO:28）、人源化抗体重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:30)及人 IgG1 重链恒定区的核苷酸序列（SEQ ID NO:32），上述 PCR 产物通过 In-fusion 方法插入已经构建正确的包含轻链的 pGS 载体（经 *Nhe*I+*Not*I 双酶切）中，通过测序验证获得正确的 IL17A-H069 轻重链表达载体。该表达载体为包含 GS 筛选基因和抗体轻、重链表达元件的真核细胞表达载体。将该表达载体转染至 CHO-K1-GS 缺陷的细胞中，经 MSX 筛选获得 IL17A-H069 高表达细胞株。采用 ELISA 检测选取抗体高表达的克隆，并结合细胞生长状态和抗体药物的关键质量属性分析结果筛选获得高表达细胞株。采用无血清加料悬浮培养的方式培养生产 IL17A-H069 的 CHO 细胞株，获得高纯度和高质量的 IL17A-H069 抗体。

实施例 4：人源化抗体抗原结合及亲和力分析

4.1 人源化抗体与 IL17A 蛋白结合亲和力分析

4.1.1 IL17A-H069 与重组人 IL17A 蛋白的结合

将不同浓度的重组人 IL17A 蛋白（来源：北京义翘神州科技有限公司）包被于 96 孔板上，每孔 100 μL，4°C包被过夜。次日洗板，室温封闭 1 小时后，分别加入 100 μL、2 μg/mL 的 COSENTYX 类似物（北京神州细胞工程有限公司）、IL17A-H069（神州细胞工程有限公司）孵育，之后洗板去除未结合抗体，加入山羊抗人 IgG Fc/HRP 孵育后重复洗板，加入底物显色液进行显色，终止后酶标仪读取 OD_{450}。以重组人 IL17A 蛋白包被浓度为横坐标，OD_{450} 读数为纵坐标，利用 GraphPad Prism 软件分析并绘制量效曲线，计算半数有效浓度 EC_{50} 值。

结果如图 2 所示，COSENTYX 类似物与重组人 IL17A 蛋白结合的 EC_{50} 为 74.8 ng/mL，R^2=0.9993；IL17A-H069 与重组人 IL17A 蛋白结合 EC_{50} 为 46 ng/mL，R^2=0.9958，IL17A-H069 与重组人 IL17A 蛋白的结合稍好于 COSENTYX 类似物。

4.1.2 IL17A-H069 与重组人 IL17A/IL17F 蛋白的结合

将不同浓度的重组人 IL17A/F 二聚体蛋白（来源：北京义翘神州科技有限公司，CT047-HNAE）包被于 96 孔板上，每孔 100 μL，4℃包被过夜。次日洗板，室温封闭 1 小时后，分别加入 100 μL 2 μg/mL 的 SECUKINUMAB（北京神州细胞工程有限公司）、IL17A-H069（北京神州细胞工程有限公司）孵育，之后洗板去除未结合抗体，加入山羊抗人 IgG Fc/HRP（北京义翘神州科技有限公司）孵育后重复洗板，加入底物显色液进行显色，终止后酶标仪读取 OD_{450}。以重组人 IL17A/F 蛋白包被浓度为横坐标，OD_{450} 读数为纵坐标，利用 GraphPad Prism 软件分析并绘制量效曲线，计算半数有效浓度 EC_{50} 值。

结果显示（图 3），COSENTYX 与 IL17A/F 蛋白结合 EC_{50} 为 63.9 ng/mL, R^2=0.9999；IL17A-H069 与 IL17A/F 蛋白结合 EC_{50} 为 36.3 ng/mL, R^2=1.0，IL17A-H069 与 IL17A/F 二聚体蛋白的结合稍好于 COSENTYX 类似物。

4.1.3 IL17A-H069 与重组人 IL17A、IL17A/F 蛋白的结合亲和力

利用 Octet 生物分子相互作用分析系统测定多个浓度点的 IL17A-H069（0.42nM、0.90nM、1.74nM、3.47nM），阳性对照 COSENTYX（诺华，SHM12）（0.90nM、1.74nM、3.47nM、6.94nM、13.9nM）与生物素化 IL17A、IL17A/F 蛋白的亲和力。如表 2 所示，IL17A-H069 与重组人 IL17A 蛋白结合亲和力 KD 值为 2.88E-11M，结合速率常数 k_{on} 值为 6.71E+05 $M^{-1}s^{-1}$，解离速率常数 k_{off} 值为 1.93E-05 s^{-1}；COSENTYX 与 IL17A 蛋白结合亲和力 KD 值为 9.55E-11M，结合速率常数 k_{on} 值为 1.78E+05 $M^{-1}s^{-1}$，解离速率常数 k_{off} 值为 1.70E-05 s^{-1}。IL17A-H069 与重组人 IL17A/F 蛋白结合亲和力 KD 值为 5.37E-10M，结合速率常数 k_{on} 值为 1.44E+05 $M^{-1}s^{-1}$，解离速率常数 k_{off} 值为 7.72E-05 s^{-1}；COSENTYX 与 IL17A/F 蛋白结合亲和力 KD 值为 1.10E-09M，结合速率常数 k_{on} 值为 8.00E+04 $M^{-1}s^{-1}$，解离速率常数 k_{off} 值为 8.79E-05 s^{-1} 从结果可以看出 IL17A-H069 结合 IL17A 蛋白的亲和力强于 COSENTYX 结合的亲和力，IL17A-H069 亲和力约为 COSENTYX 亲和力的 3.32 倍，并且 IL17A-H069 具有更强的结合速率，因此 IL17A-H069 比 COSENTYX 具有更强的结合 IL17A 蛋白的能力; IL17A-H069 结合 IL17A/F

蛋白的亲和力强于 COSENTYX 结合的亲和力，IL17A-H069 亲和力约为 COSENTYX 亲和力的 2.05 倍，并且 IL17A-H069 具有更强的结合速率，因此 IL17A-H069 比 COSENTYX 具有更强的结合 IL17A/F 蛋白的能力。

表 2.OCTET 检测 IL17A-H069 与 IL17A、IL17A/F 结合

蛋白	样品	KD (M)	k_{on}(1/Ms)	k_{dis}(1/s)
IL17A	IL17A-H069	2.88E-11	6.71E+05	1.93E-05
	COSENTYX	9.55E-11	1.78E+05	1.70E-05
IL17A/F	IL17A-H069	5.37E-10	1.44E+05	7.72E-05
	COSENTYX	1.10E-09	8.00E+04	8.79E-05

4.1.4 IL17A-H069 与小鼠 IL17A 蛋白的种属交叉结合

将不同浓度的重组人 IL17A 蛋白（北京义翘神州科技有限公司）和小鼠 mIL17A 蛋白（北京义翘神州科技有限公司）包被于 96 孔板上，每孔 100 μL，4℃包被过夜。次日洗板，室温封闭 1 小时后，分别加入 100 μL，2μg/mL 的 IL17A-H069（北京神州细胞工程有限公司），阳性对照 COSENTYX（诺华，SHM12）和阴性对照抗体 H7N9-R1（北京神州细胞工程有限公司）孵育后洗板去除未结合抗体，加入山羊抗人 IgG Fc/HRP（北京义翘神州科技有限公司）孵育后重复洗板，加入底物显色液进行显色，终止后酶标仪读取 OD_{450}。结果如图 4 所示，IL17A-H069 与小鼠 mIL17A 蛋白无结合。

4.2 IL17A-H069 封闭 IL17A、IL17A/F 蛋白与受体 IL17RA 结合

4.2.1 IL17A-H069 封闭 IL17A 蛋白与受体 IL17RA 结合

将浓度为 0.4 μg/mL 的 IL17A 蛋白包被于 96 孔板上，每孔 100μL，4℃包被过夜。次日洗板，室温封闭 1 小时后，加入 100μL、2μg/mL IL17RA-His-biotin 生物素化蛋白（北京义翘神州科技有限公司），再加入不同浓度的 IL17A-H069（北京神州细胞工程有限公司）及阳性对照 COSENTYX（诺华，SHM12）、Taltz (礼来)及阴性对照抗体 H7N9-R1（北京神州细胞工程有限公司）共同孵育，洗板去除未结合抗体，加入 Streptavidin/HRP（北京中杉金桥生物技术有限公司，SA-5004）孵育后重复洗板，加入底物显色液进行显色，终止后酶标仪读取 OD_{450}，每组 2 次平行。

以抗体浓度为横坐标，抑制率%为纵坐标，利用 GraphPad Prism 软件分析并绘图，计算 IC_{50} 值。抑制率% =（$OD_{空白}$- $OD_{样品}$）/$OD_{空白}$× 100%，其中 $OD_{空白}$表示只加生物素标记受体不加抗体组的 OD 值，$OD_{样品}$表示同时加

生物素标记受体及抗体的待测组 OD 值。

实验结果如图 58 所示，生物素化的 IL17RA 蛋白可有效结合包被的重组人 IL17A 蛋白， IL17A-H069 抗体可抑制 IL17A 蛋白与受体 IL17RA 的结合，其抑制曲线显著优于阳性对照 COSENTYX，接近阳性对照 Taltz。IL17A-H069、COSENTYX 及 Taltz 的 IC_{50} 分别为：0.50 μg/mL、2.99 μg/mL、0.50 μg/mL，最大抑制率分别为 85.4%、73.5%、89.5%。

4.2.2 IL17A-H069 封闭 IL17A/F 蛋白与受体 IL17RA 结合

将浓度为 5μg/mL 的 IL17RA-Fc 蛋白（北京义翘神州科技有限公司）包被于 96 孔板上，每孔 100 μL，4℃包被过夜。次日洗板，室温封闭 1 小时后，加入 100 μL、0.8 μg/mL IL17A/F-Biotin 蛋白（北京义翘神州科技有限公司），再加入不同浓度的 IL17A-H069（北京神州细胞工程有限公司），阳性对照 COSENTYX 类似物（北京神州细胞工程有限公司）、Taltz 类似物（北京神州细胞工程有限公司）共同孵育，洗板去除未结合抗体，加入 Streptavidin/HRP（北京中杉金桥生物技术有限公司，SA-5004）孵育后重复洗板，加入底物显色液进行显色，终止后酶标仪读取 OD_{450}。

以抗体浓度为横坐标，抑制率%为纵坐标，利用 GraphPad Prism 软件分析并绘图，计算 IC_{50} 值。抑制率% =（$OD_{空白}$- $OD_{样品}$）/$OD_{空白}$× 100%，其中 $OD_{空白}$表示只加生物素标记受体不加抗体组的 OD 值，$OD_{样品}$表示同时加生物素标记受体及抗体的待测组 OD 值。

实验结果如图 6 所示，IL17A/F-biotin 蛋白可有效结合包被的重组人 IL17RA-Fc 蛋白，加入 IL17A-H069 抗体可有效的抑制 IL17A/F 蛋白与受体 IL17RA-Fc 的结合。IL17A-H069 对 IL17A/F 蛋白与受体 IL17RA-Fc 结合的抑制优于阳性对照 COSENTYX 类似物及 Taltz 类似物。IL17A-H069、COSENTYX 类似物及 Taltz 类似物的 IC_{50} 分别为：1.02μg/mL、1.20、1.35μg/mL，最大抑制率分别为 92.3%、87.9%、75%。

实施例 5：人源化抗体的功能分析

5.1 IL17A-H069 阻断 IL17A、IL17A/F 诱导的 HFF 细胞 IL-6 的分泌

以 1×10^4 /孔密度接种 HFF 细胞于 96 孔板，在含有 15%FBS 的 DMEM 培养基中培养过夜，次日每孔加入 10μL 不同浓度的 IL17A-H069 （北京神州细胞工程有限公司）、及阳性对照 COSENTYX（诺华）或 Taltz（礼来）抗体，随后分别每孔加入 10 μL 终浓度为 50 ng/mL 的 IL17A 蛋白（北京义翘神州科技有限公司，12047-HNAS）或终浓度为 1μg/mL 的 IL17A/F 蛋白

（北京义翘神州科技有限公司，CT047-HNAE），将 96 孔板置于 37℃、5% CO_2 的培养箱内反应 48h。设置检测空白对照 B（无细胞）、阴性对照组 M'(接种细胞，含因子，无抗体)和 M (接种细胞，无因子及抗体)。作用结束后，收取上清，利用 ELISA 检测细胞因子 IL-6 的分泌。结果以 IL-6 的分泌量减去阴性对照组 M 的分泌量计算，中和率%=（1—样品分泌量）/阴性对照 M'组分泌量×100%，采用统计软件 GraphPad Prism 计算标准曲线，横坐标为样品的浓度，纵坐标为中和率，回归方程为四参数方程，得到“S”型曲线，计算样品半数有效浓度 EC_{50}。

在描述的测定中，如图 7 及表 3 所示，IL17A-H069 中和 IL17A 的活性（EC_{50}：0.19μg/mL，最大中和率：94.6%）远高于阳性对照 COSENTYX（EC_{50}：0.22μg/mL，最大中和率：51.6%）（图 6A），在与阳性对照 Taltz 的对比中，IL17A-H069 中和 IL17A 的活性（EC_{50}：0.20 μg/mL，最大中和率：90.3%）与 Taltz（EC_{50}：0.19 μg/mL，最大中和率：95.9%）的中和活性接近（图 6C）；IL17A-H069（EC_{50}：1.19μg/mL，最大中和率：85.0%）中和 IL17A/F 的活性也略高于 COSENTYX（EC_{50}：2.25 μg/mL，最大中和率：79.5%）（图 6B），在与阳性对照 Taltz 的对比中，IL17A-H069 中和 IL17A/F 的活性在高浓度时（EC_{50}：0.83 μg/mL，最大中和率：72.90%）与 Taltz（EC_{50}：1.10 μg/mL，最大中和率：76.3%）的中和活性接近，在低浓度优于对照 Taltz（图 6D）。综上，IL17A-H069 具有较好的中和 IL17A 及 IL17A/F 的生物活性。

表 3. IL17A-H069 阻断 IL17A 介导 HFF 细胞分泌 IL6 的 EC_{50} 及最大中和率

组别	抗体	EC_{50}(μg/mL)	最大中和率（%）
中和 IL17A	COSENTYX	0.22	51.6
	IL17A-H069	0.19	94.6
	Taltz	0.19	95.9
	IL17A-H069	0.20	90.3
中和 IL17A/F	COSENTYX	2.25	79.5
	IL17A-H069	1.19	85.0
	Taltz	1.10	76.3
	IL17A-H069	0.83	72.9

实施例 6：人源化抗体的小鼠体内药效

6.1 IL17A-H069 在 hPBMC 免疫重建小鼠银屑病（PsO）模型中的体内药效

用来自 3 个供者的 hPBMC，获得免疫系统人源化的 B-NDG 小鼠（百奥赛图），共 60 只（每个供者 20 只）。一周后采集外周血，流式检测人源细胞比例，人源细胞百分比 0.04-1.5%之间的小鼠 20 只，1.5-7%之间的小鼠 31 只，大于 7%的小鼠 8 只。选取重建比例 1.5-7%之间的小鼠，建立 IMQ（咪喹莫特）诱导的小鼠银屑病模型，并基于此进行受试药物药效评价。

入组小鼠按照给药进行分组，未建模正常对照组 G1 小鼠 5 只，建模未给药即银屑病模型组 G2 小鼠 5 只，建模后给予 IL17A-H069 组即 G3 组 7 只，建模后给予阳性对照 Taltz 组即 G4 组 7 只。小鼠剃除其背部毛发，形成约 2cm×3cm 大小的暴露区域。G2、G3、G4 组每天在背部涂抹 100mg IMQ 乳膏，耳朵涂抹 10mg IMQ 乳膏，连续 10 天。每天记录小鼠 PASI 评分。依据 PASI 评分标准，如表 4 所示，给予小鼠皮损处红斑、鳞屑及背部皮肤增厚程度 0-4 的评分，将三者积分相加得到总分。G3、G4 组涂抹 IMQ 乳膏的第一天即开始给药，给药剂量均为 10mpk，每周给药 2 次。

表 4. PASI 评分（严重度指数）标准

区域	红斑（E）	增厚（I）斑块隆起、硬化	起鳞（D）脱屑	面积评分（A）实际面积%
头颈（H）	0：无 1：轻微 2：中度 3：重度 4：极严重			0:0% 1:1%-9% 2:10%-29% 3:30%-49% 4:50%-69% 5:70%-89% 6:90%-100%
上肢（U）				
躯干、腋下、腹股（T）				
下肢和臀部（L）				
PASI=0.1(EH+IH+DH)AH+0.2(EU+IU+DU)AU+0.3(ET+IT+DT)AT+0.4(EL+IL+DL)AL PASI75：严重度指数 75%改善，PASI50：严重度指数 50%改善				

结果如图 8 所示，与正常对照组小鼠相比，银屑病模型组 PASI 评分显著升高，反映该小鼠模型在一定程度上可以表征银屑病的特征；从第五天开始，与银屑病模型组相比 IL17A-H069 给药组 PASI 评分显著下降，并且

相比于对照 Taltz，IL17A-H069 具有更强的降低小鼠银屑病评分的体内药效，因此 IL17A-H069 能有效缓解银屑病(PsO)模型小鼠的发病程度，减轻银屑病症状。

实施例 7：人源化抗体的体内药代动力学

7.1 食蟹猴单次皮下注射 IL17A-H069 的药代动力学

本实施例采用食蟹猴，进行 IL17A-H069 抗体单次皮下注射给药，剂量均为 1 mg/kg。分别于给药前、给药当天药后 1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h、48 h 以及给药后 3 天、4 天、7 天、10 天、14 天、17 天、21 天、24 天、28 天、31 天、35 天采集血清，采用已建立的 ELISA 方法对猴血清中 IL17A-H069 的药物浓度进行检测，并采用 Phoenix-WinNonlin (Pharsight) 6.4 软件中非房室模型（NCA）计算药代动力学参数。考察单次皮下注射 IL17A-H069 后药物在体内的动态变化规律。

IL17A-H069 药物浓度随时间变化如表 6 及图 9 所示，雌性动物和雄性动物 C_{max}、AUC_{last} 均未见明显性别差异（结果未展示），IL17A-H069 的半衰期 $t_{1/2}$ 为 353.66 h，T_{max} 值为 34h。在体内暴露量方面，IL17A-H069 的 AUC_{last} 为 3846.86 h*μg/mL。

在 1 mg/kg 的给药剂量下， IL17A-H069 的 T_{max} 较短、$t_{1/2}$ 较长，因此 IL17A-H06 展现出优越的药代动力学，包括皮下注射吸收快、半衰期长、药物暴露量较好等特点，为更长的给药周期奠定了基础。

表 6.单次皮下注射给予食蟹猴的药代动力学参数

抗体	参数	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (h*μg/mL)	AUC_{all} (h*μg/mL)
IL17A-H069	Mean	353.66	34.00	13.40	3846.86	3846.86
	SD	116.09	24.25	0.77	629.88	629.88

序列表

编号	名称	序列
SEQ ID NO：1	人 IL17A 蛋白(UniProtKB Q16552)氨基酸序列 Met1-Ala155	MTPGKTSLVSLLLLLSLEAIVKAGITIPRNPGCPNSE DKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYYNRSTS PWNLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCINADGNVD YHMNSVPIQQEILVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGC TCVTPIVHHVA
SEQ ID NO：2	构建噬菌体抗体库时所用鼠抗体 scFv 的 Linker 核苷酸序列	TCTAGTGGTGGCGGTGGTTCGGGCGGTGGTGGAG GTGGTAGTTCTAGATCTTCC
SEQ ID NO：3	鼠抗体 IL17A-M069 scFv 核苷酸序列	IL17A-M069 轻链可变区核苷酸序列(SEQ ID NO:5): GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTGGC TATGTCAGTAGGACAGAAGGTCACTATGAACTGC AAGTCCAATCAGAGCCTTTTAAATAGAAGCAATC AAAAGAACTATTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACC AGGACAGTCTCCTAAACTTCTGGTAGACTTTGCAT CCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCATA GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAGTCTTACCAT CAGCAGTGTGCAGGCTGAGGACCTGGCAGATTAC TTCTGTCAGCAACATTATACCACTCCATTCACGTT CGGCTCGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA Linker(SEQ ID NO:2): TCTAGTGGTGGCGGTGGTTCGGGCGGTGGTGGAG GTGGTAGTTCTAGATCTTCC IL17A-M069 重链可变区核苷酸序列(SEQ ID NO:4): CAGGCCCACCTTCAACAGTCTGGGGCTGAGCTGG TGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAA GGCTTTGGGCTACACATTTACTGACTATGAAATGC ACTGGGTGAAACAGACACCTGTGCATGGCCTGGA ATGGATTGGAGTTATTCATCCAGGAGGTGGTGGTA CGGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCAC ACTGACTGCAGACAAGTCCTCCAGTACAGCCTAC ATGGAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG CTGTCTATTACTGTACAAGAGGGGATCACGACGG AAGGACTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTC ACAGTCTCCTCA
SEQ ID NO:4	鼠抗体 IL17A-M069 重链可变区核苷酸序列	CAGGCCCACCTTCAACAGTCTGGGGCTGAGCTGG TGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAA GGCTTTGGGCTACACATTTACTGACTATGAAATGC ACTGGGTGAAACAGACACCTGTGCATGGCCTGGA ATGGATTGGAGTTATTCATCCAGGAGGTGGTGGTA CGGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCAC ACTGACTGCAGACAAGTCCTCCAGTACAGCCTAC ATGGAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG CTGTCTATTACTGTACAAGAGGGGATCACGACGG AAGGACTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTC

		ACAGTCTCCTCA
SEQ ID NO:5	鼠抗体 IL17A-M069 轻链可变区核苷酸序列	GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTGGC TATGTCAGTAGGACAGAAGGTCACTATGAACTGC AAGTCCAATCAGAGCCTTTTAAATAGAAGCAATC AAAAGAACTATTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACC AGGACAGTCTCCTAAACTTCTGGTAGACTTTGCAT CCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCATA GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAGTCTTACCAT CAGCAGTGTGCAGGCTGAGGACCTGGCAGATTAC TTCTGTCAGCAACATTATACCACTCCATTCACGTT CGGCTCGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
SEQ ID NO:6	鼠 IgG1 重链恒定区核苷酸序列	GCCAAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGG CCCCTGGATCTGCTGCCCAAACTAACTCCATGGTG ACCCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTATTTCCCTGA GCCAGTGACAGTGACCTGGAACTCTGGATCCCTG TCCAGCGGTGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTGC AGTCTGACCTCTACACTCTGAGCAGCTCAGTGAC TGTCCCCTCCAGCACCTGGCCCAGCGAGACCGTC ACCTGCAACGTTGCCCACCCGGCCAGCAGCACCA AGGTGGACAAGAAAATTGTGCCCAGGGATTGTGG TTGTAAGCCTTGCATATGTACAGTCCCAGAAGTAT CATCTGTCTTCATCTTCCCCCCAAAGCCCAAGGAT GTGCTCACCATTACTCTGACTCCTAAGGTCACGTG TGTTGTGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCCGAG GTCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGATGTGGAGGT GCACACAGCTCAGACGCAACCCCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACTTTCCGCTCAGTCAGTGAACTT CCCATCATGCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAGG AGTTCAAATGCAGGGTCAACAGTGCAGCTTTCCC TGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAA GGCAGACCGAAGGCTCCACAGGTGTACACCATTC CACCTCCCAAGGAGCAGATGGCCAAGGATAAAGT CAGTCTGACCTGCATGATAACAGACTTCTTCCCTG AAGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGAATGGGCA GCCAGCGGAGAACTACAAGAACACTCAGCCCATC ATGGACACAGATGGCTCTTACTTCGTCTACAGCAA GCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGG AAATACTTTCACCTGCTCTGTGTTACATGAGGGCC TGCACAACCACCATACTGAGAAGAGCCTCTCCCA CTCTCCTGGTAAATAA
SEQ ID NO:7	鼠 kappa 轻链恒定区核苷酸序列	CGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCC ACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCC TCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAA AGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGT GAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGACTG ATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAG CAGCACCCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAA CGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACA AGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAA CAGGAATGAGTGTTAAA

SEQ ID NO:8	鼠抗体IL17A-M069重链可变区氨基酸序列	QAHLQQSGAELVRPGASVKLSCKALGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWIGVIHPGGGGTAYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTRGDHDGRTDYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:9	鼠抗体IL17A-M069轻链可变区氨基酸序列	DIVMSQSPSSLAMSVGQKVTMNCKSNQSLLNRSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVDFASTRESGVPDRFIGSGSGTDFSLTISSVQAEDLADYFCQQHYTTPFTFGSGTKLEIK
SEQ ID NO:10	鼠抗体IL17A-M069/人源化抗体IL17A-H069轻链CDR1氨基酸序列	QSLLNRSNQKNYLA
SEQ ID NO:11	鼠抗体IL17A-M069/人源化抗体IL17A-H069轻链CDR2氨基酸序列	FASTRES
SEQ ID NO:12	鼠抗体IL17A-M069/人源化抗体IL17A-H069轻链CDR3氨基酸序列	QQHYTTPFT
SEQ ID NO:13	鼠抗体IL17A-M069/人源化抗体IL17A-H069重链CDR1氨基酸序列	GYTFTDYEMH
SEQ ID NO:14	鼠抗体IL17A-M069/人源化抗体IL17A-H069重链CDR2氨基酸序列	VIHPGGGGTAYNQKFKG
SEQ ID NO:15	鼠抗体IL17A-M069/人源化抗体IL17A-H069重链CDR3氨基酸序列	TRGDHDGRTDY
SEQ ID NO:16	人源化抗体IL17A-H069重链氨基酸序列	重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:22): EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTDYEMHWVQQAPGHGLEWMGVIHPGGGGTAYNQKFKGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGDHDGRTDYWGQGTLVTVSS 重链恒定区氨基酸序列(SEQ ID NO:24): ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP

		VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
SEQ ID NO:17	人源化抗体IL17A-H069轻链氨基酸序列	轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:23): DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNRSNQK NYLAWYQQKPGQPPKLLVDFASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQHYTTPFTFGPGT KVDIK 轻链恒定区氨基酸序列(SEQ ID NO:25): RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:18	含有信号肽的人源化抗体IL17A-H069重链氨基酸序列	重链信号肽氨基酸序列(SEQ ID NO:20): MELGLSWIFLLAILKGVQC 重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:22): EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTDYEMH WVQQAPGHGLEWMGVIHPGGGGTAYNQKFKGRV TITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGDHDGR TDYWGQGTLVTVSS 重链恒定区氨基酸序列(SEQ ID NO:24): ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
SEQ ID NO:19	含有信号肽的人源化抗体IL17A-H069轻链氨基酸序列	轻链信号肽氨基酸序列(SEQ ID NO:21): MGWSCIILFLVATATGVHS 轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:23): DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNRSNQK NYLAWYQQKPGQPPKLLVDFASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQHYTTPFTFGPGT KVDIK 轻链恒定区氨基酸序列(SEQ ID NO:25): RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID	人源化抗体	MELGLSWIFLLAILKGVQC

NO:20	IL17A-H069 重链信号肽氨基酸序列	
SEQ ID NO:21	鼠抗体IL17A-M069/人源化抗体IL17A-H069 轻链信号肽氨基酸序列	MGWSCIILFLVATATGVHS
SEQ ID NO:22	人源化抗体IL17A-H069 重链可变区氨基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTDYEMH WVQQAPGHGLEWMGVIHPGGGGTAYNQKFKGRV TITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGDHDGR TDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:23	人源化抗体IL17A-H069 轻链可变区氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNRSNQK NYLAWYQQKPGQPPKLLVDFASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQHYTTPFTFGPGT KVDIK
SEQ ID NO:24	人源化抗体IL17A-H069 重链恒定区氨基酸序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
SEQ ID NO:25	人源化抗体IL17A-H069 轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:26	含有信号肽的人源化抗体IL17A-H069 重链核苷酸序列	重链信号肽核苷酸序列(SEQ ID NO:28): ATGGAGTTGGGACTGAGCTGGATTTTCCTTTTGGC TATTTTAAAAGGTGTCCAGTGT 重链可变区核苷酸序列(SEQ ID NO:30): GAGGTCCAACTTGTCCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AGAAGCCTGGAGCCACAGTGAAGATTTCCTGTAA GGCATCTGGCTACACCTTCACAGACTATGAGATGC ACTGGGTCCAACAGGCTCCTGGCCATGGATTGGA GTGGATGGGAGTGATTCACCCTGGAGGAGGAGGC ACAGCCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGTG ACCATCACAGCAGACACCAGCACAGACACAGCCT ATATGGAACTGTCCTCCCTGAGGTCTGAGGACAC AGCAGTCTACTACTGTACCAGGGGAGACCATGAT GGCAGGACAGACTACTGGGGACAAGGCACCCTG GTGACAGTGTCCTCT 重链恒定区核苷酸序列(SEQ ID NO:32): GCAAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC

		TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAG CACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACgTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCcGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCC TGGCTAATAGTGA
SEQ ID NO:27	含有信号肽的人源化抗体IL17A-H069轻链核苷酸序列	轻链信号肽核苷酸序列(SEQ ID NO:29): ATGGGCTGGTCCTGTATCATCCTGTTCCTGGTGGC TACAGCCACAGGAGTGCATTCT 轻链可变区核苷酸序列(SEQ ID NO:31): GACATTGTGATGACCCAGAGCCCTGACTCCCTGG CTGTGTCCCTGGGAGAGAGGGCTACCATCAACTG TAAGTCCAGCCAGTCCCTGCTGAACAGGAGCAAC CAGAAGAACTACCTGGCTTGGTATCAACAGAAGC CTGGACAACCTCCAAAACTGCTGGTGGACTTTGC CAGCACCAGGGAGTCTGGAGTGCCTGACAGGTTC TCTGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGA CCATCTCCTCCCTCCAAGCAGAGGATGTGGCTGTC TACTTCTGTCAACAACACTACACCACACCATTCAC CTTTGGACCTGGCACCAAGGTGGACATCAAG 轻链恒定区核苷酸序列(SEQ ID NO:33): CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC

		ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGTTAA
SEQ ID NO:28	人源化抗体IL17A-H069重链信号肽核苷酸序列	ATGGAGTTGGGACTGAGCTGGATTTTCCTTTTGGC TATTTTAAAAGGTGTCCAGTGT
SEQ ID NO:29	人源化抗体IL17A-H069轻链信号肽核苷酸序列	ATGGGCTGGTCCTGTATCATCCTGTTCCTGGTGGC TACAGCCACAGGAGTGCATTCT
SEQ ID NO:30	人源化抗体IL17A-H069重链可变区核苷酸序列	GAGGTCCAACTTGTCCAGTCTGGAGCAGAGGTGA AGAAGCCTGGAGCCACAGTGAAGATTTCCTGTAA GGCATCTGGCTACACCTTCACAGACTATGAGATGC ACTGGGTCCAACAGGCTCCTGGCCATGGATTGGA GTGGATGGGAGTGATTCACCCTGGAGGAGGAGGC ACAGCCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGTG ACCATCACAGCAGACACCAGCACAGACACAGCCT ATATGGAACTGTCCTCCCTGAGGTCTGAGGACAC AGCAGTCTACTACTGTACCAGGGGAGACCATGAT GGCAGGACAGACTACTGGGGACAAGGCACCCTG GTGACAGTGTCCTCT
SEQ ID NO:31	人源化抗体IL17A-H069轻链可变区核苷酸序列	GACATTGTGATGACCCAGAGCCCTGACTCCCTGG CTGTGTCCCTGGGAGAGAGGGCTACCATCAACTG TAAGTCCAGCCAGTCCCTGCTGAACAGGAGCAAC CAGAAGAACTACCTGGCTTGGTATCAACAGAAGC CTGGACAACCTCCAAAACTGCTGGTGGACTTTGC CAGCACCAGGGAGTCTGGAGTGCCTGACAGGTTC TCTGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGA CCATCTCCTCCCTCCAAGCAGAGGATGTGGCTGTC TACTTCTGTCAACAACACTACACCACACCATTCAC CTTTGGACCTGGCACCAAGGTGGACATCAAG
SEQ ID NO:32	人源化抗体IL17A-H069重链恒定区核苷酸序列	GCAAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAG CACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACgTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCcGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC

SEQ ID NO:33	人源化抗体 IL17A-H069 轻链恒定区核苷酸序列	CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCC TGGCTAATAGTGA CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGTTAA
SEQ ID NO:34	鼠抗体 IL17A-M069Scfv 氨基酸序列	IL17A-M069 轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:9): DIVMSQSPSSLAMSVGQKVTMNCKSNQSLLNRSNQ KNYLAWYQQKPGQSPKLLVDFASTRESGVPDRFIGS GSGTDFSLTISSVQAEDLADYFCQQHYTTPFTFGSG TKLEIK Linker(SEQ ID NO:35): SSGGGGSGGGGGGSSRSS IL17A-M069 重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:8): QAHLQQSGAELVRPGASVKLSCKALGYTFTDYEM HWVKQTPVHGLEWIGVIHPGGGGTAYNQKFKGKA TLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTRGDHDGR TDYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO：35	构建噬菌体抗体库时所用鼠抗体 scFv 的 Linker 氨基酸序列	SSGGGGSGGGGGGSSRSS
SEQ ID NO：36	含有信号肽的鼠抗体 IL17A-M069 重链核苷酸序列	重链信号肽核苷酸序列(SEQ ID NO:43): ATGGGCTGGTCCCTGATTCTGCTGTTCCTGGTGGC TGTGGCTACCAGGGTGCTGAGC 重链可变区核苷酸序列(SEQ ID NO:4): CAGGCCCACCTTCAACAGTCTGGGGCTGAGCTGG TGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAA GGCTTTGGGCTACACATTTACTGACTATGAAATGC ACTGGGTGAAACAGACACCTGTGCATGGCCTGGA ATGGATTGGAGTTATTCATCCAGGAGGTGGTGGTA CGGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCAC ACTGACTGCAGACAAGTCCTCCAGTACAGCCTAC ATGGAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG CTGTCTATTACTGTACAAGAGGGGATCACGACGG

		AAGGACTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTC ACAGTCTCCTCA 重链恒定区核苷酸序列(SEQ ID NO:6): GCCAAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGG CCCCTGGATCTGCTGCCCAAACTAACTCCATGGTG ACCCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTATTTCCCTGA GCCAGTGACAGTGACCTGGAACTCTGGATCCCTG TCCAGCGGTGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTGC AGTCTGACCTCTACACTCTGAGCAGCTCAGTGAC TGTCCCCTCCAGCACCTGGCCCAGCGAGACCGTC ACCTGCAACGTTGCCCACCCGGCCAGCAGCACCA AGGTGGACAAGAAAATTGTGCCCAGGGATTGTGG TTGTAAGCCTTGCATATGTACAGTCCCAGAAGTAT CATCTGTCTTCATCTTCCCCCCAAAGCCCAAGGAT GTGCTCACCATTACTCTGACTCCTAAGGTCACGTG TGTTGTGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCCGAG GTCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGATGTGGAGGT GCACACAGCTCAGACGCAACCCCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACTTTCCGCTCAGTCAGTGAACTT CCCATCATGCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAGG AGTTCAAATGCAGGGTCAACAGTGCAGCTTTCCC TGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAA GGCAGACCGAAGGCTCCACAGGTGTACACCATTC CACCTCCCAAGGAGCAGATGGCCAAGGATAAAGT CAGTCTGACCTGCATGATAACAGACTTCTTCCCTG AAGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGAATGGGCA GCCAGCGGAGAACTACAAGAACACTCAGCCCATC ATGGACACAGATGGCTCTTACTTCGTCTACAGCAA GCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGG AAATACTTTCACCTGCTCTGTGTTACATGAGGGCC TGCACAACCACCATACTGAGAAGAGCCTCTCCCA CTCTCCTGGTAAATAA
SEQ ID NO：37	含有信号肽的鼠抗体 IL17A-M069 轻链核苷酸序列	轻链信号肽核苷酸序列(SEQ ID NO:29): ATGGGCTGGTCCTGTATCATCCTGTTCCTGGTGGC TACAGCCACAGGAGTGCATAGC 轻链可变区核苷酸序列(SEQ ID NO:5): GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTGGC TATGTCAGTAGGACAGAAGGTCACTATGAACTGC AAGTCCAATCAGAGCCTTTTAAATAGAAGCAATC AAAAGAACTATTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACC AGGACAGTCTCCTAAACTTCTGGTAGACTTTGCAT CCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCATA GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAGTCTTACCAT CAGCAGTGTGCAGGCTGAGGACCTGGCAGATTAC TTCTGTCAGCAACATTATACCACTCCATTCACGTT CGGCTCGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA 轻链恒定区核苷酸序列(SEQ ID NO:7): CGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCC ACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCC TCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAA

		AGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGT GAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGACTG ATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAG CAGCACCCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAA CGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACA AGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAA CAGGAATGAGTGTTAAA
SEQ ID NO：38	含有信号肽的鼠抗体 IL17A-M069 重链氨基酸序列	重链信号肽氨基酸序列(SEQ ID NO:42): MGWSLILLFLVAVATRVLS 重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:8): QAHLQQSGAELVRPGASVKLSCKALGYTFTDYEM HWVKQTPVHGLEWIGVIHPGGGGTAYNQKFKGKA TLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTRGDHDGR TDYWGQGTTLTVSS 重链恒定区氨基酸序列(SEQ ID NO:40): AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPE PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVP SSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPC ICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISK DDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKT KGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPE DITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSK LNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHS PGK
SEQ ID NO：39	含有信号肽的鼠抗体 IL17A-M069 轻链氨基酸序列	轻链信号肽氨基酸序列(SEQ ID NO:21): MGWSCIILFLVATATGVHS 轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:9): DIVMSQSPSSLAMSVGQKVTMNCKSNQSLLNRSNQ KNYLAWYQQKPGQSPKLLVDFASTRESGVPDRFIGS GSGTDFSLTISSVQAEDLADYFCQQHYTTPFTFGSG TKLEIK 轻链恒定区氨基酸序列(SEQ ID NO:41) RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDI NVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSST LTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
SEQ ID NO：40	鼠抗体 IL17A-M069 重链恒定区氨基酸序列	AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPE PVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVP SSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPC ICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISK DDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKT KGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPE DITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSK LNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHS PGK
SEQ ID NO：41	鼠抗体 IL17A-M069 轻链恒定区氨基酸序列	RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDI NVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSST LTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

SEQ ID NO：42	鼠抗体 IL17A-M069 重链信号肽氨基酸序列	MGWSLILLFLVAVATRVLS
SEQ ID NO：43	鼠抗体 IL17A-M069 重链信号肽核苷酸序列	ATGGGCTGGTCCCTGATTCTGCTGTTCCTGGTGGC TGTGGCTACCAGGGTGCTGAGC

参考文献

Abhinandan, K. R. and A. C. Martin (2008). "Analysis and improvements to Kabat and structurally correct numbering of antibody variable domains." Mol Immunol **45**(14): 3832-3839.

Aitken, P. M. O. B. (2002). Antibody Phage Display Methods and Protocols, Humana Press.

Beerli, R. R., M. Bauer, A. Fritzer, L. B. Rosen, R. B. Buser, M. Hanner, M. Maudrich, M. Nebenfuehr, J. A. S. Toepfer, S. Mangold, A. Bauer, S. M. Holland, S. K. Browne and A. Meinke (2014). "Mining the human autoantibody repertoire: isolation of potent IL17A-neutralizing monoclonal antibodies from a patient with thymoma." mAbs **6**(6): 1608-1620.

Brembilla, N. C., L. Senra and W.-H. Boehncke (2018). "The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond." Frontiers in immunology **9**.

Bryksin, A. V. and I. Matsumura (2010). "Overlap extension PCR cloning: a simple and reliable way to create recombinant plasmids." BioTechniques **48**(6): 463-465.

de StGroth, S. F. and D. Scheidegger (1980). "Production of monoclonal antibodies: strategy and tactics." J Immunol Methods **35**(1-2): 1-21.

Dondelinger, M., P. Filée, E. Sauvage, B. Quinting, S. Muyldermans, M. Galleni and M. S. Vandevenne (2018). "Understanding the Significance and Implications of Antibody Numbering and Antigen-Binding Surface/Residue Definition." Frontiers in immunology **9**: 2278-2278.

Dubin, P. J. and J. K. Kolls (2009). "Interleukin-17A and Interleukin-17F: A Tale of Two Cytokines." Immunity **30**(1): 9-11.

Fala, L. (2016). "Cosentyx (Secukinumab): First IL-17A Antagonist Receives FDA Approval for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis." American health & drug benefits **9**(Spec Feature): 60-63.

Gu, C., L. Wu and X. Li (2013). "IL-17 family: cytokines, receptors and signaling." Cytokine **64**(2): 477-485.

Jones, S. T. and M. M. Bendig (1991). "Rapid PCR-cloning of full-length mouse immunoglobulin variable regions." Biotechnology (N Y) **9**(6): 579.

Kettleborough, C. A., J. Saldanha, V. J. Heath, C. J. Morrison and M. M. Bendig (1991). "Humanization of a mouse monoclonal antibody by CDR-grafting: the importance of framework residues on loop conformation." Protein Eng **4**(7): 773-783.

Lefranc, M.-P. (2014). "Immunoglobulin and T Cell Receptor Genes: IMGT(®) and the Birth and Rise of Immunoinformatics." Frontiers in immunology **5**: 22-22.

Liu, L., J. Lu, B. W. Allan, Y. Tang, J. Tetreault, C.-K. Chow, B. Barmettler, J. Nelson, H. Bina, L. Huang, V. J. Wroblewski and K. Kikly (2016). "Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A." Journal of inflammation research **9**: 39-50.

Marinoni, B., A. Ceribelli, M. S. Massarotti and C. Selmi (2014). "The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications." Autoimmunity highlights **5**(1): 9-19.

Mitra, A., S. Raychaudhuri and S. P. Raychaudhuri (2014). "IL-17 and IL-17R: an auspicious therapeutic target for psoriatic disease." Actas dermo-sifiliograficas **105**: 21-33.

Saldanha, J. W., A. C. Martin and O. J. Leger (1999). "A single backmutation in the human kIV framework of a previously unsuccessfully humanized antibody restores the binding activity and increases the secretion in cos cells." Mol Immunol **36**(11-12): 709-719.

Wang, E. A., E. Suzuki, E. Maverakis and I. E. Adamopoulos (2017). "Targeting IL-17 in psoriatic arthritis." European journal of rheumatology **4**(4): 272-277.

权利要求书

1. 一种分离的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段，其包含具有 SEQ ID NO: 13 所示的氨基酸序列的重链 CDR1 域、具有 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列的重链 CDR2 域和具有 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列的重链 CDR3 域的重链可变区，和具有 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列的轻链 CDR1 域、具有 SEQ ID NO: 11 所示的氨基酸序列的轻链 CDR2 域和具有 SEQ ID NO: 12 所示的氨基酸序列的轻链 CDR3 域的轻链可变区。

2. 如权利要求 1 所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段，其包含具有如 SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 22 至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区和具有如 SEQ ID NO: 23 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 23 具有至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

3. 如权利要求 1 所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段，其为人源化抗体或嵌合抗体。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体进一步包含重链恒定区和轻链恒定区，优选地所述重链恒定区为与氨基酸序列为 SEQ ID NO: 24 的人 IgG1 重链恒定区的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 24 具有至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列，和/或所述轻链恒定区为氨基酸序列为 SEQ ID NO: 25 的人 kappa 轻链恒定区的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 25 具有至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列。

5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体进一步包含连接到重链可变区的信号肽和/或连接到轻链可变区的信号肽，优选地所述连接到重链可变区的信号肽为氨基酸序列为 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 20 具有至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列，和/或所述连接到轻链可变区的信号肽为氨基酸序列为 SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO: 21 具有至少 90%、92%、95%、98%或 99%序列同一性的氨基酸序列。

6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段，其为 IgG 抗体，优选为 IgG1 抗体。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段，其为单克隆抗体。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段，其与重组人 IL17A 蛋白的结合亲和力 K_D 为 0.1-10E-11M，优选 0.5-5E-11M，更优选 2.88E-11M。

9. 如权利要求 1-7 中任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段，其与重组人 IL17A/F 蛋白的结合亲和力 K_D 为 0.1-10E-10M，优选 0.5-5E-10M，更优选 5.37E-10M。

10. 如权利要求 1-9 任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段，其中所述抗原结合片段为 Fv、Fab、Fab′、Fab′-SH、F(ab′)2、Fd 片段、Fd'片段、单链抗体分子或单域抗体；其中单链抗体分子优选为 scFv、di-scFv、tri-scFv、双体抗体或 scFab。

11. 一种抗体-药物缀合物，其包含如权利要求 1-10 任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段和另外的治疗剂，优选地所述抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段和另外的治疗剂通过接头连接。

12. 一种核酸，其编码根据权利要求 1-10 任一项的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段。

13. 如权利要求 12 所述的核酸，其包含如 SEQ ID NO: 30 所示的重链可变区核苷酸序列和/或如 SEQ ID NO: 31 所示的轻链可变区核苷酸序列。

14. 一种表达载体，其包含如权利要求 12 或 13 所述的核酸。

15. 一种宿主细胞，其包含如权利要求 12 或 13 所述的核酸或如权利要求 14 所述的表达载体。

16. 一种用于产生如权利要求 1-10 任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段的方法，其包括在适合于抗体表达的条件下培养如权利要求 15 所述的宿主细胞，和从培养基中回收表达的抗体。

17. 一种药物组合物，其包含如权利要求 1-10 任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或如权利要求 11 所述的抗体-药物缀合物或如权利要求 12-13 任一项所述的核酸或如权利要求 14 所述的表达载体，及药学上可接受的载体。

18. 如权利要求 1-10 任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或如权利要求 11 所述的抗体-药物缀合物或如权利要求 17 所述的药物组合物，其用于治疗银屑病。

19. 一种用于治疗银屑病的方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求 1-10 任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或如权利要求 11 所述的抗体-药物缀合物或如权利要求 17 所述的药物组合物，从而治疗银屑病。

20. 如权利要求 1-10 任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或

如权利要求 11 所述的抗体-药物缀合物或如权利要求 17 所述的药物组合物在制备用于治疗银屑病的药物中的用途。

21. 一种药物组合，其包含如权利要求 1-10 任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或如权利要求 11 所述的抗体-药物缀合物或如权利要求 17 所述的药物组合物与一种或多种另外的治疗剂。

22. 一种试剂盒，其包含如权利要求 1-10 任一项所述的抗 IL17A 抗体或其抗原结合片段或如权利要求 11 所述的抗体-药物缀合物或如权利要求 17 所述的药物组合物，优选地，还进一步包含给药的装置。

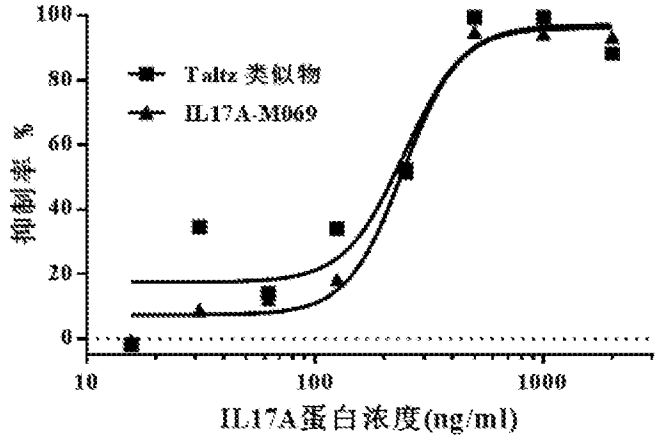

100
80
60
40
20
0
抑制率 %
Taltz 类似物
IL17A-M069
10
100
1000
IL17A蛋白浓度(ng/ml)

图 1

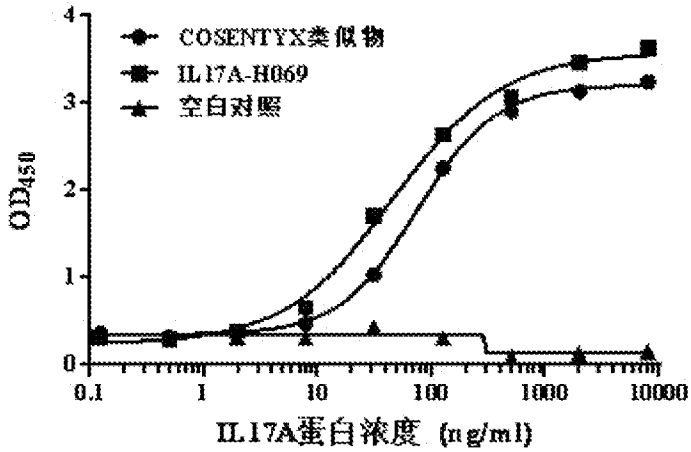

COSENTYX类似物
IL17A-H069
空白对照
OD450
0
1
2
3
4
0.1
1
10
100
1000
10000
IL17A蛋白浓度 (ng/ml)

图 2

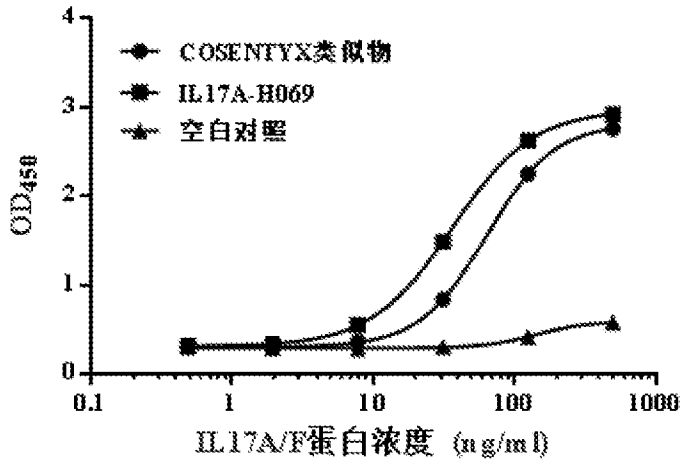

COSENTYX类似物
IL17A-H069
空白对照
OD450
IL17A/F蛋白浓度 (ng/ml)
0.1
1
10
100
1000

图 3

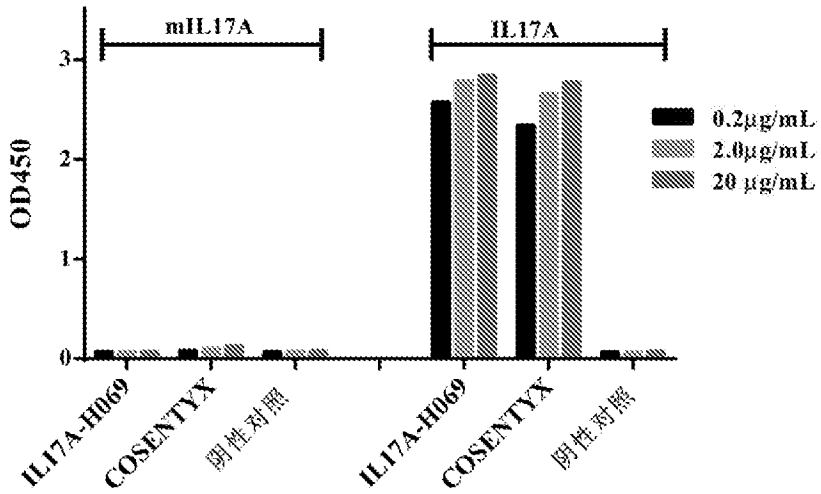

mIL17A
IL17A
OD450
0.2μg/mL
2.0μg/mL
20 μg/mL
IL17A-H069
COSENTYX
阴性对照
IL17A-H069
COSENTYX
阴性对照

图 4

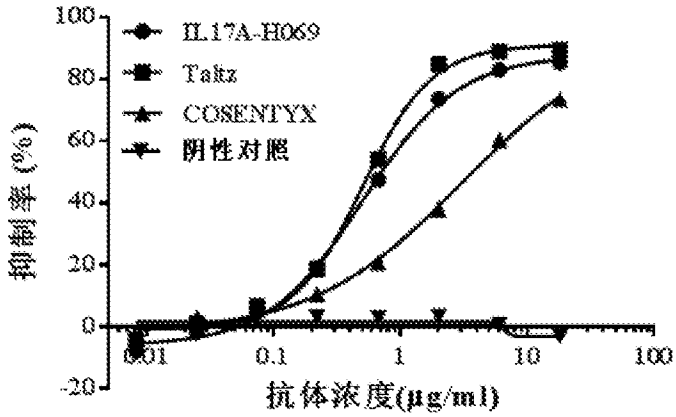

IL17A-H069
Taltz
COSENTYX
阴性对照
抑制率(%)
抗体浓度(μg/ml)

图 5

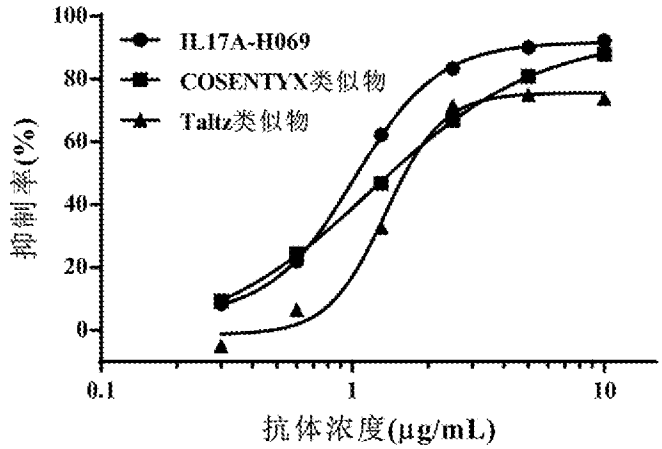

IL17A-H069
COSENTYX类似物
Taltz类似物
抑制率(%)
抗体浓度(μg/mL)

图 6

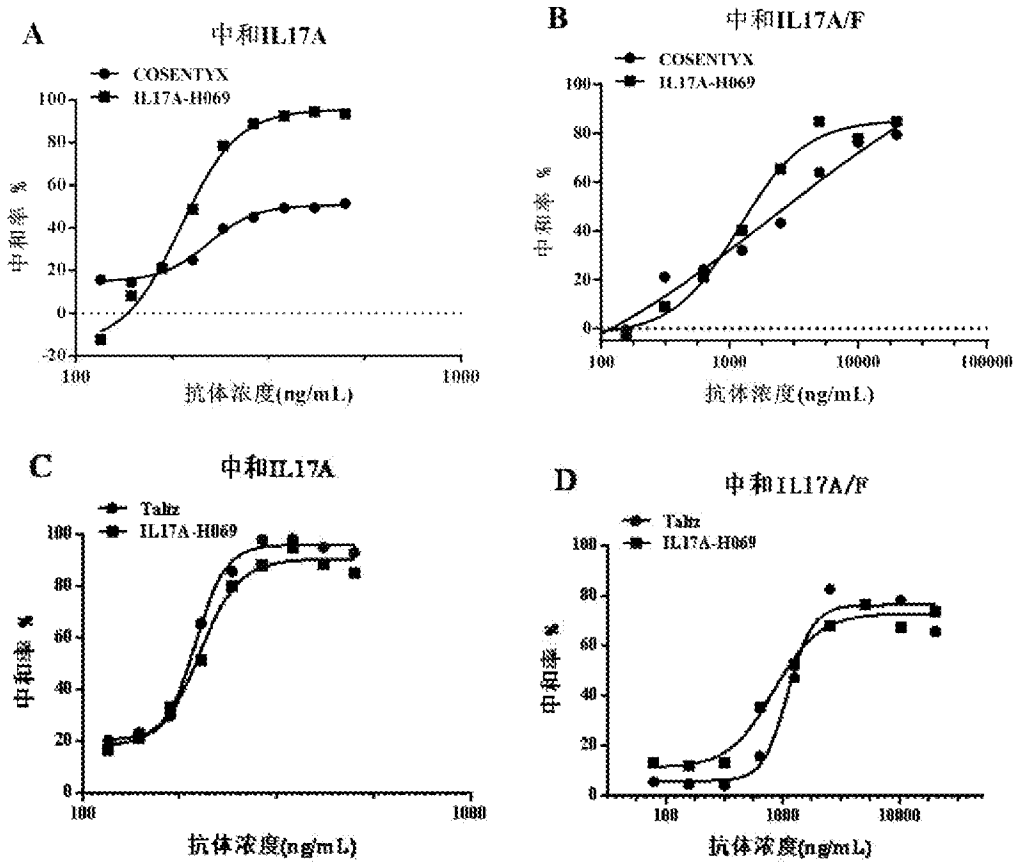

A
中和IL17A
COSENTYX
IL17A-H069
中和率 %
抗体浓度(ng/mL)
B
中和IL17A/F
COSENTYX
IL17A-H069
中和率 %
抗体浓度(ng/mL)
C
中和IL17A
Taltz
IL17A-H069
中和率 %
抗体浓度(ng/mL)
D
中和IL17A/F
Taltz
IL17A-H069
中和率 %
抗体浓度(ng/mL)

图 7

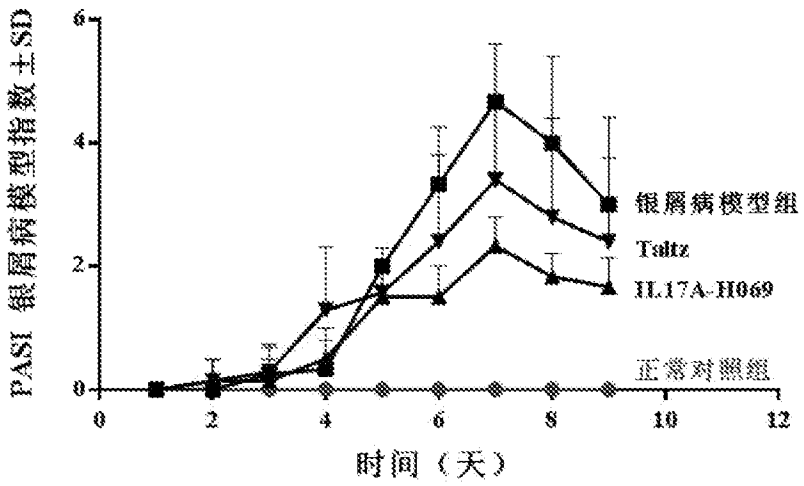

PASI 银屑病模型指数 ±SD
时间（天）
银屑病模型组
Taltz
IL17A-H069
正常对照组

图 8

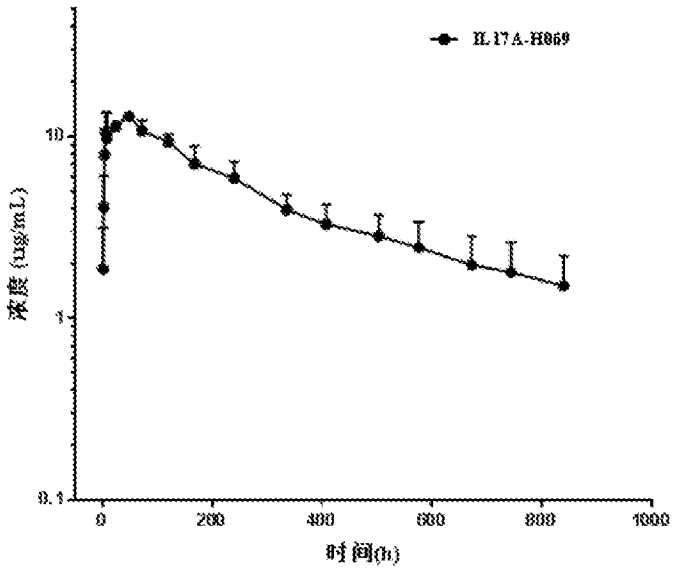


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/104448

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 16/24(2006.01)i; C12N 15/13(2006.01)i; C12N 15/63(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K; C12N; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI; CNABS; CNKI; ISI Web of Science: antibod???, 抗体, antigen+, 抗原, il?17, il?17a, 白介素?17, interleukin?17 et al. Genbank; EMBL; 中国专利生物序列检索系统 and amino acid sequences: SEQ ID NOs: 10-15, 22-23 et al.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 109679920 A (BEIJING BEILAI BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 26 April 2019 (2019-04-26) entire description	1-18, 20-22
A	CN 110003337 A (SHENZHEN PREGENE BIO MEDICINE CO., LTD.) 12 July 2019 (2019-07-12) entire description	1-18, 20-22
A	WO 2009147362 A1 (IMP INNOVATIONS LTD et al.) 10 December 2009 (2009-12-10) entire description	1-18, 20-22
A	WO 2018236728 A1 (KINDRED BIOSCIENCES INC) 27 December 2018 (2018-12-27) entire description	1-18, 20-22
A	WO 2014161570 A1 (ROCHE GLYCART AG) 09 October 2014 (2014-10-09) entire description	1-18, 20-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 August 2020	**11 September 2020**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/104448

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/104448

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **19**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] PCT Rule 39.1(iv) – methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/104448

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 109679920 A	26 April 2019	CN 109679920 B	22 November 2019
CN 110003337 A	12 July 2019	None	
WO 2009147362 A1	10 December 2009	None	
WO 2018236728 A1	27 December 2018	US 2020199216 A1	25 June 2020
		EP 3641813 A1	29 April 2020
		CA 3065553 A1	27 December 2018
WO 2014161570 A1	09 October 2014	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/104448

A. 主题的分类

C07K 16/24(2006.01)i; C12N 15/13(2006.01)i; C12N 15/63(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07K; C12N; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

DWPI;CNABS;CNKI;ISI Web of Science和关键词:antibod???，抗体，antigen+，抗原，il?17，il?17a，白介素?17，interleukin?17，等 Genbank;EMBL;中国专利生物序列检索系统和氨基酸序列：SEQ ID NOs：10-15,22-23，等

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 109679920 A (北京贝来生物科技有限公司) 2019年 4月 26日 (2019-04-26) 说明书全文	1-18, 20-22
A	CN 110003337 A (深圳普瑞金生物药业有限公司) 2019年 7月 12日 (2019-07-12) 说明书全文	1-18, 20-22
A	WO 2009147362 A1 (IMP INNOVATIONS LTD等) 2009年 12月 10日 (2009-12-10) 说明书全文	1-18, 20-22
A	WO 2018236728 A1 (KINDRED BIOSCIENCES INC) 2018年 12月 27日 (2018-12-27) 说明书全文	1-18, 20-22
A	WO 2014161570 A1 (ROCHE GLYCART AG) 2014年 10月 9日 (2014-10-09) 说明书全文	1-18, 20-22

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2020年 8月 26日	2020年 9月 11日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 贾涛 电话号码 86-(010)-62411993

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/104448

第I栏　核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的：

a. ☑ 作为国际申请的一部分提交的：
   - ☑ 附件C/ST.25文本文件形式
   - ☐ 纸件或图形文件形式

b. ☐ 根据细则13之三.1(a)仅为国际检索目的以附件C/ST.25文本文件形式与国际申请同时提交的：

c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的：
   - ☐ 附件C/ST.25文本文件形式（细则13之三.1(a)）
   - ☐ 纸件或图形文件形式（细则13之三.1(b)和行政规程第713段）

2. ☐ 另外，在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下，提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围（如适用）的所需声明。

3. 补充意见：

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/104448

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 19
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] PCT细则39.1（iv）——处置人体或者动物体的外科手术方法或治疗方法。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/104448

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	109679920	A	2019年 4月 26日	CN	109679920	B	2019年 11月 22日
CN	110003337	A	2019年 7月 12日		无		
WO	2009147362	A1	2009年 12月 10日		无		
WO	2018236728	A1	2018年 12月 27日	US	2020199216	A1	2020年 6月 25日
				EP	3641813	A1	2020年 4月 29日
				CA	3065553	A1	2018年 12月 27日
WO	2014161570	A1	2014年 10月 9日		无		