



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I724997 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：104126739

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P37/04 (2006.01)

A61P31/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/08/19 美國

62/038,912

2015/03/02 美國

62/126,733

(71)申請人：美商默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：威廉斯 西伯M G WILLIAMS, SYBIL M. G. (US)；拉斐斯 嘉克 LAFACE, DRAKE (US)；斐亞達 迪爾曼 羅倫斯 FAYADAT-DILMAN, LAURENCE (US)；拉古那農 格普蘭 RAGHUNATHAN, GOPALAN (US)；梁 琳達 LIANG, LINDA (US)；賽格奇 渥夫剛 SEGHEZZI, WOLFGANG (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2009/126688A2

Stanietzsky N et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Oct 20;106(42):17858-63.

Yu X et al., Nat Immunol. 2009 Jan;10(1):48-57.

審查人員：林奕萍

申請專利範圍項數：38 項 圖式數：17 共 287 頁

(54)名稱

抗 T I G I T 抗體

(57)摘要

本發明係關於抗 TIGIT 抗體，以及此等抗體治療諸如癌症及感染性疾病之疾病之用途。

The present invention relates to anti-TIGIT antibodies, as well as use of these antibodies in the treatment of diseases such as cancer and infectious disease.

指定代表圖：

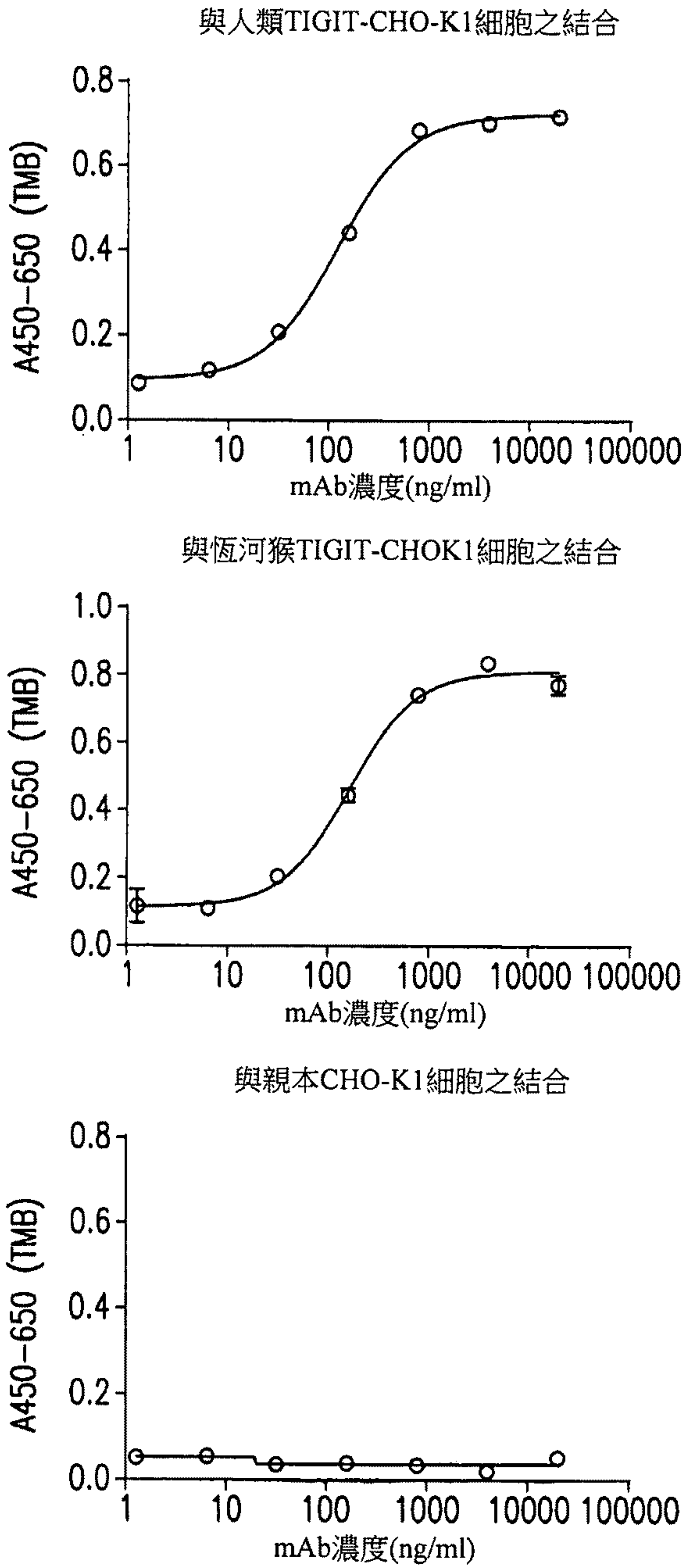


圖 1

發明摘要

I724997

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】

抗 TIGIT 抗體

ANTI-TIGIT ANTIBODIES

【中文】

本發明係關於抗 TIGIT 抗體，以及此等抗體治療諸如癌症及感染性疾病之疾病之用途。

【英文】

The present invention relates to anti-TIGIT antibodies, as well as use of these antibodies in the treatment of diseases such as cancer and infectious disease.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

抗TIGIT抗體

ANTI-TIGIT ANTIBODIES

【技術領域】

本發明係關於抗TIGIT抗體，以及此等抗體治療諸如癌症及感染性疾病之疾病之用途。

【先前技術】

實現腫瘤免疫療法之一關鍵因子自以下發現顯現：一般充當免疫檢查點以維持自身耐受性之抑制性免疫調節受體(IMR)對腫瘤微環境逃避免疫性之能力而言為重要的。抑制性IMR之阻斷似乎比用活化細胞因子或腫瘤疫苗直接刺激腫瘤免疫性更有效地釋放有效腫瘤特異性免疫反應，且此方法具有轉變人類癌症療法之潛能。針對該潛能，現出現一個重大推斷及機會，研發針對其他IMR之新抗體拮抗劑且組合針對一種以上IMR之拮抗性抗體，以增加腫瘤學臨床試驗中反應者之比例，以及擴大其中腫瘤免疫療法治療有效之腫瘤學適應症。

值得注目地，抑制性IMR及調節細胞免疫之配位體通常在腫瘤細胞及腫瘤相關巨噬細胞(TAM)上過度表現。值得注意地，腫瘤中PD-L1之過度表現與腫瘤特異性T細胞耗盡及不良預後相關聯。在臨床試驗中PD-1/PD-L1之阻斷引起相當大比例之患者中耐久的腫瘤消退反

應。近期之報導證實與表現單獨任一IMR之細胞相比，黑色素瘤患者衍生之腫瘤特異性CD8⁺ T細胞中PD-1與另一抑制性IMR (TIM-3)之共表現與更不正常T細胞耗盡表現型相關聯。此外，使用臨床前腫瘤模型之若干報導證實與單獨拮抗性PD-1相比，多種IMR，包括PD-1、TIM-3、LAG-3及CTLA-4之阻斷更有效地誘發抗腫瘤反應。此等結果強調進一步研究IMR路徑之重要性。

TIGIT (具有Ig及ITIM結構域之T細胞免疫受體)為一種主要在活化T細胞及NK細胞上表現之免疫調節受體。TIGIT亦稱為VSIG9；VSTM3；及WUCAM。其結構展示一個細胞外免疫球蛋白結構域、1型跨膜區及兩個ITIM基元。TIGIT形成由T細胞上之陽性(CD226)及陰性(TIGIT)免疫調節受體及APC上表現之配位體(CD155及CD112)組成的共刺激網路之一部分。

TIGIT結構中之一個重要特徵為其胞質尾結構域中存在基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITIM)。如同PD-1及CTLA-4，預測TIGIT之胞質區中的ITIM結構域募集酪胺酸磷酸酶，諸如SHP-1及SHP-2，且隨後用T細胞受體(TCR)次單元上之基於免疫受體酪胺酸之活化基元(ITAM)將酪胺酸殘基去磷酸化。因此，TIGIT與腫瘤細胞或TAMS所表現之受體配位體CD155及CD112的接合可有助於遏制對建立有效抗腫瘤免疫性而言不可或缺的TCR信號傳導及T細胞活化。因此，對TIGIT具有特異性之拮抗性抗體可抑制CD155及CD112誘發之T細胞反應遏制且增強抗腫瘤免疫性。本發明之一目標為獲得一種可單獨或與其他試劑組合，用於治療癌症之抗TIGIT抗體。

【發明內容】

本發明提供包含以下指定之結構及功能特徵的抗TIGIT抗體及其抗原結合片段。

在一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其

抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82、83、59、90、140、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166或167之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段視情況具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 6、62、74、75、76、77、78或93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體視情況具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之

胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82或83之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段視情況具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段視情況具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈可變區

CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 153之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 90、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166或167之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 154之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 155之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 156之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134

之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 157之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 158之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 159之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 160之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 161之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 162之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 163之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序

列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 165之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 166之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 167之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段視情況具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72或73之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77或78之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(ii)包含

SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段視情況具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIAcore)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段視情況具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIAcore)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 92、112、

113、114、115、116、117、118、119、120、121或122之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(iii)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段視情況具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIAcore)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82或83之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72或73之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77

或78之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9-24、37-47、143及144組成之群之重鏈可變區；及選自由SEQ ID NO: 25-30、48-52、146及147組成之群之輕鏈可變區。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段視情況具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIAcore)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82或83之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72或73之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77或78之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3；其中抗體或其抗原結合片段包含與選自由SEQ ID NO: 9-24或37-47組成之群之重鏈可

變區至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的重鏈可變區及與選自由SEQ ID NO: 25-30或48-52組成之群之重鏈可變區至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的輕鏈可變區。在此前述實施例中，序列變異發生在構架區。在一個實施例中，抗體以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。

在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含重鏈CDR (SEQ ID NO: 1-3)中或輕鏈CDR (SEQ ID NO: 3-6)中1、2或3個胺基酸取代。在一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 3之人類CDR中一個胺基酸取代，其中取代在位置13W進行，且其中殘基13W經取代為：F、Y、I、V或L。在一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 5之輕鏈CDR中兩個胺基酸取代，其中取代在位置3-4進行，且其中殘基3N及4S經取代為：SN、SS、ST、TT、SY、NQ、GS、SQ及DS。在一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 6之輕鏈CDR中一個胺基酸取代，其中取代在位置7進行，且其中殘基7W經取代為：F、Y、I、V或L。SEQ ID NO: 9-24及37-47之VH序列具有SEQ ID NO: 1-3之CDR；且SEQ ID NO: 25-30及48-52之VL序列具有SEQ ID NO: 4-6之CDR。在一些實施例中，上述CDR取代可在SEQ ID NO: 9-24及37-37之VH序列之對應CDR中及SEQ ID NO: 25-30及48-52之VL序列之CDR中進行。在一個實施例中，抗體以如藉由表面電漿共振

(例如BIAcore)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含重鏈CDR (SEQ ID NO: 57-59)中或輕鏈CDR (SEQ ID NO: 60-62)中1、2或3個胺基酸取代，且保留其功能特徵中之一或多者。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段視情況具有以下功能特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIAcore)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 153之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例

中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166或167之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121或122之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 154之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕

鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 155之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 156之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 157之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 158之胺基酸序列之重

鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 159之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 160之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 161之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈

可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 162之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 163之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 165之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可

變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 166之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 167之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段視情況具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段結合於人類TIGIT且包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 89之重鏈

CDR2中一個胺基酸取代，其中取代在位置7進行，且其中殘基D經以下取代：R、L、K、F、S、Y或V。在另一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 89之重鏈CDR2中一個胺基酸取代，其中取代在位置8進行，且其中殘基G經以下取代：R、N、Q、E、L、K、S、Y或V。在另一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 89之重鏈CDR2中一個胺基酸取代，其中取代在位置12進行，其中N經以下取代：A或S。在另一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 89之重鏈CDR2中一個胺基酸取代，其中取代在位置13進行，其中E經Q取代。在另一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 89之重鏈CDR2中一個胺基酸取代，其中取代在位置16進行，其中K經Q取代。在另一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 89之重鏈CDR2中三個胺基酸取代，其中胺基酸殘基12經A或S取代，胺基酸殘基13經Q取代且胺基酸殘基16經Q取代。在一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 90之重鏈CDR3中一個胺基酸取代，其中胺基酸殘基6經以下取代：A、D、E、F、G、I、K、N、Q、R、S、T、V或Y。在另一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 92之輕鏈CDR中一個胺基酸取代，其中取代在位置1進行，且其中殘基N經A、Y、W、S、T、R、H、G、I或V取代。在另一個實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 92之輕鏈CDR中一個胺基酸取代，其中取代在位置2進行，且其中殘基A經N、I、L、T、V取代。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段經人類化。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段視情況具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 124-129中之任一者之CDR1、CDR2及CDR3的重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 130-133中之任一者之CDR1、CDR2及CDR3的輕鏈可變區。在一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：選自由SEQ ID NO: 124-129組成之群的重鏈可變區及/或選自由SEQ ID NO: 130-133組成之群的輕鏈可變區。在一個實施例中，SEQ ID NO: 124-129中之任一者之位置56的D殘基可經R、L、K、F、S、Y或V取代。在另一個實施例中，SEQ ID NO: 124-129中之任一者之位置57的G殘基可經R、N、Q、E、L、K、S、Y或V取代。在一個實施例中，SEQ ID NO: 124-129中之任一者之位置104的W殘基可經以下取代：A、D、E、F、G、I、K、N、Q、R、S、T、V或Y。在另一個實施例中，SEQ ID NO: 130-133中之任一者之位置50的N殘基可經A、Y、W、S、T、I或V取代。在另一個實施例中，SEQ ID NO: 130-133中之任一者之位置51的A殘基經N、I、L、T或V取代。在一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區或包含SEQ ID NO: 132之輕鏈可變區。在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區或包含SEQ ID NO: 133之輕鏈可變區。在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 127之重鏈可變區或包含SEQ ID NO: 130之輕鏈可變區。在一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 132之輕鏈可變區。在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT的分離

之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 133之輕鏈可變區。在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 126之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 131之輕鏈可變區。在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 131之輕鏈可變區。在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 125之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 133之輕鏈可變區。在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 126之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 130之輕鏈可變區。在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 125之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 132之輕鏈可變區。在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 127之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 130之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。

在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 124-129中之任一者之CDR1、CDR2及CDR3的重鏈可變區，其中重鏈可變區與SEQ ID NO: 124-129中之任一者至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致及/或(ii)包含SEQ ID NO: 130-133中之任一者之CDR1、CDR2及CDR3的輕鏈可變區，其中輕鏈可變區與SEQ ID NO: 130-133中之任一者至

少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 128之CDR1、CDR2及CDR3的重鏈可變區，其中重鏈可變區與SEQ ID NO: 128至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及/或(ii)包含SEQ ID NO: 132之CDR1、CDR2及CDR3的輕鏈可變區，其中輕鏈可變區與SEQ ID NO: 132至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 128之CDR1、CDR2及CDR3的重鏈可變區，其中重鏈可變區與SEQ ID NO: 128至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及/或(ii)包含SEQ ID NO: 133之CDR1、CDR2及CDR3的輕鏈可變區，其中輕鏈可變區與SEQ ID NO: 133至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。在另一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：(i)包含SEQ ID NO: 127之CDR1、CDR2及CDR3的重鏈可變區，其中重鏈可變區與SEQ ID NO: 127至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及/或(ii)包含SEQ ID NO: 130之CDR1、CDR2及CDR3的輕鏈可變區，其中輕鏈可變區與SEQ ID NO: 130至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。在此等實施例中，允許之序列變異在可變鏈之構架區中發生。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段以如藉由表面電漿共振(例如BIAcore)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。

在另一個實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的可變重鏈及/或包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的可變輕鏈，其中抗體或其抗原結合片段結合於人類TIGIT。在一個實施例中，抗體以如藉由表面電漿共振(例如

BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。

在另一個實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 143之胺基酸序列的可變重鏈及/或包含SEQ ID NO: 145之胺基酸序列的可變輕鏈，其中抗體或其抗原結合片段結合於人類TIGIT。在一個實施例中，抗體以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。

在另一個實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列的可變重鏈及/或包含SEQ ID NO: 146之胺基酸序列的可變輕鏈，其中抗體或其抗原結合片段結合於人類TIGIT。在一個實施例中，抗體以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。

在另一個實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列的可變重鏈及/或包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列的可變輕鏈，其中抗體或其抗原結合片段結合於人類TIGIT。在一個實施例中，抗體以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。

在另一個實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列的可變重鏈及/或包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列的可變輕鏈，其中抗體或其抗原結合片段結合於人類TIGIT。在一個實施例中，抗體以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。

在一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 149之重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 151之輕鏈可變區。在一個實施例中，抗體以如藉由表面電漿共振(例如BIAcore)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。

在一個實施例中，本發明亦提供一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 150之重鏈可變區及/或包含SEQ ID NO: 152之輕鏈可變區。在一個實施例中，抗體以如藉由表面電漿共振(例如BIAcore)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。

在另一個實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其與包含SEQ ID NO: 7之可變重鏈及SEQ ID NO: 8之可變輕鏈的抗體結合於人類TIGIT之相同抗原決定基，其中抗體或其抗原結合片段具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIAcore)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iii)增加T細胞活化；(iv)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(v)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。在一個實施例中，抗體與SEQ ID NO: 7-30或37-52中之任一者之可變重鏈及/或可變輕鏈至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 7、9-24及37-47中之任一者之可變重鏈及/或SEQ ID NO: 8、25-30及48-52中之任一者之可變輕鏈中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或30個胺基酸取代。

在一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗原決定基的抗體或其抗原結合片段，其包含以下區域中之至少一者：SEQ ID NO: 31之殘基54-57、SEQ ID NO: 31之殘基68-70及SEQ ID NO: 31之殘基76-81。在一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗原決定基的抗體或其抗原結合片段，其包含殘基：SEQ ID NO: 31之54-57、68-70及76-81。

在另一個實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其與包含SEQ ID NO: 63之可變重鏈及SEQ ID NO: 64之可變輕鏈的抗體結合於人類TIGIT之相同抗原決定基，其中抗體或其抗原結合片段具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段與SEQ ID NO: 63之可變重鏈及/或SEQ ID NO: 64之可變輕鏈至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 63之可變重鏈及/或SEQ ID NO: 64之可變輕鏈中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或30個胺基酸取代。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含重鏈CDR (SEQ ID NO: 57-59)中或輕鏈CDR (SEQ ID NO: 60-62)中1、2或3個胺基酸取代。

在另一個實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其與包含SEQ ID NO: 94之可變重鏈及SEQ ID NO: 95之可變輕鏈的抗體結合於人類TIGIT之相同抗原決定基，其中抗體或其抗原結合片段具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段與SEQ ID NO: 94或124-129中之任一者之可變重鏈及/或SEQ ID NO: 95或130-133中之任一者之可變輕鏈至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 94或124-129中之任一者之可變重鏈及/或SEQ ID NO: 95或130-133中之任一者之可變輕鏈中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或30個胺基酸取代。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含重鏈CDR (SEQ ID NO: 88-90)中及/或輕鏈CDR (SEQ ID NO: 91-93)中1、2或3個胺基酸取代。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 88、134及90之重鏈CDR及/或SEQ ID NO: 91、92及93之輕鏈CDR。

在一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗原決定基的抗體或其抗原結合片段，其包含以下區域中之至少一者：SEQ ID NO: 31之殘基53-57、殘基60-65、殘基68-70、殘基72-81、殘基94-95及殘基109-119。在一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗原決定基的抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 31

之殘基53-57、60-65、68-70、72-81、94-95及109-119。

在另一個實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其交叉阻斷包含SEQ ID NO: 7之可變重鏈及SEQ ID NO: 8之可變輕鏈的抗體(或與該抗體競爭)與人類TIGIT結合，其中抗體或其抗原結合片段具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段與SEQ ID NO: 7-30或37-52之可變重鏈或可變輕鏈至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 7、9-24及37-47之可變重鏈或SEQ ID NO: 8、25-30及48-52之可變輕鏈中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或30個胺基酸取代。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含重鏈CDR (SEQ ID NO: 1-3)中或輕鏈CDR (SEQ ID NO: 3-6)中1、2或3個胺基酸取代。

在另一個實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其交叉阻斷包含SEQ ID NO: 63之可變重鏈及SEQ ID NO: 64之可變輕鏈的抗體(或與該抗體競爭)與人類TIGIT結合，其中抗體或其抗原結合片段具有以下功能特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結

合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。在一個實施例中，抗體與SEQ ID NO: 63之可變重鏈或SEQ ID NO: 64之可變輕鏈至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 63之可變重鏈或SEQ ID NO: 64之可變輕鏈中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或30個胺基酸取代。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含重鏈CDR (SEQ ID NO: 57-59)中或輕鏈CDR (SEQ ID NO: 60-62)中1、2或3個胺基酸取代。

在另一個實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其交叉阻斷包含SEQ ID NO: 94之可變重鏈及SEQ ID NO: 95之可變輕鏈的抗體(或與該抗體競爭)與人類TIGIT結合，其中抗體或其抗原結合片段具有以下特徵中之至少一者：(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。在一個實施例中，抗體與SEQ ID NO: 94之可變重鏈或SEQ ID NO: 95之可變輕鏈至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 94或124-129中之任一者之可變重鏈或SEQ ID NO: 95或130-133中之任一者之可變輕鏈中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或30個胺基酸取代。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含重鏈CDR (SEQ ID NO: 88-90)中或輕鏈CDR (SEQ ID NO: 91-93)中1、2或3個胺基酸取代。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 132之輕鏈可變區。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：包含SEQ ID NO: 127之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 130之輕鏈可變區。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 133之輕鏈可變區。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含選自由SEQ ID NO: 9-24及37-47中之任一者組成之群的可變重鏈，及/或選自由SEQ ID NO: 25-30及48-52中之任一者組成之群的可變輕鏈。在一個實施例中，抗體包含重鏈FR4中胺基酸取代，其中取代在SEQ ID NO: 9-24及37-47之位置122進行，其中殘基自M取代為：V、L、A、R、N、P、Q、E、G、I、H、K、F、S、T、W或Y。在一個實施例中，抗體包含重鏈FR4中兩個胺基酸取代，其中取代在SEQ ID NO: 9-24及37-47之位置122及123進行，其中殘基分別自M及V取代為T及L。

在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含選自由SEQ ID NO: 9-24及37-47中之任一者組成之群的可變重鏈，及/或選自由SEQ ID NO: 25-30及48-52中之任一者組成之群的可變輕鏈。在一個實施例中，抗體包含重鏈FR4中胺基酸取代，其中取代在SEQ ID NO: 9-24及37-47之位置122進行，其中殘基自M取代為：V、L、A、R、N、P、Q、E、G、I、H、K、F、S、T、W或Y。在一個實施例中，抗體包含重鏈FR4中兩個胺基酸取代，其中取代在SEQ ID NO: 9-24及37-47之位置122及123進行，其中殘基分別自M及V取代為T及L。

在一個實施例中，本發明係關於一種結合於人類TIGIT的分離之抗體或抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的重鏈或包含至多30個胺基酸取代之其變異體，及/或包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列或包含至多12個胺基酸取代之其變異體的輕鏈。在一個實施例中，重鏈包含在選自由以下組成之群的一或多個位置包含胺基酸取代的SEQ ID NO: 7之胺基酸序列：6、9、12、15、16、17、23、25、37、39、40、43、44、45、48、67、68、70、71、79、81、83、87、88、92、94、119、122及123。在一個實施例中，重鏈包含在選自由以下組成之群的一或多個位置包含胺基酸取代的SEQ ID NO: 7之胺基酸序列：6、9、12、15、16、17、23、25、37、39、40、43、44、45、48、67、68、70、71、79、81、83、87、88、92、94、110、119、122及123，其中：位置6之胺基酸可為E或Q，位置9之胺基酸可為P或A，位置12之胺基酸可為V或L，位置15之胺基酸可為S或P，位置16之胺基酸可為Q或E或G，位置17之胺基酸可為S或T，位置23之胺基酸可為S或T，位置25之胺基酸可為T或S，位置37之胺基酸可為I或V，位置39之胺基酸可為K或Q，位置40之胺基酸可為F或P，位置43之胺基酸可為N或K，位置44之胺基酸可為K或G，位置45之胺基酸可為M或L，位置48之胺基酸可為M或I，位置67之胺基酸可為I或V，位置68之胺基酸可為S或T，位置70之胺基酸可為T或S，位置71之胺基酸可為R或V，位置79之胺基酸可為F或S，位置81之胺基酸可為Q或K，位置83之胺基酸可為H或S，位置87之胺基酸可為T或A，位置88之胺基酸可為D或A，位置92之胺基酸可為T或V，位置94之胺基酸可為S或Y，位置110之胺基酸可為W、F、Y、I、V或L，位置119之胺基酸可為P或Q，位置122之胺基酸可為M、V、L、A、R、N、P、Q、E、G、I、H、K、F、S、T、W或Y，且位置123之胺基酸可為V、T或L。在一個實施例中，輕鏈包含在選自由以下組成之群的一或

多個位置包含胺基酸取代的SEQ ID NO: 8之胺基酸序列：10、21、22、40、42、46、52、53、58、77、83、87、95及106。在一個實施例中，輕鏈包含在選自由以下組成之群的一或多個位置包含胺基酸取代的SEQ ID NO: 8之胺基酸序列：10、21、22、40、42、46、52、53、58、77、83、87、95及106，其中：位置10之胺基酸可為L或S，位置21之胺基酸可為L或I，位置22之胺基酸可為N或T，位置40之胺基酸可為L或P，位置42之胺基酸可為E或K，位置46之胺基酸可為F或L，位置52之胺基酸可為N、S、T、G或D，位置53之胺基酸可為S、N、T、Y或Q，位置58之胺基酸可為I或V，位置77之胺基酸可為G或S，位置83之胺基酸可為V或F，位置87之胺基酸可為F或Y，位置95之胺基酸可為W、F、Y、I、V或L，且位置105之胺基酸可為L或I。

在另一個實施例中，本發明係關於一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的重鏈及/或包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列的輕鏈，其中可變鏈各可包含1、2、3、4、5、6、7或8個胺基酸取代。在一個實施例中，抗體在SEQ ID NO: 9之位置27、48、67、71、83、110、122及123可包含突變。舉例而言，關於SEQ ID NO: 9：位置27之胺基酸可為G或S；位置48之胺基酸可為I或M；位置67之胺基酸可為V或I；位置71之胺基酸可為V或R；位置83之胺基酸可為S或H；位置110之胺基酸可為W、F、Y、I、V或L；位置122之胺基酸可為M、V、L、A、R、N、P、Q、E、G、I、H、K、F、S、T、W或Y；且位置123之胺基酸可為V、T或L。在另一個實施例中，抗體在SEQ ID NO: 25之位置46、52、53、58及95可包含突變。舉例而言，關於SEQ ID NO: 25，位置46之胺基酸可為L或F；位置52之胺基酸可為N、S、T、G或D，位置53之胺基酸可為S、N、T、Y或Q；位置58之胺基酸可為I或V；位置58之胺基酸可為V或I；且位置95之胺基酸可為W、F、Y、I、V或L。

在一個實施例中，本發明係關於一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列的重鏈或包含至多30個胺基酸取代之其變異體，及包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列的輕鏈或包含至多18個胺基酸取代之其變異體。在一個實施例中，重鏈包含在選自由以下組成之群的一或多個位置包含胺基酸取代的SEQ ID NO: 94之胺基酸序列之變異體：5、9、11、12、16、20、38、40、44、56、57、61、62、65、67、68、72、74、76、79、85、87、89、91、92、104及111。在一個實施例中，重鏈包含在選自由以下組成之群的一或多個位置包含胺基酸取代的SEQ ID NO: 94之胺基酸序列之變異體：5、9、11、12、16、20、38、40、44、56、57、61、62、65、67、68、72、74、76、79、85、87、89、91、92、104及111，其中：位置5之胺基酸可為Q或V，位置9之胺基酸可為P或A，位置11之胺基酸可為V或L，位置12之胺基酸可為V或K，位置16之胺基酸可為S或A，位置20之胺基酸可為M或V，位置38之胺基酸可為K或R，位置40之胺基酸可為K或A，位置44之胺基酸可為G或R，位置56之胺基酸可為D、R、L、K、F、S、Y或V，位置57之胺基酸可為G、R、N、Q、E、L、K、S、Y或V，位置61之胺基酸可為N、A或S，位置62之胺基酸可為E或Q，位置65之胺基酸可為K或Q，位置67之胺基酸可為R或K，位置68之胺基酸可為A或V，位置72之胺基酸可為S或R，位置74之胺基酸可為K或T，位置76之胺基酸可為S、I、A或T，位置79之胺基酸可為A或V，位置85之胺基酸可為R或S，位置87之胺基酸可為T或R，位置89之胺基酸可為D或E，位置91之胺基酸可為S或T，位置92之胺基酸可為A或V，位置104之胺基酸可為W、A、D、E、F、G、I、K、N、Q、R、S、T、V或Y，且位置111之胺基酸可為A或Q。在一個實施例中，輕鏈包含在選自由以下組成之群的一或多個位置包含胺基酸取代的SEQ ID NO: 95之胺基酸序列之變異

體：9、17、18、40、43、45、48、50、51、70、72、74、76、83、84、100、103及106。在一個實施例中，輕鏈包含在選自由以下組成之群的一或多個位置包含胺基酸取代的SEQ ID NO: 95之胺基酸序列之變異體：9、17、18、40、43、45、48、50、51、70、72、74、76、83、84、100、103及106，其中位置9之胺基酸可為A或S，位置17之胺基酸可為E或D，位置18之胺基酸可為T或R，位置40之胺基酸可為Q或P，位置43之胺基酸可為S、A或V，位置45之胺基酸可為Q或K，位置48之胺基酸可為V或I，位置50之胺基酸可為N、A、Y、W、S、T、I或V，位置51之胺基酸可為A、N、I、L、T或V，位置70之胺基酸可為Q或D，位置72之胺基酸可為S或T，位置74之胺基酸可為K或T，位置76之胺基酸可為N或S，位置83之胺基酸可為F或V，位置84之胺基酸可為G或A，位置100之胺基酸可為A或Q，位置103之胺基酸可為T或R，且位置106之胺基酸可為L或I。

在一個實施例中，本發明係關於一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含：包含SEQ ID NO: 124之胺基酸序列的重鏈或包含至多10個胺基酸取代之其變異體，及/或包含SEQ ID NO: 130之胺基酸序列的輕鏈或包含至多5個胺基酸取代之其變異體。在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 124之可變重鏈或其變異體，其中該變異體在選自由以下組成之群的一或多個位置包含取代：16、44、56、57、61、72、74、76、79、85、89、92及104。在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 124之可變重鏈或其變異體，其中該變異體在選自由以下組成之群的一或多個位置包含取代：16、44、56、57、61、72、74、76、79、85、89、92及104，其中位置16之胺基酸可為A或S，位置44之胺基酸可為R或G，位置56之胺基酸可為D、R、L、K、F、S、Y或V，

位置57之胺基酸可為G、R、N、Q、E、L、K、S、Y或V，位置61之胺基酸可為S或A，位置72之胺基酸可為R或S，位置74之胺基酸可為T或K，位置76之胺基酸可為A或T或I，位置79之胺基酸可為A或V，位置85之胺基酸可為S或R，位置89之胺基酸可為E或D，位置92之胺基酸可為A或V，且位置104之胺基酸可為W、A、D、E、F、G、I、K、N、Q、R、S、T、V或Y。在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含在選自由以下組成之群的一或多個位置包含取代的SEQ ID NO: 130之可變輕鏈或其變異體：43、50、51、70及83。在另一個實施例中，本發明提供一種結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，其包含在選自由以下組成之群的一或多個位置包含取代的SEQ ID NO: 130之可變輕鏈或其變異體：43、50、51、70及83，其中位置43之胺基酸可為S、A或V，位置50之胺基酸可為N、A、Y、W、S、T、I或V，位置51之胺基酸可為A、N、I、L、T或V，位置70之胺基酸可為Q或D，且位置83之胺基酸可為F或V。

在任一以上實施例中，抗體或其抗原結合片段經分離。

在任一以上實施例中，抗體或其抗原結合片段為重組抗體。

在任一以上實施例中，抗體或其抗原結合片段為全長抗體。

在任一以上實施例中，抗體或其抗原結合片段為人類化抗體。

在任一以上實施例中，抗體或其抗原結合片段為包含兩個重鏈及兩個輕鏈之人類化抗體。在一個實施例中，重鏈為IgG1同型且輕鏈為κ輕鏈。

在任一上述實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含由以下組成之可變重鏈區：(a)任一上述可變重鏈及(b)前導肽(例如SEQ ID NO: 53之前導肽)。在任一上述實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含由以下組成之可變輕鏈區：(a)任一上述可變輕

鏈及(b)前導肽(例如SEQ ID NO: 54之前導肽)。

在任一上述實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段為包含任何上述可變重鏈及任何人類重鏈恆定域之抗體。在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段為IgG同型，且包含人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4人類重鏈恆定域。在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段包含人類重鏈IgG1恆定域(SEQ ID NO: 86)或其變異體，其中該變異體包含至多20個經修飾之胺基酸取代。在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段為包含含有SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的人類重鏈IgG1恆定域之抗體。在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段包含人類重鏈IgG1恆定域，其中IgG1恆定域經無岩藻糖基化。在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段包含人類重鏈IgG4恆定域或其變異體，其中該變異體包含至多20個經修飾之胺基酸取代。在另一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段包含人類重鏈IgG4恆定域，其中位置228之胺基酸(使用EU編號方案)已自Ser取代為Pro。在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列的人類重鏈IgG4恆定域。

在任一上述實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段可包含任何上述可變輕鏈及人類輕鏈恆定域。在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段包含人類κ輕鏈恆定域或其變異體，其中該變異體包含至多20個經修飾之胺基酸取代。在另一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段包含人類λ輕鏈恆定域或其變異體，其中該變異體包含至多20個經修飾之胺基酸取代。在一個實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列的人類κ輕鏈恆定域。

在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體包含具有兩個輕鏈及兩

個重鏈之完整四聚體結構，其中各輕鏈包含：包含SEQ ID NO: 132之可變區及人類κ輕鏈(SEQ ID NO: 56)；且各重鏈包含：包含SEQ ID NO: 128之可變區、人類IgG1恆定區(SEQ ID NO: 86)。

在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體包含具有兩個輕鏈及兩個重鏈之完整四聚體結構，其中各輕鏈包含：包含SEQ ID NO: 130之可變區及人類κ輕鏈(SEQ ID NO: 56)；且各重鏈包含：包含SEQ ID NO: 127之可變區、人類IgG1恆定區(SEQ ID NO: 86)。

在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體包含具有兩個輕鏈及兩個重鏈之完整四聚體結構，其中各輕鏈包含：包含SEQ ID NO: 133之可變區及人類κ輕鏈(SEQ ID NO: 56)；且各重鏈包含：包含SEQ ID NO: 128之可變區、人類IgG1恆定區(SEQ ID NO: 86)。

在任一上述實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段可結合於至少一種治療劑。在一個實施例中，其中該治療劑包含第二抗體或其片段、免疫調節劑、激素、細胞毒性劑、酶、放射性核種、結合於至少一種免疫調節劑、酶、放射性標記、激素、反義寡核苷酸或細胞毒性劑之第二抗體或其組合。

本發明亦提供分離之多肽，其包含SEQ ID NO: 1-30、37-52、57-83或88-151中之任一者之胺基酸序列，或該等序列任一者之片段。

本發明亦提供分離之核酸，其編碼任一本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段。在一個實施例中，本發明提供分離之核酸，其編碼SEQ ID NO: 1-30、37-52、57-64或88-133之任一多肽，其中該等多肽可視情況包含前導序列。本發明亦提供表現載體，其包含編碼SEQ ID NO: 1-30、37-52、57-83或88-167之任一多肽的核酸(其中該等多肽可視情況包含前導序列)。此等分離之核酸及包含其之表現載體可用於在重組宿主細胞中表現本發明之抗體或其抗原結合片段。因此，本發明亦提供包含編碼SEQ ID NO: 1-30、37-52、57-83或88-151之任一

多肽的分離之核酸的宿主細胞(其中該等多肽可視情況包含前導序列)。在一個實施例中，宿主細胞為中國倉鼠卵巢細胞。在一個實施例中，宿主細胞為酵母細胞，例如畢赤酵母(*Pichia*)細胞或甲醇酵母(*Pichia pastoris*)宿主細胞。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含本發明之抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。在一個實施例中，組合物包含另一治療劑。在一個實施例中，另一治療劑係選自由以下組成之群：抗PD1抗體或其抗原結合片段；抗LAG3抗體或其抗原結合片段；抗VISTA抗體或其抗原結合片段；抗BTLA抗體或其抗原結合片段；抗TIM3抗體或其抗原結合片段；抗CTLA4抗體或其抗原結合片段；抗HVEM抗體或其抗原結合片段；抗CD27抗體或其抗原結合片段；抗CD137抗體或其抗原結合片段；抗OX40抗體或其抗原結合片段；抗CD28抗體或其抗原結合片段；抗PDL1抗體或其抗原結合片段；抗PDL2抗體或其抗原結合片段；抗GITR抗體或其抗原結合片段；抗ICOS抗體或其抗原結合片段；抗SIRP α 抗體或其抗原結合片段；抗ILT2抗體或其抗原結合片段；抗ILT3抗體或其抗原結合片段；抗ILT4抗體或其抗原結合片段；及抗ILT5抗體或其抗原結合片段；抗4-1BB抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，該抗PD1抗體或其抗原結合片段係選自由以下組成之群：派立珠單抗(pembrolizumab)或其抗原結合片段及納武單抗(nivolumab)或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82、83或140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72、73或141之胺基酸序列之輕鏈可變區

CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77、78或142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，該抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134、135或147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，該抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID

NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，該抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

在一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含：(i)本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段；及(ii)包含SEQ ID NO: 33之重鏈序列及SEQ ID NO: 34之輕鏈可變序列的抗PD1抗體。在另一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含：(a)本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段；及(b)包含SEQ ID NO: 35之重鏈序列及SEQ ID NO: 36之輕鏈可變序列的抗PD1抗體。在一個實施例中，該抗PD1抗體在投與抗TIGIT抗體前投與。在一個實施例中，該抗PD1抗體在投與抗TIGIT抗體前4-10天投與。在一個實施例中，用抗PD1抗體進行預處理治療可調節免疫細胞，增強抗TIGIT抗體之Fc介導之功能。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82、83或140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72、73或141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77、78或142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原

結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134、135或147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

在另一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序

列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

本發明亦包含包括本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段與一種、兩種或更多種治療劑組合的組合；其中第二治療劑係選自由以下組成之群：抗PD1抗體或其抗原結合片段；抗LAG3抗體或其抗原結合片段；抗VISTA抗體或其抗原結合片段；抗BTLA抗體或其抗原結合片段；抗TIM3抗體或其抗原結合片段；抗CTLA4抗體或其抗原結合片段；抗HVEM抗體或其抗原結合片段；抗CD27抗體或其抗原結合片段；抗CD137抗體或其抗原結合片段；抗OX40抗體或其抗原結合片段；抗CD28抗體或其抗原結合片段；抗PDL1抗體或其抗原結合片段；抗PDL2抗體或其抗原結合片段；抗GITR抗體或其抗原結合片段；抗ICOS抗體或其抗原結合片段；抗SIRP α 抗體或其抗原結合片段；抗ILT2抗體或其抗原結合片段；抗ILT3抗體或其抗原結合片段；抗ILT4抗體或其抗原結合片段；抗ILT5抗體或其抗原結合片段；及抗4-1BB抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82、83或140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72、73或141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ

ID NO: 6、74、75、76、77、78或142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134、135或147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之

輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

本發明亦提供一種容器或注射裝置，其包含任一本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3、79、80、81、82、83或140；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72、73或141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77、78或142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134、135或147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID

NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

本發明亦提供一種產生本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段其之方法，其包含：將包含編碼本發明抗體之重鏈及/或輕鏈(或其抗原結合片段)之聚核苷酸的宿主細胞在有利於該聚核苷酸表現之條件下培養；且視情況，自該宿主細胞及/或培養基回收抗體或抗原結合片段。在一個實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸及編碼輕鏈之聚核苷酸在單一載體中。在另一個實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸及編碼輕鏈之聚核苷酸在不同載體中。在一個實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸及編碼輕鏈之聚核苷酸編碼包含以下之抗體或抗原結合片段：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82、83或140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72、73或141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77、78或142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸及編碼輕鏈之聚核苷酸編碼包含以下之抗體或抗原結合片段：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134、135或147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸及編碼輕鏈之聚核苷酸編碼包含以下之抗體或抗原結合片段：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)

包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸及編碼輕鏈之聚核苷酸編碼包含以下之抗體或抗原結合片段：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸及編碼輕鏈之聚核苷酸編碼包含以下之抗體或抗原結合片段：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸及編碼輕鏈之聚核苷酸編碼包含以下之抗體或抗原結合片段：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸及編碼輕鏈之聚核苷酸編碼包含以下之抗體或抗原結合片

段：包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 132之輕鏈可變區。在另一個實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸及編碼輕鏈之聚核苷酸編碼包含以下之抗體或抗原結合片段：包含SEQ ID NO: 127之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 130之輕鏈可變區。在另一個實施例中，編碼重鏈之聚核苷酸及編碼輕鏈之聚核苷酸編碼包含以下之抗體或抗原結合片段：包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 133之輕鏈可變區。

本發明亦提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投與有效量之本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段，視情況與另一治療劑或治療程序聯合。在一個實施例中，所治療之個體為人類個體。在一個實施例中，另一治療劑係選自由以下組成之群：抗PD1抗體或其抗原結合片段；抗LAG3抗體或其抗原結合片段；抗VISTA抗體或其抗原結合片段；抗BTLA抗體或其抗原結合片段；抗TIM3抗體或其抗原結合片段；抗CTLA4抗體或其抗原結合片段；抗HVEM抗體或其抗原結合片段；抗CD27抗體或其抗原結合片段；抗CD137抗體或其抗原結合片段；抗OX40抗體或其抗原結合片段；抗CD28抗體或其抗原結合片段；抗PDL1抗體或其抗原結合片段；抗PDL2抗體或其抗原結合片段；抗GITR抗體或其抗原結合片段；抗ICOS抗體或其抗原結合片段；抗SIRP α 抗體或其抗原結合片段；抗ILT2抗體或其抗原結合片段；抗ILT3抗體或其抗原結合片段；抗ILT4抗體或其抗原結合片段；抗ILT5抗體或其抗原結合片段；及抗4-1BB抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，抗PD1抗體或其抗原結合片段係選自由以下組成之群：派立珠單抗或其抗原結合片段及納武單抗或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)

包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82、83或140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72、73或141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77、78或142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134、135或147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實

施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

本發明亦提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，包含向該個體投與有效量之本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段，且進一步投與抗PD1抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，抗PD1抗體或其抗原結合片段係選自由以下組成之群：派立珠單抗或其抗原結合片段及納武單抗或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82、83或140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72、73或141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77、78或142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包

含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134、135或147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區

CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

本發明亦提供一種治療個體之感染或感染性疾病的方法，其包含向該個體投與有效量之本發明之抗體或抗原結合片段，視情況與另一治療劑或治療程序聯合。在一個實施例中，所治療之個體為人類個體。在一個實施例中，另一治療劑係選自由以下組成之群：抗PD1抗體或其抗原結合片段；抗LAG3抗體或其抗原結合片段；抗VISTA抗體或其抗原結合片段；抗BTLA抗體或其抗原結合片段；抗TIM3抗體或其抗原結合片段；抗CTLA4抗體或其抗原結合片段；抗HVEM抗體或其抗原結合片段；抗CD27抗體或其抗原結合片段；抗CD137抗體或其抗原結合片段；抗OX40抗體或其抗原結合片段；抗CD28抗體或其抗原結合片段；抗PDL1抗體或其抗原結合片段；抗PDL2抗體或其抗原結合片段；抗GITR抗體或其抗原結合片段；抗ICOS抗體或其抗原結合片段；抗SIRP α 抗體或其抗原結合片段；抗ILT2抗體或其抗原結合片段；抗ILT3抗體或其抗原結合片段；抗ILT4抗體或其抗原結合片段；抗ILT5抗體或其抗原結合片段；及抗4-1BB抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，該抗PD1抗體或其抗原結合片段係選自由以下組成之群：派立珠單抗或其抗原結合片段及納武單抗或其抗原結合片段。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID

NO: 3、79、80、81、82、83或140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72、73或141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77、78或142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134、135或147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或

其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

本發明亦提供一種疫苗，其包含本發明之抗體或抗原結合片段。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82、83或140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR31；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72、73或141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77、78或142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134、135或147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸

序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含

SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，該疫苗進一步包含抗原。

本發明亦提供一種偵測樣品中TIGIT肽或其片段存在之方法，其包含使該樣品與本發明之抗體或其抗原結合片段接觸且偵測抗體或片段與肽之間複合物的存在；其中該複合物之偵測指示TIGIT肽之存在。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82、83或140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72、73或141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77、78或142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134、135或147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 153之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變

區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

本發明亦提供一種增加免疫細胞之活性的方法，包含使免疫細胞與任一本發明之抗體或抗原結合片段接觸。在一個實施例中，本發明提供一種增加免疫細胞之活性的方法，包含向有需要之個體投與有效量之本發明之抗體或抗原結合片段。在一個實施例中，該方法用於：治療癌症、治療感染或感染性疾病或作為疫苗佐劑。在一個實施例中，免疫細胞活性之增加可藉由量測免疫細胞之增殖來偵測。舉例

而言，T細胞活性之增加可藉由量測T細胞之增殖來偵測。在一個實施例中，免疫細胞活性之增加可藉由在來源於個體之樣品中離體量測T細胞活化來偵測。在一個實施例中，T細胞活性之增加藉由以下來測定：(i)量測混合淋巴細胞反應或誘發選自由以下各者組成之群之細胞因子產生的T細胞受體(TCR)信號傳導之直接抗CD3 mAb刺激：IL-2、TNF α 、IL-17、IFN γ 、IL-1 β 、GM-CSF、RANTES、IL-6、IL-8、IL-5及IL-13；(ii)量測SEB誘發之一或多種選自由以下各者組成之群之細胞因子的產生：IL-2、TNF α 、IL-17、IFN γ 、GM-CSF、RANTES、IL-6、IL-8、IL-5及IL-13；或(iii)量測TT誘發之選自由以下各者組成之群之細胞因子的產生：IL-2、TNF α 、IL-17、IFN γ 、GM-CSF、RANTES、IL-6、IL-8、IL-5及IL-13。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3、79、80、81、82、83或140之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5、65、66、67、68、69、70、71、72、73或141之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6、74、75、76、77、78或142之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134、135或147之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或148之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；

及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在另一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

本發明亦包含一種治療個體之癌症或感染性疾病的方法，其包含向該個體投與有效量之拮抗性抗TIGIT抗體及拮抗性抗PD1抗體，其中該抗TIGIT抗體與親本抗體相比，效應子功能增加。如本文所用，「親本抗-抗體」係指具有野生型Fc區及/或野生型糖基化(亦即由多肽在未經工程改造之哺乳動物宿主細胞中表現產生的糖基化模式)之抗體。親本抗體之效應子功能可藉由使其Fc區突變或藉由改變其糖基化(如以下進一步細節所論述)來增加。在一個實施例中，抗PD1抗體在投與親本抗體前投與。在一個實施例中，抗PD1抗體在投與抗TIGIT抗體前4-10天投與。在一個實施例中，用抗PD1抗體之預處理治療可調節免疫細胞，增強抗TIGIT抗體之Fc介導之功能。在一個實施例中，抗TIGIT抗體包含人類IgG1恆定域。在一個實施例中，用抗TIGIT及抗PD1抗體處理不引起Tregs缺失。在一個實施例中，抗PD1抗體或其抗原結合片段係選自由以下組成之群：派立珠單抗及納武單抗。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原

結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

本發明亦包含一種治療個體之癌症或感染性疾病之方法，其包含向該個體投與有效量之拮抗性抗TIGIT抗體及拮抗性抗PD1抗體，其中該抗TIGIT抗體經無岩藻糖基化。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 89、134或135之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。在一個實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段包含：(i)包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；(ii)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；(iii)包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；(iv)包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；(v)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及

(vi)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。

本發明亦提供一種增加抗TIGIT抗體之抗腫瘤活性的方法，其包含：獲得親本抗TIGIT抗體且增加該親本抗TIGIT抗體之效應子功能；其中所得抗TIGIT抗體之活性與親本抗TIGIT抗體相比增加。如本文所用，「親本抗-抗體」係指具有野生型Fc區及/或野生型糖基化(亦即由多肽在未經工程改造之哺乳動物宿主細胞中表現產生的糖基化模式)之抗體。親本抗體之效應子功能可藉由使其Fc區突變或藉由改變其糖基化，例如藉由使抗體無岩藻糖基化(如以下進一步細節所論述)來增加。在一個實施例中，親本抗TIGIT抗體之效應子功能藉由在親本抗TIGIT抗體之Fc區中進行突變來增加。在另一個實施例中，親本抗TIGIT抗體之效應子功能藉由自抗體移除岩藻糖殘基，或在已經基因工程改造以移除添加岩藻糖至醣蛋白之酶之活性的宿主細胞中表現抗體來增加。

【圖式簡單說明】

圖1展示抗體14A6與人類及恆河猴TIGIT (CHO-K1細胞中表現)之結合。

圖2展示抗體28H5與人類及恆河猴TIGIT (CHO-K1細胞中表現)之結合。

圖3展示如藉由基於細胞之ELISA阻斷分析所測定，抗體14A6及28H5阻斷hCD155與hTIGIT之相互作用。

圖4展示抗體31C6與人類及恆河猴TIGIT (CHO-K1細胞中表現)之結合，且亦展示抗體31C6阻斷hCD155與hTIGIT之相互作用。

圖5展示活體外T細胞分析中抗體14A6及28H5之活性。

圖6展示活體外T細胞分析中抗體14A6及31C6之活性。

圖7展示初級人類T細胞株中TIGIT、CD226、CD155及CD96之表現。在第3天，純系BC4-49展示TIGIT之最高上調(陰性)及CD226之下

調(陽性)。

圖8A及8B展示活體外T細胞分析中各種抗TIGIT抗體之活性。其展示初級人類T細胞中MBS43及14A6、37D10及28H5抗TIGIT抗體拯救IFN γ 反應。

圖9A-9D展示與單一療法治療臂相比，大鼠抗小鼠TIGIT抗體(GIGD7)與抗小鼠PD-1抗體同時投與對植入CT26細胞株之小鼠之抗腫瘤反應的作用(n=10個/組)。當腫瘤達到75 mm³-115 mm³時開始治療。

圖10展示動物腫瘤模型中Fc同型對抗TIGIT抗體(18G10)與抗PD-1抗體組合之抗腫瘤活性的作用。

圖11A-11C展示動物腫瘤模型中Fc同型對抗TIGIT抗體(18G10)與抗PD-1抗體組合之抗腫瘤活性的作用。

圖12展示動物腫瘤模型中Fc同型對抗TIGIT抗體(11A11)與抗PD-1抗體組合之抗腫瘤活性的作用。

圖13A-13C展示動物腫瘤模型中Fc同型對抗TIGIT抗體(11A11)與抗PD-1抗體組合之抗腫瘤活性的作用。

圖14展示指示藉由14A6抗體之結合，強烈或微弱避免氙化之人類TIGIT區域的熱圖。熱圖中所展示之胺基酸序列對應於SEQ ID NO: 87。

圖15展示指示藉由31C6抗體之結合，強烈或微弱避免氙化之人類TIGIT區域的熱圖。熱圖中所展示之胺基酸序列對應於SEQ ID NO: 87。

圖16展示在經工程改造之T細胞功能分析中，與嵌合體及親本抗體相比，31C6之各種人類化純系之作用。

圖17展示在初級T細胞功能分析中，與嵌合體抗體相比，31C6之各種人類化純系之作用。

【實施方式】

序列表

本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式以電子方式提交且以全文引用的方式併入本文中。於2015年7月27日產生之該ASCII複本命名為23808-US-PCT_SL.txt且大小為136,039個位元組。

縮寫

在本發明之實施方式及實例中，將使用以下縮寫：

ADCC	抗體依賴性細胞毒性
CDC	補體依賴性細胞毒性
CDR	免疫球蛋白可變區中之互補決定區，使用Kabat編號系統界定
CHO	中國倉鼠卵巢
ELISA	酶聯免疫吸附分析
FR	抗體構架區：排除CDR區之免疫球蛋白可變區
HRP	辣根過氧化酶
IFN	干擾素
IC50	產生50%抑制之濃度
IgG	免疫球蛋白G
Kabat	藉由Elvin A. Kabat ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)開創之免疫球蛋白比對及編號系統
mAb或Mab或MAb	單株抗體
SEB	葡萄球菌腸毒素B
TT	破傷風類毒素
V區	不同抗體之間序列可變之IgG鏈之區段。其延伸至輕鏈中之Kabat殘基109及重鏈中之Kabat殘基113。
VH	免疫球蛋白重鏈可變區

VK

免疫球蛋白κ輕鏈可變區

定義

為使本發明可更容易理解，在下文中特定地定義某些技術及科學術語。除非在本文件中其他地方特定地定義，否則本文所使用之所有其他技術及科學術語均具有本發明所屬領域之一般技術者通常所理解之含義。

除非上下文另外清楚地規定，否則如本文所用，包括隨附申請專利範圍，諸如「一種(a)」、「一(an)」及「該(the)」之詞語單數形式包括其對應複數個提及物。

「投與」及「治療」在應用於動物、人類、實驗個體、細胞、組織、器官或生物流體時係指外源性醫藥、治療、診斷劑或組合物與該動物、人類、個體、細胞、組織、器官或生物流體接觸。細胞治療涵蓋使試劑接觸細胞，以及使試劑接觸流體，其中所述流體與細胞接觸。「投與」及「治療」亦意謂藉由試劑、診斷劑、結合化合物或藉由另一細胞例如活體外及離體治療細胞。

「治療(Treat)」或「治療(treating)」意謂在內部或外部向具有一或多種疾病症狀或懷疑患有疾病之其中藥劑具有治療活性之個體或患者投與治療劑，諸如含有任一本發明之抗體或抗原結合片段的組合物。通常，藥劑以有效緩解所治療個體或群體中一或多種疾病症狀之量投與，藉此誘發此類症狀消退或抑制其進展達任何臨床上可量測之程度。有效緩解任何特定疾病症狀之治療劑之量可根據諸如疾病病況、患者年齡及體重以及藥物在個體中引發所需反應之能力之因素而變化。疾病症狀是否已緩解可藉由醫師或其他熟練醫療保健提供者通常用以評估症狀之嚴重程度或進展狀態的任何臨床量測來評估。

TIGIT

術語TIGIT包括人類TIGIT、馬來猴TIGIT及恆河猴TIGIT，以及

其片段，諸如缺乏信號肽之其成熟片段。在本發明之一實施例中，人類TIGIT之胺基酸序列包含Genbank寄存編號NP_776160.2 (SEQ ID NO: 31)之胺基酸殘基25-244中所揭示之胺基酸序列。(SEQ ID NO: 31之胺基酸殘基1-24對應於前導肽。)

在本發明之一實施例中，馬來猴，例如食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*) TIGIT之胺基酸序列包含(SEQ ID NO: 32)中所揭示之胺基酸序列；亦參見Genbank寄存編號XP_005548157。恆河猴TIGIT之胺基酸序列與馬來猴TIGIT之胺基酸序列一致。(SEQ ID NO: 32之胺基酸殘基1-24對應於前導肽。)

抗TIGIT抗體及其抗原結合片段

本發明提供結合人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段，及此類抗體或片段之用途。在一些實施例中，抗TIGIT抗體經分離。

如本文所用，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段係指特異性結合於人類TIGIT之抗體或其抗原結合片段。「特異性結合於人類TIGIT」之抗體或其抗原結合片段為以約1 nM之KD或更高親和力(例如1 nM-2 pM、1 nM、100 pM、10 pM或2 pM)結合於人類TIGIT，但不結合於缺乏此序列之其他蛋白質的抗體或其抗原結合片段。舉例而言，「特異性結合」人類TIGIT之抗體不結合於人類CD226、人類CD155及人類CD112。作為另一實例，特異性結合於人類TIGIT之抗體或抗原結合片段可結合於人類TIGIT之FLAG®標記形式，但不會結合於缺乏人類TIGIT抗原決定基之其他FLAG®標記之蛋白質。在一個實施例中，特異性結合於人類TIGIT之本發明抗體亦與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應。如本文所用，「交叉反應性」係指抗體與來自其他物種之同源蛋白質反應之能力。抗體是否特異性結合於人類TIGIT可使用此項技術中已知之任何分析測定。此項技術中已知測定結合親和力之分析之實例包括表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或

OCTET)。

本發明包括抗TIGIT抗體及其使用方法。如本文所用，術語「抗體」係指呈現所需生物活性之抗體之任何形式。因此其以最廣泛意義使用，且特定涵蓋(但不限於)單株抗體(包括包含兩個輕鏈及兩個重鏈之全長單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)、人類化抗體、完全人類抗體、嵌合抗體及駱駝化單域抗體。

本發明包括非人類親本(例如小鼠及嚙齒動物)抗TIGIT抗體及其抗原結合片段以及其使用方法。此等抗體可針對期望用途而修飾，諸如抗體人類化以用作人類治療抗體或片段。

本發明包括抗TIGIT抗原結合片段及其使用方法。如本文所用，除非另外指明，否則「抗體片段」或「抗原結合片段」係指抗體之抗原結合片段，亦即保留特異性結合於全長抗體所結合之抗原之能力的抗體片段，例如保留一或多個CDR區之片段。抗原結合片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子，例如sc-Fv；由抗體片段形成之奈米抗體及多特異性抗體。

本發明包括抗TIGIT Fab片段及其使用方法。「Fab片段」包含一個輕鏈以及一個重鏈之C_H1及可變區。Fab分子之重鏈無法與另一重鏈分子形成雙硫鍵。「Fab片段」可為抗體之木瓜蛋白酶裂解產物。

本發明包括抗TIGIT抗體及包含Fc區之其抗原結合片段以及其使用方法。「Fc」區含有兩個包含抗體之C_H1及C_H2域的重鏈片段。兩個重鏈片段藉由兩個或超過兩個雙硫鍵及C_H3域之疏水性相互作用保持在一起。

本發明包括抗TIGIT Fab'片段及其使用方法。「Fab'片段」含有一個輕鏈及一個含有V_H域及C_H1域以及C_H1與C_H2域之間的區域之重鏈的一部分或片段，使得在兩個Fab'片段之兩個重鏈之間可形成鏈間雙硫

鍵以形成F(ab')₂分子。

本發明包括抗TIGIT F(ab')₂片段及其使用方法。「F(ab')₂片段」含有兩個輕鏈及兩個含有C_H1域與C_H2域之間的一部分恆定區的重鏈，使得在兩條重鏈之間形成鏈間二硫鍵。因此，F(ab')₂片段由藉由兩個重鏈之間的雙硫鍵保持在一起的兩個Fab'片段構成。「F(ab')₂片段」可為抗體之胃蛋白酶裂解產物。

本發明包括抗TIGIT Fv片段及其使用方法。「Fv區」包含來自重鏈及輕鏈之可變區，但缺乏恆定區。

本發明包括抗TIGIT scFv片段及其使用方法。術語「單鏈Fv」或「scFv」抗體係指包含抗體之V_H及V_L域之抗體片段，其中此等結構域存在於單一多肽鏈中。一般而言，Fv多肽進一步在V_H與V_L域之間包含多肽連接子，其使得scFv能夠形成用於抗原結合之所需結構。關於scFv之評述，參見Pluckthun (1994) THE PHARMACOLOGY OF MONOCLONAL ANTIBODIES, 第113卷，Rosenburg及Moore編輯Springer-Verlag, New York, 第269-315頁。亦參見國際專利申請公開案第WO 88/01649號及美國專利第4,946,778號及第5,260,203號。

本發明包括抗TIGIT域抗體及其使用方法。「域抗體」為僅含有重鏈可變區或輕鏈可變區之免疫功能免疫球蛋白片段。在一些情況下，兩個或兩個以上V_H區用肽連接子共價接合，產生二價域抗體。二價域抗體之兩個V_H區可靶向相同或不同的抗原。

本發明包括抗TIGIT二價抗體及其使用方法。「二價抗體」包含兩個抗原結合位點。在一些情況下，兩個結合位點具有相同抗原特異性。然而，二價抗體可為雙特異性的(參見以下)。

本發明包括抗TIGIT駱駝化單域抗體及其使用方法。在某些實施例中，本文中之抗體亦包括駱駝化單域抗體。參見例如Muyldermans等人(2001) *Trends Biochem. Sci.* 26:230；Reichmann等人(1999) *J.*

Immunol. Methods 231:25；WO 94/04678；WO 94/25591；美國專利第6,005,079號。在一個實施例中，本發明提供包含兩個V_H域之單域抗體，其具有修飾，以使得形成單域抗體。

本發明包括抗TIGIT雙功能抗體及其使用方法。如本文所用，術語「雙功能抗體」係指具有兩個抗原結合位點之小抗體片段，該等片段包含重鏈可變域(V_H)連接於同一多肽鏈(V_H-V_L或V_L-V_H)中之輕鏈可變域(V_L)。藉由使用過短以使得同一鏈上之兩個可變域之間不能配對的连接子，迫使可變域與另一條鏈之互補域配對，且產生兩個抗原結合位點。雙功能抗體更充分地描述於例如EP 404,097；WO 93/11161；及Holliger等人(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448中。關於經工程改造之抗體變異體的評述，一般參見Holliger及Hudson (2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1126-1136。

通常，以一定方式經修飾之本發明之抗體或抗原結合片段在活性以莫耳計表現時保留其結合活性之至少10% (與親本親本相比時)。較佳地，本發明之抗體或抗原結合片段保留親本抗體之TIGIT結合親和力的至少20%、50%、70%、80%、90%、95%或100%或更多。亦意欲本發明之抗體或抗原結合片段可包括不實質上改變其生物活性之保守或非保守胺基酸取代(稱為抗體之「保守變異體」或「功能保守變異體」)。

本發明包括分離之抗TIGIT抗體及其抗原結合片段及其使用方法。「分離」之抗體或其抗原結合片段至少部分不含來自產生其之細胞或細胞培養物的其他生物分子。此類生物分子包括核酸、蛋白質、脂質、碳水化合物或其他物質，諸如細胞碎片及生長培養基。分離之抗體或抗原結合片段可進一步至少部分不含表現系統組分，諸如來自宿主細胞或其生長培養基之生物分子。一般而言，術語「分離」不意欲指此類生物分子完全不存在或水、緩衝劑或鹽不存在，或包括抗體

或片段之醫藥調配物之組分。

本發明包括單株抗TIGIT抗體及其抗原結合片段以及包含複數個分離單株抗體之單株組合物。如本文所用，術語「單株抗體」係指實質上均質之抗體群體，亦即除可能天然存在之可少量存在之突變以外，構成該群體之抗體分子的胺基酸序列一致。相比之下，習知(多株)抗體製劑通常包括在可變域、尤其CDR中具有不同胺基酸序列之眾多不同抗體，其通常對不同抗原決定基具有特異性。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自實質上均質之抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法產生該抗體。舉例而言，欲根據本發明使用之單株抗體可藉由Kohler等人 (1975) *Nature* 256: 495首先描述的融合瘤方法製得，或可藉由重組DNA方法(參見例如美國專利第4,816,567號)製得。「單株抗體」亦可使用例如Clackson等人 (1991) *Nature* 352: 624-628及Marks等人 (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597中描述之技術自噬菌體抗體文庫分離。亦參見Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731。

本發明包括抗TIGIT嵌合抗體(例如人類恆定域/小鼠可變域)及其使用方法。如本文所用，「嵌合抗體」為具有來自第一抗體之可變域及來自第二抗體之恆定域的抗體，其中該第一及第二抗體來自不同物種。(美國專利第4,816,567號；及Morrison等人，(1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855)。通常，可變域自來自諸如嚙齒動物之實驗動物之抗體(「親本抗體」)獲得，且恆定域序列自人類抗體獲得，使得所得嵌合抗體與親本(例如小鼠)抗體相比，將不大可能在人類個體中引發不良免疫反應。

本發明包括抗TIGIT人類化抗體及其抗原結合片段(例如經人類化之大鼠或小鼠抗體)及其使用方法。本發明包括14A6抗體(包含SEQ ID NO: 7及8)、28H5抗體(包含SEQ ID NO: 63及64)及31C6抗體(包含SEQ

ID NO: 94-95)之任何人類化型式。如本文所用，術語「人類化抗體」係指含有來自人類與非人類(例如小鼠或大鼠)抗體之序列的抗體形式。一般而言，人類化抗體將包含至少一個且典型地兩個可變域實質上全部，其中所有或實質上所有高變環與非人類免疫球蛋白之彼等區域相對應且所有或基本上所有構架(FR)區為人類免疫球蛋白序列之彼等區域。人類化抗體視情況可包含人類免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分。

一般而言，基本抗體結構單元包含四聚體。各四聚體包括兩個相同之多肽鏈對，各對具有一個「輕」鏈(約25 kDa)及一個「重」鏈(約50-70 kDa)。各鏈之胺基末端部分包括主要負責抗原識別之約100至110或更多個胺基酸之可變區。重鏈之羧基端部分可界定主要負責效應子功能之恆定區。通常，人類輕鏈分類為 κ 及 λ 輕鏈。此外，人類重鏈通常分類為 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ，且分別將抗體之同型定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。在輕鏈及重鏈內，可變區及恆定區由具有約12個或更多個胺基酸之「J」區接合，其中重鏈亦包括具有約10個以上胺基酸之「D」區。一般參見 **Fundamental Immunology** 第7章 (Paul, W.編輯，第2版Raven Press, N.Y. (1989))。

各輕鏈/重鏈對之可變區形成抗體結合位點。因此，一般而言，完整抗體具有兩個結合位點。除了在雙官能或雙特異性抗體中，兩個結合位點一般均相同。

通常，重鏈與輕鏈之可變域包含三個高變區，亦稱為互補決定區(CDR)，其位於相對保守構架區(FR)內。該等CDR通常藉由該等構架區對準，使得能夠結合於特異性抗原決定基。一般而言，自N端至C端，輕鏈與重鏈可變域包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。胺基酸分配至各域一般根據以下之定義：**Sequences of Proteins of Immunological Interest**, Kabat等人；National Institutes of

Health, Bethesda, Md. ; 第5版; NIH公開案第91-3242號 (1991); Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75; Kabat等人, (1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616; Chothia等人, (1987) *J Mol. Biol.* 196:901-917或 Chothia等人, (1989) *Nature* 342:878-883。

如本文所用，術語「高變區」係指負責抗原結合之抗體或其抗原結合片段之胺基酸殘基。高變區包含來自「互補決定區」或「CDR」(亦即輕鏈可變域中之CDRL1、CDRL2及CDRL3，及重鏈可變域中之CDRH1、CDRH2及CDRH3)之胺基酸殘基。參見Kabat等人 (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (藉由序列界定抗體之CDR區); 亦參見Chothia及Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (藉由結構界定抗體之CDR區)。如本文所用，術語「構架」或「FR」殘基係指除在本文中定義為CDR殘基之高變區殘基外的彼等可變域殘基。

「分離之核酸分子」或「分離之聚核苷酸」意謂基因組、mRNA、cDNA或合成起點之DNA或RNA或其某一組合，其不與在自然界中發現分離之聚核苷酸的聚核苷酸之全部或一部分締合，或連接於其在自然界中不連接之聚核苷酸。出於本發明之目的，應瞭解「包含特定核苷酸序列之核酸分子」不涵蓋完整染色體。除指定序列之外，「包含」指定核酸序列之分離之核酸分子可包括多達十種或甚至多達二十種或更多種其他蛋白質之編碼序列或其部分或片段，或可包括控制所述核酸序列之編碼區域表現的可操作地連接之調節序列，及/或可包括載體序列。

片語「控制序列」係指在特定宿主生物體中表現可操作地連接之編碼序列所需之DNA序列。適於原核生物之控制序列例如包括啟動子、視情況選用之操縱序列及核糖體結合位點。已知真核細胞利用啟

動子、聚腺苷酸化信號及強化子。

當核酸或聚核苷酸置於與另一核酸序列之功能關係中時其為「可操作地連接」。舉例而言，若前序列或分泌前導序列之DNA表現為參與多肽分泌之前蛋白，則其與該多肽之DNA可操作地連接；若啟動子或強化子影響編碼序列之轉錄，則其與該序列可操作地連接；或若核糖體結合位點經定位以便有助於轉譯，則其與編碼序列可操作地連接。一般而言，但未必總是，「可操作地連接」意謂連接之DNA序列相鄰，且在分泌前導序列之情況下，相鄰且在閱讀相中。然而，強化子不必為相鄰的。連接係藉由在適宜限制性位點處接合來實現。若此類位點不存在，則根據習知操作使用合成寡核苷酸接附子或連接子。

如本文所用，表述「細胞」、「細胞株」及「細胞培養物」可互換使用且所有此類名稱均包括子代。因此，詞語「轉型體」及「轉型細胞」包括初級個體細胞及來源於其之培養物，與轉移次數無關。亦應瞭解歸因於有意或無意突變，並非所有子代均具有準確一致之DNA內含物。包括具有與最初轉型細胞中所篩選相同之功能或生物活性的突變子代。在預期不同名稱下，自上下文將清楚。

如本文所用，「生殖系序列」係指未經重排之免疫球蛋白DNA序列之序列。可使用未經重排之免疫球蛋白序列的任何適合來源。人類生殖系序列可例如在美國國家衛生研究院(the United States National Institutes of Health)之美國國立關節炎及肌肉骨骼及皮膚病研究所(the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases)的網站自JOINSOLVER生殖系資料庫獲得。小鼠生殖系序列可例如如Giudicelli等人 (2005) *Nucleic Acids Res.* 33:D256-D261中所述來獲得。

例示性抗TIGIT抗體之物理及功能特性

本發明提供具有指定結構及功能特徵之抗TIGIT抗體及其抗原結合片段，及該等抗體或其抗原結合片段用於治療或預防疾病(例如癌症或感染性疾病)之方法。

「本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段」包括：本文中論述之任何抗體或其抗原結合片段(例如表4中所揭示之14A6、28H5、31C6或此等抗體之人類化型式)或其變異體(例如序列變異體或功能變異體)；包含表4中所闡述之CDR之任一或多者的任何抗體或抗原結合片段；結合於人類TIGIT中與本文中論述之抗體(例如14A6、28H5或31C6)相同之抗原決定基的任何抗體或抗原結合片段；以及交叉阻斷(部分或完全)本文中論述之抗體(例如14A6、28H5或31C6)或由本文中論述之抗體(例如14A6、28H5或31C6)交叉阻斷(部分或完全) TIGIT結合的任何抗體或抗原結合片段。

交叉阻斷抗體及其抗原結合片段可基於在標準結合分析(例如BIAcore、ELISA、流動式細胞量測術)中其與本發明抗體交叉競爭之能力來鑑別。舉例而言，可使用標準ELISA分析，其中將重組TIGIT(例如人類TIGIT)蛋白質固定於盤上，螢光標記抗體之一且評估未標記之抗體與經標記抗體之結合競爭的能力。或者或另外，BIAcore分析可用於評估抗體交叉競爭之能力。測試抗體抑制另一抗體(例如抗體14A6或28H5或31C6)與TIGIT(例如人類TIGIT)結合之能力證實測試抗體可與另一抗體(例如14A6或28H5或31C6)競爭結合於TIGIT(例如人類TIGIT)，且因此可在一些情況下結合於TIGIT(例如人類TIGIT)上與抗體14A6或28H5或31C6相同之抗原決定基或重疊抗原決定基。

如上所述，結合於與任一本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段相同的抗原決定基之抗體及片段亦形成本發明之一部分。此外，結合於與任一本發明之抗TIGIT抗體結合之抗原決定基重疊的抗原決定基之抗體亦形成本發明之一部分。存在若干方法可用於定位標靶抗原

上之抗體抗原決定基，包括：H/D-Ex質譜分析、X射線結晶學、pepscan分析及定點突變誘發。舉例而言，HDX(氫氘交換)與蛋白分解及質譜分析聯合可用於測定特定抗原Y上抗體之抗原決定基。HDX-MS依賴於當在D₂O中在自身下及在其抗體存在下以各種時間間隔培育時氘併入程度之準確量測及比較。氘與暴露區域中蛋白質之醯胺主鏈上之氫交換，而結合於抗體之抗原區域將經保護，且將在藉由蛋白分解片段之LC-MS/MS分析之後展示較少或不交換。實例9例示使用HDX定位抗體14A6所結合之抗原決定基。

本發明之抗TIGIT抗體之免疫球蛋白鏈以及其CDR的實例包括但不限於表4中所揭示者(SEQ ID NO: 1-30、37-52、57-83或88-167)。本發明包括包含SEQ ID NO: 1-30、37-52、57-83或88-167之胺基酸序列或由其組成的任何多肽，及編碼此類多肽之重組核苷酸。

本發明之範疇包括分離之抗TIGIT抗體及其抗原結合片段(例如人類化抗體)，其包含本文所闡述之免疫球蛋白鏈之變異體，例如SEQ ID NO: 7-30、37-52、63-64、94-95或124-133任一者；其中該變異體顯示以下特性中之一或多者：(i)結合人類TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

在其他實施例中，本發明提供抗體或其抗原結合片段，其結合人類TIGIT (例如人類化抗體)且具有與SEQ ID NO: 7-30、37-52、63-64、94-95或124-133至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致之V_L域及V_H域；其中該變異體顯示所需結合及特性，例如(i)以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合人類

TIGIT；(ii)與馬來猴及恆河猴TIGIT交叉反應；(iii)阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合；(iv)增加T細胞活化；(v)刺激IL-2及IFN γ 之抗原特異性T細胞產生；(vi)阻斷由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之T細胞活化遏制的誘發。

「保守修飾變異體」或「保守取代」係指蛋白質中之胺基酸經具有類似特徵(例如電荷、側鏈尺寸、疏水性/親水性、主鏈構形及剛性等)之其他胺基酸取代，使得可時常進行該等變化，而不改變蛋白質之生物活性。熟習此項技術者認識到一般而言，多肽之非必需區中的單一胺基酸取代實質上不改變生物活性(參見例如Watson等人(1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., 第224頁 (第4版))。另外，結構上或功能上相似胺基酸之取代不大可能破壞生物活性。例示性保守取代闡述於表1中。

表1. 例示性保守胺基酸取代

原始殘基	保守取代
Ala (A)	Gly；Ser
Arg (R)	Lys；His
Asn (N)	Gln；His
Asp (D)	Glu；Asn
Cys (C)	Ser；Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp；Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn；Gln
Ile (I)	Leu；Val
Leu (L)	Ile；Val
Lys (K)	Arg；His
Met (M)	Leu；Ile；Tyr
Phe (F)	Tyr；Met；Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe
Tyr (Y)	Trp；Phe
Val (V)	Ile；Leu

本發明亦涵蓋本發明抗體之功能保守變異體。如本文所用，「功

能保守變異體」係指其中一或多個胺基酸殘基已改變，但不改變所需特性，諸如抗原親和力及/或特異性之抗體或片段。此類變異體包括(但不限於)胺基酸經具有類似特性之胺基酸置換，諸如表1之保守胺基酸取代。亦提供具有多達0、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或更多個胺基酸取代的包含本發明抗TIGIT抗體之V_L域(例如SEQ ID NO: 8、25-30及48-52)的分離之多肽及包含本發明抗TIGIT抗體之V_H域(例如SEQ ID NO: 7、9-24及37-47)的分離之多肽。亦提供具有多達0、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或更多個胺基酸取代的包含本發明抗TIGIT抗體之V_L域(例如SEQ ID NO: 64)的分離之多肽及包含本發明抗TIGIT抗體之V_H域(例如SEQ ID NO: 63)的分離之多肽。亦提供具有多達0、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或更多個胺基酸取代的包含本發明抗TIGIT抗體之V_L域(例如SEQ ID NO: 95及130-133)的分離之多肽及包含本發明抗TIGIT抗體之V_H域(例如SEQ ID NO: 94及124-129)的分離之多肽。

在另一個實施例中，提供一種抗體或其抗原結合片段，其結合TIGIT且具有與本文所述之V_L域或V_H域中之一或多者至少99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%或75%序列一致的V_L域及V_H域，且顯示特異性結合於TIGIT。在另一個實施例中，本發明之結合抗體或其抗原結合片段包含具有多達0、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或更多個胺基酸取代之V_L及V_H域(具有及不具有信號序列)，且顯示特異性結合於TIGIT。

聚核苷酸及多肽

本發明進一步包含編碼本發明之抗TIGIT抗體及其抗原結合片段之多肽或免疫球蛋白鏈任一者的聚核苷酸。舉例而言，本發明包括編碼SEQ ID NO: 1-30、37-52、57-83及88-167中描述之胺基酸的聚核苷酸，以及與其雜交之聚核苷酸，且此外，藉由此類雜交聚核苷酸編碼之任何多肽。在一個實施例中，本發明包含包括SEQ ID NO: 84或SEQ ID NO: 85或基本上由其組成之核酸序列。

一般而言，聚核苷酸在低、中等或高嚴格度條件下雜交，且編碼維持結合於TIGIT (人類、恆河猴及/或馬來猴，例如食蟹獼猴)之能力的抗體或其抗原結合片段。當第一聚核苷酸分子之單股形式可在適當溫度及溶液離子強度條件下黏接於第二聚核苷酸分子時，第一聚核苷酸分子與第二聚核苷酸分子「可雜交」(參見Sambrook等人，上文)。溫度及離子強度之條件決定雜交之「嚴格度」。典型的低嚴格度雜交條件包括55℃、5X SSC、0.1% SDS及無甲醯胺；或30%甲醯胺、5X SSC、0.5% SDS、42℃下。典型中等嚴格度雜交條件為40%甲醯胺、5X或6X SSC及0.1% SDS、42℃下。高嚴格度雜交條件為50%甲醯胺、5X或6X SSC、42℃下或視情況更高溫度(例如57℃、59℃、60℃、62℃、63℃、65℃或68℃)下。一般而言，SSC為0.15M NaCl及0.015M檸檬酸鈉。雜交要求兩個聚核苷酸含有互補序列，不過，視雜交之嚴格度而定，鹼基之間的錯配為可能的。用於雜交聚核苷酸之適當嚴格度視聚核苷酸之長度及互補程度、此項技術中熟知之變數而定。兩個核苷酸序列之間的相似性或同源性程度愈大，核酸可雜交之嚴格度愈高。對於長度超過100個核苷酸之雜交物，已推導出用於計算熔融溫度之方程式(參見Sambrook等人，上文，9.50-9.51)。對於更短聚核苷酸，例如寡核苷酸之雜交，錯配位置變得更重要，且寡核苷酸長度決定其特異性(參見Sambrook等人，上文，11.7-11.8)。

在另一個實施例中，提供分離之聚核苷酸，例如DNA，其編碼本文所闡述之分離之抗體或抗原結合片段的多肽鏈。在一個實施例中，分離之聚核苷酸編碼包含至少一個根據本發明之成熟免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)域及/或至少一個根據本發明之成熟免疫球蛋白重鏈可變(V_H)域的抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，分離之聚核苷酸編碼單一聚核苷酸分子上之輕鏈與重鏈，且在其他實施例中，編碼分開的聚核苷酸分子上之輕鏈及重鏈。在另一個實施例中，聚核苷酸進一步編碼信號序列。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼包含CDR-H1 (SEQ ID NO: 1)、CDR-H2 (SEQ ID NO: 2)及CDR-H3 (SEQ ID NO: 3或79或80或81或82、83或140)之抗體重鏈可變(V_H)域或其抗原結合片段。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼包含CDR-L1 (SEQ ID NO: 4)、CDR-L2 (SEQ ID NO: 5或65或66或67或68或69或70或71或72或73或141)及CDR-L3 (SEQ ID NO: 6或74或75或76或77或78)之抗體輕鏈可變(V_L)域或其抗原結合片段。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 7之免疫球蛋白重鏈可變(V_H)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 8之免疫球蛋白重鏈可變(V_L)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 9-24或37-47中任一者之免疫球蛋白重鏈可變(V_H)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 25-30或48-52中任一者之免疫球蛋白重鏈可變(V_L)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼包含CDR-H1 (SEQ ID NO: 57)、CDR-H2 (SEQ ID NO: 58)及CDR-H3

(SEQ ID NO: 59)之抗體重鏈可變(V_H)域或其抗原結合片段。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼包含CDR-L1 (SEQ ID NO: 60)、CDR-L2 (SEQ ID NO: 61)及CDR-L3 (SEQ ID NO: 62)之抗體輕鏈可變(V_L)域或其抗原結合片段。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 63之免疫球蛋白重鏈可變(V_H)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 64之免疫球蛋白重鏈可變(V_L)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼包含CDR-H1 (SEQ ID NO: 88)、CDR-H2 (SEQ ID NO: 89、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、134或135)及CDR-H3 (SEQ ID NO: 90)之抗體重鏈可變(V_H)域或其抗原結合片段。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼包含CDR-L1 (SEQ ID NO: 91)、CDR-L2 (SEQ ID NO: 92、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或123)及CDR-L3 (SEQ ID NO: 93)之抗體輕鏈可變(V_L)域或其抗原結合片段。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 94之免疫球蛋白重鏈可變(V_H)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 95之免疫球蛋白重鏈可變(V_L)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 124-129中任一者之免疫球蛋白重鏈可變(V_H)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 130-133中任一者之免疫球蛋白重鏈可變(V_L)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ

ID NO: 127之免疫球蛋白重鏈重鏈可變(V_H)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ

ID NO: 128之免疫球蛋白重鏈重鏈可變(V_H)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ

ID NO: 130之免疫球蛋白重鏈可變(V_L)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ

ID NO: 132之免疫球蛋白重鏈可變(V_L)域。

在一個實施例中，本發明包含一種分離之聚核苷酸，其編碼SEQ

ID NO: 133之免疫球蛋白重鏈可變(V_L)域。

本發明亦提供載體，例如表現載體，諸如質體，其包含本發明之分離之聚核苷酸，其中當宿主細胞經載體轉染時該聚核苷酸可操作地連接於宿主細胞所識別之控制序列。亦提供包含本發明之載體的宿主細胞及產生本文所揭示之抗體或其抗原結合片段或多肽的方法，該等方法包含在培養基中培養具有編碼抗體或其抗原結合片段之免疫球蛋白鏈之表現載體或核酸的宿主細胞，且自宿主細胞或培養基分離抗體或其抗原結合片段。

本發明中亦包括當藉由BLAST演算法進行比較時，胺基酸序列與本文提供之抗體的胺基酸序列至少約75%一致、80%一致、更佳至少約90%一致且最佳至少約95%一致(例如95%、96%、97%、98%、99%、100%)的多肽，例如免疫球蛋白多肽，其中演算法之參數經選擇以在相應參考序列之整個長度上在相應序列之間得到最大匹配(例如預期閾值：10；字長：3；查詢範圍中最大匹配：0；BLOSUM 62矩陣；間隙成本：存在11、伸展1；條件性組成評分矩陣調整)。

序列一致性係指當兩個序列最佳比對時兩個多肽之胺基酸在同等位置相同的程度。

以下參考文獻係關於常用於序列分析之BLAST算法：BLAST

ALGORITHMS: Altschul等人(2005) *FEBS J.* 272(20): 5101-5109 ; Altschul, S.F.等人, (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410 ; Gish, W.等人, (1993) *Nature Genet.* 3:266-272 ; Madden, T.L.等人, (1996) *Meth. Enzymol.* 266:131-141 ; Altschul, S.F.等人, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402 ; Zhang, J.等人, (1997) *Genome Res.* 7:649-656 ; Wootton, J.C.等人, (1993) *Comput. Chem.* 17:149-163 ; Hancock, J.M.等人, (1994) *Comput. Appl. Biosci.* 10:67-70 ; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M.O.等人, 「A model of evolutionary change in proteins」. *Atlas of Protein Sequence and Structure*, (1978) 第5卷, 增刊3. M.O. Dayhoff (編輯), 第345-352頁, *Natl. Biomed. Res. Found.*, Washington, DC ; Schwartz, R.M.等人, 「Matrices for detecting distant relationships」. *Atlas of Protein Sequence and Structure*, (1978) 第5卷, 增刊3." M.O. Dayhoff (編輯), 第353-358頁, *Natl. Biomed. Res. Found.*, Washington, DC ; Altschul, S.F., (1991) *J. Mol. Biol.* 219:555-565 ; States, D.J.等人, (1991) *Methods* 3:66-70 ; Henikoff, S.等人, (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915-10919 ; Altschul, S.F.等人, (1993) *J. Mol. Evol.* 36:290-300 ; ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S.等人, (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2264-2268 ; Karlin, S.等人, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5877 ; Dembo, A.等人, (1994) *Ann. Prob.* 22:2022-2039 ; 及 Altschul, S.F. 「Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments」. *Theoretical and Computational Methods in Genome Research* (S. Suhai 編輯), (1997) 第1-14頁, Plenum, New York。

結合親和力

舉例來說且不限於，本文所揭示之抗體及抗原結合片段可以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)

所測定，至少約 1×10^{-9} M之 K_D 值(亦即 1×10^{-9} M或更低之 K_D 值)結合人類TIGIT。在一個實施例中，本文所揭示之抗體及抗原結合片段可以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，至少約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之 K_D 值結合人類TIGIT。在一個實施例中，本文所揭示之抗體及抗原結合片段可以如藉由表面電漿共振(例如BIACORE)或類似技術(例如KinExa或OCTET)所測定，至少約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之 K_D 值結合人類TIGIT。在一個實施例中，本文所揭示之抗體及抗原結合片段可以如藉由BIACORE或類似技術所測定，至少約50 pM之 K_D 值(亦即約50 pM或更低之 K_D 值)結合人類TIGIT。在一個實施例中，本文所揭示之抗體及抗原結合片段可以如藉由BIACORE或類似技術所測定，至少約10 pM之 K_D 值(亦即約10 pM或更低之 K_D 值)結合人類TIGIT。在一個實施例中，本發明之抗體及抗原結合片段可以如藉由BIACORE或類似技術所測定，約50 pM至約1 pM之 K_D 結合人類TIGIT。

免疫細胞活化

在一些實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段增加免疫細胞之活性。免疫細胞活性之增加可使用此項技術中已知之任何方法偵測。在一個實施例中，免疫細胞活性之增加可藉由量測免疫細胞之增殖來偵測。舉例而言，T細胞活性之增加可藉由量測T細胞之增殖或信號轉導事件，諸如傳輸信號至轉錄調節因子之免疫受體或下游激酶之酪胺酸磷酸化來偵測。在其他實施例中，免疫細胞活性之增加可藉由量測特定標靶細胞上CTL或NK細胞細胞毒性功能或與抗腫瘤免疫性之刺激相關之 $IFN\gamma$ 細胞因子反應來偵測。在其他實施例中，免疫細胞活性之增加可藉由在來源於個體之樣品中離體量測T細胞活化來偵測。在一個實施例中，T細胞活性之增加藉由以下來測定：(i)量測SEB (葡萄球菌腸毒素B)誘發之一或多種選自由以下各者組成之群之

促炎性細胞因子的產生：IL-2、TNF α 、IL-17、IFN γ 、IL-1 β 、GM-CSF、RANTES、IL-6、IL-8、IL-5及IL-13；或(ii)量測誘發選自由以下各者組成之群之細胞因子產生的T細胞受體(TCR)信號傳導的混合淋巴細胞反應或直接抗CD3 mAb刺激：IL-2、TNF α 、IL-17、IFN γ 、IL-1 β 、GM-CSF、RANTES、IL-6、IL-8、IL-5及IL-13。在某些實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段將刺激IL-2及/或IFN γ 之抗原特異性T細胞產生達至少1.5倍。

本發明包括拮抗性抗TIGIT抗體及其抗原結合片段及其使用方法，例如人類化、拮抗性抗TIGIT抗體及片段。拮抗性抗TIGIT抗體或其抗原結合片段諸如藉由抑制TIGIT與CD155及CD112之結合，且在結合於CD155及CD112時抑制功能性ITIM信號轉導來拮抗人類TIGIT之活性。抗TIGIT拮抗活性之量測可藉由證實在藉由TIGIT與同源配位體CD155及CD112接合所誘發之TCR活化後T細胞遏制之阻斷來評估。因此，在增加反應之一個實施例中，用拮抗性抗TIGIT抗體治療能夠拯救IL-2反應至在未受TIGIT之CD155或CD112誘發抑制之T細胞中觀測到之程度。在活化之一種更佳程度上，在用抗TIGIT拮抗抗體處理後，反應可增加至高於未受CD155或CD112抑制之T細胞反應的程度。

抗hTIGIT抗體阻斷與hCD155及hCD112結合之能力

在一些實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或抗原結合片段能夠阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合。阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合的能力可使用此項技術中已知之任何方法測定。在一個實施例中，抗體阻斷人類TIGIT與人類CD155及人類CD112之結合的能力使用如實例2中所述之ELISA分析測定。

抗體及其抗原結合片段之製備方法

產生本文中論述之親本(例如大鼠或小鼠)單株抗TIGIT抗體或其

抗原結合片段的融合瘤細胞可藉由此項技術中通常已知之方法產生。此類分離之融合瘤為本發明之一部分。此等方法包括(但不限於)最初由Kohler等人, (1975)產生之融合瘤技術(Nature 256:495-497), 以及三源雜交瘤技術(Hering等人, (1988) Biomed. Biochim. Acta. 47:211-216及Hagiwara等人, (1993) Hum. Antibod. Hybridomas 4:15)、人類B細胞融合瘤技術(Kozbor等人, (1983) Immunology Today 4:72及Cote等人, (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 80:2026-2030)、EBV-融合瘤技術(Cole等人, **Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy**, Alan R. Liss, Inc., 第77-96頁, 1985)及使用Cyto Pulse大型腔室細胞融合電穿孔器之基於電場之電融合(Cyto Pulse Sciences, Inc., Glen Burnie, MD)。較佳地, 分離小鼠脾細胞且與PEG融合, 或基於標準方案電融合於小鼠骨髓瘤細胞株。接著可篩選所得融合瘤以產生抗原特異性抗體。舉例而言, 來自免疫小鼠之脾淋巴細胞的單細胞懸浮液可用50% PEG融合於六分之一數目之P3X63-Ag8.653非分泌小鼠骨髓瘤細胞(ATCC, CRL 1580)。細胞可以約 2×10^5 個細胞/毫升塗鋪於平底微量滴定盤中, 接著在含有20%胎純系血清、18%「653」條件培養基、5% origen (IGEN)、4 mM L-麩醯胺酸、1 mM L-麩醯胺酸、1 mM丙酮酸鈉、5 mM HEPES、0.055 mM 2-巰基乙醇、50單位/毫升青黴素 (penicillin)、50 mg/ml鏈黴素 (streptomycin)、50 mg/ml慶大黴素 (gentamycin)及1X HAT (Sigma; HAT在融合之後24小時添加)之選擇性培養基中培育兩週。在兩週之後, 可在以HT置換HAT之培養基中培養細胞。接著可針對抗TIGIT單株IgG抗體, 藉由ELISA篩選個別孔。一旦發生大量融合瘤生長, 則通常可在10-14天之後觀測培養基。可將分泌抗體之融合瘤再次塗鋪, 再次篩選, 且若對人類IgG仍為陽性, 則可藉由限制稀釋法次選殖抗TIGIT單株抗體至少兩次。接著可活體外培養穩定次純系以在組織培養基中產生少量抗體, 其用於

進一步表徵。

因此，本發明包括用於製備本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段的方法，其包含將表現抗體或片段之融合瘤細胞在有利於此類表現之條件下培養，且視情況自融合瘤及/或生長培養基(例如細胞培養基)分離抗體或片段。

本文所揭示之抗TIGIT抗體亦可以重組方式產生(例如在大腸桿菌/T7表現系統、哺乳動物細胞表現系統或低級真核生物表現系統中)。在此實施例中，編碼本發明之抗體免疫球蛋白分子(例如V_H或V_L)的核酸可插入基於pET之質體中且在大腸桿菌/T7系統中表現。舉例而言，本發明包括用於在宿主細胞(例如細菌宿主細胞，諸如大腸桿菌，諸如BL21或BL21DE3)中表現抗體或其抗原結合片段或其免疫球蛋白鏈的方法，其包含在亦包括編碼可操作地連接於T7啟動子之免疫球蛋白鏈之聚核苷酸的細胞中表現T7 RNA聚合酶。舉例而言，在本發明之一實施例中，細菌宿主細胞，諸如大腸桿菌，包括編碼可操作地連接於*lac*啟動子之T7 RNA聚合酶基因的聚核苷酸，且聚合酶及鏈之表現藉由宿主細胞與IPTG (異丙基-β-D-硫代半乳糖苷)一起培育來誘發。

存在若干產生重組抗體之方法，其為此項技術中已知。重組產生抗體之方法的一個實例揭示於美國專利第4,816,567號中。

轉型可藉由任何已知用於將聚核苷酸引入宿主細胞中之方法進行。用於將異源聚核苷酸引入哺乳動物細胞之方法為此項技術中熟知，且包括聚葡萄糖介導之轉染、磷酸鈣沈澱、凝聚胺介導之轉染、原生質體融合、電穿孔、聚核苷酸封裝在脂質體中、基因槍注射及DNA直接顯微注射至核。另外，核酸分子可藉由病毒載體引入哺乳動物細胞中。細胞轉型方法為此項技術中熟知。參見例如美國專利第4,399,216號；第4,912,040號；第4,740,461號及第4,959,455號。

因此，本發明包括用於製備本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合

片段或其免疫球蛋白鏈的重組方法，其包含將編碼抗體或片段之一或多個免疫球蛋白鏈(例如免疫球蛋白重鏈及/或輕鏈)的聚核苷酸引入；在有利於此類表現之條件下培養宿主細胞(例如CHO或畢赤酵母或甲醇酵母)，且視情況自宿主細胞及/或其中宿主細胞生長之培養基分離抗體或片段或鏈。

抗TIGIT抗體亦可藉由美國專利第6,331,415號中所闡述之任一方法合成。

真核及原核宿主細胞，包括哺乳動物細胞作為用於表現本文所揭示之抗體或片段或免疫球蛋白鏈之宿主，為此項技術中熟知，且包括許多可得自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)之永生化細胞株。此等尤其包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NSO、SP2細胞、海拉細胞(HeLa cell)、幼倉鼠腎(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)、人類肝細胞癌細胞(例如Hep G2)、A549細胞、3T3細胞、HEK-293細胞及許多其他細胞株。哺乳動物宿主細胞包括人類、小鼠、大鼠、犬、猴、豬、山羊、牛、馬及倉鼠細胞。尤其較佳之細胞株經由確定哪些細胞株具有高表現量來選擇。可使用之其他細胞株為昆蟲細胞株，諸如Sf9細胞、兩棲動物細胞、細菌細胞、植物細胞及真菌細胞。真菌細胞包括酵母及絲狀真菌細胞，包括例如甲醇酵母、芬蘭畢赤酵母(*Pichia finlandica*)、喜海藻糖畢赤酵母(*Pichia trehalophila*)、考拉姆畢赤酵母(*Pichia koclamae*)、膜醭畢赤酵母(*Pichia membranaefaciens*)、微小畢赤酵母(*Pichia minuta*) (甲醇誘導型酵母(*Ogataea minuta*))、林氏畢赤酵母(*Pichia lindneri*)、仙人掌畢赤酵母(*Pichia opuntiae*)、耐熱畢赤酵母(*Pichia thermotolerans*)、千屈菜畢赤酵母(*Pichia salictaria*)、松櫟畢赤酵母(*Pichia guercuum*)、皮傑普氏畢赤酵母(*Pichia pijperi*)、具柄畢赤酵母(*Pichia stiptis*)、甲醇畢赤酵母(*Pichia methanolica*)、畢赤酵母屬(*Pichia sp.*)、釀酒酵母

(*Saccharomyces cerevisiae*)、酵母屬(*Saccharomyces sp.*)、多形漢遜酵母(*Hansenula polymorpha*)、克魯維酵母屬(*Kluyveromyces sp.*)、乳酸克魯維酵母(*Kluyveromyces lactis*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、小巢狀麴菌(*Aspergillus nidulans*)、黑麴菌(*Aspergillus niger*)、米麴菌(*Aspergillus oryzae*)、里氏木菌(*Trichoderma reesei*)、金孢子菌(*Chrysosporium lucknowense*)、鐮刀菌屬(*Fusarium sp.*)、禾穀鐮孢菌(*Fusarium gramineum*)、鐮孢黴(*Fusarium venenatum*)、小立碗蘚(*Physcomitrella patens*)及粗厚神經孢子菌(*Neurospora crassa*)。畢赤酵母屬，任何酵母屬、多形漢遜酵母、任何克魯維酵母屬、白色念珠菌、任何麴菌屬、里氏木菌、金孢子菌、任何鐮刀菌屬、解脂耶氏酵母及粗厚神經孢子菌。當編碼重鏈或其抗原結合部分或片段、輕鏈及/或其抗原結合片段之重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，抗體藉由宿主細胞培養一段足以允許抗體或片段或鏈在宿主細胞中表現或分泌至宿主細胞生長之培養基中的時間來產生。

抗體及其抗原結合片段及免疫球蛋白鏈可使用標準蛋白質純化方法自培養基回收。此外，可使用許多已知之技術增強本發明之抗體及其抗原結合片段及免疫球蛋白鏈(或來自其之其他部分)自產生細胞株之表現。舉例而言，麩醯胺酸合成酶基因表現系統(GS系統)為用於增強在某些條件下表現之常用方法。GS系統整體或部分結合歐洲專利第0 216 846號、第0 256 055號及第0 323 997號及歐洲專利申請案第89303964.4號論述。因此，在本發明之一實施例中，哺乳動物宿主細胞(例如CHO)缺乏麩醯胺酸合成酶基因且在培養基中不存在麩醯胺酸下生長，其中然而，編碼免疫球蛋白鏈之聚核苷酸包含補充宿主細胞中基因缺乏之麩醯胺酸合成酶基因。

本發明包括用於純化本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段的方法，其包含將包含抗體或片段之樣品引入純化培養基(例如陽離子

交換培養基、陰離子交換培養基、疏水性交換培養基、親和力純化培養基(例如蛋白質-A、蛋白質-G、蛋白質-A/G、蛋白質-L))且自不結合於培養基之該樣品之流過部分收集純化抗體或片段；或丟棄流過部分且溶離來自培養基之結合抗體或片段且收集溶離液。在本發明之一實施例中，培養基在施加樣品之管柱中。在本發明之一實施例中，在抗體或片段在宿主細胞中重組表現之後進行純化方法，例如其中宿主細胞首先溶解且視情況在培養基上純化前純化溶解產物以除去不溶材料。

一般而言，在特定細胞株或轉殖基因動物中產生之醣蛋白將具有為細胞株或轉殖基因動物中產生之醣蛋白所特有的糖基化模式。因此，抗體之特定糖基化模式將視用於產生抗體之特定細胞株或轉殖基因動物而定。然而，由本文提供之核酸分子編碼或包含本文提供之胺基酸序列的所有抗體均構成本發明，與抗體可具有之糖基化模式無關。類似地，在特定實施例中，具有僅僅包含未岩藻糖基化N-聚糖之糖基化模式之抗體可為有利的，因為此等抗體已展示通常在活體外與活體內顯示比其岩藻糖基化對應物更有效之功效(參見例如 Shinkawa 等人, *J. Biol. Chem.* 278: 3466-3473 (2003)；美國專利第6,946,292號及第7,214,775號)。具有未岩藻糖基化N-聚糖之此等抗體因為其碳水化合物結構為人類血清IgG中存在之群體之正常組分而可能不為免疫原性的。

本發明包括多株抗TIGIT抗體及其抗原結合片段，例如包含複數種抗TIGIT抗體及片段之組合物，其包括一或多種本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段，及其使用方法。多株抗體為在一或多種其他不一致抗體中或存在下產生的抗體。一般而言，多株抗體由不同B淋巴細胞集合，例如用相關免疫原處理之動物的B淋巴細胞產生，該等B淋巴細胞產生不同抗體群體，但均針對免疫原。通常，多株抗體直

接自免疫動物，例如脾、血清或腹水獲得。

本發明包括對TIGIT及諸如PD-1或PD-L1或LAG-3之另一抗原具有結合特異性的雙特異性及雙官能抗體及抗原結合片段，及其使用方法。在本發明之一實施例中，抗TIGIT鏈包含表4中所述之任一VH/VL序列，且PD1鏈包含SEQ ID NO: 33及34或SEQ ID NO: 35及36之胺基酸序列(或任一該等序列之抗原結合片段)。雙特異性或雙官能抗體為具有兩對不同重鏈/輕鏈及兩個不同結合位點之人工雜交抗體。雙特異性抗體可藉由包括融合瘤融合或Fab'片段連接的多種方法產生。參見例如 Songsivilai 等人, (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79: 315-321, Kostelny 等人, (1992) *J Immunol.* 148:1547-1553。另外，雙特異性抗體可形成為「雙功能抗體」(Holliger 等人, (1993) *PNAS USA* 90:6444-6448)或為「Janusins」(Traunecker 等人 (1991) *EMBO J.* 10:3655-3659 及 Traunecker 等人, (1992) *Int. J. Cancer Suppl.* 7:51-52)。

本發明進一步包括本文所揭示之抗TIGIT抗體的抗TIGIT抗原結合片段。抗體片段包括F(ab)₂片段，其可藉由例如胃蛋白酶對IgG進行酶裂解來產生。Fab片段可藉由例如用二硫蘇糖醇或巯基乙胺還原F(ab)₂來產生。

免疫球蛋白可視其重鏈恆定域之胺基酸序列而分成不同類別。存在至少五個主要免疫球蛋白類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且若干此等類別可進一步劃分成亞類(同型)，例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4；IgA1及IgA2。本發明包含抗體之任一此等類別或亞類的抗體及抗原結合片段。

在一個實施例中，抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，例如人類恆定區，諸如γ1、γ2、γ3或γ4人類重鏈恆定區或其變異體。在另一個實施例中，抗體或抗原結合片段包含輕鏈恆定區，例如人類輕鏈恆定區，諸如λ或κ人類輕鏈區或其變異體。舉例來說且不限於，人類

重鏈恆定區可為 $\gamma 4$ ，且人類輕鏈恆定區可為 κ 。在一替代實施例中，抗體之Fc區為具有Ser228Pro突變之 $\gamma 4$ (Schoorman, J等人, *Mol. Immunol.* 38: 1-8, 2001)。

在一個實施例中，抗體或抗原結合片段包含IgG1亞型之重鏈恆定區。

在一些實施例中，不同恆定域可附接至衍生自本文提供之CDR之人類化 V_L 及 V_H 區。舉例而言，若本發明抗體(或片段)之特定意欲用途需要改變效應子功能，則可使用除人類IgG1外之重鏈恆定域，或可利用雜交IgG1/IgG4。

雖然人類IgG1抗體提供長半衰期及效應子功能，諸如補體活化及抗體依賴性細胞毒性，但此類活性可能並非抗體所有用途所需。在此等情況下，可使用例如人類IgG4恆定域。本發明包括包含IgG4恆定域之抗TIGIT抗體及其抗原結合片段，例如拮抗性、人類化抗TIGIT抗體及片段，及其使用方法。在一個實施例中，IgG4恆定域可在對應於EU系統中之位置228及KABAT系統中之位置241的位置不同於天然人類IgG4恆定域(Swiss-Prot寄存編號P01861.1)，其中天然Ser108經Pro置換，以防止Cys106與Cys109之間可干擾適當鏈內雙硫鍵形成之潛在鏈間雙硫鍵形成(對應於EU系統中之位置Cys 226及Cys 229及KABAT系統中之位置Cys 239及Cys 242)。參見Angal等人(1993) *Mol. Immunol.* 30:105。在其他情況下，可使用經修飾以增加半衰期或降低效應子功能之經修飾之IgG1恆定域。

抗體工程改造

進一步包括其中抗TIGIT抗體及其抗原結合片段為經工程改造以包括對親本(例如小鼠或大鼠)單株抗體之可變域內構架殘基之修飾，例如改善抗體或片段之特性之抗體的實施例。通常，進行此類構架修飾以降低抗體或片段之免疫原性。此通常藉由將親本(例如啮齒動物)

抗體或片段中可變域中之非CDR殘基(亦即構架殘基)用來自其中將使用抗體之物種的免疫抗體庫之類似殘基，例如在人類治療學之情況下人類殘基置換來實現。此類抗體或片段稱為「人類化」抗體或片段。在一些情況下，需要增加經工程改造(例如人類化)之抗體之親和力或改變其特異性。一種方法為使一或多個構架殘基「逆突變(backmutate)」成相應生殖系序列。更特定言之，已經歷體細胞突變之抗體或片段可含有不同於抗體所來源之生殖系序列的構架殘基。此類殘基可藉由比較抗體或片段構架序列與抗體或片段所來源於之生殖系序列來鑑別。另一方法為在經工程改造(例如人類化)抗體之一或多個位置上回復至原始親本(例如嚙齒動物)殘基，例如以恢復在置換構架殘基之過程中可能失去的結合親和力。(參見例如美國專利第5,693,762號、美國專利第5,585,089 號及美國專利第5,530,101號)

在某些實施例中，抗TIGIT抗體及其抗原結合片段經工程改造(例如人類化)以在構架及/或CDR中包括修飾，來改善其特性。此類經工程改造之變化可基於分子模型化。親本(非人類)抗體序列之可變區的分子模型可經構築以瞭解抗體之結構特徵且用於鑑別可與抗原相互作用之抗體上潛在區域。習知CDR係基於免疫球蛋白序列與鑑別可變區之比對。Kabat等人, (1991) **Sequences of Proteins of Immunological Interest**, Kabat等人; National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; 第5版; NIH公開案第91-3242號; Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75; Kabat等人, (1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616。Chothia及同事小心地檢驗抗體晶體結構中環之構形且提出高變環。Chothia等人, (1987) *J Mol. Biol.* 196:901-917或Chothia等人, (1989) *Nature* 342:878-883。歸類為「CDR」與「高變環」之區域之間存在變化。後來之研究(Raghunathan等人, (2012) *J. Mol Recog.* 25, 3, 103-113)分析若干抗體-抗原晶體複合物且觀測到抗體中之抗原結合區不一定嚴格地與

「CDR」殘基或「高變」環一致。非人類抗體之可變區的分子模型可用於引導可潛在結合於抗原之區域的選擇。實際上，基於模型之潛在抗原結合區不同於習知「CDR」或「高變」環。諸如MOE (Chemical Computing Group)之商業科學軟體可用於分子模型化。人類構架可基於構架與CDR中與非人類序列之最佳匹配來選擇。對於VH中之FR4 (構架4)，將人類生殖系之VJ區與對應非人類區域相比較。在VL中之FR4 (構架4)之情況下，將人類生殖系序列之J- κ 及J- λ 區與對應非人類區相比較。一旦鑑別適合之人類構架，即可將CDR移植至所選人類構架中。在一些情況下，VL-VH界面中之某些殘基可如非人類(親本)序列中保留。分子模型亦可用於鑑別可潛在地改變CDR構形且因此改變與抗原之結合的殘基。在一些情況下，此等殘基如非人類(親本)序列中保留。分子模型亦可用於鑑別溶劑暴露之可引起諸如糖基化、去醯胺及氧化之不必要作用的胺基酸。可在設計階段較早引入可研發性過濾器以消除此等潛在問題/將其減至最少。

構架修飾之另一類型涉及使構架區內，或甚至一或多個CDR區內之一或多個殘基突變，以移除T細胞抗原決定基，進而降低抗體之潛在免疫原性。此方法亦稱為「去免疫」，且進一步詳細描述於美國專利第7,125,689號中。

在特定實施例中，需要將含有暴露側鏈之某些胺基酸改變成另一胺基酸殘基，以提供最終抗體之更大化學穩定性，以避免去醯胺或異構化。天冬醯胺之去醯胺可在NG、DG、NG、NS、NA、NT、QG或QS序列上進行，且產生異天冬胺酸殘基，該殘基將扭結引入多肽鏈中且降低其穩定性(異天冬胺酸作用)。異構化可在DG、DS、DA或DT序列進行。在某些實施例中，本發明之抗體不含去醯胺或天冬醯胺異構位點。

舉例而言，天冬醯胺(Asn)殘基可改變成Gln或Ala以降低任何

Asn-Gly序列、特別CDR內形成異天冬胺酸之潛在性。相似問題可在Asp-Gly序列發生。Reissner及Aswad (2003) *Cell. Mol. Life Sci.* 60:1281。異天冬胺酸可減弱或完全廢除抗體與其標靶抗原之結合。參見Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731 第734頁。在一個實施例中，天冬醯胺改變成麩醯胺酸(Gln)。亦可能需要改變與天冬醯胺(Asn)或麩醯胺酸(Gln)殘基相鄰之胺基酸以減小去醯胺之可能性，當小胺基酸與天冬醯胺或麩醯胺酸相鄰出現時去醯胺以更大速率發生。參見Bischoff及Kolbe (1994) *J. Chromatog.* 662:261。另外，CDR中任何甲硫胺酸殘基(通常溶劑暴露之Met)可改變成Lys、Leu、Ala或Phe或其他胺基酸以減小甲硫胺酸之硫氧化之可能性，此可降低抗原結合親和力且亦有助於最終抗體製備中之分子異質性。同上。另外，為預防潛在易切斷之Asn-Pro肽鍵或將其減至最少，可能需要將在CDR中發現之任何Asn-Pro組合改變成Gln-Pro、Ala-Pro或Asn-Ala。具有此類取代之抗體隨後進行篩選以確保該等取代不降低抗體對TIGIT之親和力或特異性或其他所需生物活性至不可接受之程度。

表2.例示性穩定化CDR變異體

CDR殘基	穩定化變異序列
Asn-Gly (N-G)	Gln-Gly、Ala-Gly或Asn-Ala (Q-G)、(A-G)或(N-A)
Asp-Gly (D-G)	Glu-Gly、Ala-Gly或Asp-Ala (E-G)、(A-G)或(D-A)
Met (典型溶劑暴露) (M)	Lys、Leu、Ala或Phe (K)、(L)、(A)或(F)
Asn (N)	Gln或Ala (Q)或(A)
Asn-Pro (N-P)	Gln-Pro、Ala-Pro或Asn-Ala (Q-P)、(A-P)或(N-A)

在本發明之一些實施例中，SEQ ID NO: 3之CDR3可在位置110W經修飾以減少或移除潛在氧化(其中編號係根據Kabat)。因此，例如SEQ ID NO: 3 (MPSFITLASLSTWEGYFDF)可修飾成任一以下序列：

MPSFITLASLSTFEGYFDF (SEQ ID NO: 79)、MPSFITLASLSTYEGYFDF (SEQ ID NO: 80)、MPSFITLASLSTIEGYFDF (SEQ ID NO: 81)、MPSFITLASLSTVEGYFDF (SEQ ID NO: 82)或MPSFITLASLSTLEGYFDF (SEQ ID NO: 83)。因此，在本發明之一些實施例中，本發明之抗TIGIT抗體包含包括SEQ ID NO: 1之CDR1、SEQ ID NO: 2之CDR2及SEQ ID NO: 3、79、80、81、82或83之CDR3的重鏈可變區。

在本發明之一些實施例中，SEQ ID NO: 5之CDR2可在位置52N及53S經修飾以減少或移除潛在去醯胺位點(其中編號係根據Kabat)。因此，例如SEQ ID NO: 5 (YANSLQT)可修飾成任一以下序列：YASNLQT (SEQ ID NO: 65)、YASSLQT (SEQ ID NO: 66)、YASTLQT (SEQ ID NO: 67)、YATTLQT (SEQ ID NO: 68)、YASYLQT (SEQ ID NO: 69)、YANQLQT (SEQ ID NO: 70)、YAGSLQT (SEQ ID NO: 71)、YASQLQT (SEQ ID NO: 72)、YADSLQT (SEQ ID NO: 73)。因此，在本發明之一些實施例中，本發明之抗TIGIT抗體包含包括SEQ ID NO: 4之CDR1、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 72或SEQ ID NO: 73之CDR2及SEQ ID NO: 6之CDR3的輕鏈可變區。

在本發明之一些實施例中，SEQ ID NO: 6之CDR3可在位置95W經修飾以減少或移除潛在氧化(其中編號係根據Kabat)。因此，例如SEQ ID NO: 6 (QQYYSGWT)可修飾成任一以下序列：QQYYSGFT (SEQ ID NO: 74)、QQYYSGYT (SEQ ID NO: 75)、QQYYSGIT (SEQ ID NO: 76)、QQYYSGVT (SEQ ID NO: 77)、QQYYSGLT (SEQ ID NO: 78)。因此，在本發明之一些實施例中，本發明之抗TIGIT抗體包含包括SEQ ID NO: 4之CDR1、SEQ ID NO: 5之CDR2及SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO:

77或SEQ ID NO: 78之CDR3的輕鏈可變區。

在本發明之一些實施例中，本發明之抗TIGIT抗體包含包括SEQ ID NO: 4之CDR1、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 72或SEQ ID NO: 73之CDR2及SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 77或SEQ ID NO: 78之CDR3的輕鏈可變區。

在本發明之另一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體包含包括SEQ ID NO: 7、9-24或38-47中任一者之胺基酸序列的重鏈FR4區，其中位置122之M經V、L、A、R、N、P、Q、E、G、I、H、K、F、S、T、W或L取代以避免潛在氧化。

在本發明之另一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體包含包括SEQ ID NO: 7、9-24或38-47中任一者之胺基酸序列的重鏈FR4區，其中位置122之M及位置123之V分別經T及L取代以避免潛在氧化。

在本發明之一些實施例中，SEQ ID NO: 90之CDR3可在位置6經修飾以減少或移除潛在氧化。因此，例如SEQ ID NO: 90 (GGPYGWYFDV)修飾成任一以下序列：SEQ ID NO: 154-167。

Fc區之抗體工程改造

本文所揭示之抗體(例如人類化抗體)及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)亦可經工程改造以在Fc區內包括修飾，通常改變抗體之一或多種特性，諸如血清半衰期、補體結合、Fc受體結合及/或效應子功能(例如抗原依賴性細胞毒性)。此外，本文所揭示之抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可經化學修飾(例如一或多種化學部分可附接至抗體)或經修飾以改變其糖基化，再次改變抗體或片段之一或多種特性。此等實施例各進一步詳細描述於下文中。Fc區中之殘基編號為Kabat EU索引編號。

本文所揭示之抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)亦包括具有經修飾(或阻斷)之Fc區以提供改變之效應子功能的抗體及片段。參見例如美國專利第5,624,821號；WO2003/086310；WO2005/120571；WO2006/0057702。此類修飾可用於增強或抑制免疫系統之各種反應，在診斷及療法中可能具有有益作用。Fc區之改變包括胺基酸變化(取代、缺失及插入)、糖基化或去糖基化及添加多個Fc區。Fc之改變亦可改變治療抗體中抗體之半衰期，實現更不頻繁之給藥且因此增加便利性且物質使用減少。參見Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731 第734-35頁。

在一個實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)為在重鏈恆定區之鉸鏈區中對應於位置228之位置包含絲胺酸至脯胺酸突變(S228P；EU索引)之IgG4同型抗體或片段。已報導此突變消除鉸鏈區中重鏈間二硫橋鍵之異質性(Angal等人，上文；位置241係基於Kabat編號系統)。

在本發明之一個實施例中，CH1之鉸鏈區經修飾以使得鉸鏈區中之半胱胺酸殘基數目增加或減少。此方法進一步描述於美國專利第5,677,425號中。CH1之鉸鏈區中半胱胺酸殘基數目經改變，例如促進輕鏈與重鏈之組裝或增加或降低抗體之穩定性。

在另一個實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段(例如14A6、28H5或31C6或其人類化型式)之Fc鉸鏈區經突變，以縮短抗體或片段之生物半衰期。更特定言之，將一或多個胺基酸突變引入Fc鉸鏈片段之CH2-CH3域界面區以使得抗體或片段對葡萄球菌蛋白A (SpA)之結合相對於原生Fc鉸鏈域SpA結合減弱。此方法進一步詳細描述於美國專利第6,165,745號中。

在另一個實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段(例如14A6或28H5或其人類化型式)經修飾以增加其生物半衰期。各種方法為可能

的。舉例而言，可引入以下突變中之一或多者：T252L、T254S、T256F，如美國專利第6,277,375號中所述。或者，為增加生物半衰期，抗體可在CH1或CL區內改變以含有結合獲自IgG之Fc區之CH2域的兩個環之抗原決定基的拯救受體，如美國專利第5,869,046號及第6,121,022號中所述。

在其他實施例中，Fc區藉由將至少一個胺基酸殘基用不同胺基酸殘基置換來改變以改變抗體或抗原結合片段之效應子功能。舉例而言，選自胺基酸殘基234、235、236、237、297、318、320及322之一或多個胺基酸可經不同胺基酸殘基置換，使得抗體對效應子配位體之親和力改變且保留親本抗體之抗原結合能力。親和力改變之效應子配位體可為例如Fc受體或補體之C1組分。此方法進一步詳細描述於美國專利第5,624,821號及第5,648,260號中。

在另一實例中，選自胺基酸殘基329、331及322之一或多個胺基酸可經不同胺基酸殘基置換，使得抗體具有改變之C1q結合及/或降低或消除之補體依賴性細胞毒性(CDC)。此方法進一步詳細描述於美國專利第6,194,551號中。

在另一實例中，胺基酸位置123及239內之一或多個胺基酸殘基改變，藉此改變抗體固定補體之能力。此方法進一步描述於PCT公開案WO 94/29351中。

在另一實例中，Fc區藉由在以下位置修飾一或多個胺基酸而經修飾以降低本發明之抗體或抗原結合片段(例如14A6或28H5或其人類化型式)介導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)的能力及/或降低抗體或片段對Fcγ受體之親和力：238、239、243、248、249、252、254、255、256、258、264、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、329、

330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439。此方法進一步描述於PCT公開案WO 00/42072中。此外，已定位人類IgG1上對FcγR1、FcγRII、FcγRIII及FcRn之結合位點且已描述結合提高之變異體(參見Shields等人 (2001) *J. Biol. Chem.* **276**:6591-6604)。

在本發明之一個實施例中，Fc區藉由修飾殘基243及264而經修飾以降低本發明抗體(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)介導效應子功能之能力及/或增加消炎特性。在一個實施例中，抗體或片段之Fc區藉由將位置243及264之殘基改變成丙胺酸來修飾。在一個實施例中，Fc區藉由修飾殘基243、264、267及328而經修飾以降低抗體或片段介導效應子功能之能力及/或增加消炎特性。

效應子功能增強

在一些實施例中，抗TIGIT抗體之Fc區經修飾以增加抗體或抗原結合片段介導效應子功能之能力及/或增加其與Fcγ受體(FcγR)之結合。

如本文所用，術語「效應子功能」意指以下中之一或多者：抗體依賴性細胞介導之細胞毒活性(ADCC)、補體依賴性細胞毒活性(CDC)介導之反應、Fc介導之吞噬作用或抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)及抗體經由FcRn受體之再循環。

可信抗原結合蛋白之恆定區與包括FcγRI (CD64)、FcγRII (CD32)及FcγRIII (CD16)之各種Fc受體(FcR)之間的相互作用介導抗原結合蛋白之效應子功能，諸如ADCC及CDC。Fc受體對抗體交聯而言亦為重要的，抗體交聯對抗腫瘤免疫性而言可為重要的。

效應子功能可用許多方式，包括例如經由FcγRIII與天然殺手細胞之結合或經由FcγRI與單核細胞/巨噬細胞之結合量測以量測ADCC

效應子功能。舉例而言，可在天然殺手細胞分析中評估本發明之抗原結合蛋白的ADCC效應子功能。此類分析之實例可見於Shields等人，2001 *J. Biol. Chem.*，第276卷，第6591-6604頁；Chappel等人，1993 *J. Biol. Chem.*，第268卷，第25124-25131頁；Lazar等人，2006 *PNAS*，103；4005-4010中。

本發明抗體之ADCC或CDC特性或其交聯特性可用許多方式增強。

已展示在殘基Asn297上含有特定突變或改變之糖基化的人類IgG1恆定區增強與Fc受體之結合。在一些情況下，此等突變亦已展示增強ADCC及CDC (Lazar等人 *PNAS* 2006, 103; 4005-4010；Shields等人 *J Biol Chem* 2001, 276; 6591-6604；Nechansky等人 *Mol Immunol*, 2007, 44; 1815-1817)。

在本發明之一個實施例中，此類突變在選自239、332及330 (IgG1)之一或多個位置中，或其他IgG同型中之同等位置中。適合突變之實例為S239D及I332E及A330L。在一個實施例中，本文所述之本發明之抗原結合蛋白在位置239及332突變，例如S239D及I332E，或在另一個實施例中，其在選自239及332及330之三個或三個以上位置突變，例如S239D及I332E及A330L。(EU索引編號)。

在本發明之一替代實施例中，提供一種抗體，其包含具有改變之糖基化型態的重鏈恆定區，使得該抗原結合蛋白具有增強之效應子功能。舉例而言，其中抗體具有增強之ADCC或增強之CDC或其中其具有兩種增強之ADCC與CDC效應子功能。產生具有改變之糖基化型態之抗原結合蛋白的適合方法之實例描述於WO2003011878、WO2006014679及EP1229125中。

在另一態樣中，本發明提供「未岩藻糖基化」或「無岩藻糖基化」抗體。未岩藻糖基化抗體具有無岩藻糖殘基的Fc之複合物型N-聚

糖之三甘露糖基核心結構。歸因於Fc γ RIIIa結合能力之增強，此等缺乏來自Fc N-聚糖之核心岩藻糖殘基的經糖基工程改造之抗體可顯示比岩藻糖基化同等物更強的ADCC。

本發明亦提供一種產生根據本發明之抗體的方法，其包含以下步驟：a)培養包含含有如本文所述之分離之核酸的表現載體之重組宿主細胞，其中該重組宿主細胞不包含 α -1,6-岩藻糖基轉移酶；以及b)回收抗原結合蛋白。重組宿主細胞通常可不含編碼 α -1,6-岩藻糖基轉移酶之基因(例如酵母宿主細胞，諸如畢赤酵母屬)或可經遺傳修飾以使 α -1,6-岩藻糖基轉移酶不活化。可獲得已經遺傳修飾以使編碼 α -1,6-岩藻糖基轉移酶之FUT8基因不活化的重組宿主細胞。參見例如可得自BioWa, Inc. (Princeton,N.J.)之POTELLIGENT™技術系統，其中缺乏FUT8基因之功能複本的CHOK1SV細胞產生具有增強之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)活性的單株抗體，該ADCC活性相對於在具有功能FUT8基因之細胞中產生的相同單株抗體增加。POTELLIGENT™技術系統之態樣描述於US7214775、US6946292、WO0061739及WO0231240中。一般技術者亦將認識到其他適當系統。

熟習此項技術者將顯而易見，此類修飾不僅可單獨使用，而且亦可彼此組合使用，以進一步增強效應子功能。

具有經修飾之糖基化之抗體的產生

在再一實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)包含特定糖基化模式。舉例而言，可製備無岩藻糖基化或無糖基化抗體或片段(亦即抗體分別缺乏岩藻糖或糖基化)。抗體或片段之糖基化模式可經改變，以例如增加抗體或片段對TIGIT抗原之親和力或親合力。此類修飾可藉由例如改變抗體或片段序列內一或多個糖基化位點來實現。舉例而言，可進行一或多個

胺基酸取代，從而移除一或多個可變區構架糖基化位點，藉此消除該位點之糖基化。此類無糖基化可增加抗體或片段對抗原之親和力或親合力。參見例如美國專利第5,714,350號及第6,350,861號。

本文所揭示之抗體及抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可進一步包括在低級真核生物宿主細胞中產生之抗體及抗原結合片段，尤其諸如酵母及絲狀真菌之真菌宿主細胞已經基因工程改造以產生具有哺乳動物或人類樣糖基化模式之醣蛋白(參見例如Choi等人(2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100: 5022-5027；Hamilton等人，(2003) *Science* 301: 1244-1246；Hamilton等人，(2006) *Science* 313: 1441-1443；Nett等人，*Yeast* 28(3):237-52 (2011)；Hamilton等人，*Curr Opin Biotechnol.* 10月;18(5):387-92 (2007))。此等遺傳修飾之宿主細胞優於當前使用之哺乳動物細胞株的一個特定優勢為能夠控制在細胞中產生之醣蛋白之糖基化型態，使得可產生其中特定N-聚糖結構佔優勢之醣蛋白組合物(參見例如美國專利第7,029,872號及美國專利第7,449,308號)。此等遺傳修飾之宿主細胞已用於產生主要具有特定N-聚糖結構之抗體(參見例如Li等人 (2006) *Nat. Biotechnol.* 24: 210-215)。

在特定實施例中，本文所揭示之抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)進一步包括在低級真核宿主細胞中產生之抗體及其抗原結合片段且其包含岩藻糖基化及未岩藻糖基化之雜交及複合N-聚糖，包括平分及多天線物質，包括(但不限於) N-聚糖，諸如 $\text{GlcNAc}_{(1-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ ； $\text{Gal}_{(1-4)}\text{GlcNAc}_{(1-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ ； $\text{NANA}_{(1-4)}\text{Gal}_{(1-4)}\text{GlcNAc}_{(1-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 。

在特定實施例中，本文提供之抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可包含具有至少一個選自由以下各者組成之群之雜交N-聚糖的抗體或片段： $\text{GlcNAcMan}_5\text{GlcNAc}_2$ ；

GalGlcNAcMan₅GlcNAc₂；及NANAGalGlcNAcMan₅GlcNAc₂。在特定態樣中，雜交*N*-聚糖為組合物中之主要*N*-聚糖物質。

在特定實施例中，本文提供之抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)包含具有至少一個選自由以下各者組成之群之複合*N*-聚糖的抗體及片段：GlcNAcMan₃GlcNAc₂；GalGlcNAcMan₃GlcNAc₂；NANAGalGlcNAcMan₃GlcNAc₂；GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂；GalGlcNAc₂Man₃GlcNAc₂；Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂；NANAGal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂；及NANA₂Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂。在特定態樣中，複合*N*-聚糖為組合物中之主要*N*-聚糖物質。在其他態樣中，複合*N*-聚糖為一種特定*N*-聚糖物質，其在組合物中佔複合*N*-聚糖之約30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或100%。在一個實施例中，本文提供之抗體及其抗原結合片段包含複合*N*-聚糖，其中至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或100%之複合*N*-聚糖包含結構NANA₂Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂，其中此類結構無岩藻糖基化。此類結構可例如在經工程改造之甲醇酵母宿主細胞中產生。

在特定實施例中，*N*-聚糖經岩藻糖基化。一般而言，岩藻糖呈*N*-聚糖之還原末端與GlcNAc之α1,3-鍵，呈*N*-聚糖之還原末端與GlcNAc之α1,6-鍵，呈*N*-聚糖之非還原末端與Gal之α1,2-鍵中，呈*N*-聚糖之非還原末端與GlcNAc之α1,3-鍵中，或呈*N*-聚糖之非還原末端與GlcNAc之α1,4-鍵中。

因此，在以上醣蛋白組合物之特定態樣中，糖型呈1,3-鍵或α1,6-鍵岩藻糖，以產生選自由以下各者組成之群之糖型：

Man ₅ GlcNAc ₂ (Fuc)	、	GlcNAcMan ₅ GlcNAc ₂ (Fuc)	、
Man ₃ GlcNAc ₂ (Fuc)	、	GlcNAcMan ₃ GlcNAc ₂ (Fuc)	、

$\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$ 、 $\text{GalGlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$ 、
 $\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$ 、 $\text{NANAGal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$ 及
 $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc})$ ；呈 $\alpha 1,3$ -鍵或 $\alpha 1,4$ -鍵岩藻糖，
 以產生選自由以下各者組成之群之糖型：
 $\text{GlcNAc}(\text{Fuc})\text{Man}_5\text{GlcNAc}_2$ 、 $\text{GlcNAc}(\text{Fuc})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 、
 $\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 、 $\text{GalGlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 、
 $\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 、 $\text{NANAGal}_2\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$
 及 $\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ ；或呈 $\alpha 1,2$ -鍵岩藻糖，以
 產生選自由以下各者組成之群之糖型： $\text{Gal}(\text{Fuc})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 、
 $\text{Gal}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 、 $\text{NANAGal}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 及
 $\text{NANA}_2\text{Gal}_2(\text{Fuc}_{1-2})\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 。

在其他態樣中，抗體(例如人類化抗體)或其抗原結合片段包含高
 甘露糖 *N*-聚糖，包括(但不限於) $\text{Man}_8\text{GlcNAc}_2$ 、 $\text{Man}_7\text{GlcNAc}_2$ 、
 $\text{Man}_6\text{GlcNAc}_2$ 、 $\text{Man}_5\text{GlcNAc}_2$ 、 $\text{Man}_4\text{GlcNAc}_2$ 或由 $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ *N*-聚
 糖結構組成之*N*-聚糖。

在上述其他態樣中，複合*N*-聚糖進一步包括岩藻糖基化及未岩
 藻糖基化平分及多天線物質。

如本文所用，術語「*N*-聚糖」及「糖型」可互換使用且係指*N*連
 接之寡醣，例如藉由天冬醯胺-*N*-乙醯基葡萄糖胺鍵附接至多肽之天冬
 醯胺殘基。*N*-連接之醣蛋白含有在蛋白質中連接於天冬醯胺殘基之醯
 胺氮的*N*-乙醯基葡萄糖胺殘基。在醣蛋白上發現之主要糖為葡萄糖、半
 乳糖、甘露糖、岩藻糖、*N*-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)、*N*-乙醯基葡萄糖
 胺(GlcNAc)及唾液酸(例如*N*-乙醯基-神經胺酸(NANA))。對於*N*連接
 之醣蛋白，糖基團之處理與轉譯同時在ER之內腔中發生，且在轉譯
 後在高爾基氏體中繼續。

N-聚糖具有 $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 之常用五碳醣核心(「*Man*」係指甘露

糖；「Glc」係指葡萄糖；且「NAc」係指*N*-乙醯基；GlcNAc係指*N*-乙醯基葡萄糖胺)。通常，*N*-聚糖結構以非還原末端在左邊且還原性末端在右邊來呈現。*N*-聚糖之還原性末端為附接至蛋白質上含糖基化位點之Asn殘基的末端。*N*-聚糖在包含添加至Man₃GlcNAc₂ (「Man3」) 核心結構(其亦稱為「三甘露糖核心」、「五碳醣核心」或「寡甘露糖」核心)之周圍糖(例如GlcNAc、半乳糖、岩藻糖及唾液酸)的分枝(觸角)數目方面不同。*N*-聚糖根據其分枝組分(例如高甘露糖、複合或雜交)分類。「高甘露糖型*N*-聚糖」具有五個或更多個甘露糖殘基。

「複合」型*N*-聚糖通常具有至少一個附接至「三甘露糖」核心之1,3甘露糖臂之GlcNAc及至少一個附接至1,6甘露糖臂之GlcNAc。複合*N*-聚糖亦可具有視情況經唾液酸或衍生物(例如「NANA」或「NeuAc」，其中「Neu」係指神經胺酸且「Ac」係指乙醯基)修飾之半乳糖(「Gal」)或*N*-乙醯基半乳胺糖(「GalNAc」)殘基。複合*N*-聚糖亦可具有包含「二等分」GlcNAc及核心岩藻糖(「Fuc」)之鏈內取代。複合*N*-聚糖亦可在「三甘露糖核心」上具有多個觸角，常常稱為「多觸角聚糖」。「雜交」*N*-聚糖在三甘露糖核心之1,3甘露糖臂之末端上具有至少一個GlcNAc且在三甘露糖核心之1,6甘露糖臂上具有零或多個甘露糖。各種*N*-聚糖亦稱為「糖型」。

關於複合*N*-聚糖，術語「G-2」、「G-1」、「G0」、「G1」、「G2」、「A1」及「A2」意謂以下。「G-2」係指可表徵為Man₃GlcNAc₂之*N*-聚糖結構；術語「G-1」係指可表徵為GlcNAcMan₃GlcNAc₂之*N*-聚糖結構；術語「G0」係指可表徵為GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂之*N*-聚糖結構；術語「G1」係指可表徵為GalGlcNAc₂Man₃GlcNAc₂之*N*-聚糖結構；術語「G2」係指可表徵為Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂之*N*-聚糖結構；術語「A1」係指可表徵為NANAGal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂之*N*-聚糖結構；且術語「A2」係指可表徵為

$\text{NANA}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 之 N -聚糖結構。除非另外指明，否則術語「G-2」、「G-1」、「G0」、「G1」、「G2」、「A1」及「A2」係指缺乏在 N -聚糖之還原末端附接至GlcNAc殘基之岩藻糖的 N -聚糖物質。當術語包括「F」時，「F」指示 N -聚糖物質在 N -聚糖之還原末端的GlcNAc殘基上含有岩藻糖殘基。舉例而言，G0F、G1F、G2F、A1F及A2F均指示 N -聚糖進一步包括在 N -聚糖之還原末端附接至GlcNAc殘基的岩藻糖殘基。諸如酵母及絲狀真菌之低級真核生物通常不產生可產生岩藻糖之 N -聚糖。

關於多天線 N -聚糖，術語「多天線 N -聚糖」係指在構成 N -聚糖之1,6臂或1,3臂之非還原末端的甘露糖殘基上進一步包含GlcNAc殘基或在構成 N -聚糖之1,6臂及1,3臂之非還原末端的各甘露糖殘基上包含GlcNAc殘基的 N -聚糖。因此，多天線 N -聚糖可由式 $\text{GlcNAc}_{(2-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 、 $\text{Gal}_{(1-4)}\text{GlcNAc}_{(2-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 或 $\text{ANA}_{(1-4)}\text{Gal}_{(1-4)}\text{GlcNAc}_{(2-4)}\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 表徵。術語「1-4」係指1、2、3或4個殘基。

關於平分 N -聚糖，術語「平分 N -聚糖」係指其中GlcNAc殘基在 N -聚糖之還原末端連接於甘露糖殘基之 N -聚糖。平分 N -聚糖可由式 $\text{GlcNAc}_3\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 表徵，其中各甘露糖殘基在其非還原末端連接於GlcNAc殘基。相比之下，當多天線 N -聚糖表徵為 $\text{GlcNAc}_3\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 時，該式指示兩個GlcNAc殘基在 N -聚糖之兩個臂之一的還原末端連接於甘露糖殘基，且一個GlcNAc殘基在 N -聚糖之另一個臂之非還原末端連接於甘露糖殘基。

抗體物理特性

本文所揭示之抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可在輕鏈或重鏈免疫球蛋白可變區中進一步含有一或多個糖基化位點。此類糖基化位點可增加抗體或片段之免疫原性，或歸因於改變抗原結合而改變抗體之pK (Marshall等人. (1972) *Annu Rev*

Biochem 41:673-702 ; Gala及Morrison (2004) *J Immunol* 172:5489-94 ; Wallick 等人 (1988) *J Exp Med* 168:1099-109 ; Spiro (2002) *Glycobiology* 12:43R-56R ; Parekh等人 (1985) *Nature* 316:452-7 ; Mimura等人 (2000) *Mol Immunol* 37:697-706)。已知糖基化在含有N-X-S/T序列之基元進行。

各抗體或抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)將具有獨特等電點(pI)，其一般在6與9.5之間的pH值範圍內。IgG1抗體之pI通常在7-9.5之pH值範圍內，且IgG4抗體之pI通常在6-8之pH值範圍內。

各抗體或抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)將具有特徵熔融溫度，其中較高熔融溫度指示活體內整體穩定性更大(Krishnamurthy R及Manning MC (2002) *Curr Pharm Biotechnol* 3:361-71)。一般而言， T_{M1} (初始展開溫度)可超過60°C、超過65°C或超過70°C。抗體或片段之熔點可使用差示掃描熱量測定(Chen等人 (2003) *Pharm Res* 20:1952-60 ; Ghirlando等人 (1999) *Immunol Lett* 68:47-52)或圓二色性(Murray等人 (2002) *J. Chromatogr Sci* 40:343-9)量測。

在另一個實施例中，選擇不迅速降解之抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)。可使用毛細電泳法(CE)及MALDI-MS量測抗體或片段之降解(Alexander AJ及Hughes DE (1995) *Anal Chem* 67:3626-32)。

在另一個實施例中，選擇具有最小聚集作用之抗體(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)及其抗原結合片段，聚集作用可引起不必要免疫反應之觸發及/或改變或不利的藥物動力學特性。一般而言，聚集為25%或更低、20%或更低、15%或更低、10%或更低或5%或更低之抗體及片段為可接受的。聚集可藉由若干技術，包括尺寸排

阻管柱(SEC)、高效液相層析(HPLC)及光散射來量測。

抗體結合物

本文所揭示之抗 TIGIT 抗體及其抗原結合片段(例如 14A6、28H5、31C6及其人類化型式)亦可結合於化學部分。化學部分可尤其為聚合物、放射性核種或細胞毒性因子。在特定實施例中，化學部分為增加抗體或片段在個體體內半衰期之聚合物。適合聚合物包括(但不限於)親水性聚合物，其包括(但不限於)聚乙二醇(PEG)(例如分子量為 2 kDa、5 kDa、10 kDa、12kDa、20 kDa、30kDa或40kDa之PEG)、聚葡萄糖及單甲氧基聚乙二醇(mPEG)。Lee 等人 (1999) (*Bioconj. Chem.* 10:973-981)揭示 PEG 結合之單鏈抗體。Wen 等人 (2001) (*Bioconj. Chem.* 12:545-553)揭示具有 PEG 之附接至放射金屬螯合劑(二乙三胺五乙酸(DTPA))的結合抗體。

本文所揭示之抗體及其抗原結合片段(例如 14A6、28H5、31C6及其人類化型式)亦可結合標記，諸如 ^{99}Tc 、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、 ^{32}P 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 、 ^{131}I 、 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{51}Cr 、 ^{57}Co 、 ^{226}Ra 、 ^{60}Co 、 ^{59}Fe 、 ^{57}Se 、 ^{152}Eu 、 ^{67}Cu 、 ^{217}Bi 、 ^{211}At 、 ^{212}Pb 、 ^{47}Sc 、 ^{109}Pd 、 ^{234}Th 及 ^{40}K 、 ^{157}Gd 、 ^{55}Mn 、 ^{52}Tr 及 ^{56}Fe 。

本文所揭示之抗體及抗原結合片段(例如 14A6、28H5、31C6及其人類化型式)亦可聚乙二醇化，例如以增加其生物(例如血清)半衰期。為將抗體或片段聚乙二醇化，通常使抗體或片段與聚乙二醇(PEG)之反應形式，諸如 PEG 之反應性酯或醛衍生物在其中一或多個 PEG 基團附接至抗體或抗體片段之條件下反應。在特定實施例中，聚乙二醇化經由與反應性 PEG 分子(或類似反應性水溶性聚合物)之醯化反應或烷基化反應進行。如本文所用，術語「聚乙二醇」意欲涵蓋已用於衍生其他蛋白質之任一種 PEG 形式，諸如單(C1-C10)烷氧基或芳氧基-聚乙二醇或聚乙二醇-順丁烯二醯亞胺。在某些實施例中，待聚乙二醇化

之抗體或片段為無糖基化之抗體或片段。聚乙二醇化蛋白質之方法為此項技術中已知，且可應用於本發明之抗體。參見例如EP 0 154 316及EP 0 401 384。

本文所揭示之抗體及抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)亦可與螢光或化學發光標記結合，包括螢光團，諸如稀土螯合物、螢光素及其衍生物、若丹明及其衍生物、異硫氰酸酯、藻紅素、藻藍蛋白、別藻藍蛋白、鄰苯二甲醛、螢光胺、¹⁵²Eu、丹醯基、傘酮、螢光素、魯米那標記、異魯米那標記、芳族吡啶酯標記、咪唑標記、吡啶鹽標記、乙二酸酯標記、水母素標記、2,3-二氫酞嗪二酮、生物素/抗生素蛋白、旋轉標記及穩定自由基。

本發明之抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)亦可結合於細胞毒性因子，諸如白喉毒素、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)外毒素A鏈、蓖麻毒素A鏈、相思子毒素A鏈、莫迪素A鏈、 α -帚麴菌素、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白質及化合物(例如脂肪酸)、康乃馨蛋白質、美洲商陸(*Phytolacca americana*)蛋白質PAPI、PAPII及PAP-S、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制劑、麻瘋樹毒蛋白、巴豆毒素、石鹼草(*Saponaria officinalis*)抑制劑、有絲分裂素、侷限麴菌素、酚黴素及伊諾黴素(enomycin)。

可採用此項技術中已知之用於本發明之抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)結合各種部分的任何方法，包括由Hunter等人 (1962) *Nature* 144:945；David等人 (1974) *Biochemistry* 13:1014；Pain等人(1981) *J. Immunol. Meth.* 40:219；及Nygren, J., (1982) *Histochem. and Cytochem.* 30:407描述之彼等方法。用於結合抗體及片段之方法為此項技術中習知及極熟知。

抗TIGIT抗體之治療用途

進一步提供用於治療需要用本文所揭示之分離之抗體或其抗原

結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)治療的個體，包括人類個體的方法。在本發明之一個實施例中，此類個體罹患感染或感染性疾病。在本發明之另一實施例中，此類個體罹患癌症。在一個實施例中，癌症為藉由表現TIGIT之腫瘤浸潤性淋巴細胞浸潤之實體腫瘤。在一個實施例中，癌症為例如骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、神經母細胞瘤、腎癌、白血病、腎移行細胞癌、膀胱癌、威爾姆氏癌(Wilm's cancer)、卵巢癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、骨癌、肺癌(例如非小細胞肺癌)、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉瘤、頭頸癌、鱗狀細胞癌、多發性骨髓瘤、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、肝母細胞瘤、肝細胞癌、黑色素瘤、腎橫紋肌樣瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、軟骨肉瘤、腦癌、神經膠母細胞瘤、腦膜瘤、垂體腺瘤、前庭神經鞘瘤、原始神經外胚層瘤、神經管胚細胞瘤、星形細胞瘤、退行性星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、室管膜瘤、脈絡叢乳頭狀瘤、真性紅血球增多症、血小板增多症、特發性骨髓纖維化、軟組織肉瘤、甲狀腺癌、子宮內膜癌、類癌瘤或肝癌、乳癌或胃癌。在本發明之一實施例中，癌症為例如上述種類之轉移性癌症。

在一個實施例中，本發明提供使用本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)治療個體的方法，其中該個體罹患病毒感染。在一個實施例中，病毒感染為感染選自由以下各者組成之群的病毒：人類免疫缺乏病毒(HIV)、肝炎病毒(A、B或C)、疱疹病毒(例如VZV、HSV-I、HAV-6、HSV-II及CMV、埃-巴二氏病毒(Epstein Barr virus))、腺病毒、流感病毒、黃病毒、埃可病毒、鼻病毒、科沙奇病毒、冠狀病毒、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革熱病毒、乳突狀瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰白質炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒或蟲媒病毒性腦炎病毒。

在一個實施例中，本發明提供使用本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段治療個體之方法，其中該個體罹患細菌感染。在一個實施例中，細菌感染為感染選自由以下各者組成之群的細菌：衣原體(*Chlamydia*)、立克次體細菌(*rickettsial bacteria*)、分枝桿菌(*mycobacteria*)、葡萄球菌(*staphylococci*)、鏈球菌(*streptococci*)、肺炎球菌(*pneumococci*)、腦膜炎球菌(*meningococci*)及淋球菌(*gonococci*)、克雷伯氏菌(*klebsiella*)、變形桿菌(*proteus*)、沙雷菌屬(*serratia*)、假單胞菌(*pseudomonas*)、軍團菌屬(*Legionella*)、白喉棒狀桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、沙門氏菌(*Salmonella*)、桿菌(*bacilli*)、霍亂弧菌(*Vibrio cholerae*)、破傷風梭菌(*Clostridium tetan*)、肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)、炭疽桿菌(*Bacillus anthricis*)、鼠疫耶爾森菌(*Yersinia pestis*)、麻風分支桿菌(*Mycobacterium leprae*)、麻風分枝桿菌(*Mycobacterium lepromatosis*)及包柔體屬(*Borriella*)。

在一個實施例中，本發明提供使用本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段治療個體之方法，其中該個體罹患真菌感染。在一個實施例中，真菌感染為感染選自由以下各者組成之群的真菌：念珠菌屬(*Candida*)(白色念珠菌(*albican*)、克魯斯氏念珠菌(*krusei*)、光滑念珠菌(*glabrata*)、熱帶念珠菌(*tropicalis*)等)、新型隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)、麴菌屬(*Aspergillus*)(煙麴黴(*fumigatus*)、黑麴黴(*niger*)等)、毛黴屬(*Genus Mucorales*)(白黴菌屬(*mucor*)、犁頭黴屬(*absidia*)、根黴菌屬(*rhizopus*))、申克氏胞絲菌(*Sporothrix schenkii*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)及莢膜組織胞漿菌(*Histoplasma capsulatum*)。

在一個實施例中，本發明提供使用本發明之抗TIGIT抗體或其抗

原結合片段治療個體之方法，其中該個體罹患寄生蟲感染。在一個實施例中，寄生蟲感染為感染選自由以下各者組成之群的寄生蟲：溶組織內阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、大腸纖毛蟲(*Balantidium coli*)、福勒氏耐格里原蟲(*Naegleria fowleri*)、棘阿米巴蟲屬(*Acanthamoeba*)、蘭比亞梨形鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、隱孢子蟲屬(*Cryptosporidium*)、肺炎肺囊蟲(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、微小巴倍蟲(*Babesia microti*)、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、杜氏利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)、剛地弓形蟲(*Toxoplasma gondii*)及巴西日圓線蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

另外，本發明提供一種在個體(例如人類)中防止或抑制TIGIT結合於MHC II類、增強抗原特異性T細胞活化或刺激介白素-2之T細胞產生的方法，例如其中該個體罹患癌症或感染性疾病(例如如本文中所論述)，該方法包含投與有效量之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28A5、31C6及其人類化型式)，視情況與另一化學治療劑聯合。

「個體」可為哺乳動物，諸如人類、犬、貓、馬、牛、小鼠、大鼠、猴(例如馬來猴，例如食蟹獼猴)或兔。在本發明之較佳實施例中，個體為人類個體。

在特定實施例中，本文所揭示之抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可單獨或與其他另外治療劑及/或治療程序聯合使用，以治療或預防需要此類治療或預防之個體的諸如癌症，例如如本文中所論述之任何疾病。包含此類抗體及片段與另外治療劑聯合的組合物，例如包含醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，亦為本發明之一部分。

在特定實施例中，本文所揭示之抗體或其抗原結合片段(例如

14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可單獨或與腫瘤疫苗聯合使用。

在特定實施例中，本文所揭示之抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可單獨或與化學治療劑聯合使用。

在特定實施例中，本文所揭示之抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可單獨或與放射療法聯合使用。

在特定實施例中，本文所揭示之抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可單獨或與靶向療法聯合使用。靶向療法之實例包括：激素療法、信號轉導抑制劑(例如EGFR抑制劑，諸如西妥昔單抗(cetuximab)(Erbix)及埃羅替尼(erlotinib)(Tarceva))；HER2抑制劑(例如曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin)及帕妥珠單抗(pertuzumab)(Perjeta))；BCR-ABL抑制劑(諸如伊馬替尼(imatinib)(Gleevec)及達沙替尼(dasatinib)(Sprycel))；ALK抑制劑(諸如克卓替尼(crizotinib)(Xalkori)及色瑞替尼(ceritinib)(Zykadia))；BRAF抑制劑(諸如維羅非尼(vemurafenib)(Zelboraf)及達拉菲尼(dabrafenib)(Tafinlar))、基因表現調節劑、細胞凋亡誘導劑(例如硼替佐米(bortezomib)(Velcade)及卡非佐米(carfilzomib)(Kymprolis))、血管生成抑制劑(例如貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin)及雷莫蘆單抗(ramucirumab)(Cyramza))、附接至毒素之單株抗體(例如貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)(Adcetris)及阿多曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine)(Kadcyla))。

在特定實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可與抗癌治療劑或免疫調節藥物，諸如免疫調節受體抑制劑，例如特異性結合於受體之抗體或其抗原結合片段組合使用。

因此，本發明包括包含本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)與派立珠單抗聯合的組合物；以及用於治療或預防個體之癌症的方法，其包含向所述個體投與有效量之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段及派立珠單抗。視情況個體亦投與另一治療劑。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)與包括包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之免疫球蛋白重鏈及包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之免疫球蛋白輕鏈的分離之抗體聯合。SEQ ID NO: 33及34編碼派立珠單抗之重鏈及輕鏈。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)與包括包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之免疫球蛋白重鏈及包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列之免疫球蛋白輕鏈的分離之抗體聯合。SEQ ID NO: 35及36編碼納武單抗之重鏈及輕鏈。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)與以下中之一或多者聯合：抗PD1抗體(例如派立珠單抗、納武單抗、皮立珠單抗(pidilizumab) (CT-011))、抗PDL1抗體、抗CTLA4抗體、抗CS1抗體(例如埃羅妥珠單抗(elotuzumab))、抗KIR2DL1/2/3抗體(例如利瑞魯單抗(lirilumab))、抗CD137抗體(例如烏魯單抗(urelumab))、抗GITR抗體(例如TRX518)、抗PD-L1抗體(例如BMS-936559、MSB0010718C或MPDL3280A)、抗PD-L2抗體、抗ILT1抗體、抗ILT2抗體、抗ILT3抗體、抗ILT4抗體、抗ILT5抗體、抗ILT6抗體、抗ILT7抗體、抗ILT8抗體、抗CD40抗體、抗OX40抗體、抗ICOS、抗SIRP α 、抗KIR2DL1抗體、抗KIR2DL2/3抗體、抗KIR2DL4抗體、抗KIR2DL5A抗體、抗

KIR2DL5B抗體、抗KIR3DL1抗體、抗KIR3DL2抗體、抗KIR3DL3抗體、抗NKG2A抗體、抗NKG2C抗體、抗NKG2E抗體、抗4-1BB抗體(例如PF-05082566)、抗TSLP抗體、抗IL-10抗體、IL-10或聚乙二醇化IL-10或此類標靶之任何小有機分子抑制劑。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗PD1抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗PDL1抗體(例如BMS-936559、MSB0010718C或MPDL3280A)聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗CTLA4抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗CS1抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗KIR2DL1/2/3抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗CD137 (例如烏魯單抗)抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗GITR (例如TRX518)抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗PD-L2抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合

片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗ITL1抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗ITL2抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗ITL3抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗ITL4抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗ITL5抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗ITL6抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗ITL7抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗ITL8抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗CD40抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗OX40抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗KIR2DL1抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗KIR2DL2/3抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合

片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗KIR2DL4抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或或其人類化型式)與抗KIR2DL5A抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗KIR2DL5B抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗KIR3DL1抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗KIR3DL2抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗KIR3DL3抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗NKG2A抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗NKG2C抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗ICOS抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合

片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗SIRP α 抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗4-1BB抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗IL-10抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與抗TSLP抗體聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與IL-10或聚乙二醇化IL-10聯合。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與諸如以下之抑制劑(例如小有機分子或抗體或其抗原結合片段)中之一或多者聯合：MTOR (哺乳動物雷帕黴素標靶)抑制劑、細胞毒性劑、鉑劑、EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、微管穩定劑、紫杉烷、CD20抑制劑、CD52抑制劑、CD30抑制劑、RANK (核因子 κ -B受體活化因子)抑制劑、RANKL (核因子 κ -B受體活化因子配位體)抑制劑、ERK抑制劑、MAP激酶抑制劑、AKT抑制劑、MEK抑制劑、PI3K抑制劑、HER1抑制劑、HER2抑制劑、HER3抑制劑、HER4抑制劑、Bcl2抑制劑、CD22抑制劑、CD79b抑制劑、ErbB2抑制劑或法呢基蛋白轉移酶抑制劑。

在本發明之一個實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)與以下中之任一或多者聯合：13-順-視黃酸、(3-[5-(甲基磺醯基哌啶甲基)-吡啶基]-喹諾酮)、4-羥基他莫昔芬(4-hydroxytamoxifen)、5-去氧尿苷(5-deoxyuridine)、5'-去氧-5-氟尿苷(5'-deoxy-5-fluorouridine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、6-巯基嘌呤(6-mecaptopurine)、7-羥基星孢菌素

(7-hydroxystaurosporine) 、 A-443654 、 醋酸阿比特龍 (abirateroneacetate) 、 阿布拉生 (abraxane) 、 ABT-578 、 阿考比芬 (acolbifene) 、 ADS-100380 、 ALT-110 、 六甲蜜胺 (altretamine) 、 阿米福汀 (amifostine) 、 胺魯米特 (aminogluthimide) 、 胺柔比星 (amrubicin) 、 安吡啶 (Amsacrine) 、 阿那格雷 (anagrelide) 、 阿那曲唑 (anastrozole) 、 血管生長抑素 (angiostatin) 、 AP-23573 、 ARQ-197 、 阿佐昔芬 (arzoxifene) 、 AS-252424 、 AS-605240 、 天冬醯胺酶 (asparaginase) 、 AT-9263 、 阿曲生坦 (atrasentan) 、 阿西替尼 (axitinib) 、 AZD1152 、 卡介 (Bacillus Calmette-Guerin, BCG) 疫苗 、 巴他布林 (batabulin) 、 BC-210 、 倍索度脫 (besodutox) 、 貝伐單抗 (bevacizumab) 、 比卡魯胺 (bicalutamide) 、 Bio111 、 BIO140 、 博萊黴素 (bleomycin) 、 BMS-214662 、 BMS-247550 、 BMS-275291 、 BMS-310705 、 硼替佐米 (bortezimib) 、 布舍瑞林 (buserelin) 、 白消安 (busulfan) 、 骨化三醇 (calcitriol) 、 喜樹鹼 (camptothecin) 、 卡奈替尼 (canertinib) 、 卡培他濱 (capecitabine) 、 卡鉑 (carboplatin) 、 卡莫司汀 (carmustine) 、 CC8490 、 西地尼布 (Cediranib) 、 CG-1521 、 CG-781 、 查米多星 (chlamydocin) 、 苯丁酸氮芥 (chlorambucil) 、 氯毒素 (chlorotoxin) 、 西侖吉肽 (cilengitide) 、 西米替丁 (cimitidine) 、 順鉑 (cisplatin) 、 克拉屈濱 (cladribine) 、 氯屈膦酸鹽 (clodronate) 、 COL-3 、 CP-724714 、 環磷醯胺 (cyclophosphamide) 、 環丙孕酮 (cyproterone) 、 醋酸環丙氯地孕酮 (cyproteroneacetate) 、 阿糖胞苷 (cytarabine) 、 阿糖胞苷 (cytosinearabinoside) 、 達卡巴嗪 (dacarbazine) 、 達新賽特 (dacinostat) 、 放線菌素d (dactinomycin) 、 達洛圖單抗 (dalotuzumab) 、 達魯舍替 (danusertib) 、 達沙替尼 (dasatanib) 、 道諾黴素 (daunorubicin) 、 地卡塔尼 (decatanib) 、 魚藤素 (deguelin) 、 地尼介白素 (denileukin) 、 去氧柯福黴素 (deoxycoformycin) 、 縮肽 (depsipeptide) 、

二芳基丙腈、二乙基己烯雌酚(diethylstilbestrol)、迪夫托斯(diftitox)、多烯紫杉醇(docetaxel)、多韋替尼(dovitinib)、小紅莓(doxorubicin)、曲洛昔芬(droloxifene)、艾特忒林(edotecarin)、釔90標記之艾多替德(yttrium-90 labeled-edotreotide)、艾多替德(edotreotide)、EKB-569、EMD121974、內皮生長抑素(endostatin)、恩雜魯胺(enzalutamide)、恩紫妥林(enzastaurin)、表柔比星(epirubicin)、埃博黴素B(epithilone B)、ERA-923、Erbitux、埃羅替尼(erlotinib)、雌二醇(estradiol)、雌氮芥(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、非那雄安(finasteride)、夫拉平度(flavopiridol)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉賓(fludarabine)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟甲睾酮(fluxymesterone)、氟他胺(flutamide)、FOLFOX方案、氟維司群(Fulvestrant)、加勒特酮(galeterone)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉馬替康(gimatecan)、戈舍瑞林(goserelin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、棉籽醇(gossypol)、GSK461364、GSK690693、HMR-3339、己酸羥孕酮(hydroxyprogesteronecaproate)、羥基脲(hydroxyurea)、IC87114、艾達黴素(idarubicin)、吲哚昔酚(idoxyfene)、異環磷醯胺(ifosfamide)、IM862、伊馬替尼(imatinib)、IMC-1C11、INCB24360、INO1001、干擾素(interferon)、介白素-12(interleukin-12)、伊派利單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、JNJ-16241199、酮康唑(ketoconazole)、KRX-0402、拉帕替尼(lapatinib)、拉索昔芬(lasofoxifene)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙立德(leuprolide)、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、脂質體包覆之太平洋紫杉醇(liposome entrapped paclitaxel)、洛莫司汀(lomustine)、洛那法尼(lonafarnib)、硫蒽酮

(lucanthone) 、 LY292223 、 LY292696 、 LY293646 、 LY293684 、 LY294002 、 LY317615 、 馬立馬司他 (marimastat) 、 氮芥 (mechlorethamine) 、 甲羥孕酮乙酸酯 (medroxyprogesteroneacetate) 、 甲地孕酮乙酸酯 (megestrolacetate) 、 美法侖 (melphalan) 、 巯基嘌呤 (mercaptopurine) 、 美司鈉 (mesna) 、 甲胺喋呤 (methotrexate) 、 光神黴素 (mithramycin) 、 絲裂黴素 (mitomycin) 、 米托坦 (mitotane) 、 米托蒽醌 (mitoxantrone) 、 陶紫色替 (tozasertib) 、 MLN8054 、 鯊癌靈 (neovastat) 、 來那替尼 (Neratinib) 、 奈拉達 (neuradiab) 、 尼羅替尼 (nilotinib) 、 尼魯米德 (nilutimide) 、 諾拉曲特 (nolatrexed) 、 NVP-BEZ235 、 奧利默森 (oblimersen) 、 奧曲肽 (octreotide) 、 奧伐木單抗 (ofatumumab) 、 奧戈伏單抗 (oregovomab) 、 奧特羅那 (orterone) 、 奧沙利鉑 (oxaliplatin) 、 太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 、 帕博西里 (palbociclib) 、 帕米膦酸鹽 (pamidronate) 、 帕尼單抗 (panitumumab) 、 帕佐泮尼 (pazopanib) 、 PD0325901 、 PD184352 、 PEG-干擾素 、 培美曲塞 (pemetrexed) 、 噴司他丁 (pentostatin) 、 哌立福新 (perifosine) 、 苯丙胺酸氮芥 (phenylalaninemustard) 、 PI-103 、 皮提利斯 (pictilisib) 、 PIK-75 、 派盆多芬 (pipendoxifene) 、 PKI-166 、 普卡黴素 (plicamycin) 、 卟吩姆 (porfimer) 、 潑尼松 (prednisone) 、 丙卡巴肼 (procarbazine) 、 孕酮 (progestins) 、 PX-866 、 R-763 、 雷諾昔酚 (raloxifene) 、 雷替曲塞 (raltitrexed) 、 拉左新 (razoxin) 、 地磷莫司 (ridaforolimus) 、 利妥昔單抗 (rituximab) 、 羅米地辛 (romidepsin) 、 RTA744 、 盧比替康 (rubitecan) 、 斯克太德 (scriptaid) 、 Sdx102 、 塞利希布 (seliciclib) 、 司美替尼 (selumetinib) 、 司馬沙尼 (semaxanib) 、 SF1126 、 西羅莫司 (sirolimus) 、 SN36093 、 索拉非尼 (sorafenib) 、 螺內酯 (spironolactone) 、 角鯊胺 (squalamine) 、 SR13668 、 鏈脲菌素 (streptozocin) 、 SU6668 、 辛二醯苯胺異羥肟酸 (suberoylanalide hydroxamic acid) 、 舒尼替尼 (sunitinib) 、

合成雌激素、他侖帕奈 (talampanel)、塔利拉維 (talimogene laherparepvec)、他莫昔芬 (tamoxifen)、替莫唑胺 (temozolomide)、坦羅莫司 (temsirolimus)、替尼泊甙 (teniposide)、替米利芬 (tesmilifene)、睪固酮 (testosterone)、漢防己鹼 (tetrandrine)、TGX-221、撒利多胺 (thalidomide)、硫鳥嘌呤 (thioguanine)、噻替派 (thiotepa)、替西單抗 (ticilimumab)、替吡法尼 (tipifarnib)、替沃紫尼 (tivozanib)、TKI-258、TLK286、拓朴替康 (topotecan)、檸檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate)、曲貝替定 (trabectedin)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)、維甲酸 (tretinoin)、曲古黴素 A (trichostatin A)、磷酸曲西立濱單水合物 (tricitribine phosphate monohydrate)、雙羥萘酸曲普瑞林 (triptorelin pamoate)、TSE-424、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard)、丙戊酸 (valproic acid)、伐柔比星 (valrubicin)、凡德他尼 (vandetanib)、凡塔藍尼 (vatalanib)、VEGF 拮、長春鹼 (vinblastine)、長春新鹼 (vincristine)、長春地辛 (vindesine)、長春瑞賓 (vinorelbine)、維他欣 (vitaxin)、維茲潘 (vitespan)、伏立諾他 (vorinostat)、VX-745、渥曼青黴素 (wortmannin)、Xr311、紫木單抗 (zanolimumab)、ZK186619、ZK-304709、ZM336372、ZSTK474。

在本發明之一實施例中，本發明之抗 TIGIT 抗體或其抗原結合片段 (例如 14A6、28H5、31C6 或其人類化型式) 與一或多種包括 (但不限於) 以下之止吐藥聯合：卡索匹坦 (casopitant) (GlaxoSmithKline)、奈妥吡坦 (Netupitant) (MGI-Helsinn) 及其他 NK-1 受體拮抗劑、帕洛諾司瓊 (palonosetron) (由 MGI Pharma 以 Aloxi 出售)、阿匹坦 (aprepitant) (由 Merck and Co. 以 Emend 出售；Rahway, NJ)、苯海拉明 (diphenhydramine) (由 Pfizer 以 Benadryl® 出售；New York, NY)、安泰樂 (hydroxyzine) (由 Pfizer 以 Atarax® 出售；New York, NY)、甲氧氯普胺 (metoclopramide) (由 AH Robins Co. 以 Reglan® 出售；Richmond,

VA)、勞拉西洋(lorazepam)(由 Wyeth 以 Ativan® 出售 ; Madison, NJ)、阿普唑侖(alprazolam)(由 Pfizer 以 Xanax® 出售 ; New York, NY)、氟哌啶醇 (由 Ortho-McNeil 以 Haldol® 出售 ; Raritan, NJ)、氟哌啶(droperidol)(Inapsine®)、屈大麻酚 (dronabinol)(由 Solvay Pharmaceuticals, Inc. 以 Marinol® 出售 ; Marietta, GA)、地塞米松(dexamethasone)(由 Merck and Co. 以 Decadron® 出售 ; Rahway, NJ)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)(由 Pfizer 以 Medrol® 出售 ; New York, NY); 丙氯拉嗪 (由 Glaxosmithkline 以 Compazine® 出售 ; Research Triangle Park, NC)、格拉司瓊(granisetron)(由 Hoffmann-La Roche Inc. 以 Kytril® 出售 ; Nutley, NJ)、昂丹司瓊 (ondansetron)(由 Glaxosmithkline 以 Zofran® 出售 ; Research Triangle Park, NC)、多拉司瓊(dolasetron)(由 Sanofi-Aventis 以 Anzemet® 出售 ; New York, NY)、特比司瓊(tropisetron)(由 Novartis 以 Navoban® 出售 ; East Hanover, NJ)。

癌症治療之其他副作用包括紅血球及白血球缺乏。因此，在本發明之一實施例中，抗 TIGIT 抗體或其抗原結合片段(例如 14A6、28H5、31C6 或其人類化型式)與治療或預防此類缺乏之藥劑(諸如非格司亭(filgrastim)、PEG-非格司亭、紅血球生成素、阿法依泊汀(epoetin alfa)或阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa))聯合。

在本發明之一實施例中，本發明之抗 TIGIT 抗體或其抗原結合片段(例如 14A6、28H5、31C6 或其人類化型式)與抗癌放射療法聯合投與。舉例而言，在本發明之一實施例中，放射療法為外部光束療法(EBT)：傳遞一束高能 X 射線至腫瘤位置之方法。光束在患者外面產生(例如藉由線性加速器)且靶向腫瘤部位。此等 X 射線可破壞癌細胞且謹慎的治療計劃允許繞過周圍正常組織。不將放射性來源置放在患者體內。在本發明之一實施例中，放射療法為質子光束療法：以質子代替 X-射線轟擊患病組織之一種類型適形療法。在本發明之一實施例

中，放射療法為適形外部光束放射療法：使用先進技術將放射療法針對個體身體結構調整的程序。在本發明之一實施例中，放射療法為近接療法：放射性物質暫時置放體內，通常用以將超劑量或增強劑量之放射線給與某一區域。

在本發明之一實施例中，與抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)聯合投與的手術程序為手術腫瘤切除術。

術語「聯合」指示在本發明之方法中投與的組分(例如抗TIGIT抗體(例如人類化抗體)或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)以及派立珠單抗)可調配成單一組合物以同時傳遞，或分開調配成兩種或兩種以上組合物(例如套組)。各組分可在不同於其他組分投與之時間投與個體；舉例而言，各投與可在既定時段內以若干時間間隔非同時給與(例如分開或依序)。此外，分開的組分可藉由相同或不同途徑投與個體。

實驗及診斷用途

本文所揭示之抗TIGIT抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可用作親和力純化試劑。在此過程中，抗TIGIT抗體及其抗原結合片段使用此項技術中熟知之方法固定在諸如Sephadex、玻璃或瓊脂糖樹脂或濾紙之固相上。使固定抗體或片段與待純化之含有TIGIT蛋白質(或其片段)之樣品接觸，且此後將支撐物用適合溶劑洗滌，該溶劑將移除除結合於固定抗體或片段之TIGIT蛋白質外的樣品中實質上所有物質。最終，將支撐物用溶離結合之TIGIT的溶劑(例如蛋白A)洗滌。此類固定抗體及片段形成本發明之一部分。

進一步提供用於產生適用於例如進行西方墨點(Western blot)及本文中論述之其他免疫分析之二級抗體的抗原。詳言之，揭示包含本文

所揭示之治療抗體(例如14A6、28H5或31C6)之可變區及/或CDR序列且可用於產生用於特異性偵測例如在治療背景下抗體存在之抗個體基因型抗體的多肽。

抗TIGIT抗體(例如人類化抗體)及其抗原結合片段亦適用於TIGIT蛋白質之診斷分析，例如偵測其在特定細胞、組織或血清，例如腫瘤細胞，諸如黑色素瘤細胞中之表現。此類診斷方法可適用於各種疾病診斷。

本發明包括ELISA分析(酶聯結免疫吸附分析法)，其併有本文所揭示之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6或其人類化型式)之使用。

舉例而言，此類方法包含以下步驟：

(a)用抗TIGIT抗體或其抗原結合片段塗佈基板(例如微量滴定盤孔之表面，例如塑膠盤)；

(b)將待測試TIGIT存在之樣品施加至基板；

(c)洗滌該盤，使得樣品中未結合之物質移除；

(d)施加亦對TIGIT抗原具有特異性之可偵測標記之抗體(例如酶連接抗體)；

(e)洗滌該基板，使得未結合之標記抗體移除；

(f)若標記之抗體經酶連接，則施加藉由酶轉變成螢光信號之化學物質；以及

(g)偵測標記抗體之存在。

偵測與基板相關聯之標記指示TIGIT蛋白質之存在。

在另一個實施例中，標記之抗體或其抗原結合片段用過氧化酶標記，該過氧化酶與ABTS (例如2,2'-次偶氮基-雙(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸))或3,3',5,5'-四甲基聯苯胺反應，產生可偵測之顏色改變。或者，標記抗體或片段用可偵測之放射性同位素(例如³H)標記，該放射

性同位素可藉由閃爍計數器在閃爍體存在下偵測。

本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)可用於西方墨點法或免疫-蛋白質墨點程序中。此類程序形成本發明之一部分且包括例如：

(1)視情況使用此項技術中已知之方法(例如半乾墨點法或罐墨點法)自待測試TIGIT之存在之樣品(例如自樣品中蛋白質之PAGE或SDS-PAGE電泳分離)轉移蛋白質至膜或其他固體基板上；使待測試結合TIGIT或其片段之存在之膜或其他固體基板與本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段接觸。

此類膜可呈硝化纖維或基於乙烯基(例如聚偏二氟乙烯(PVDF))之膜的形式，待在非變性PAGE (聚丙烯醯胺凝膠電泳)凝膠或SDS-PAGE (十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳)凝膠中測試TIGIT之存在的蛋白質已轉移至該膜中(例如在凝膠中電泳分離後)。在膜與抗TIGIT抗體或片段接觸前，膜視情況用例如脫脂奶粉或其類似物阻斷以便結合膜上非特異性蛋白質結合位點。

(2)洗滌膜一或多次以移除未結合之抗TIGIT抗體或片段及其他未結合之物質；以及

(3)偵測結合之抗TIGIT抗體或片段。

結合抗體或片段之偵測指示TIGIT蛋白質存在於膜或基板上及樣品中。結合抗體或片段之偵測可藉由抗體或片段與可偵測地標記之二級抗體(一種抗免疫球蛋白抗體)結合，且接著偵測該二級抗體之存在。

本文所揭示之抗TIGIT抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)亦可用於免疫組織化學。此類方法形成本發明之一部分且包含例如：

(1)使待測試TIGIT蛋白質之存在之細胞(例如腫瘤細胞，諸如黑

色素瘤細胞)與本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段接觸；以及
(2)偵測細胞上或細胞中之抗體或片段。

若抗體或片段本身可偵測地標記，則可直接偵測其。或者，抗體或片段可由可偵測地標記之二級抗體結合，偵測二級抗體。

某些本文所揭示之抗TIGIT抗體及其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)亦可用於活體內腫瘤成像。此類方法可包括將放射性標記之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段注射至待測試與TIGIT表現相關之腫瘤(例如其在腫瘤細胞表面上表現TIGIT)之存在的患者體內，接著患者身體進行核成像，以偵測例如包含結合於腫瘤之高濃度抗體或片段的位點上標記抗體或片段之存在。位點之偵測指示TIGIT⁺腫瘤及腫瘤細胞之存在。

成像技術包括SPECT成像(單光子發射電腦斷層攝影術)或PET成像(正電子發射斷層攝影法)。標記包括例如碘-123 (¹²³I)及鎝-99m (^{99m}Tc)，例如結合SPECT成像或¹¹C、¹³N、¹⁵O或¹⁸F，例如結合PET成像或銩-111 (參見例如Gordon等人, (2005) *International Rev. Neurobiol.* 67:385-440)。

醫藥組合物及投與

為製備本發明之抗TIGIT抗體及抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)，將抗體或其抗原結合片段與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑混合。參見例如*Remington's Pharmaceutical Sciences* and *U.S. Pharmacopeia: National Formulary*, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)。

治療及診斷劑之調配物可藉由與可接受之載劑、賦形劑或穩定劑混合，呈例如凍乾粉末、漿液、水性溶液或懸浮液形式(參見例如Hardman等人 (2001) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, New York, NY；Gennaro (2000)

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY ; Avis 等人 (編輯) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY ; Lieberman 等人 (編輯) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY ; Lieberman 等人 (編輯) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY ; Weiner 及 Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., New York, NY)。

單獨或與另一治療劑組合投與的本發明抗體之毒性及治療功效可藉由標準醫藥程序在細胞培養物或實驗動物中測定，例如測定LD₅₀ (群體50%之致死劑量)及ED₅₀ (群體50%之治療有效劑量)。毒性與治療作用之間的劑量比率為治療指數(LD₅₀/ED₅₀)。自此等細胞培養物分析及動物研究獲得之資料可用於調配用於人類之劑量範圍。此類化合物之劑量較佳處於循環濃度之範圍內，其包括幾乎無毒性之ED₅₀。劑量可視所採用劑型及投與途徑而在此範圍內變化。

在另一個實施例中，根據 Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 第57版 (2002年11月1日))另一治療劑與本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6)聯合投與個體。

投與模式可變化。投與途徑包括經口、直腸、經黏膜、經腸、非經腸；肌肉內、皮下、皮內、髓內、鞘內、直接室內、靜脈內、腹膜內、鼻內、眼內、吸入、吹入、局部、皮膚、經皮或動脈內。

在特定實施例中，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可藉由侵襲性途徑，諸如藉由注射投與。在本發明之其他實施例中，抗TIGIT抗體或其抗原結合片段或其醫藥組合物經靜脈內、皮下、肌肉內、動脈內、瘤內或藉由吸

入、氣溶膠傳遞來投與。藉由非侵襲性途徑(例如經口；例如在丸劑、膠囊或錠劑中)投與亦在本發明之範疇內。

本發明提供一種容器(例如塑膠或玻璃瓶，例如具有蓋或層析管柱、中空孔針或注射器針筒)，其包含任一本發明之抗體或抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)或其醫藥組合物。本發明亦提供一種注射裝置，其包含任一本發明之抗體或抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)或其醫藥組合物。注射裝置為一種經由非經腸途徑，例如肌肉內、皮下或靜脈內，將物質引入患者體內之裝置。舉例而言，注射裝置可為注射器(例如預填有醫藥組合物，諸如自動注射器)，其例如包括用於容納待注射之流體(例如抗體或片段或其醫藥組合物)的針筒或圓筒、用於刺穿皮膚及/或血管以注射流體之針；以及用於推動流體自針筒出來且穿過針孔之推桿。在本發明之一實施例中，包含本發明之抗體或其抗原結合片段或其醫藥組合物的注射裝置為靜脈內(IV)注射裝置。此類裝置包括抗體或片段或其醫藥組合物於套管或套管針/針中，其可附接至管，該管可附接至用於容納經由套管或套管針/針引入患者體內的流體(例如生理食鹽水；或包含NaCl、乳酸鈉、KCl、CaCl₂且視情況包括葡萄糖之乳酸化林格氏溶液)之袋子或儲集器。在本發明之一實施例中，一旦套管針及套管插入個體靜脈中，抗體或片段或其醫藥組合物可引入裝置中，且自插入套管移除套管針。IV裝置可例如插入周圍靜脈(例如手或臂中)；上腔靜脈或下腔靜脈，或心臟右心房內(例如中心IV)；或鎖骨下、頸內靜脈或股靜脈，且例如前進至心臟，直至其達到上腔靜脈或右心房(例如中心靜脈)。在本發明之一實施例中，注射裝置為自動注射器；噴射注射器或外部輸注泵。噴射噴射器使用液體之高壓狹窄噴射，其穿透表皮層以將抗體或片段或其醫藥組合物引入患者體內。外部輸注泵為將抗體或片段或其醫藥組合物以控制量傳遞至患者體內

的醫學裝置。外部輸注泵可為電動或機械動力。不同泵以不同方式操作，例如注射泵保持流體在注射器儲集器中，且可移動活塞控制流體傳遞，彈性泵保持流體在可拉伸之氣球儲集器中，且來自氣球之彈性壁的壓力驅動流體傳遞。在蠕動泵中，一組滾筒在可撓性導管長度上向下夾捏，推動流體向前。在多通道泵中，流體可自多個儲集器以多個速率傳遞。

本文所揭示之醫藥組合物亦可用無針皮下注射裝置投與；諸如美國專利第 6,620,135 號；第 6,096,002 號；第 5,399,163 號；第 5,383,851 號；第 5,312,335 號；第 5,064,413 號；第 4,941,880 號；第 4,790,824 號或第 4,596,556 中所揭示之裝置。此類包含醫藥組合物之無針裝置亦為本發明之一部分。本文所揭示之醫藥組合物亦可藉由輸注投與。熟知用於投與醫藥組合物的植入物及模組之實例包括以下中所揭示者：美國專利第 4,487,603 號，其揭示以控制速率分配藥物之可植入微輸注泵；美國專利第 4,447,233 號，其揭示以精確輸注速率傳遞藥物之藥物輸注泵；美國專利第 4,447,224 號，其揭示用於連續藥物傳遞之可變流量可植入輸注設備；美國專利第 4,439,196 號，其揭示具有多腔室隔室之滲透藥物傳遞系統。許多其他此類植入物、傳遞系統及模組為熟習此項技術者熟知，且包含本發明之醫藥組合物的彼等植入物、傳遞系統及模組在本發明之範疇內。

或者，本發明之抗 TIGIT 抗體或抗原結合片段(例如 14A6、28H5、31C6 或其人類化型式)可以局部而非全身性方式，例如經由直接注射抗體或片段至腫瘤，例如 TIGIT⁺ 腫瘤來投與。此外，可在靶向藥物傳遞系統中，例如在用靶向例如腫瘤，例如 TIGIT⁺ 腫瘤(例如藉由免疫病理學表徵)之組織特異性抗體塗佈之脂質體中投與抗體或片段。脂質體將靶向患病組織且藉由患病組織選擇性地吸收。此類方法及脂質體為本發明之一部分。

投與方案視若干因素而定，包括治療抗體或抗原結合片段之血清或組織轉換率、症狀程度、治療抗體之免疫原性及生物基質中標靶細胞之可接近性。較佳地，投與方案傳遞足夠治療抗體或片段以實現目標疾病病況之改善，同時最小化不希望之副作用。因此，所遞送之生物製劑量部分地視特定治療抗體及所治療之病狀嚴重程度而定。可獲得關於選擇治療抗體或片段之適當劑量的指導(參見例如 Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK ; Kresina (編輯) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY ; Bach (編輯) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, NY ; Baert等人 (2003) *New Engl. J. Med* 348:601-608 ; Milgrom等人 (1999) *New Engl. J. Med* 341:1966-1973 ; Slamon 等人 (2001) *New Engl. J. Med* 344:783-792 ; Beniaminovitz等人 (2000) *New Engl. J. Med* 342:613-619 ; Ghosh等人 (2003) *New Engl. J. Med* 348:24-32 ; Lipsky等人 (2000) *New Engl. J. Med* 343:1594-1602)。

適當劑量之測定藉由臨床醫師，例如使用此項技術中已知或懷疑影響治療之參數或因素進行。一般而言，初始劑量為略小於最佳劑量的量，且隨後以較小增量遞增，直至相對於任何負面的副作用，達成所要或最佳作用。重要診斷量度包括例如發炎之症狀或所產生發炎細胞因子之含量的量度。一般而言，需要將使用之生物製劑來源於與動物靶向治療相同的物種，由此最小化對試劑之任何免疫反應。在人類個體之情況下，例如人類化及完全人類抗體可為所希望的。

本文所揭示之抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6及其人類化型式)可藉由連續輸注或藉由投與劑量，例如每日、每週1-7次、每週、每兩週、每月、每兩月、每季、每半年、每年等提供。可

例如經靜脈內、皮下、局部、經口、經鼻、經直腸、肌肉內、顱內、脊椎內或藉由吸入提供劑量。每週總劑量一般為至少每公斤體重0.05 μg ，更一般至少0.2 $\mu\text{g/kg}$ 、0.5 $\mu\text{g/kg}$ 、1 $\mu\text{g/kg}$ 、10 $\mu\text{g/kg}$ 、100 $\mu\text{g/kg}$ 、0.25 mg/kg 、1.0 mg/kg 、2.0 mg/kg 、5.0 mg/ml 、10 mg/kg 、25 mg/kg 、50 mg/kg 或更多(參見例如Yang等人(2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434；Herold等人, (2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698；Liu等人 (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456；Portielji等人(20003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:151-144)。亦可提供劑量以實現個體血清中抗TIGIT抗體之預定目標濃度，諸如0.1、0.3、1、3、10、30、100、300 $\mu\text{g/ml}$ 或更多。在其他實施例中，本發明之抗TIGIT抗體例如皮下或經靜脈內，每週、每兩週、「每4週」、每月、每兩月或每季以10、20、50、80、100、200、500、1000或2500毫克/個體投與。

如本文所用，術語「有效量」係指本發明之抗TIGIT或其抗原結合片段(例如人類化14A6或人類化28H5)當單獨或與其他治療劑組合投與細胞、組織或個體時有效引起疾病之一或多種症狀，例如癌症或癌症進展得到可量測之改善的量。有效劑量進一步係指抗體或片段足以引起症狀至少部分改善，例如腫瘤縮小或消除、腫瘤未生長、增加存活時間之量。當應用單獨投與之個別活性成分時，有效劑量僅指所述成分。當應用於組合時，有效劑量係指無論以組合形式連續還是同時投與，產生治療效應之活性成分之組含量。有效量之治療劑將改善診斷量度或參數至少10%；通常至少20%；較佳至少約30%；更佳至少40%且最佳至少50%。在主觀量度用於評估疾病嚴重程度之情況下有效量亦可改善主觀量度。

套組

進一步提供包含一或多種組分之套組，該一或多種組分包括(但

不限於)如本文中所論述之抗TIGIT抗體或抗原結合片段(例如人類化14A6或人類化28H5或人類化31C6)與一或多種包括(但不限於)醫藥學上可接受之載劑及/或如本文中所論述之治療劑的其他組分聯合。抗體或片段及/或治療劑可調配為純組合物或與醫藥學上可接受之載劑組合於醫藥組合物中。

在一個實施例中，套組包括本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如人類化14A6或人類化28H5或人類化31C6)或其醫藥組合物於一個容器中(例如無菌玻璃或塑膠小瓶中)及其醫藥組合物及/或治療劑於另一容器中(例如無菌玻璃或塑膠小瓶中)。

在另一個實施例中，套組包含本發明之組合，其於單一常用容器中包括本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如人類化14A6或人類化28H5或人類化31C6)以及醫藥學上可接受之載劑，視情況與一或多種治療劑組合，視情況一起調配於醫藥組合物中。

若套組包括用於非經腸投與個體之醫藥組合物，則套組可包括用於進行此類投與之裝置。舉例而言，套組可包括如上文所論述之一或多種皮下針或其他注射裝置。

套組可包括藥品說明書，其包括關於套組中醫藥組合物及劑型之資訊。一般而言，此類資訊幫助患者及醫師有效且安全地使用所密封之醫藥組合物及劑型。舉例而言，以下關於本發明之組合的資訊可供應於該藥品說明書中：藥物動力學、藥效學、臨床研究、功效參數、適應症及用法、禁忌、警告、注意事項、不良反應、過劑量、適當劑量及投與、如何供應、適當儲存條件、參考文獻、製造商/經銷商資訊及專利資訊。

偵測套組及治療套組

出於便利，本發明之抗TIGIT抗體或其抗原結合片段(例如14A6、28H5、31C6或其人類化型式)可提供於套組中，亦即預定量之

試劑與用於進行診斷或偵測分析之說明書的包裝組合。在抗體或片段用酶標記之情況下，套組將包括酶所需之受質及輔因子(例如提供可偵測發色團或螢光團之受質前驅物)。另外，可包括其他添加劑，諸如穩定劑、緩衝劑(例如阻斷緩衝液或裂解緩衝液)等等。各種試劑之相對量可廣泛變化以提供實質上最佳化分析靈敏度之溶液中試劑濃度。詳言之，試劑可呈乾燥粉末提供，通常凍乾，包括賦形劑，一旦溶解，將提供具有適當濃度之試劑溶液。

亦提供包含一或多種此類試劑之診斷或偵測試劑及套組，用於多種偵測分析中，包括例如免疫分析，諸如ELISA (夾心型或競爭格式)。套組組分可預附接至固體支撐物，或可在使用套組時施加至固體支撐物之表面。在本發明之一些實施例中，信號產生裝置可預先與本發明之抗體或片段相關聯，或在使用前可能需要組合一或多種組分，例如緩衝劑、抗體-酶結合物、酶受質或其類似物。套組亦可包括額外試劑，例如用於減少與固相表面之非特異性結合的阻斷試劑、洗滌試劑、酶受質及類似物。固相表面可呈管、珠粒、微量滴定盤、微球體或適合於固定蛋白質、肽或多肽之其他材料的形式。在特定態樣中，催化化學發光或發色產物形成或化學發光或發色受質還原的酶為信號產生裝置之組分。此類酶為此項技術中所熟知。套組可包含本文所述之任一捕捉試劑及偵測試劑。視情況套組亦可包含用於進行本發明之方法的說明書。

亦提供一種套組，其包含包裝在諸如小瓶或瓶之容器中的抗TIGIT抗體(例如人類化抗體)或其抗原結合片段，且進一步包含附接至容器或與容器一起包裝的標籤，該標籤描述容器之內含物且提供適應症及/或關於使用容器內含物治療如本文所述之一或多種疾病病況的說明書。

在一個態樣中，套組係用於治療癌症且包含抗TIGIT抗體(例如人

類化抗體)或其抗原結合片段及另一治療劑或疫苗。套組可視情況進一步包括用於非經腸，例如靜脈內投與之注射器。在另一個態樣中，套組包含抗TIGIT抗體(例如人類化抗體)或其抗原結合片段及描述抗體或片段與疫苗或其他治療劑之使用的附接至容器或與容器一起包裝的標籤。在又一態樣中，套組包含疫苗或其他治療劑及描述疫苗或其他治療劑與抗TIGIT抗體或片段之使用的附接至容器或與容器一起包裝的標籤。在某些實施例中，抗TIGIT抗體及疫苗或其他治療劑在分開小瓶中或一起組合在相同醫藥組合物中。

如上文在組合療法章節中所論述，兩種治療劑同時投與不要求藥劑同時或藉由相同途徑投與，只要藥劑發揮其治療作用的時段存在重疊即可。涵蓋同時或依序投與，如在不同日或週投與。

亦可製備包含本文所揭示之抗體、肽、抗原結合片段或聚核苷酸中之至少一者及關於使用組合物作為偵測試劑或治療劑之說明書的本文所揭示之治療及偵測套組。用於此類套組中之容器通常可包含至少一個小瓶、試管、燒瓶、瓶、注射器或其他適合容器，偵測及/或治療組合物中之一或多者可置放於其中，且較佳適當等分。在亦提供第二治療劑下，套組亦可含有第二不同容器，其中可置放此第二偵測及/或治療組合物。或者，複數種化合物可製備成單一醫藥組合物，且可包裝在單一容器裝置中，諸如小瓶、燒瓶、注射器、瓶或其他適合單一容器。本文所揭示之套組通常亦將包括用於嚴密地容納小瓶以便商業出售之構件，諸如使所要小瓶保持在內之注塑或吹塑塑膠容器。在放射性標記、發色、螢光生成或其他類型可偵測標記或偵測構件包括在套組內的情況下，標記試劑可提供於與偵測或治療組合物本身相同之容器中，或者可置於其中可置放且適當等分此第二組合物之第二不同容器構件中。或者，偵測試劑及標記可製備於單一容器構件中，且在大多數情況下，套組亦通常包括用於嚴密地容納小瓶以便商

業出售及/或便於包裝及傳遞之構件。

亦提供用於進行本文所述之偵測或監測方法的裝置或設備。此類設備可包括其中可輸入樣品之腔室或管、視情況包括閥或泵以引導樣品流過裝置之流體處理系統、視情況選用之將血漿或血清與血液分開的過濾器、用於添加捕捉試劑或偵測試劑之混合腔室及視情況選用之偵測結合於捕捉試劑免疫複合物之可偵測標記之量的偵測裝置。樣品流動可為被動(例如藉由毛細管、流體靜力或一旦樣品施加，則不需要裝置進一步操縱的其他力)或主動(例如藉由施加經由機械泵、電滲透泵、離心力或增加氣壓所產生之力)或藉由主動力與被動力之組合。

在其他實施例中，亦提供處理器、電腦可讀記憶體及存儲在電腦可讀記憶體上且經調適以在處理器上執行，從而執行任一本文所描述之方法的常式。適合計算系統、環境及/或組態之實例包括個人電腦、伺服器電腦、手持式或膝上型裝置、多處理器系統、基於微處理器之系統、機上盒、可程式化消費型電子裝置、網路PC、小型電腦、大型電腦、包括以上系統或裝置任一者之分散式計算環境或此項技術中已知之任何其他系統。

一般方法

分子生物學中之標準方法由以下描述：Sambrook、Fritsch及Maniatis(1982 & 1989 第2版，2001 第3版) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY；Sambrook及Russell (2001) *Molecular Cloning*, 第3版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY；Wu (1993) *Recombinant DNA*, 第217卷, Academic Press, San Diego, CA。標準方法亦出現在Ausbel等人(2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, 第1-4卷, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY中，該文獻

描述細菌細胞中之選殖及DNA突變誘發(第1卷)、哺乳動物細胞及酵母中之選殖(第2卷)、糖結合物及蛋白質表現(第3卷)及生物資訊(第4卷)。

描述用於蛋白質純化之方法，包括免疫沈澱、層析法、電泳、離心及結晶(Coligan等人(2000) *Current Protocols in Protein Science*, 第1卷, John Wiley and Sons, Inc., New York)。描述化學分析、化學改質、轉譯後修飾、融合蛋白產生、蛋白質糖基化(參見例如Coligan等人(2000) *Current Protocols in Protein Science*, 第2卷, John Wiley and Sons, Inc., New York；Ausubel等人(2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, 第3卷, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, 第16.0.5-16.22.17頁；Sigma-Aldrich, Co. (2001) *Products for Life Science Research*, St. Louis, MO; 第45-89頁；Amersham Pharmacia Biotech (2001) *BioDirectory*, Piscataway, N.J., 第384-391頁)。描述多株及單株抗體之產生、純化及片段化(Coligan等人(2001) *Current Protocols in Immunology*, 第1卷, John Wiley and Sons, Inc., New York；Harlow及Lane (1999) *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY；Harlow及Lane, 上文)。可獲得用於表徵配位體/受體相互作用之標準技術(參見例如Coligan等人(2001) *Current Protocols in Immunology*, 第4卷, John Wiley, Inc., New York)。

可製備單株、多株及人類化抗體(參見例如Sheperd及Dean (編輯) (2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, New York, NY；Kontermann及Dubel (編輯) (2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, New York；Harlow及Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 第139-243頁；Carpenter等人(2000) *J. Immunol.* 165:6205；He等人

(1998) *J. Immunol.* 160:1029 ; Tang 等人 (1999) *J. Biol. Chem.* 274:27371-27378 ; Baca等人(1997) *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 ; Chothia等人 (1989) *Nature* 342:877-883 ; Foote及 Winter (1992) *J. Mol. Biol.* 224:487-499 ; 美國專利第6,329,511號)。

人類化之一種替代方式為在轉殖基因小鼠中使用在噬菌體或人類抗體文庫上所呈現的人類抗體文庫(Vaughan等人 (1996) *Nature Biotechnol.* 14:309-314 ; Barbas (1995) *Nature Medicine* 1:837-839 ; Mendez 等人 (1997) *Nature Genetics* 15:146-156 ; Hoogenboom 及 Chames (2000) *Immunol. Today* 21:371-377 ; Barbas等人 (2001) *Phage Display: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York ; Kay等人 (1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA ; de Bruin等人 (1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399)。

描述單鏈抗體及雙功能抗體(參見例如Malecki等人 (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:213-218 ; Conrath等人 (2001) *J. Biol. Chem.* 276:7346-7350 ; Desmyter 等人 (2001) *J. Biol. Chem.* 276:26285-26290 ; Hudson及Kortt (1999) *J. Immunol. Methods* 231:177-189 ; 及美國專利第4,946,778號)。提供雙官能抗體(參見例如Mack等人(1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:7021-7025 ; Carter (2001) *J. Immunol. Methods* 248:7-15 ; Volkel 等人 (2001) *Protein Engineering* 14:815-823 ; Segal 等人 (2001) *J. Immunol. Methods* 248:1-6 ; Brennan 等人 (1985) *Science* 229:81-83 ; Raso 等人 (1997) *J. Biol. Chem.* 272:27623 ; Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207 ; Traunecker 等人 (1991) *EMBO J.* 10:3655-3659 ; 及美國專利第5,932,448號、第5,532,210號及第6,129,914號)。

亦提供雙特異性抗體(參見例如Azzoni等人 (1998) *J. Immunol.*

161:3493 ; Kita等人 (1999) *J. Immunol.* 162:6901 ; Merchant等人 (2000) *J. Biol. Chem.* 275:38633 ; Zheng等人 (2001) *J. Biol Chem.* 276:12999 ; Propst等人 (2000) *J. Immunol.* 165:2214 ; Long (1999) *Ann. Rev. Immunol.* 17:875)。

抗原之純化並非抗體產生所必需。動物可經攜帶相關抗原之細胞免疫。脾細胞可接著自經免疫動物分離，且脾細胞可與骨髓瘤細胞株融合以產生融合瘤(參見例如Meyaard等人 (1997) *Immunity* 7:283-290 ; Wright等人 (2000) *Immunity* 13:233-242 ; Preston等人, 上文 ; Kaithamana等人 (1999) *J. Immunol.* 163:5157-5164)。

抗體可結合於例如小藥物分子、酶、脂質體、聚乙二醇(PEG)。抗體適用於治療、診斷、套組或其他目的，且包括偶合於例如染料、放射性同位素、酶或金屬(例如膠態金)之抗體(參見例如Le Doussal等人 (1991) *J. Immunol.* 146:169-175 ; Gibellini等人 (1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898 ; Hsing及Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811 ; Everts等人 (2002) *J. Immunol.* 168:883-889)。

可獲得用於流動式細胞量測術之方法，包括螢光活化之細胞分選(FACS)(參見例如Owens等人(1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ ; Givan (2001) *Flow Cytometry*, 第2版 ; Wiley-Liss, Hoboken, NJ ; Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ)。可獲得用作例如診斷試劑之適用於修飾核酸，包括核酸引子及探針、多肽及抗體之螢光試劑(Molecular Probes (2003) *Catalogue*, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR ; Sigma-Aldrich (2003) *Catalogue*, St. Louis, MO)。

描述免疫系統之組織學之標準方法(參見例如Muller-Harmelink

(編輯) (1986) *Human Thymus: Histopathology and Pathology*, Springer Verlag, New York, NY ; Hiatt等人(2000) *Color Atlas of Histology*, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA ; Louis等人(2002) *Basic Histology: Text and Atlas*, McGraw-Hill, New York, NY)。

可獲得用於測定例如抗原片段、前導序列、蛋白質摺疊、功能結構域、糖基化位點及序列比對之套裝軟體及資料庫(參見例如 GenBank、Vector NTI® Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD) ; GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA) ; DeCypher® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada) ; Menne 等人 (2000) *Bioinformatics* 16: 741-742 ; Menne 等人 (2000) *Bioinformatics Applications Note* 16:741-742 ; Wren 等人 (2002) *Comput. Methods Programs Biomed.* 68:177-181 ; von Heijne (1983) *Eur. J. Biochem.* 133:17-21 ; von Heijne (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:4683-4690)。

實例1

大鼠及小鼠抗hTIGIT抗體之產生

為產生人類TIGIT之抗體，用來自Sino Biologicals (目錄號10917-H08H)之his標記之人類TIGIT重組蛋白質，使用RIBI佐劑及兩週一次進度腳掌注射來使路易斯大鼠(Lewis rat)免疫。或者，用人類Fc標記之人類TIGIT重組蛋白質，使用RIBI佐劑及兩週一次進度腳掌注射來使Balb/C小鼠免疫。對免疫動物抽血且使用基於細胞之ELISA (下文描述)測定結合於經人類TIGIT轉染之CHOK1細胞的血清效價。給與具有最高效價之動物最終增強免疫，其中四天後分離重組蛋白質及引流臙淋巴結。藉由使用Cytopulse Hybrimmune電融合系統將分離之淋巴細胞與骨髓瘤融合搭配物P3X63-AG8.653電融合來產生融合瘤。將融合細胞塗鋪在96孔盤中DMEM/F12、15% BCS、HAT、IL-6、OPI補充物及慶大黴素中。

使用基於細胞之ELISA格式，分析融合瘤上清液與表現人類TIGIT之CHOK1細胞的結合及與表現恆河猴TIGIT之CHO細胞的交叉反應性。將表現人類TIGIT及恆河猴TIGIT之CHO-K1細胞塗鋪在96孔組織培養盤中50 μ l DMEM/F12、10% BCS及慶大黴素(CHO-K1培養基)中。將細胞在分析前兩天以 2×10^4 個細胞/孔塗鋪或在分析前一天以 4×10^4 個細胞/孔塗鋪。在分析前自孔移除培養基且添加50 μ l融合瘤上清液。將融合瘤上清液在室溫下培育30-60分鐘且使用細胞ELISA洗滌方案，在Biotek EL405x Select CW盤式洗滌器上用PBS/0.05% Tween 20洗滌3次。五十微升偵測抗體(HRP結合之山羊抗大鼠IgG (Southern Biotech目錄號3030-05)或HRP結合之山羊抗小鼠IgG (Southern Biotech目錄號1043-05))以1:2000稀釋添加於CHO-K1培養基中且在室溫下培育30-60分鐘。如上洗滌分析培養盤且用TMB顯影，且用TMB中止溶液(KPL目錄號50-85-06)或0.1N磷酸中止。測定450 nm-620 nm下吸光度。陽性純系對經人類TIGIT與恆河猴TIGIT轉染之CHO-K1細胞起反應，且對結合於親本CHO-K1細胞為陰性。在此等分析中，若抗體展示結合於親本(未轉染) CHO-K1細胞，則在篩選中作為未特異性針對TIGIT而丟棄該抗體。

陽性融合瘤藉由限制稀釋法次選殖或藉由將融合瘤塗鋪在半固體培養基中次選殖，且在ClonePix® (Genetix)上挑選純系。在親本融合瘤上進行兩輪次選殖。最終次純系在無血清之融合瘤產生培養基中在小規模培養物中生長且經純化，產生純化抗體用於進一步表徵。

使用此等方法，產生約819個融合瘤。

實例2

抗hTIGIT抗體之表徵

在基於細胞之ELISA格式中測試來自陽性純系之上清液阻斷重組人類CD155-huFc蛋白質結合於hTIGIT CHOK1細胞之能力。將人類

TIGIT-CHO-K1細胞如上所述塗鋪在96孔盤中。自培養盤移除培養基，且將50 μ l融合瘤上清液與人類TIGIT CHO-K1細胞在4°C下一起培育30分鐘。將五十微升人類CD155-huFc添加至培養盤中，人類CD155-huFc最終濃度為0.5 μ g/ml，且在4°C下培育30分鐘。如上將分析培養盤用PBS/0.05% Tween-20洗滌3次。使用1:2000稀釋之HRP-結合物F(ab)'₂山羊抗人類IgG二級抗體(Jackson 109-036-098)，於CHO-K1培養基中偵測人類CD155-huFc與hTIGIT-CHOK1細胞之結合。如上所述，使用TMB將培養盤顯影，且使用TMB中止溶液中止，且測定A450-620 nm。

根據上述方法產生之大鼠抗體稱為14A6，且來源於純系LB155.14A6.G2.A8。此大鼠抗體(14A6)為IgG2/ κ 同型且包含SEQ ID NO: 7之重鏈可變區及SEQ ID NO: 8之輕鏈可變區。使用上述方法，如藉由基於細胞之ELISA所測定，結合於人類TIGIT及恆河猴TIGIT-CHOK1細胞(圖1)，純化之14A6抗體結合於人類TIGIT及恆河猴TIGIT。(同型對照抗體未展示任何結合(資料未展示))。使用基於細胞之ELISA阻斷分析(圖3)，使用上述方法，純化之14A6抗體亦可阻斷hTIGIT與hCD155相互作用。

根據上述方法產生之小鼠抗體稱為28H5，且來源於純系TC167.28H5.H5。此小鼠抗體(28H5)為IgG1/ κ 同型且包含SEQ ID NO: 63之重鏈可變區及SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區。使用上述方法，如藉由基於細胞之ELISA所測定，結合於人類TIGIT及恆河猴TIGIT-CHOK1細胞(圖2)，純化之28H5抗體亦結合於人類TIGIT及恆河猴TIGIT。使用基於細胞之ELISA阻斷分析(圖3)，使用上述方法，純化之28H5抗體亦阻斷hTIGIT與hCD155相互作用。

根據上述方法產生之另一小鼠抗體稱為31C6，且來源於純系MEB125.31C6.A1.205。此小鼠抗體(31C6)為IgG1/ κ 同型且包含SEQ

ID NO: 94之重鏈可變區及SEQ ID NO: 95之輕鏈可變區。使用上述方法，如藉由基於細胞之ELISA所測定，結合於人類TIGIT及恆河猴TIGIT-CHOK1細胞(圖4)，純化之31C6抗體亦結合於人類TIGIT及恆河猴TIGIT。使用基於細胞之ELISA阻斷分析(圖4)，使用上述方法，純化之31C6抗體亦阻斷hTIGIT與hCD155相互作用。

親本(非人類)抗TIGIT抗體與人類TIGIT重組蛋白質之結合的親和力測定：藉由表面電漿共振，使用Biacore T200系統(Biacore, GE Healthcare, Piscataway, NJ)量測抗人類TIGIT抗體14A6及31C6 (如實例1中所述製備)及商業抗體MBSA43之動力學結合活性。約5000 RU抗小鼠IgG (GE Healthcare目錄號BR-1008-38)或約13,000 RU片段特異性之山羊抗大鼠IgG Fc γ (Jackson ImmunoResearch目錄號112-006-071)經由胺偶合化學固定至Series S CM5感測器晶片(目錄號BR-1005-30)上。小鼠抗人類TIGIT純系31C6及MBSA43各以1 μ g/mL注射在固定之抗小鼠表面上，達40 RU之捕捉程度。大鼠抗人類TIGIT純系14A6以1 μ g/mL注射在固定之抗大鼠表面上，達40 RU之捕捉程度。HBS-EP+緩衝液(BR-1006-69)用作操作緩衝液，流速為30 μ L/min。將在0.29 nM至40 nM範圍內變化濃度之人類TIGIT-His蛋白質或TIGIT-Fc蛋白質以45 μ L/min之流速注射在抗體表面上。在純系31C6及MBSA43之各小鼠抗人類TIGIT注射週期後，使用10 mM甘胺酸pH 1.7之一個三分鐘注射，以10 μ L/min之流速，使Series S CM5晶片表面再生。在各大鼠抗人類TIGIT注射週期後，使用10 mM甘胺酸pH 1.5之一個20秒注射，接著12.5 mM NaOH之兩個10秒注射，以60 μ L/min之流速，使Series S CM5晶片表面。

背景差法結合感測器圖譜用於分析締合(k_a)及解離(k_d)速率常數及平衡解離常數 K_D 。所得資料集用1:1朗格繆爾結合模型(Langmuir Binding Model)使用Biacore T200評估軟體(2.0版)擬合。表3概述抗人

類TIGIT抗體對人類TIGIT-His蛋白質及TIGIT-Fc蛋白質之親和力。

表3：使用BIAcore量測值抗人類TIGIT抗體對人類TIGIT-His蛋白質及TIGIT-Fc蛋白質之親和力

純系	BIAcore KD (人類TIGIT-his) (pM)	BIAcore KD (人類TIGIT-Fc) (pM)
14A6 (rIgG2a/K)	3.09	3.12
31C6 (mIgG1/K)	34.4	10.9
比較抗體MBSA43 (mIgG1)	36.3	16.5

實例3

拮抗性抗hTIGIT抗體之活體外T細胞活性分析

在測試之抗體中，使用基於細胞之功能分析，針對活體外增強T細胞活性之能力，篩選約352個展示阻斷CD155-Fc與表現hTIGIT之CHO細胞之結合的單株抗體。

一種研發之表徵阻斷人類TIGIT受體之功能結果的分析利用Jurkat細胞，一種永生化人類T淋巴細胞細胞株(純系，E6-1；ATCC TIB-152)，該等細胞經工程改造以過度表現人類TIGIT (hTIGIT-Jurkat)，其與THP-1細胞(一種人類單核細胞性細胞株)在TIGIT配位體CD155及CD112之一存在或不存在共培養。與THP-1細胞共培養且用盤結合之抗CD3 mAb刺激的hTIGIT-Jurkat細胞產生IL-2，但當TIGIT配位體(CD155或CD112)添加至共培養物時，IL-2含量以配位體依賴性方式減少。在此分析中，用阻斷CD155或CD112-TIGIT相互作用之抗體，諸如市售抗hTIGIT Ab，純系MBSA43 (eBioscience目錄號12-9500-42)處理以劑量依賴性方式拯救IL-2產生(圖5)。

在4℃下將96孔平底盤用小鼠抗人類CD3抗體(1 µg/ml於PBS中；純系HIT3a；BD Pharmingen目錄號555336)塗佈隔夜。次日，將hTIGIT-Jurkat細胞(50,000個)塗鋪於預塗佈培養盤中且與變化濃度之mAb一起預培育30-60分鐘。將THP-1細胞(50,000個)添加至培養物，

接著添加CD155-Fc (人類CD155融合於Fc之ECD；1.0 $\mu\text{g/ml}$)或CD112-Fc (人類CD112融合於人類Fc之ECD；0.5 $\mu\text{g/ml}$)。在37°C及5.0% CO_2 下培育18-24小時之後，藉由Meso Scale (人類IL-2組織培養物MESO套組：目錄號K151AHB-2)評估培養物上清液中IL-2含量。用MBSA43 (10 $\mu\text{g/ml}$)處理拯救IL-2，程度等於當活化hTIGIT Jurkat細胞與THP-1在CD155或CD112不存在下一起培養時。

如圖5中所示，與使用此分析0.24 $\mu\text{g/ml}$ 之MBSA43相比，抗hTIGIT純系14A6自30 $\mu\text{g/ml}$ 滴定至0.04 $\mu\text{g/ml}$ 得到0.190 $\mu\text{g/ml}$ 之EC50。純系14A6 (30 $\mu\text{g/ml}$)拯救IL-2，達MBSA43 (10 $\mu\text{g/ml}$)之82%。

如圖5中所示，與使用此分析0.24 $\mu\text{g/ml}$ 之MBSA43相比，抗hTIGIT純系28H5自30 $\mu\text{g/ml}$ 滴定至0.04 $\mu\text{g/ml}$ 得到0.24 $\mu\text{g/ml}$ 之EC50。

亦如圖6中所示，與使用此分析0.24 $\mu\text{g/ml}$ 之MBSA43相比，抗hTIGIT純系31C6自30 $\mu\text{g/ml}$ 滴定至0.04 $\mu\text{g/ml}$ 得到0.14 $\mu\text{g/ml}$ 之EC50。純系31C6 (30 $\mu\text{g/ml}$)拯救IL-2，達MBSA43 (10 $\mu\text{g/ml}$)之118%。

使用基於細胞之功能分析，在測試之352個單株抗體中，約113個能夠在活體外增強T細胞活性。

實例4

拮抗性抗hTIGIT抗體之活體外T細胞活性分析

使用表現內源性TIGIT之初級人類T細胞株，在T細胞受體(TCR)活化時，進一步分析TIGIT之相對功能拮抗作用以及T細胞活化及效應子功能之拯救。BC4-純系49人類T細胞株為一種表現對在EBV轉型細胞株JY (HLA-DR1,4)上表現之HLA II類MHC分子具有特異性之TCR的同種抗原特異性人類CD4⁺ T細胞純系。BC4-純系49人類T細胞株需要用同種抗原每兩週再刺激，使用照射之(5000 Rad) JY刺激細胞、自兩個白血球層分離之照射之PBMC (4000 Rad)及PHA-P (2.5 $\mu\text{g/ml}$ ；Sigma)，以及在再刺激及擴增後每3-4天補充10 ng/ml人類IL-2

(R&D)。藉由PCR分析大量T細胞純系(BC1-6、BC4-27、BC4-49)且接著藉由流動式細胞量測術，針對再刺激後TIGIT之相對表現來分析，且選擇BC4-純系49，因為其與其他純系相比，具有TIGIT之最高表現。在用照射之(5000 Rad) JY刺激細胞、照射之PBMC及PHA-P再刺激後，監測TIGIT、CD226、CD96及CD155之相對表現及動力學，以評估分析拮抗性mAb之相對TIGIT-拮抗劑活性之最佳時間。在再刺激後3-4天，觀測到TIGIT之峰值表現，而CD226及CD96之表現在相同時段上減少。接著TIGIT之表現減少，而CD226及CD96之表現至再刺激後第6天再次增加(圖7)。因此，在再刺激後3-4天評估候選TIGIT拮抗性mAb。三天後，在初級T細胞生物分析中使用pMX->huTIGIT反轉錄病毒載體作為工具產生過度表現人類CD155之轉染物JY以抑制BC4-純系47T細胞反應且評估抗TIGIT mAb拮抗TIGIT之CD155活化及拯救T細胞增殖及IFN γ 之相對能力。

相對抗hTIGIT拮抗劑mAb之初級T細胞分析設定如下。將人類CD4⁺ T細胞株BC4-純系49與對hTIGIT具有特異性之CD155-Fc阻斷mAb以各種濃度(33、11、3.7、1.2、0.4及0.1 μ g/ml)共培養30分鐘，且接著塗鋪在圓底96孔盤(2×10^4 個細胞/孔)。將表現同種抗原及高含量hCD155之JY-hCD155轉染物照射(5000 Rad)，洗滌且接著於200微升/孔之總體積中添加至含有最終濃度為 1×10^4 (2:1 T細胞:標靶細胞比率)或 5×10^3 (1:4 T細胞:標靶細胞比率)的經抗TIGIT mAb處理之BC4-純系49 T細胞的孔。對照包括無mAb處理、與經同型mAb處理之T細胞、僅僅T細胞及僅僅JY-CD155細胞共培養。在共培養三或四天之後，收穫上清液以定量干擾素- γ (IFN γ)細胞因子，且用氘化胸苷對T細胞進行脈衝6小時以評估相對增殖。

如圖8A及8B中所示，如藉由與同型及未經處理之T細胞相比，反應增加所評估，BC4-純系49T細胞之抗hTIGIT mAb 14A6、28H5及

31C6處理拯救IFN γ 及增殖反應。在此分析中商業抗體MBSA43及抗體37D10及25G10 (如實例1中所述產生之抗TIGIT抗體)亦展示活性。在用14A6、28H5及31C6處理後IFN γ 產生之增加平均約2倍。

實例5

動物腫瘤模型中抗TIGIT及抗PD1抗體之抗腫瘤活性

小鼠：自Taconic Laboratory (Germantown,NY)獲得平均體重為20公克之約七至八週齡雌性BALB/cAnN小鼠。習知動物食物及水隨意提供。

抗體試劑：自內部來源獲得針對鼠類PD-1之鼠類同型IgG1單株抗體及同型對照，呈冷凍(-80℃)儲備液。自eBioscience獲得大鼠抗小鼠TIGIT (GIGD7)抗體，呈4℃儲備液。IgG1同型對照為對腺病毒六鄰體蛋白25具有特異性之小鼠單株抗體。IgG2a同型對照為對 β -半乳糖苷酶具有特異性之大鼠單株抗體。鼠類同型IgG1為人類同型IgG4之鼠類對應同型。

抗體試劑之調配物：調配物緩衝劑對各抗體為特定的以穩定化蛋白質及預防沈澱。調配物如下：mIgG1：75 mM NaCl、10 mM磷酸鈉、3%蔗糖、pH 7.3；抗PD-1：20 mM乙酸鈉、7%蔗糖、pH 5.5；大鼠IgG2a：20 mM乙酸鈉、9%蔗糖5.5；及抗TIGIT (GIGD7)：PBS pH 7.0。

腫瘤細胞株製備及植入：將CT26結腸癌細胞在補充有10%熱不活化胎牛血清之RPMI培養基中培養。將 3×10^5 個log期及亞匯合CT26細胞於100 μ L體積無血清RPMI中皮下(SC)注射於各小鼠之右下背側腰窩。首先用電動剪刀將小鼠在將用於植入之區域刮毛。

CT-26為BALB/c小鼠品系同基因型之鼠類結腸直腸腺癌細胞株。CT-26為一種因為抗PD-1療法後此腫瘤之可轉變分子型態而用於評估抗PD-1抗體作用機制之相關模型系統。

腫瘤量測及體重：在第一次給藥前之日及此後一週兩次量測腫瘤。使用電子測徑規量測腫瘤長度及寬度，且使用式體積(mm^3)= $0.5 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 確定腫瘤體積，其中長度為較長尺寸。週期性稱量小鼠以監測整體健康且在需要時亦評估每隻小鼠實際mg/kg劑量傳遞。在處理前，將小鼠稱量且量測來自個別小鼠之腫瘤。為防止偏差，移除任何重量或腫瘤體積離群值，且將剩餘小鼠隨機化至具有同等平均腫瘤尺寸之各種處理組。當負載CT26腫瘤之小鼠中平均腫瘤體積達到約 100 mm^3 時，大約植入後7天，將動物隨機化至每組10隻小鼠之處理組且開始給藥。在以下指定給藥濃度投與動物。

給藥溶液製備、投與及分析：將待在動物模型中測試之抗體的冷凍儲備液解凍且轉移至濕冰。為避免重複凍結解凍，將儲備液之各小瓶解凍一次，且製備等分試樣，體積足夠一次使用。聚丙烯低附著管用於達成此目的。將等分試樣速凍於乾冰中且儲存在 -80°C 下。在各次給藥前，將一份等分試樣解凍且在適當稀釋劑中稀釋至標稱濃度且立刻給藥。將給藥溶液之等分試樣速凍於乾冰中且儲存在 -80°C 下，直至分析。使用Meso Scale Discovery (MSD®, Rockville, MD)平台評估給藥溶液，該平台係基於多陣列技術；電化學發光偵測與圖案化陣列之組合。

給與抗TIGIT/抗PD1處理之結果：以 20 mg/kg 劑量每4天向負載CT26腫瘤之BALB/cAnN小鼠投與大鼠抗小鼠TIGIT (GIGD7)，各循環5次。以 10 mg/kg 劑量每4天IP投與抗小鼠PD-1 (上述)，各循環5次。給藥後，繼續監測動物且至36天量測腫瘤體積。一旦腫瘤尺寸平均為 100 mm^3 (75 mm^3 - 115 mm^3)則開始處理。每週量測腫瘤兩次。如圖9中所展示之結果所證實，PD-1拮抗劑與TIGIT拮抗劑之組合療法的平均抗腫瘤反應超過在抗PD1單一藥劑($p<0.05$)或抗TIGIT單一藥劑($p<0.005$)處理下所觀測到之抗腫瘤反應。對於單一藥劑抗TIGIT處

理，在第14天觀測到21%腫瘤生長抑制(TGI)。對於單一藥劑抗PD1處理，在第14天觀測到52% TGI。組合療法引起第14天85% TGI，且證實40%完全消退(CR)，使得至第36天，10隻小鼠中之4隻無可量測之腫瘤殘餘。作為單一療法傳遞之任一抗體的抗腫瘤功效為0-10% CR。

實例6

抗體人類化

使用本說明書中所述之方法將大鼠14A6及小鼠31C6抗體人類化。自大鼠抗體14A6，構築以下人類化可變重鏈：SEQ ID NO: 9-24及SEQ ID NO: 37-47；且構築以下人類化可變輕鏈：SEQ ID NO: 25-30及SEQ ID NO: 48-52。自小鼠抗體31C6，構築以下人類化可變重鏈：SEQ ID NO: 124-129；且構築以下人類化可變輕鏈：SEQ ID NO: 130-133。

實例7

動物腫瘤模型中Fc同型對抗TIGIT抗體之抗腫瘤活性的作用

小鼠：自Taconic Laboratory (Germantown, NY)獲得平均體重為20公克之約七至八週齡雌性BALB/cAnN小鼠。習知動物食物及水隨意提供。

抗體試劑：

- 鼠類抗小鼠PD1抗體-IgG1亞型
- 大鼠抗小鼠TIGIT抗體(18G10)-大鼠IgG1亞型。此抗體在圖中描述為18G10親本。18G10抗體具有SEQ ID NO: 136之VH序列及SEQ ID NO: 137之VL序列。
- 嵌合大鼠抗小鼠TIGIT抗體(18G10)-包含mIgG1亞型之小鼠Fc區。此抗體在圖中描述為18G10-G1。(鼠類同型IgG1為人類同型IgG4之鼠類對應同型。)

- 嵌合大鼠抗小鼠18G10 TIGIT抗體-包含mIgG2a亞型之小鼠Fc區。此抗體在圖中描述為18G10-G2a。(鼠類同型IgG2a為人類同型IgG1之鼠類對應同型。)

- 同型對照鼠類IgG1抗體(對腺病毒六鄰體蛋白25具有特異性之小鼠IgG1同型匹配之對照單株抗體)

- 同型對照大鼠IgG1抗體(對人類IL-4具有特異性之大鼠IgG1同型匹配之對照單株抗體)

- 同型對照鼠類IgG2a抗體(對腺病毒六鄰體蛋白25具有特異性之小鼠IgG2a同型匹配之對照單株抗體)。

抗體試劑之調配物：調配物如下：

- mIgG1：75 mM NaCl、10 mM磷酸鈉、3%蔗糖，pH 7.4；
- 抗PD-1：20 mM乙酸鈉、9%蔗糖，pH 5.5；mIgG2a：75 mM NaCl、10 mM磷酸鈉、3%蔗糖，pH 7.3；
- 大鼠IgG1：20 mM乙酸鈉、7%蔗糖pH 5.5；18G10：20 mM NaAc、100 mM NaCl、3%蔗糖；18G10-G1：20 mM NaAc、9%蔗糖，pH 5.5；18G10-G2a：20 mM NaAc、9%蔗糖，pH 5.5。

腫瘤細胞株製備及植入：將CT26結腸癌細胞在補充有10%熱不活化胎牛血清之RPMI培養基中培養。將 3×10^5 個log期及亞匯合CT26細胞於100 μ L體積無血清RPMI中皮下(SC)注射於各小鼠之右下背側腰窩。首先用電動剪刀將小鼠在將用於植入之區域刮毛。

CT-26為BALB/c小鼠品系同基因型之鼠類結腸直腸腺癌細胞株。CT-26為一種因為抗PD-1療法後此腫瘤之可轉變分子型態而用於評估抗PD-1抗體作用機制之相關模型系統。

腫瘤量測及體重：在第一次給藥前之日及此後一週兩次量測腫瘤。使用電子測徑規量測腫瘤長度及寬度，且使用式體積(mm^3)= $0.5 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 確定腫瘤體積，其中長度為較長尺寸。週期性稱量小鼠以

監測整體健康且在需要時亦評估每隻小鼠之實際mg/kg劑量傳遞。在處理前，將小鼠稱量且量測來自個別小鼠之腫瘤。為防止偏差，移除任何重量或腫瘤體積離群值，且將剩餘小鼠隨機化至具有同等平均腫瘤尺寸之各種處理組。

給藥溶液製備、投與及分析：將待在動物模型中測試之抗體的冷凍儲備液解凍且轉移至濕冰。為避免重複凍結解凍，將儲備液之各小瓶解凍一次，且製備等分試樣，體積足夠一次使用。聚丙烯低附著管用於達成此目的。將等分試樣速凍於乾冰中且儲存在-80℃下。在各給藥前，將一份等分試樣解凍且在適當稀釋劑中稀釋至標稱濃度且立刻給藥。將給藥溶液之等分試樣速凍於乾冰中且儲存在-80℃下，直至分析。使用Meso Scale Discovery (MSD®, Rockville, MD)平台評估給藥溶液，該平台係基於多陣列技術；電化學發光偵測與圖案化陣列之組合。

給與抗TIGIT/抗PD1處理之結果：當負載CT26腫瘤之BALB/cAnN小鼠之平均腫瘤體積達到約100 mm³ (80 mm³-119 mm³)之平均腫瘤尺寸時，將此等小鼠隨機化至10個處理組：(1) muIgG1同型對照+大鼠IgG1同型對照；(2) muIgG1同型對照+ muIgG2a同型對照；(3) muDX400 +大鼠IgG1同型對照；(4) muDX400 + muIgG2a同型對照；(5) muIgG1同型對照+ 18G10；(6) muIgG1同型對照+ 18G10-G1；(7) muIgG1同型對照+ 18G10-G2a；(8) muDX400 + 18G10；(9) muDX400 + 18G10_G1；(10) muDX400 + 18G10_G2a。以18 mg/kg劑量每4天向動物IP投與大鼠抗小鼠TIGIT (18G10)或嵌合抗TIGIT抗體18G10-G1或18G10-G2a (上述)，各循環6次。以10 mg/kg劑量每4天IP投與抗小鼠PD-1 (上述)，各循環6次。給藥後，繼續監測動物且對於一些處理組，至76天量測腫瘤體積。每週量測腫瘤兩次。結果展示於圖10及11中。在第13天，使用18G10-G2a之單一藥劑抗TIGIT處理展

示44%腫瘤生長抑制(TGI)；而18G10親本抗體展示38%且18G10-G1抗體展示36%。對於與同型對照rIgG1組合之單一藥劑抗PD1處理，在第13天觀測到51% TGI。當抗PD-1與同型對照muIgG2a組合時，在第18天觀測到50% TGI及10%完全消退(CR)，使得觀測到10隻動物中之1隻完全反應。抗PD1與親本18G10之組合在第13天展示80% TGI且至第39天證實300% CR。抗PD1與18G10-G1之組合在第13天展示59% TGI且至第13天證實10% CR。抗PD1與18G10-G2a之組合在第13天展示88% TGI且至第63天證實60% CR。抗PD1與18G10-G2a之組合展示比抗-PD1與18G10親本或18G10-G1之組合更大的抗腫瘤活性及更完全的消退。不存在與投與單一試劑或組合療法相關之顯著體重損失，指示治療耐受性良好。

實例8

動物腫瘤模型中Fc同型對抗TIGIT抗體之抗腫瘤活性的作用

除了大鼠18G10抗體經大鼠抗體11A11取代以外，重複實例7中所述之實驗。

小鼠：自Taconic Laboratory (Germantown, NY)獲得平均體重為20公克之約七至八週齡雌性BALB/cAnN小鼠。習知動物食物及水隨意提供。

抗體試劑：

- 鼠類抗小鼠PD1抗體-IgG1亞型
- 大鼠抗小鼠TIGIT抗體(11A11)-大鼠IgG1亞型。此抗體在圖中描述為11A11親本。11A11抗體具有SEQ ID NO: 138之VH序列及SEQ ID NO: 139之VL序列。
- 嵌合大鼠抗小鼠TIGIT抗體(11A11)-包含mIgG1亞型之小鼠Fc區。此抗體在圖中描述為11A11-G1。(鼠類同型IgG1為人類同型IgG4之鼠類對應同型。)

- 嵌合大鼠抗小鼠11A11 TIGIT抗體-包含mIgG2a亞型之小鼠Fc區。此抗體在圖中描述為11A11-G2a。(鼠類同型IgG2a為人類同型IgG1之鼠類對應同型。)

- 同型對照鼠類IgG1抗體(對腺病毒六鄰體蛋白25具有特異性之小鼠IgG1同型匹配之對照單株抗體)

- 同型對照大鼠IgG1抗體(對人類IL-4具有特異性之大鼠IgG1同型匹配之對照單株抗體)

- 同型對照鼠類IgG2a抗體(對腺病毒六鄰體蛋白25具有特異性之小鼠IgG2a同型匹配之對照單株抗體)。

抗體試劑之調配物：調配物如下：

- mIgG1：75 mM NaCl、10 mM磷酸鈉、3%蔗糖，pH 7.4；
- 抗PD-1：20 mM乙酸鈉、9%蔗糖，pH 5.5；mIgG2a：75 mM NaCl、10 mM磷酸鈉、3%蔗糖，pH 7.3；
- 大鼠IgG1：20 mM乙酸鈉、7%蔗糖，pH 5.5；11A11：20 mM NaAc、100 mM NaCl、3%蔗糖；11A11-G1：20 mM NaAc、9%蔗糖，pH 5.5；11A11-G2a：20 mM NaAc、9%蔗糖，pH 5.5。

腫瘤細胞株製備及植入：將CT26結腸癌細胞在補充有10%熱不活化胎牛血清之RPMI培養基中培養。將 3×10^5 個log期及亞匯合CT26細胞於100 μ L體積無血清RPMI中皮下(SC)注射於各小鼠之右下背側腰窩。首先用電動剪刀將小鼠在將用於植入之區域刮毛。

CT-26為BALB/c小鼠品系同基因型之鼠類結腸直腸腺癌細胞株。CT-26為一種因為抗PD-1療法後此腫瘤之可轉變分子型態而用於評估抗PD-1抗體作用機制之相關模型系統。

腫瘤量測及體重：在第一次給藥前之日及此後一週兩次量測腫瘤。使用電子測徑規量測腫瘤長度及寬度，且使用式體積(mm^3)= $0.5 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 確定腫瘤體積，其中長度為較長尺寸。週期性稱量小鼠以

監測整體健康且亦評估每隻小鼠所需之實際mg/kg劑量傳遞。在處理前，將小鼠稱量且量測來自個別小鼠之腫瘤。為防止偏差，移除任何重量或腫瘤體積離群值，且將剩餘小鼠隨機化至具有同等平均腫瘤尺寸之各種處理組。當負載CT26腫瘤之小鼠中平均腫瘤體積達到約100 mm³時，大約植入後7天，將動物隨機化至每組10隻小鼠之處理組且開始給藥。在以下指定之給藥濃度下投與動物。

給藥溶液製備、投與及分析：將待在動物模型中測試之抗體的冷凍儲備液解凍且轉移至濕冰。為避免重複凍結解凍，將儲備液之各小瓶解凍一次，且製備等分試樣，體積足夠一次使用。聚丙烯低附著管用於達成此目的。將等分試樣速凍於乾冰中且儲存在-80℃下。在各給藥前，將一份等分試樣解凍且在適當稀釋劑中稀釋至標稱濃度且立刻給藥。將給藥溶液之等分試樣速凍於乾冰中且儲存在-80℃下，直至分析。使用Meso Scale Discovery (MSD[®], Rockville, MD)平台評估給藥溶液，該平台係基於多陣列技術；電化學發光偵測與圖案化陣列之組合。

給與抗TIGIT/抗PD1處理之結果：當負載CT26腫瘤之BALB/cAnN小鼠之平均腫瘤體積達到約100 mm³ (75 mm³-115 mm³)之平均腫瘤尺寸時，將此等小鼠隨機化至10個處理組：(1) muIgG1同型對照+大鼠IgG1同型對照；(2) muIgG1同型對照+ muIgG2a同型對照；(3) muDX400 +大鼠IgG1同型對照；(4) muDX400 + muIgG2a同型對照；(5) muIgG1同型對照+ 11A11；(6) muIgG1同型對照+ 11A11-G1；(7) muIgG1同型對照+ 11A11-G2a；(8) muDX400 + 11A11；(9) muDX400 + 11A11_G1；(10) muDX400 + 11A11_G2a。以20 mg/kg劑量每4天向動物IP投與大鼠抗小鼠TIGIT (11A11)或嵌合抗TIGIT抗體11A11-G1或11A11-G2a (上述)，各循環6次。以10 mg/kg劑量每4天IP投與抗小鼠PD-1 (上述)，各循環6次。給藥後，繼續監測動物且對於

一些處理組，至54天量測腫瘤體積。每週量測腫瘤兩次。結果展示於圖12及13中。在第14天，使用11A11-G2a之單一藥劑抗TIGIT處理展示52%腫瘤生長抑制(TGI)；而使用11A11親本抗體或11A11-G1抗體幾乎未觀測到活性。對於單一藥劑抗PD1處理，在第14天，觀測到40-50% TGI。當與同型對照大鼠IgG1組合時，抗PD-1展示至第28天，10%完全消退(CR)，使得觀測到10隻動物中1隻完全反應。抗PD1與親本11A11之組合在第14天展示60% TGI且至第54天證實30% CR。抗PD1與11A11-G1之組合在第14天展示56% TGI且至第25天證實30% CR。抗PD1與11A11-G2a之組合在第14天展示94% TGI且至第42天證實70% CR。抗PD1與11A11-G2a之組合展示比抗-PD1與11A11親本或11A11-G1之組合更大的抗腫瘤活性及更完全的消退。不存在與投與單一試劑或組合療法相關之顯著體重損失，指示治療耐受性良好。

實例9

藉由氫氘交換質譜分析之hTIGIT 14A6抗體之抗原決定基定位

抗TIGIT抗體14A6與人類TIGIT之間的接觸區域藉由使用氫氘交換質譜分析(HDX-MS)分析來測定。HDX-MS量測氘與氫交換至蛋白質之醯胺主鏈。交換速率受氘對溶劑之暴露影響。當抗體結合時抗原中交換程度之比較可鑑別其中結合抗體之蛋白質區域。

材料

- 人類TIGIT-His-包含hTIGIT之細胞外域(SEQ ID NO: 31之殘基25-150)及組胺酸標籤(SEQ ID NO: 87)。
- 大鼠抗-hTIGIT 14A6抗體(包含SEQ ID NO:7/8之VH/VL序列(貨號 78AGU) 及 大鼠 IgG2a Fc 區)(大 鼠 ×[TIGIT_H] mAb (LB155.14A6.G2.A8) IgG2a /κ (HY))。

液相層析-質譜分析

質譜儀為Thermo Scientific Orbitrap-Velos。為量測氘標記樣品，

質譜儀經設定以在orbitrap中在60,000解析力、1E6之目標離子數、500毫秒之最大離子注射時間及兩次微掃描下獲取一個完整掃描MS資料。為獲取MS/MS資料用於肽鑑別，質譜儀經設定以在60,000解析力下獲取一個完整掃描光譜，接著在離子阱中獲取十個資料依賴性MS/MS光譜。

液相層析系統為用於分析管柱梯度之Waters® nanoACQUITY及用於樣品消化及負載之Waters®515等度泵。對於樣品消化及負載，所用緩衝液為2%乙腈及0.05%三氟乙酸，流速為80 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。對於分析梯度，緩衝劑為緩衝液A)含0.1%甲酸之水及緩衝液B)含0.1%甲酸之乙腈。

梯度為40 $\mu\text{l}/\text{min}$ 下10分鐘內2% B至36% B，接著為80% B洗滌2分鐘，及在2% B下重新平衡3分鐘。接著藉由在2%與80% B之間的梯度循環三次，各步驟1分鐘，接著在2% B下最終平衡5分鐘來洗滌管柱。捕獲管柱為Waters® Vanguard C18 BEH 1.7 μm 保護管柱且分析管柱為Waters® C18 BEH300 1.7 μm 1×50 mm管柱。

氬標記之樣品處置藉由Leaptec H/D-X PAL系統進行。標記樣品盤設定成25℃之溫度，淬滅盤設定成1.5℃，且捕集器及分析管柱腔室設定成1.5℃。固定胃蛋白酶管柱(Porosyme Immobilized Pepsin 2.1×30 mm，Life Technologies)保持在管柱腔室外室溫下。

氬標記

將hTIGIT-His (30 pmol/ μl)與相同體積之抗體(14 pmol/ μl)或在未結合對照中PBS pH 7.6混合。抗體結合之樣品及未結合對照在室溫下培育1小時，接著開始標記實驗。

為對樣品進行氬標記，將2 μl 樣品與25 μl PBS混合於氧化氬pD 7.6中。標記時間點為30、300、1500、4500或9000秒。在設定時間之後，將25 μl 標記混合物添加至35 μl 冷淬滅緩衝液(8 M脲、100 mM

TCEP)。將淬滅樣品在1.5℃下培育一分鐘。接著將55 µl注射至管柱冷卻腔室，其中樣品通過胃蛋白酶管柱且所得肽負載至捕獲管柱上。在三分鐘之後，閥開關自管線中取出胃蛋白酶管柱且再洗滌捕集器一分鐘。此後，捕集器與分析管柱串聯切換且開始分析梯度及質譜儀。

藉由將2 µl hTIGIT與108 µl氙化變性緩衝液(4M脲、100 mM TCEP、0.01% DDM於99.5%氧化氙中)一起培育，產生完全氙化樣品。在室溫下培育樣品隔夜。接著直接將55 µl注射至管柱腔室且如前獲取資料。

資料分析

獲取未標記樣品之LC-MS/MS資料且在氙標記前搜索以檢驗蛋白質之成功消化且自胃蛋白酶消化產生一系列肽。使用Proteome Discoverer 1.4及SEQUEST HT搜索演算法(ThermoFisher Scientific)搜索資料庫之資料。所用蛋白質資料庫為連接於酵母釀酒酵母uniprot (5/20/13)資料庫的人類TIGIT-His及抗hTIGIT抗體序列。

來自氙標記經歷之MS資料藉由HDExaminer (1.3版，Sierra Analytics)處理。人工檢驗藉由軟體針對各肽所選之質量及滯留時間。

結果

藉由結合之14A6抗體保護的人類TIGIT肽展示在圖14之熱圖中，且對應於SEQ ID NO: 31之胺基酸殘基54-57、68-70及76-81。(此等相同胺基酸展示為SEQ ID NO: 87之殘基30-33、44-46及52-57。)

實例10

藉由氫氙交換質譜分析之hTIGIT 31C6抗體之抗原決定基定位

抗TIGIT抗體31C6與人類TIGIT之間的接觸區域藉由使用氫氙交換質譜分析(HDX-MS)分析來測定。HDX-MS量測氫與氙交換至蛋白質之醯胺主鏈。影響交換速率之一個因素為氫對溶劑之暴露。當抗體

結合時抗原中交換程度之比較可鑑別其中結合抗體之蛋白質區域。

材料

- 人類TIGIT-His-包含hTIGIT之細胞外域(SEQ ID NO: 31之殘基25-145)及組胺酸標籤(SEQ ID NO: 87)。
- 小鼠抗hTIGIT 31C6抗體(貨號41AHK) (小鼠× [TIGIT_H] mAb (MEB125.31C6.A1.205) IgG1 / κ(HY))

液相層析-質譜分析

質譜儀為Thermo Scientific Orbitrap-Elite。為量測氘標記樣品，質譜儀經設定以在orbitrap中在120,000解析力、1E6之目標離子數、500毫秒之最大離子注射時間及兩次微掃描下獲取一個完整掃描MS資料。為獲取MS/MS資料用於肽鑑別，質譜儀經設定以在120,000解析力下獲取一個完整掃描光譜，接著在離子阱中獲取十個資料依賴性MS/MS光譜。

液相層析系統為用於分析管柱梯度之Waters nanoAcquity及用於樣品消化及負載之Waters 515等度泵。對於樣品消化及負載，所用緩衝液為2%乙腈及0.05%三氟乙酸，流速為80 μ L/min。對於分析梯度，緩衝劑為緩衝液A)含0.1%甲酸之水及緩衝液B)含0.1%甲酸之乙腈。

梯度為40 μ l/min下10分鐘內2% B至36% B，接著為80% B洗滌2分鐘，及在2% B下重新平衡3分鐘。接著藉由在2%與80% B之間的梯度循環三次，各步驟1分鐘，接著在2% B下最終平衡5分鐘來洗滌管柱。捕獲管柱為Waters Vanguard CSH C18 1.7 μ m保護管柱且分析管柱為Waters CSH C18 1.7 μ m 1×50 mm管柱。

氘標記之樣品處置藉由Leaptec H/D-X PAL系統進行。標記樣品盤設定成25°C之溫度，淬滅盤設定成1.5°C，且捕集器及分析管柱腔室設定成1.5°C。固定胃蛋白酶管柱(Enzymate BEH Pepsin，Waters公

司)保持在管柱腔室外室溫下。

氬標記

將hTIGIT-His (63 pmol/ μ l)與相同體積之抗體(32 pmol/ μ l)或在未結合對照中PBS pH 7.6混合。抗體結合之樣品及未結合對照在室溫下培育1小時，接著開始標記實驗。

為對樣品進行氬標記，將2 μ l樣品與25 μ l PBS混合於氧化氬pH 7.6中。標記時間點為30、300、1500、4500、9000及13500秒。在設定時間之後，將25 μ l標記混合物添加至35 μ l冷淬滅緩衝液(8 M脲、100 mM TCEP)。將淬滅樣品在1.5°C下培育一分鐘。接著將55 μ l注射至管柱冷卻腔室，其中樣品通過胃蛋白酶管柱且所得肽負載至捕獲管柱上。在三分鐘之後，閥開關自管線中取出胃蛋白酶管柱且再洗滌捕集器一分鐘。此後，捕集器與分析管柱串聯切換且開始分析梯度及質譜儀。以隨機化次序一式三份地獲取各時間點。

藉由將2 μ l hTIGIT (63 pmol/ μ L)與108 μ l氬化變性緩衝液(4M脲、100 mM TCEP、0.01% DDM於99.5%氧化氬中)一起培育，產生完全氬化樣品。在室溫下培育樣品隔夜。接著直接將55 μ l注射至管柱腔室且如前獲取資料。

資料分析

獲取未標記樣品之LC-MS/MS資料且搜索以檢驗蛋白質之成功消化且自胃蛋白酶消化產生一系列肽。使用Proteome Discoverer 1.4及SEQUEST HT搜索演算法(ThermoFisher Scientific)搜索資料庫。所用蛋白質資料庫為連接於酵母釀酒酵母uniprot (5/20/13)資料庫之人類TIGIT-His及抗hTIGIT抗體序列。

來自氬標記經歷之MS資料藉由HDExaminer (1.3版，Sierra Analytics)處理。人工檢驗藉由軟體針對各肽所選之質量及滯留時間。

結果

藉由結合之31C6抗體保護的人類TIGIT肽展示在圖15之熱圖中，且對應於SEQ ID NO: 31之胺基酸殘基53-57、60-65、68-70、72-81、94-95、109-119。(此等相同胺基酸展示為SEQ ID NO: 87之殘基29-33、36-41、44-46、48-57、70-71、85-95。)

實例11

人類化抗hTIGIT抗體之活體外T細胞活性分析

進一步分析本發明抗體之一(31C6)之各種人類化變異體的活性。在一種分析中。表徵使用hTIGIT-Jurkat細胞阻斷人類TIGIT受體之功能結果。在此分析中，將hTIGIT-Jurkat與經工程改造以表現人類CD155 (hCD155-JY)之JY細胞共培養。所用JY細胞株為埃-巴二氏病毒(EBV)永生化B細胞類淋巴母細胞細胞株。如上文在實例3中所述之分析中，當hTIGIT Jurkat細胞用盤結合之 α -CD3刺激且與親本JY細胞(未表現人類CD155)共培養時，其產生IL-2。然而，當hTIGIT-Jurkat與hCD155-JY共培養時，IL-2含量以配位體依賴性方式減少。在此分析中用本發明之抗hTIGIT抗體處理以劑量依賴性方式拯救IL-2產生。

在此分析中，在4°C下96孔平底培養盤用小鼠抗人類CD3抗體(1 μ g/ml於PBS中；純系HIT3a；BD Pharmingen目錄號555336)塗佈隔夜。次日，將表現hTIGIT之Jurkat細胞(50,000個)塗鋪在預塗佈之培養盤中且與變化濃度之mAb一起預培育30-60分鐘。將表現人類CD155之JY細胞(50,000個)添加至培養物。在37°C及5.0% CO₂下培育18-24小時之後，藉由mesoscale (人類IL-2組織培養物MESO套組：目錄號K151AHB-2)評估培養物上清液中IL-2含量。結果展示於圖16中。親本小鼠抗hTIGIT純系31C6 (MEB125.31C6.A1.205 mIgG1)自30 μ g/ml滴定至0.04 μ g/ml得到0.730 μ g/ml之EC₅₀，且小鼠人類31C6嵌合體(小鼠人類嵌合體MEB125.31C6.A1.205 IgG1)之相同滴定得到0.910 μ g/ml

之EC₅₀。(小鼠人類31C6嵌合體包含親本31C6純系之可變區(SEQ ID No: 94及95)及人類IgG1區。) 類似地，31C6人類化變異體自30 µg/ml 滴定至0.04 µg/ml得到以下EC₅₀：

人類化變異體	EC ₅₀
MEB125.31C6.A1.205 VH4/VL1 (包含SEQ ID NO: 127之VH及SEQ ID NO: 130之VL及人類IgG1 Fc區的抗體)	0.620 µg/ml
MEB125.31C6.A1.205 VH5/VL4 (包含SEQ ID NO: 128之VH及SEQ ID NO: 133之VL及人類IgG1 Fc區之抗體)	1.2 µg/ml
MEB125.31C6.A1.205 VH5/VL3 (包含SEQ ID NO: 128之VH及SEQ ID NO: 132之VL及人類IgG1 Fc區的抗體)	1.2 µg/ml

亦使用基於初級細胞之分析以證實人類化抗hTIGIT抗體在初級細胞中具有活性。在刺激(混合淋巴細胞反應刺激及α-CD3刺激)之後，針對TIGIT表現，篩選若干批之人類外周血單核細胞(PBMC)。接著基於其在刺激之後的TIGIT表現，選擇PBMC用於基於初級細胞之分析。將HuCD155-Fc塗佈至組織培養盤上且用抗CD3刺激PBMC。

在此分析中，在4℃下將96孔高度結合培養盤(Corning 3361)用人類CD155-Fc (自製，1 µg/ml於PBS中)塗佈隔夜。次日，將50,000個人類PBMC (Precision Bioservice 目錄號83000C-1.0，貨號12920，於RPMI+10%人類血清(Bio-world 目錄號30611043-1，貨號V15022401)中，RBC藉由BD Pharmlyse (BD目錄號555899)移除)塗鋪於預塗佈培養盤中且與變化濃度之抗TIGIT mAb一起預培育30-60分鐘。接著添加最終濃度為1 µg/ml之抗CD3抗體(eBioscience 16-0037-85)。在37℃及5.0% CO₂下培育48小時之後，藉由mesoscale分析(人類促炎性-4 I組織培養物MESO套組：目錄號K15009B-4)評估培養物上清液中促炎性細胞因子(IFN_γ、IL1β、IL6及TNFα)。如圖17中所示，31C6之人類化變異體類似於小鼠人類31C6嵌合抗體，能夠以劑量依賴性方式刺激IL-6、TNFα及IFN_γ。

圖17中之標記對應於以下抗體：

- 小鼠人類嵌合體MEB125.31C6.A1.205 IgG1對應於包含親本31C6純系之可變區(SEQ ID NO: 94及95)及人類IgG1區之抗體。
- MEB125.31C6.A1.205 VH4/VL1對應於包含SEQ ID NO: 127之VH及SEQ ID NO: 130之VL及人類IgG1 Fc區之抗體。
- MEB125.31C6.A1.205 VH5/VL4對應於包含SEQ ID NO: 128之VH及SEQ ID NO: 133之VL及人類IgG1 Fc區之抗體。
- MEB125.31C6.A1.205 VH5/VL3對應於包含SEQ ID NO: 128之VH及SEQ ID NO: 133之VL及人類IgG1 Fc區之抗體。

本文中所引用之所有參考文獻均以引用的方式併入，引用程度如同各個別公開案、資料庫條目(例如Genbank序列或GeneID條目)、專利申請案或專利特定且個別地指示以引用的方式併入一般。申請人遵循37 C.F.R. §1.57(b)(1)關於每一個別出版物、資料庫條目(例如Genbank序列或GeneID條目)、專利申請案或專利意欲此以引用方式併入之陳述，其中每一者均依照37 C.F.R. §1.57(b)(2)明確鑑別，即使此類引用不直接接近以引用方式併入之專用表述。以引用的方式併入之專用表述(若存在)包括於本說明書內不會以任何方式弱化此以引用方式併入之概括陳述。本文中參考文獻之引用不意欲承認該參考文獻為相關先前技術，關於此等出版物或文件之內容或日期，亦絕不構成任何承認。

本發明之範疇不受本文所描述之特定實施例限制。實際上，根據前述描述及附圖，除了本文所述之修改之外，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言亦將變得顯而易見。該等修改意欲屬於所附申請專利範圍之範疇內。

前述書面說明書被認為足以能夠使熟習此項技術者實施本發明。實際上，除本文所示及所述以外，本發明之各種修改將為熟習此

項技術者顯而易見且屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

表4：序列資訊

描述	SEQ ID NO:	序列
14A6 H - CDR1	1	SDYWG
14A6 H - CDR2	2	FITYSGSTSYNPSLKS
14A6 H - CDR3	3	MPSFITLASLSTWEGYFDF
14A6 L - CDR1	4	KASQSIHKNLA
14A6 L - CDR2	5	YANSLQT
14A6 L - CDR3	6	QQYYSGWT
14A6親本VH	7	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVSGSSI <u>ASDYWG</u> WIRKFPGNKMEWMGFI TYSGSTSYNPSLKS <u>SRISIT</u> RDTSKNQFFLQLHSVTTDDTATYSCARM <u>PSFI</u> TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS
14A6親本VL	8	DIQMTQSPSLLSASVGDRVTLNCKASQSIHKNLAWYQQKLGEAPKFLIYYA NSLQTGIPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDVATYFC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTK VELK
Hu14A6VH.1	9	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKS <u>SRVTIS</u> VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS
Hu14A6VH.1a	10	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKS <u>SRVTISR</u> DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS
Hu14A6VH.1b	11	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKS <u>RITISR</u> DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS
Hu14A6VH.1c	12	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFI TYSGSTSYNPSLKS <u>RITISR</u> DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS
Hu14A6VH.1d	13	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKS <u>SRVTISR</u> DTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS
Hu14A6VH.1e	14	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKS <u>RITISR</u> DTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS
Hu14A6VH.1f	15	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKS <u>RITISR</u> DTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS
Hu14A6VH.1g	16	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFI TYSGSTSYNPSLKS <u>RITIS</u> VDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS
Hu14A6VH.2	17	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI

		<u>TYSGSTSYNPSLKS</u> RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFWGQ</u> GMVTVSS
Hu14A6VH.2a	18	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKS</u> RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFWGQ</u> GMVTVSS
Hu14A6VH.2b	19	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKS</u> RITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFWGQ</u> GMVTVSS
Hu14A6VH.2c	20	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFI <u>TYSGSTSYNPSLKS</u> RITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFWGQ</u> GMVTVSS
Hu14A6VH.2d	21	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKS</u> RVTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFWGQ</u> GMVTVSS
Hu14A6VH.2e	22	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKS</u> RITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFWGQ</u> GMVTVSS
Hu14A6VH.2f	23	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKS</u> RITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFWGQ</u> GMVTVSS
Hu14A6VH.2e	24	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFI <u>TYSGSTSYNPSLKS</u> RITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARM <u>PSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFWGQ</u> GMVTVSS
Hu14A6Vk.1	25	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYA <u>NSLQT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTK VEIK
Hu14A6Vk.1a	26	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYA <u>NSLQT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTK VEIK
Hu14A6Vk.1b	27	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYA <u>NSLQT</u> GIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTK VEIK
Hu14A6Vk.2	28	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKLLIYYA <u>NSLQT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTK VEIK
Hu14A6Vk.2a	29	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKFLIYYA <u>NSLQT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTK VEIK
Hu14A6Vk.2b	30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKFLIYYA <u>NSLQT</u> GIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTK VEIK
人類TIGIT	31	mrwcllliwa qglrqaplas gmmtgtiett gnisaekggs iilqchlsst taq vtqvn we qdqlla icn adlgw hisps

		<u>fkdrvapggp</u> <u>lgltlqsltv</u> <u>ndtgeyfc</u> <u>iy</u> <u>htypdgtytg</u> <u>rifle</u> <u>vless</u> <u>vaehgarfqi</u> <u>pllgamaatl</u> <u>vvictavivv</u> <u>valtrkkkal</u> <u>rihsvegdlr</u> <u>rksaggeews</u> <u>psapsppgsc</u> <u>vqaeaapagl</u> <u>cgeqrge</u> <u>dca</u> <u>elhdyfnvls</u> <u>yrslgn</u> <u>csff</u> <u>tetg</u>
馬來猴 / 恆河猴 TIGIT	32	<u>mrwclfliwa</u> <u>qglrqaplas</u> <u>gmm</u> <u>tg</u> <u>tiett</u> <u>gnisak</u> <u>kggs</u> <u>vilqchlsst</u> <u>maqvtqvnwe</u> <u>qhdhsllair</u> <u>naelgwhiyp</u> <u>afkdrvapgp</u> <u>glgltlqslt</u> <u>mndtgey</u> <u>fct</u> <u>yhtypdgtyr</u> <u>grifle</u> <u>vles</u> <u>svaehsarfq</u> <u>ipllgamamm</u> <u>lvviciaviv</u> <u>vvvlarkkks</u> <u>lrihsvesgl</u> <u>qrkstg</u> <u>qeeq</u> <u>ipsapsppgs</u> <u>cvqaeaapag</u> <u>lcgeqqgddc</u> <u>aelhdyfnvl</u> <u>syrs</u> <u>lgscsf</u> <u>ftetg</u>
派立珠單抗 重鏈	33	<u>QVQLVQSGVEVKKPGASVKV</u> <u>SCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGI</u> <u>NPSNGGTNFNEKFKNRVTLT</u> <u>TDSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYR</u> <u>FDMGFDYWGGQTTVT</u> <u>VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF</u> <u>PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV</u> <u>VTVPSSSLG</u> <u>TKTYTCN</u> <u>VDHKPSNTKVDKR</u> <u>VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN</u> <u>STYRVVSVL</u> <u>TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY</u> <u>TLPPSQEE</u> <u>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS</u> <u>RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL</u> <u>SLGK</u>
派立珠單抗 輕鏈	34	<u>EIVLTQSPATLSLSPGERATL</u> <u>SCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLL</u> <u>IYLA</u> <u>SYLESGVPARFSGSGSGTDFTLT</u> <u>ISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTF</u> <u>GGG</u> <u>TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u> <u>PREAKVQWK</u> <u>VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE</u> <u>KHKVYACEVTHQG</u> <u>LSSPVTKSFNRGEC</u>
納武單抗重鏈	35	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVI</u> <u>WYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDY</u> <u>WGQGT</u> <u>LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS</u> <u>WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV</u> <u>VTVPSSSLG</u> <u>TKTYTCNV</u> <u>VDHKPSN</u> <u>TKVDKR</u> <u>VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>TPEVTCV</u> <u>VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN</u> <u>STYRVVSVLTVLHQDW</u> <u>LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY</u> <u>TLPPSQEEMTKNQVS</u> <u>LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS</u> <u>RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL</u> <u>SLGK</u>
納武單抗輕鏈	36	<u>EIVLTQSPATLSLSPGERATL</u> <u>SCRASQSVSSYLA</u> <u>WYQQKPGQAPRLLIYDA</u> <u>SNRATGI</u> <u>PARFSGSGSGTDFTLT</u> <u>ISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT</u> <u>KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY</u> <u>PREAKVQWKVDNA</u> <u>LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE</u> <u>KHKVYACEVTHQGLSSP</u> <u>VTKS</u> <u>FNRGEC</u>
16AHA_tigit_14a6_ 人類化_VH1 LB155.14A6.G2.A8 _VH1	37	<u>EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSI</u> <u>ASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI</u> <u>TYSGSTSYNPSL</u> <u>KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFWGQGT</u> <u>MVTVSSAS</u>
18AHA_tigit_14a6_ 人類化_VH2 LB155.14A6.G2.A8 _VH2	38	<u>EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSI</u> <u>ASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI</u> <u>TYSGSTSYNPSL</u> <u>KSRVTISR</u> <u>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFWGQGT</u> <u>MVTVSS</u>
20AHA_tigit_14a6_ 人類化_VH3 LB155.14A6.G2.A8 _VH3	39	<u>EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSI</u> <u>ASDYWGWIRKPPGKGLEWIGFI</u> <u>TYSGSTSYNPSL</u> <u>KSRVTISR</u> <u>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFWGQGT</u> <u>MVTVSS</u>

21AHA_tigit_14a6_人類化_VH4 LB155.14A6.G2.A8_VH4	40	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKKLEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFW</u> GQGTMVTVSS
19AHA_tigit_14a6_人類化_VH5 LB155.14A6.G2.A8_VH5	41	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKGMEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFW</u> GQGTMVTVSS
22AHA_tigit_14a6_人類化_VH6 LB155.14A6.G2.A8_VH6	42	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRKPPGKKMEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFW</u> GQGTMVTVSS
23AHA_tigit_14a6_人類化_VH7 LB155.14A6.G2.A8_VH7	43	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQFPKGKLEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTADDTAVYYCARMPSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFW</u> GQGTMVTVSS
24AHA_tigit_14a6_人類化_VH8 LB155.14A6.G2.A8_VH8	44	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRKPPGKKMEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFW</u> GQGTMVTVSS
25AHA_tigit_14a6_人類化_VH9 LB155.14A6.G2.A8_VH9	45	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCSVTGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFW</u> GQGTMVTVSS
26AHA_tigit_14a6_人類化_VH10 LB155.14A6.G2.A8_VH10	46	EVQLQQSGAGLLKPSETLSLTCSVTGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFW</u> GQGTMVTVSS
27AHA_tigit_14a6_人類化_VH11 LB155.14A6.G2.A8_VH11	47	EVQLQESGPGGLVKPPGTLSLTCSVTGSSIASDYWGWVRQPPGKGLEWIGFI <u>TYSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI</u> <u>TLASLSTWEGYFDFW</u> GQGTMVTVSS
09AHA_tigit_14a6_人類化_VL1 LB155.14A6.G2.A8_VL1	48	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYA <u>NSLQTGVPSRFS</u> SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTK VEIK
11AHA_tigit_14a6_人類化_VL2	49	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYA <u>NSLQTGVPSRFS</u> SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTK VEIK

LB155.14A6.G2.A8_VL2		
12AHA_tigit_14a6_人類化_VL3	50	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYA <u>NSLQ</u> TGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS <u>SLQ</u> PEDFATYFC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTKVEIK
LB155.14A6.G2.A8_VL3		
13AHA_tigit_14a6_人類化_VL4	51	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYA <u>NSLQ</u> TGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS <u>SLQ</u> PEDFATYFC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTKVEIK
LB155.14A6.G2.A8_VL4		
15AHA_tigit_14a6_人類化_VL5	52	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYA <u>NSLQ</u> TGIPSRFSGSGSGTDFTLTIS <u>SLQ</u> PEDFATYYC <u>QQYYSGWT</u> FGGGTKVEIK
LB155.14A6.G2.A8_VL5		
前導序列重鏈	53	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS
前導序列輕鏈	54	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC
重鏈恆定域-IgG4 S228P	55	TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK
κ鏈恆定域	56	VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
28H5 H - CDR1	57	GYSITSDYAWN
28H5 H - CDR2	58	YISNSGSASYNPSLKS
28H5 H - CDR3	59	LIYYDYGGAMNF
28H5 L - CDR1	60	KASQGVSTTVA
28H5 L - CDR2	61	SASYRYT
28H5 L - CDR3	62	QHYYSTPWT
28H5親本VH	63	DVQLQESGPGGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGY ISNSGSASYNPSLKSRIISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCATLIYY DYGGAMNFWGQGTSVTVSS
28H5親本VL	64	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQGVSTTVAWYQQKPGQSPKLLIYSA SYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQSEDLAVYYCQHYYSTPWTFGGGT KLEIK
14H6 L - CDR2 變異體	65	YASNLQT
14H6 L - CDR2 變異體	65	YASSLQT
14H6 L - CDR2 變異體	67	YASTLQT
14H6 L - CDR2 變異體	68	YATTLQT

14H6 L - CDR2 變異體	69	YASYLQT
14H6 L - CDR2 變異體	70	YANQLQT
14H6 L - CDR2 變異體	71	YAGSLQT
14H6 L - CDR2 變異體	72	YASQLQT
14H6 L - CDR2 變異體	73	YADSLQT
14H6 L - CDR3 變異體	74	QQYYSGFT
14H6 L - CDR3 變異體	75	QQYYSGYT
14H6 L - CDR3 變異體	76	QQYYSGIT
14H6 L - CDR3 變異體	77	QQYYSGVT
14H6 L - CDR3 變異體	78	QQYYSGLT
14H6 H - CDR3 變異體	79	MPSFITLASLSTFEGYFDF
14H6 H - CDR3 變異體	80	MPSFITLASLSTYEGYFDF
14H6 H - CDR3 變異體	81	MPSFITLASLSTIEGYFDF
14H6 H - CDR3 變異體	82	MPSFITLASLSTVEGYFDF
14H6 H - CDR3 變異體	83	MPSFITLASLSTLEGYFDF
編碼28H5親本VH之核酸	84	GATGTGCAGCTTCAGGAGTCGGGACCTGGCCTGGTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCACCTGCACTGTCACTGGCTACTCAATCACCAGTGATTATGCCTGGAACCTGGATCCGACAGTTTCAGGAAACAAACTGGAGTGGATGGGCTACATAAGCAACAGTGGTAGCGCTAGCTACAACCCA TCTCTCAAAAGTCGCATCTCTATCACTCGAGACACATCCAAGAACCAGTTCTTCCTGCAGTT GAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAACCCTGATCTACTATGATT ACGGGGGGGGCTATGAACTTCTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA
編碼28H5親本VL之核酸	85	GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCAT CACCTGCAAGGCCAGTCAGGGTGTGAGTACTACTGTGGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGAC AATCTCCTAAACTACTGATTTACTCGGCATCCTACCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTC ACTGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCACTTTCACCATCAGCAGTGTGCAGTCTGAAGACCT GGCAGTTTATTACTGTCAGCATTATTATAGTACTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGC TGGAATCAAA
重鏈恆定域-IgG1	86	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
hTIGIT-HIS	87	gtiett gnisaekggs iilqchlsst taqvtqvnwe qdqllaicn adlgwhisps fkdrvapgpg lgltlqsltv ndtgeyfciiy htypdgtytg riflevless vaehgarfqi pllga hhhhhhhhhggq
31C6 H -CDR1	88	SYVMH
31C6 H -CDR2	89	YIDPYNDGAKYNEKFKG
31C6 H -CDR3	90	GGPYGWYFDV
31C6 L - CDR1	91	RASEHIYSYLS
31C6 L - CDR2	92	NAKTLAE

31C6 L - CDR3	93	QHHFGSPLT
31C6親本VH (CDR 以下劃線劃出)	94	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSS <u>SYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNE</u> <u>KFKGKATLT</u> SDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS
31C6親本VL (CDR 以下劃線劃出)	95	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYN <u>AKTLAEGVPSRF</u> SGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGTYYC <u>QHHFGSPLT</u> FGAGTTLELK
31C6 H - CDR2 變 異體 (D56R)	96	YIDPYNrGAKYNEKFG
31C6 H - CDR2 變 異體 (D56L)	97	YIDPYNlGAKYNEKG F
31C6 H - CDR2 變 異體 (D56K)	98	YIDPYNkGAKYNEKFG
31C6 H - CDR2 變 異體 (D56F)	99	YIDPYNfGAKYNEKFG
31C6 H - CDR2 變 異體 (D56S)	100	YIDPYNsGAKYNEKFG
31C6 H - CDR2 變 異體 (D56Y)	101	YIDPYNyGAKYNEKFG
31C6 H - CDR2 變 異體 (D56V)	102	YIDPYNvGAKYNEKFG
31C6 H - CDR2 變 異體 (G57R)	103	YIDPYNDrAKYNEKFKG
31C6 H - CDR2 變 異體 (G57N)	104	YIDPYNDnAKYNEKFKG
31C6 H - CDR2 變 異體 (G57Q)	105	YIDPYNDqAKYNEKFKG
31C6 H - CDR2 變 異體 (G57E)	106	YIDPYNDeAKYNEKFKG
31C6 H - CDR2 變 異體 (G57L)	107	YIDPYNDlAKYNEKFKG
31C6 H - CDR2 變 異體 (G57K)	108	YIDPYNDkAKYNEKFKG
31C6 H - CDR2 變 異體 (G57S)	109	YIDPYNDsAKYNEKFKG
31C6 H - CDR2 變 異體 (G57Y)	110	YIDPYNDyAKYNEKFKG
31C6 H - CDR2 變 異體 (G57V)	111	YIDPYNDvAKYNEKFKG
31C6 L - CDR2 變 異體 (N50A)	112	AAKTLAE
31C6 L - CDR2 變 異體 (N50Y)	113	YAKTLAE
31C6 L - CDR2 變 異體 (N50W)	114	WAKTLAE
31C6 L - CDR2 變 異體 (N50S)	115	SAKTLAE
31C6 L - CDR2 變 異體 (N50T)	116	TAKTLAE

31C6 L - CDR2 變異體 (N50I)	117	IAKTLAE
31C6 L - CDR2 變異體 (N50V)	118	VAKTLAE
31C6 L - CDR2 變異體 (A51N)	119	NNKTLAE
31C6 L - CDR2 變異體 (A51I)	120	NIKTLAE
31C6 L - CDR2 變異體 (A51L)	121	NLLTLAE
31C6 L - CDR2 變異體 (A51T)	122	NTKTLAE
31C6 L - CDR2 變異體 (A51V)	123	NVKTLAE
31C6_HUMZ_VH1 (CDR 以下劃線劃出)	124	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYIDPYNDGAKYSQ <u>KFQGRVTLTRDTSASTAYMELSSLRSED</u> TAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS
31C6_HUMZ_VH2 (CDR 以下劃線劃出)	125	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYIDPYNDGAKYSQ <u>KFQGRVTLTSDKSASTAYMELSSLRSED</u> TAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS
31C6_HUMZ_VH3 (CDR 以下劃線劃出)	126	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYQAQ <u>KFQGRVTLTRDTSTSTVYMELSSLRSED</u> TAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS
31C6_HUMZ_VH4 (CDR 以下劃線劃出)	127	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYQAQ <u>KFQGRVTLTSDKSTSTVYMELSSLRSED</u> TAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS
31C6_HUMZ_VH5 (CDR 以下劃線劃出)	128	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYQAQ <u>KFQGRVTLTSDKSTSTAYMELSSLRSED</u> TAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS
31C6_HUMZ_VH6 (CDR 以下劃線劃出)	129	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYQAQ <u>KFQGRVTLTSDKSI</u> STAYMELSRLRSDDTVVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS
31C6_Humz_L1 (CDR 以下劃線劃出)	130	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QH HFGSPLT</u> FGQGTRLEIK
31C6_Humz_L2 (CDR 以下劃線劃出)	131	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTQFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QH HFGSPLT</u> FGQGTRLEIK
31C6_Humz_L3 (CDR 以下劃線劃出)	132	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKVPKLLIYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC <u>QH HFGSPLT</u> FGQGTRLEIK
31C6_Humz_L4 (CDR 以下劃線劃出)	133	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKVPKLLIYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTQFTLTISSLQPEDVATYYC <u>QH HFGSPLT</u> FGQGTRLEIK
31C6 H - CDR2 變異體	134	YIDPYNDGAKYA A QKFQG
31C6 H - CDR2 變異體	135	YIDPYNDGAKYS S QKFQG
18G10 - VH 序列	136	QVQLMESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFPLTSYTVHWVRQPPGKGLEWIGAIWSSGSTDYN SLKSRNLNINRDSSKSQVFLKMNSLQTEDTAIYFCTKSGWAFFDYWGQGMVTVSS

18G10 - VL 序列	137	DIQMTQSPSLLSASVGDRVTLNCIASQNIYKSLAWYQLKLGEAPKLLIYNANSLQAGIPSRF SGSGSGTDFALTISGLQPEDVATYFCQQYSGGYTFGAGTKLELK
11A11 - VH 序列	138	EVQLVESGGDLVQPGRSLKISCVASGFTFSDYYMAWVRLAPQKGLEWVASISYEGSRTHYGD SVRGRFIIIRDNPKNILYLQMNSLGSEDATATYFCARHTGTLDWLVIYWGQGLVIVSS
11A11 - VL 序列	139	NIVMAQSPKMSISAGDRVTMNCKASQNVDDNNIAWYQQKPGQSPKLLIFYASNRYSGVPDRF TGGGYGTDFTLTIKSVQAEDAAFYYCQRIYNEPTFGSGTKLEIK
14A6 H - CDR3 共同	140	MPSFITLASLSTXEGYFDF X= W、F、Y、I、V、L
14A6 L - CDR2 共同	141	YAX ₁ X ₂ LQT X ₁ = N、S、T、G、D X ₂ = S、N、S、T、Y、Q
14A6 L - CDR3 共同	142	QQYYSGXT X= W、F、Y、I、V、L
14A6 VH 親本 共同	143	EVQLQX ₁ SGX ₂ GLX ₃ KPX ₄ X ₅ X ₆ LSLTCX ₇ VX ₈ GX ₃₀ SIX ₃₁ <u>SDYWG</u> WX ₉ RX ₁₀ X ₁₁ PGX ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ EW X ₁₅ <u>GFITYSGSTSYNPSL</u> KSRX ₁₆ X ₁₇ IX ₁₈ X ₁₉ DTSKNQFX ₂₀ LX ₂₁ LX ₂₂ SVTX ₂₃ X ₂₄ DTAX ₂₅ Y X ₂₆ <u>CARMPSFITLASLSTX₂₇EGYFDF</u> WGX ₃₂ GTX ₂₈ X ₂₉ TVSS X ₁ = E或Q X ₂ = P或A X ₃ = V或L X ₄ = S或P X ₅ = Q或E或G X ₆ = S或T X ₇ = S或T或A X ₈ = T或S X ₉ = I或V X ₁₀ = K或Q X ₁₁ = F或P X ₁₂ = N或K X ₁₃ = K或G X ₁₄ = M或L X ₁₅ = M或I X16= I或V X17= S或T X18= T或S X19= R或V X20= F或S X21= Q或K X22= H或S X23= T或A X24= D或A X25= T或V X26= S或Y、 X27= W、F、Y、I、V或L X28= M、V、L、A、R、N、P、Q、E、G、I、H、K、F、S、T、W或Y X29 = V、T或L X ₃₀ = S或G或Y X ₃₁ = A或S X ₃₁ = P或Q
14A6 VH 人類化 共同	144	EVQLQX ₁ SGX ₂ GLX ₃ KPX ₄ X ₅ TLSLTCX ₆ VX ₇ GX ₈ SIX ₉ SDYWGWX ₁₀ RX ₁₁ X ₁₂ PGKX ₁₃ X ₁₄ EWX ₁₅ GFITYSGSTSYNPSLKSRX ₁₆ TISX ₁₇ DTSKNQFSLKLX ₁₈ SVTAX ₁₉ DTAVYYC <u>ARMPSFITLA</u> <u>SLSTX₂₀EGYFDF</u> WGQGTX ₂₁ X ₂₂ TVSS X ₁ = E或Q X ₂ = P或A X ₃ = V或L X ₄ = S或P X ₅ = E或G X ₆ = T或A或S X ₇ = S或T X ₈ = G或S或Y X ₉ = S或A X ₁₀ = I或V

		X ₁₁ =Q或K X ₁₂ = P或F X ₁₃ = G或K X ₁₄ = L或M X ₁₅ = I或M X ₁₆ = V或I X ₁₇ = V或R X ₁₈ = S或H X ₁₉ = A或D X ₂₀ = W、F、Y、I、V、L X ₂₁ = M、V、L、A、R、N、P、Q、E、G、I、H、K、F、S、T、W或Y X ₂₂ = V、T或L
14A6 VL 親本 共同	145	DIQMTQSPSX ₁ LSASVGDRVTX ₂ X ₃ <u>CKASQSIHKNLAWYQQKX₄GX₅X₁₅PKX₆LIYYAX₇X₈LQT</u> GX ₉ PSRFSGSGSGTDFTLTISX ₁₀ LQPEDX ₁₁ ATYX ₁₂ <u>CQQYYSGX₁₃</u> TFGGGTKVEX ₁₄ K X ₁ =L或S X ₂ = L或I X ₃ = N或T X ₄ = L或P X ₅ = E或K X ₆ = F或L X ₇ = N、S、T、G或D X ₈ = S、N、T、Y或Q X ₉ = I或V X ₁₀ = G或S X ₁₁ = V或F X ₁₂ = F或Y X ₁₃ = W、F、Y、I、V或L X ₁₄ = L或I X ₁₅ = A或V
14A6 VL人類化 共同	146	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKX ₆ PKX ₁ LIYYAX ₂ X ₃ <u>LQT</u> GX ₄ P SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDX ₇ ATYYC <u>QQYYSGX₅</u> TFGGGTKVEIK X ₁ = L或F X ₂ = N、S、T、G或D X ₃ = S、N、T、Y或Q X ₄ = V或I X ₅ = W、F、Y、I、V或L X ₆ = A或V X ₇ = F或V
31C6 H -CDR2 共同	147	YIDPYNX ₁ X ₂ AKYX ₃ X ₄ KFX ₅ G X ₁ = D、R、L、K、F、S、Y或V X ₂ = G、R、N、Q、E、L K、S、Y或V X ₃ = N、A或S X ₄ = E或Q X ₅ = K或Q
31C6 L - CDR2 共同	148	X ₁ X ₂ KTLAE X ₁ = N、A、V、W、S、T、R、H G、I或V X ₂ = A、N、I、L、T或V
31C6 VH 親本 共同	149	EVQLX ₁ QSGX ₂ EX ₃ X ₄ KPGX ₅ SVKX ₆ SCKASGYTFSSYVMHWX ₇ QX ₈ PGQX ₉ LEWIGYIDPYN <u>X₁₀X₁₁AKYX₁₂X₁₃KFX₁₄GX₁₅X₁₆TLTX₁₇DX₁₈SX₁₉STX₂₀YMELSX₂₁LX₂₂SX₂₃DX₂₄X₂₅VYYC</u> <u>ARGGPYGX₂₆YFDVWGX₂₇GTTVT</u> VSS X ₁ = Q或V X ₂ = P或A X ₃ =V或L X ₄ = V或K X ₅ = S或A X ₆ = M或V X ₇ = K或R X ₈ = K或A X ₉ = G或R X ₁₀ = D、R、L、K、F、S、Y或V X ₁₁ = G、R、N、Q、E、L K、S、Y或V X ₁₂ = N、A或S

		X₁₃= E或Q X₁₄ = K或Q X₁₅= R或K X₁₆= A或V X₁₇ = S或R X₁₈ = K或T X₁₉ = S、I、A或T X₂₀ = A或V X₂₁ = R或S X₂₂ = T或R X₂₃ = D或E X₂₄ = S或T X₂₅ = A或V X₂₆ = W、A、D、E、F、G、I、K、N、Q、R、S、T、V或Y X₂₇ = A或Q
31C6 VH 人類化 共同	150	EVQLVQSGAEVKKPGX₁SVKVSCKASGYTFSS<u>YVMHWVRQAPGQ</u>X₂LEWIG <u>YIDPYN</u>X₃X₄AKYX₅<u>X₅KFX₇</u>GRVTLTX₈DX₉SX₁₀STX₁₁YMELSX₁₂LRSX₁₃DT X₁₄VYYCARGGPGYGX₁₅<u>YFDVWGQGTTVT</u>VSS X₁= A或S X₂= R或G X₃= D、R、L、K、F、S、Y或V X₄= G、R、N、Q、E、L K、S、Y或V X₅= N、A或S X₆= E或Q X₇= K或Q X₈= R或S X₉= T或K X₁₀= A、T或I X₁₁= A或V X₁₂= S或R X₁₃= E或D X₁₄= A或V X₁₅ = W、A、D、E、F、G、I、K、N、Q、R、S、T、V或Y
31C6 VL 親本 共同	151	DIQMTQSPX₁SLSASVGX₂X₃VTITCRASEHIYSYLSWYQQKX₄GKX₅PX₆LLX₇<u>YX₈X₉</u>KTLAEGVPSRFSGSGSGTX₁₀FX₁₁LX₁₂IX₁₃SLQPEDX₁₄X₁₅TYYC<u>QH HFGSPLT</u>FGX₁₆GTX₁₇LEX₁₈ K X₁= A或S X₂= E或D X₃ = T或R X₄= Q或P X₅= S、A或V X₆= Q或K X₇= V或I X₈= N、A、Y、W、S、T、I或V X₉= A、N、I、L、T或V X₁₀= Q或D X₁₁= S或T X₁₂= K或T X₁₃= N或S X₁₄ = F或V X₁₅= G或A X₁₆= A或Q X₁₇ = T或R X₁₈ = L或I
31C6 L - VL 人類化 共同	152	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKX₁PKLLIY <u>X₂X₃</u>KTLAEGVPSRFSGSGSGTX₄FTLTISLQPEDX₅ATYYC<u>QH HFGSPLT</u>FGQGTR LEIK X₁= A或V X₂= N、A、Y、W、S、T、I或V X₃ = A、N、I、L、T或V X₄ = D或Q X₅= F或V

31C6 H -CDR3 共同	153	GGPYGXYFDV X ₁₅ = W、A、D、E、F、G、I、K、N、Q、R、S、T、V或Y
31C6 H -CDR3 變異體	154	GGPYGAYFDV
31C6 H -CDR3 變異體	155	GGPYGDYFDV
31C6 H -CDR3 變異體	156	GGPYGEYFDV
31C6 H -CDR3 變異體	157	GGPYGFYFDV
31C6 H -CDR3 變異體	158	GGPYGGYFDV
31C6 H -CDR3 變異體	159	GGPYGIYFDV
31C6 H -CDR3 變異體	160	GGPYGKYFDV
31C6 H -CDR3 變異體	161	GGPYGNYFDV
31C6 H -CDR3	162	GGPYGQYFDV
變異體	163	GGPYGRYFDV
31C6 H -CDR3	164	GGPYGSYFDV
變異體	165	GGPYGTYFDV
31C6 H -CDR3	166	GGPYGVYFDV
變異體	167	GGPYGYFDV

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商默沙東藥廠(Merck Sharp & Dohme Corp.)

<120> 抗TIGIT抗體

<140> 104126739
<141> 2015-08-17

<150> 62/126,733
<151> 2015-03-02

<150> 62/038,912
<151> 2014-08-19

<160> 167

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 1
Ser Asp Tyr Trp Gly
1 5

<210> 2
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 2
Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
: 5 10 15

<210> 3
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 3
Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu
65 70 75 80

Gln Leu His Ser Val Thr Thr Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Ser Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 8
<211> 106
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 8
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
100 105

<210> 9
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 9
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp

20					25					30					
Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Phe	Ile	Thr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
	50					55					60				
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
65					70					75					80
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	Met	Pro	Ser	Phe	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Trp	Glu	Gly
			100					105					110		
Tyr	Phe	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
		115					120					125			
<210> 10															
<211> 127															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽															
<400> 10															
Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Asp
			20					25					30		
Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Phe	Ile	Thr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
	50					55					60				
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
65					70					75					80
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	Met	Pro	Ser	Phe	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr	Trp	Glu	Gly
			100					105					110		
Tyr	Phe	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
		115					120					125			

<210> 11
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 11
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 12
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 12
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50

55

60

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65707580

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
859095

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100105110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115120125

<210> 13
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 13
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
151015

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
202530

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
505560

Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65707580

Lys Leu His Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
859095

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100105110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115120125

<210> 14
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 18
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 18
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 19
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 19
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
 20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
 100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 20
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 20
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Ser Ser Ile Ser Ser Asp
 20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 21
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 21
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu His Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 22
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 22
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
 20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu His Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
 100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 23
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 23
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Ser Ser Ile Ser Ser Asp
 20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu His Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 24
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 24
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Ser Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu His Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 25
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 25
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 26
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 26
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 27
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 27
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 28
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 28
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 29
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 29
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 30
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 30
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 31
<211> 244
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31
Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
65 70 75 80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
100 105 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
115 120 125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
130 135 140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
145 150 155 160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
165 170 175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
180 185 190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
195 200 205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
210 215 220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225 230 235 240

Thr Glu Thr Gly

<210> 32
<211> 245
<212> PRT
<213> 食蟹猴

<400> 32
Met Arg Trp Cys Leu Phe Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30

Ile Ser Ala Lys Lys Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45

Ser Thr Met Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln His Asp His
50 55 60

Ser Leu Leu Ala Ile Arg Asn Ala Glu Leu Gly Trp His Ile Tyr Pro
65 70 75 80

Ala Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu
85 90 95

Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr Tyr His
100 105 110

Thr Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Arg Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu
115 120 125

Glu Ser Ser Val Ala Glu His Ser Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu
130 135 140

Gly Ala Met Ala Met Met Leu Val Val Ile Cys Ile Ala Val Ile Val
145 150 155 160

Val Val Val Leu Ala Arg Lys Lys Lys Ser Leu Arg Ile His Ser Val
165 170 175

Glu Ser Gly Leu Gln Arg Lys Ser Thr Gly Gln Glu Glu Gln Ile Pro
180 185 190

Ser Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro
195 200 205

Ala Gly Leu Cys Gly Glu Gln Gln Gly Asp Asp Cys Ala Glu Leu His
210 215 220

Asp Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Cys Ser Phe
225 230 235 240

Phe Thr Glu Thr Gly
245

<210> 33
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成抗體鏈多肽

<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145					150					155					160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
				165					170					175	
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
			180					185					190		
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys
		195					200					205			
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro
	210					215					220				
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
225					230					235					240
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
				245					250					255	
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu
			260					265					270		
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
		275					280					285			
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
	290					295					300				
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				325					330					335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			340					345					350		
Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
		355					360					365			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
	370					375					380				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385					390					395					400
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
				405					410					415	

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 34
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成抗體鏈多肽

<400> 34
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195	200	205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 35		
<211> 440		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成抗體鏈多肽		
<400> 35		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
1	5	1015
Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser		
	20	2530
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	4045
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Scr Val		
	50	5560
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe		
65	70	7580
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	9095
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		
	100	105110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser		
	115	120125
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp		
	130	135140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr		
145	150	155160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr		
	165	170175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Scr Ser Ser Leu Gly Thr Lys		
	180	185190
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Scr Asn Thr Lys Val Asp		
	195	200205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 36
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成抗體鏈多肽

<400> 36
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 37
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

65707580

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
859095

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100105110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115120125

<210> 39
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 39
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
151015

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Ile Ala Ser Asp
202530

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
505560

Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65707580

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
859095

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100105110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115120125

<210> 40
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 40

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Ile Ala Ser Asp
20 25 30
Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Lys Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110
Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 41
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 41
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Ile Ala Ser Asp
20 25 30
Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Met Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly

100

105

110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115120125

<210> 42
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 42
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
151015

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Ile Ala Ser Asp
202530

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Lys Met Glu Trp Ile
354045

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
505560

Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65707580

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
859095

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100105110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115120125

<210> 43
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 43
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Lcu Val Lys Pro Ser Glu
151015

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Ile Ala Ser Asp
202530

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 44
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 44
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Ile Ala Ser Asp
20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Lys Met Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 45

<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 45
Glu Val Gln Leu Gln Glu Scr Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Ser Ser Ile Ala Ser Asp
 20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Met Pro Scr Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
 100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 46
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 46
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Ser Ser Ile Ala Ser Asp
 20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 47
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 47
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Pro Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Ser Ser Ile Ala Ser Asp
20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Trp Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 48
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 49
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 50
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 50
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 51
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 51
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 52
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 52
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 53
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成前導序列重鏈肽

<400> 53
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 54
<211> 20

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成前導序列輕鏈肽

<400> 54
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys
20

<210> 55
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成重鏈恆定域-IgG4 S228P多肽

<400> 55
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
5 10 15

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
20 25 30

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
35 40 45

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
50 55 60

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
65 70 75 80

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
85 90 95

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
100 105 110

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
130 135 140

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

Asn Ser Gln Glu Scr Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
50 55 60

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
65 70 75 80

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
85 90 95

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 57
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 58
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 58
Tyr Ile Ser Asn Ser Gly Ser Ala Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 59
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 59
Leu Ile Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Ala Met Asn Phe
1 5 10

<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 60
Lys Ala Ser Gln Gly Val Ser Thr Thr Val Ala

1510

<210> 61<211> 7<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 人工序列的描述：合成CDR肽<400> 61Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr15

<210> 62<211> 9<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 人工序列的描述：合成CDR肽<400> 62Gln His Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr15

<210> 63<211> 121<212> PRT<213> 小鼠<400> 63Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln115Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp202530Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp354045Met Gly Tyr Ile Ser Asn Ser Gly Ser Ala Ser Tyr Asn Pro Ser Leu505560Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe65707580Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys859095Ala Thr Leu Ile Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Ala Met Asn Phe Trp Gly100105110Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser115120

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 64
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Val Ser Thr Thr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 65
Tyr Ala Ser Asn Leu Gln Thr
1 5

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 66
Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Thr
1 5

<210> 67
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 67

Tyr	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Thr
1				5		

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 68

Tyr	Ala	Thr	Thr	Leu	Gln	Thr
1				5		

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 69

Tyr	Ala	Ser	Tyr	Leu	Gln	Thr
1				5		

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 70

Tyr	Ala	Asn	Gln	Leu	Gln	Thr
1				5		

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 71

Tyr	Ala	Gly	Ser	Leu	Gln	Thr
1				5		

<210> 72
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 72
Tyr Ala Scr Gln Leu Gln Thr
1 5

<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 73
Tyr Ala Asp Ser Leu Gln Thr
1 5

<210> 74
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 74
Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr
1 5

<210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 75
Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Tyr Thr
1 5

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 76
Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr

1	5
<210> 77 <211> 8 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成CDR肽	
<400> 77 Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Val Thr 1 5	
<210> 78 <211> 8 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成CDR肽	
<400> 78 Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu Thr 1 5	
<210> 79 <211> 19 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成CDR肽	
<400> 79 Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Phe Glu Gly Tyr 1 5 10 15	
Phe Asp Phe	
<210> 80 <211> 19 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成CDR肽	
<400> 80 Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Tyr Glu Gly Tyr 1 5 10 15	
Phe Asp Phe	

<210> 81
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 81
Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Ile Glu Gly Tyr
1 5 10 15

Phe Asp Phe

<210> 82
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 82
Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Val Glu Gly Tyr
1 5 10 15

Phe Asp Phe

<210> 83
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 83
Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Leu Glu Gly Tyr
1 5 10 15

Phe Asp Phe

<210> 84
<211> 363
<212> DNA
<213> 小鼠

<400> 84
gatgtgcagg ttccaggagtc gggaccctggc ctggigaaac cttctcagtc tctgtccctc 60
acctgcactg tcactggcta ctcaatcacc agtgattatg cctggaactg gatccgacag 120
tttccaggaa acaaactgga gtggatgggc tacataagca acagtggtag cgctagctac 180
aacccatctc tcaaaagtcg catctctatc actcgagaca catccaagaa ccagttcttc 240

ctgcagttag attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aaccctgac300

tactatgatt acgggggggc tatgaacttc tgggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc360

tca363

<210> 85

<211> 321

<212> DNA

<213> 小鼠

<400> 85

gacattgtga tgaccacgtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc60

atcacctgca aggccagtca ggggtgtgagt actactgtgg cctgggtatca acagaaacca120

ggacaatctc ctaaactact gatttactcg gcacccctacc ggtacactgg agtccctgat180

cgcttcactg gcagtggatc tgggacggat ttactttca ccatcagcag tgtgcagtct240

gaagacctgg cagtttatta ctgtcagcat tattatagta ctccgtggac gttcgggtgga300

ggcaccaagc tggaaatcaa a321

<210> 86

<211> 330

<212> PRT

<213> 智人

<400> 86

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 87
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成融合蛋白多肽

<400> 87
Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln
20 25 30

Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp
35 40 45

Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly
50 55 60

Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly
65 70 75 80

Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly
85 90 95

Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala
100 105 110

Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala His His His His His His His
115 120 125

His His Gly Gly Gln
130

<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 88
Ser Tyr Val Met His
1 5

<210> 89
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 89
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Gly Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 90
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Gly Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Pro Tyr Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 95
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu His Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Phe Gly Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 96
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 96
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Arg Gly Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Gly
1 5 10 15

<210> 97<211> 16<212> PRT<213> 人工序列

<220><223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 97Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Leu Gly Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Gly Phe1510515

<210> 98<211> 16<212> PRT<213> 人工序列

<220><223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 98Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Lys Gly Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Gly1510515

<210> 99<211> 16<212> PRT<213> 人工序列

<220><223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 99Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Phe Gly Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Gly1510515

<210> 100<211> 16<212> PRT<213> 人工序列

<220><223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 100Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Ser Gly Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Gly1510515

<210> 101<211> 16<212> PRT<213> 人工序列

<220><223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 101
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Tyr Gly Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Gly
1 5 10 15

<210> 102
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 102
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Val Gly Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Gly
1 5 10 15

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 103
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Arg Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 104
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 104
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Asn Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 105
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 105
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Gln Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 106
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 106
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Glu Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 107
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 107
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Leu Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 108
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 108
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Lys Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 109
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 109
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Ser Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 110
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 110
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Tyr Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 111
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Val Ala Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 112
Ala Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 113
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成CDR肽

<400> 113
Tyr Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210>	114
<211>	7
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成CDR肽

<400> 114
Trp Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210>	115
<211>	7
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成CDR肽

<400> 115
Ser Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210>	116
<211>	7
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 116
 Thr Ala Lys Thr Leu Ala Glu
 1 5

<210>	117
<211>	7
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 117
Ile Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210>	118
<211>	7
<212>	PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 118

Val	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu
1				5		

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 119

Asn	Asn	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu
1				5		

<210> 120

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 120

Asn	Ile	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu
1				5		

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 121

Asn	Leu	Leu	Thr	Leu	Ala	Glu
1				5		

<210> 122

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 122

Asn	Thr	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu
1				5		

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 123
Asn Val Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 124
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 124
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Gly Ala Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Pro Tyr Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 125
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 125
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1				5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	
			20					25					30			
Val	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Ile	
		35					40					45				
Gly	Tyr	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asn	Asp	Gly	Ala	Lys	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe	
	50					55					60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Gly	Gly	Pro	Tyr	Gly	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	
			100					105					110			
Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
		115														

<210> 126
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 126															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Val	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Tyr	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asn	Asp	Gly	Ala	Lys	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Gly	Pro	Tyr	Gly	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 127
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 127
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Gly Ala Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Pro Tyr Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 128
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 128
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 130
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu His Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Phe Gly Ser Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 131
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 131
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu His Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Phe Gly Ser Pro Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 132
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 132
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu His Ile Tyr Ser Tyr
202530

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
354045

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65707580

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Phe Gly Ser Pro Leu
859095

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 133
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成人類化抗體鏈多肽

<400> 133
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu His Ile Tyr Ser Tyr
202530

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
354045

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Phe Gly Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 134
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 134
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Gly Ala Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 135
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Asp Gly Ala Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 136
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成VH序列多肽

<400> 136
Gln Val Gln Leu Met Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Pro Leu Thr Ser Tyr

202530

Thr Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Ala Ile Trp Ser Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
505560

Ser Arg Leu Asn Ile Asn Arg Asp Ser Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65707580

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Thr
859095

Lys Ser Gly Trp Ala Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val
100105110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 137
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成VL序列多肽

<400> 137
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly
151015

Asp Arg Val Thr Leu Asn Cys Ile Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Ser
202530

Leu Ala Trp Tyr Gln Leu Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
354045

Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Ala Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro
65707580

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Gly Tyr Thr
859095

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100105

<210> 138
<211> 119

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成VH序列多肽

<400> 138
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Leu Ala Pro Gln Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Arg Thr His Tyr Gly Asp Ser Val
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Ile Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Gly Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg His Thr Gly Thr Leu Asp Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Ile Val Ser Ser
 115

<210> 139
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成VL序列多肽

<400> 139
Asn Ile Val Met Ala Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Asn Asn
 20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Phe Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Gly Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Lys Ser Val Gln Ala

<220>
<223> 人工序列的描述:合成CDR肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Trp、Phe、Tyr、Ile、Val或Leu

<400> 142
Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Xaa Thr
1 5

<210> 143
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成共同多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Glu或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Pro或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Val或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Ser或Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Gln、Glu或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Ser、Thr或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Thr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Ile或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Lys或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Pro或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Asn或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Lys或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> Met或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (44)..(44)
<223> Met或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> Ile或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (48)..(48)
<223> Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (67)..(67)
<223> Thr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> Arg或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (70)..(70)
<223> Phe或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (71)..(71)
<223> Gln或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (79)..(79)
<223> His或Ser

<220>

Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Xaa Leu
65 70 75 80

Xaa Lcu Xaa Ser Val Thr Xaa Xaa Asp Thr Ala Xaa Tyr Xaa Cys Ala
85 90 95

Arg Met Pro Ser Phe Ile Thr Leu Ala Ser Leu Ser Thr Xaa Glu Gly
100 105 110

Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Xaa Gly Thr Xaa Xaa Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 144
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成共同多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Glu或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Pro或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Val或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Ser或Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Glu或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Thr、Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Ser或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Gly、Ser或Tyr

<220>

- <221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Ser或Ala
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Ile或Val
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Gln或Lys
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Pro或Phe
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (44)..(44)

<223> Gly或Lys
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (45)..(45)

<223> Leu或Met
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (48)..(48)

<223> Ile或Met
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (67)..(67)

<223> Val或Ile
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (71)..(71)

<223> Val或Arg
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (83)..(83)

<223> Ser或His
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (88)..(88)

<223> Ala或Asp
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (110)..(110)

<223> Trp、Phe、Tyr、Ile、Val或Leu
- <220>

<221> MOD_RES

<222> (122)..(122)

<223> Met、Val、Leu、Ala、Arg、Asn、Pro、Gln、Glu、Gly、Ile、His、
Lys、Phe、Ser、Thr、Trp或Tyr
- <220>

<221> MOD_RES

<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> Glu或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> Phe或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (46)..(46)
<223> Asn、Ser、Thr、Gly 或Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (52)..(52)
<223> Ser、Asn、Thr、Tyr或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> Ile或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> Gly或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (77)..(77)
<223> Val或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> Phe或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (87)..(87)
<223> Trp、Phe、Tyr、Ile、Val或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (95)..(95)
<223> Leu或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (105)..(105)
<223> Ala或Val

<400> 145
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Xaa Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Xaa Xaa Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Xaa Xaa Pro Lys Xaa Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Xaa Xaa Leu Gln Thr Gly Xaa Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Xaa Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Xaa Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Xaa Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Xaa Lys
100 105

<210> 146
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成共同多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> Leu或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (46)..(46)
<223> Asn、Ser、Thr、Gly或Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (52)..(52)
<223> Ser、Asn、Thr、Tyr或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> Val或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> Trp、Phe、Tyr、Ile、Val或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> Ala或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (95)..(95)
<223> Phe或Val

<400> 146
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Ile His Lys Asn

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<210> 147
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成共同肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Asp、Arg、Leu、Lys、Phe、Ser、Tyr或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Gly、Arg、Asn、Gln、Glu、Leu、Lys、Ser、Tyr或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asn、Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Glu或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys或Gln

<400> 147

Tyr	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asn	Xaa	Xaa	Ala	Lys	Tyr	Xaa	Xaa	Lys	Phe	Xaa
1				5					10					15	

Gly

<210> 148
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成共同肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Asn、Ala、Val、Trp、Ser、Thr、Arg、His、Gly、
Ile或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ala、Asn、Ile、Leu、Thr或Val

<400> 148
Xaa Xaa Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 149
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成共同多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Gln或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Pro或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Val或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Val或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Ser或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Met或Val

<220>

- <221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Lys或Arg
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Lys或Ala
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (44)..(44)

<223> Gly或Arg
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (56)..(56)

<223> Asp、Arg、Leu、Lys、Phe、Ser、Tyr或Val
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (57)..(57)

<223> Gly、Arg、Asn、Gln、Glu、Leu、Lys、Ser、Tyr或Val
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (61)..(61)

<223> Asn、Ala或Ser
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> Glu或Gln
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (65)..(65)

<223> Lys或Gln
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (67)..(67)

<223> Arg或Lys
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (68)..(68)

<223> Ala或Val
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (72)..(72)

<223> Ser或Arg
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (74)..(74)

<223> Lys或Thr
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (76)..(76)

<223> Ser、Ile、Ala或Thr
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (79)..(79)

<223> Ala或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (85)..(85)
<223> Arg或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (87)..(87)
<223> Thr或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (89)..(89)
<223> Asp或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (91)..(91)
<223> Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> Ala或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> Trp、Ala、Asp、Gly、Phe、Gly、Ile、Lys、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、
Val或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (111)..(111)
<223> Ala或Gln

<400> 149
Glu Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Xaa Glu Xaa Xaa Lys Pro Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Scr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Val Met His Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Xaa Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Xaa Xaa Ala Lys Tyr Xaa Xaa Lys Phe
50 55 60

Xaa Gly Xaa Xaa Thr Leu Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Xaa Leu Xaa Ser Xaa Asp Xaa Xaa Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Pro Tyr Gly Xaa Tyr Phe Asp Val Trp Gly Xaa Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 150
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成共同多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (44)..(44)
<223> Arg或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> Asp、Arg、Leu、Lys、Phe、Ser、Tyr或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (57)..(57)
<223> Gly、Arg、Asn、Gln、Glu、Leu、Lys、Ser、Tyr或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (61)..(61)
<223> Asn、Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (62)..(62)
<223> Glu或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (65)..(65)
<223> Lys或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (72)..(72)
<223> Arg或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (74)..(74)
<223> Thr或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (76)..(76)
<223> Ala、Thr或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (79)..(79)

<223>Arg 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (85)..(85)
<223> Ser或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (89)..(89)
<223> Glu或Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> Ala或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(104)
<223> Trp、Ala、Asp、Gly、Phe、Gly、Ile、Lys、Asn、Ser、Thr、Val或Tyr

<400> 150
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Xaa Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Xaa Xaa Ala Lys Tyr Xaa Xaa Lys Phe
 50 55 60

Xaa Gly Arg Val Thr Leu Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Xaa Leu Arg Ser Xaa Asp Thr Xaa Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Pro Tyr Gly Xaa Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 151
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成共同多肽

<220>

- <221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ala或Ser
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Glu或Asp
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Thr或Arg
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Gln或Pro
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> Ser、Ala或Val
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (45)..(45)

<223> Gln或Lys
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (48)..(48)

<223> Val或Ile
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (50)..(50)

<223> Asn、Ala、Tyr、Trp、Ser、Thr、Ile或Val
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (51)..(51)

<223> Ala、Asn、Ile、Leu、Thr或Val
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (70)..(70)

<223> Gln或Asp
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (72)..(72)

<223> Ser或Thr
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (74)..(74)

<223> Lys或Thr
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (76)..(76)

<223> Asn或Ser
- <220>
- <221> MOD_RES

<222> (83)..(83)

<223> Phe或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (84)..(84)
<223> Gly或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (100)..(100)
<223> Ala或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> Thr或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (106)..(106)
<223> Leu或Ile

<400> 151
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Xaa Xaa Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu His Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Lys Xaa Pro Xaa Leu Leu Xaa
 35 40 45

Tyr Xaa Xaa Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Leu Xaa Ile Xaa Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Xaa Xaa Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Phe Gly Ser Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Xaa Leu Glu Xaa Lys
 100 105

<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成共同多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> Ala或Val

<220>

C191377SEQBX20200323C.docx

- 80 -

104126739

表單編號 A0202

1093081823-0

<221> MOD_RES
<222> (50)..(50)
<223> Asn、Ala、Tyr、Trp、Ser、Thr、Ile或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (51)..(51)
<223> Ala、Asn、Ile、Leu、Thr或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (70)..(70)
<223> Asp或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> Phe或Val

<400> 152
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu His Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Xaa Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Xaa Xaa Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Phe Gly Ser Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Trp、Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、Ile、Lys、Asn、Gln、Arg、Ser、
 Thr、Val或Tyr

<400> 153
Gly Gly Pro Tyr Gly Xaa Tyr Phe Asp Val
: 5 10

<210>	154
<211>	10
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成CDR肽

<400> 154
Gly Gly Pro Tyr Gly Ala Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210>	155
<211>	10
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成CDR肽

<400> 155
Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210>	156
<211>	10
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成CDR肽

<400> 156
Gly Gly Pro Tyr Gly Glu Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210>	157
<211>	10
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成CDR肽

<400> 157
Gly Gly Pro Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210>	158
<211>	10
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 158
Gly Gly Pro Tyr Gly Gly Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210>	159
<211>	10
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 159
Gly Gly Pro Tyr Gly Ile Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210>	160
<211>	10
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成CDR肽

<400> 160
Gly Gly Pro Tyr Gly Lys Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210>	161
<211>	10
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述:合成CDR肽

<400> 161
Gly Gly Pro Tyr Gly Asn Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210>	162
<211>	10
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成CDR肽

<400> 162
Gly Gly Pro Tyr Gly Gln Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210>	163
<211>	10
<212>	PRT
<213>	人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<400> 167
Gly Gly Pro Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Val
1 5 10

申請專利範圍

1. 一種單株抗體或其抗原結合片段，其結合於成熟人類TIGIT，其中該抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：
 - 包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；
 - 包含SEQ ID NO: 89之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及
 - 包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；且該輕鏈可變區包含：
 - 包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；
 - 包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及
 - 包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。
2. 一種單株抗體或其抗原結合片段，其結合於成熟人類TIGIT，其中該抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：
 - 包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；
 - 包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；及
 - 包含SEQ ID NO: 90之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；且該輕鏈可變區包含：
 - 包含SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；
 - 包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及
 - 包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3。
3. 如請求項2之單株抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：
 - a. 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列；及

輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列；

b. 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 128之胺基酸序列；及

輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列；

c. 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 127之胺基酸序列；及

輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 130之胺基酸序列；

d. 重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 128之胺基酸序列；及

輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 133之胺基酸序列；

e. 重鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 128至少具有97%之一致性；及

輕鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 132至少具有97%之一致性，

其中任何序列變異發生在該抗體之構架區中；

f. 重鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 127至少具有97%之一致性；及

輕鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 130至少具有97%之一致性，

其中任何序列變異發生在該抗體之構架區中；或

g. 重鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 128至少具有97%之一致性；及

輕鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 133至少具有97%之一致性，

其中任何序列變異發生在該抗體之構架區中。

4. 如請求項3之單株抗體或其抗原結合片段，其係抗體，其中該抗體之該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 128之胺基酸序列，且該抗體之該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列。

5. 如請求項3之單株抗體或其抗原結合片段，其係抗體，其中

該抗體之該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 128之胺基酸序列，且
該抗體之該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 133之胺基酸序列。

6. 如請求項3之單株抗體或其抗原結合片段，其係抗體，其中
該抗體之該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 127之胺基酸序列，且
該抗體之該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 130之胺基酸序列。
7. 如請求項3之單株抗體或其抗原結合片段，其係包含以下之單株
抗體：

重鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 128至少具有97%之一致
性；及

輕鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 132至少具有97%之一致
性，

其中任何序列變異發生在該抗體之構架區中。

8. 如請求項3之單株抗體或其抗原結合片段，其係包含以下之單株
抗體：

重鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 128至少具有97%之一致
性；及

輕鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 133至少具有97%之一致
性，

其中任何序列變異發生在該抗體之構架區中。

9. 如請求項3之單株抗體或其抗原結合片段，其係包含以下之單株
抗體：

重鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 127至少具有97%之一致
性；及

輕鏈可變區，其包含者與SEQ ID NO: 130至少具有97%之一致
性，

其中任何序列變異發生在該抗體之構架區中。

10. 如請求項1至9中任一項之單株抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以藉由表面電漿共振測定為約 1×10^{-9} M至約 1×10^{-12} M之KD值結合於人類TIGIT。
11. 如請求項1至3中任一項之單株抗體或其抗原結合片段，其係抗體。
12. 如請求項1至9中任一項之單株抗體或其抗原結合片段，其為包含兩個重鏈及兩個輕鏈之抗體。
13. 如請求項1至9中任一項之單株抗體或其抗原結合片段，其為包含人類IgG1恆定域及人類 κ 恆定域之抗體。
14. 如請求項1至9中任一項之單株抗體或其抗原結合片段，其為包含人類IgG4恆定域及人類 κ 恆定域之抗體。
15. 如請求項13之單株抗體或其抗原結合片段，其中該人類IgG1恆定域包含SEQ ID NO: 86且該人類 κ 恆定域包含SEQ ID NO: 56。
16. 如請求項14之單株抗體或其抗原結合片段，其中該人類IgG4恆定域包含SEQ ID NO: 55且該人類 κ 恆定域包含SEQ ID NO: 56。
17. 一種結合於成熟人類TIGIT之單株抗體，其包含：
重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 128之胺基酸序列，及
輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列。
18. 一種包含兩個重鏈及兩個輕鏈之單株抗體，
其中該重鏈包含(i)包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區，及(ii)包含SEQ ID NO: 86之IgG1恆定域，且
其中該輕鏈包含(i)包含SEQ ID NO: 132之輕鏈可變區，及(ii)包含SEQ ID NO: 56之人類 κ 恆定域。
19. 一種包含兩個重鏈及兩個輕鏈之單株抗體，
其中該重鏈包含(i)包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區，及(ii)包含SEQ ID NO: 55之IgG4恆定域，且

其中該輕鏈包含(i)包含SEQ ID NO: 132之輕鏈可變區，及(ii)包含SEQ ID NO: 56之人類κ恆定域。

20. 一種包含兩個重鏈免疫球蛋白及兩個輕鏈免疫球蛋白之經分離抗體，

其中該重鏈免疫球蛋白包含(i)包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區，及(ii)包含SEQ ID NO: 86之IgG1恆定域，且

其中該輕鏈免疫球蛋白包含(i)包含SEQ ID NO: 132之輕鏈可變區，及(ii)包含SEQ ID NO: 56之人類κ恆定域。

21. 一種包含兩個重鏈免疫球蛋白及兩個輕鏈免疫球蛋白之經分離抗體，

其中該重鏈免疫球蛋白包含(i)包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區，及(ii)包含SEQ ID NO: 86之IgG1恆定域，且

其中該輕鏈免疫球蛋白包含(i)包含SEQ ID NO: 133之輕鏈可變區，及(ii)包含SEQ ID NO: 56之人類κ恆定域。

22. 一種包含兩個重鏈免疫球蛋白及兩個輕鏈免疫球蛋白之經分離抗體，

其中該重鏈免疫球蛋白包含(i)包含SEQ ID NO: 127之重鏈可變區，及(ii)包含SEQ ID NO: 86之IgG1恆定域，且

其中該輕鏈免疫球蛋白包含(i)包含SEQ ID NO: 130之輕鏈可變區，及(ii)包含SEQ ID NO: 56之人類κ恆定域。

23. 如請求項1至9中任一項之單株抗體或其抗原結合片段，其為抗體，其中該抗體或其抗原結合片段在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中產生。

24. 如請求項17至19中任一項之單株抗體，其中該單株抗體在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中產生。

25. 如請求項20至22中任一項之經分離抗體，其中該經分離抗體在

中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中產生。

26. 一種經分離之核酸，其編碼選自以下各者之重鏈可變區及輕鏈可變區：如請求項1至16中任一項之單株抗體或其抗原結合片段、如請求項17至19中任一項之單株抗體或如請求項20-22中任一項之經分離抗體。
27. 一種表現載體，其包含經分離之核酸，該經分離之核酸編碼選自以下各者之重鏈可變區或輕鏈可變區：如請求項1至16中任一項之單株抗體或其抗原結合片段、如請求項17至19中任一項之單株抗體或如請求項20-22中任一項之經分離抗體。
28. 一種宿主細胞，其包含如請求項27之表現載體。
29. 如請求項28之宿主細胞，其為畢赤酵母(*Pichia*)細胞或中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。
30. 一種組合物，其包含如請求項1至16中任一項之單株抗體或其抗原結合片段、如請求項17至19中任一項之單株抗體或如請求項20-22中任一項之經分離抗體；及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
31. 如請求項30之組合物，其進一步包含抗PD1抗體。
32. 如請求項31之組合物，其中該抗PD1抗體係派立珠單抗(pembrolizumab)或其抗原結合片段或納武單抗(nivolumab)或其抗原結合片段。
33. 如請求項32之組合物，其中該抗PD1抗體係派立珠單抗。
34. 如請求項30之組合物，其進一步包含抗PDL1抗體。
35. 一種組合物，其包含：
 - (a) 包含兩個重鏈及兩個輕鏈之單株抗體，
其中該重鏈包含(i)包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區，及
(ii)包含SEQ ID NO: 86之IgG1恆定域，且

其中該輕鏈包含(i)包含SEQ ID NO: 132之輕鏈可變區，及
(ii)包含SEQ ID NO: 56之人類κ恆定域，及

(b) 派立珠單抗。

36. 一種組合物，其包含：

(a) 包含兩個重鏈及兩個輕鏈之單株抗體，

其中該重鏈包含(i)包含SEQ ID NO: 128之重鏈可變區，及
(ii)包含SEQ ID NO: 55之IgG4恆定域，且

其中該輕鏈包含(i)包含SEQ ID NO: 132之輕鏈可變區，及
(ii)包含SEQ ID NO: 56之人類κ恆定域，及

(b) 派立珠單抗。

37. 一種產生抗體或其抗原結合片段之方法，其包含：

a. 將包含聚核苷酸之宿主細胞在有利於該聚核苷酸表現之條件下培養，該聚核苷酸編碼如請求項1至16中任一項之單株抗體或其抗原結合片段的重鏈可變區及輕鏈可變區；以及

b. 視情況，自該宿主細胞及/或培養基回收該抗體或其抗原結合片段。

38. 一種如請求項1至16中任一項之單株抗體或其抗原結合片段、如請求項17至19中任一項之單株抗體、如請求項20-22中任一項之經分離抗體或如請求項30-36中任一項之組合物的用途，其係用於製造供治療癌症之藥劑。

圖式

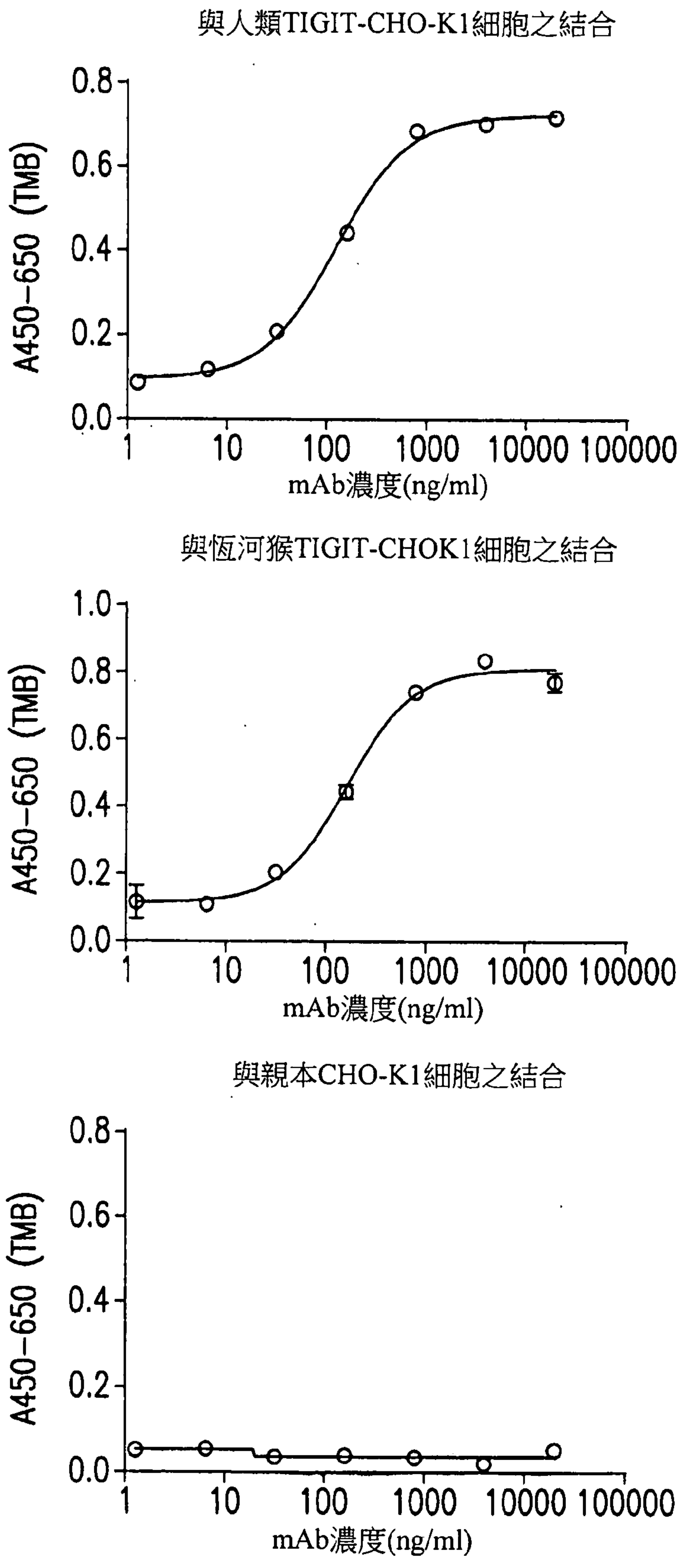


圖 1

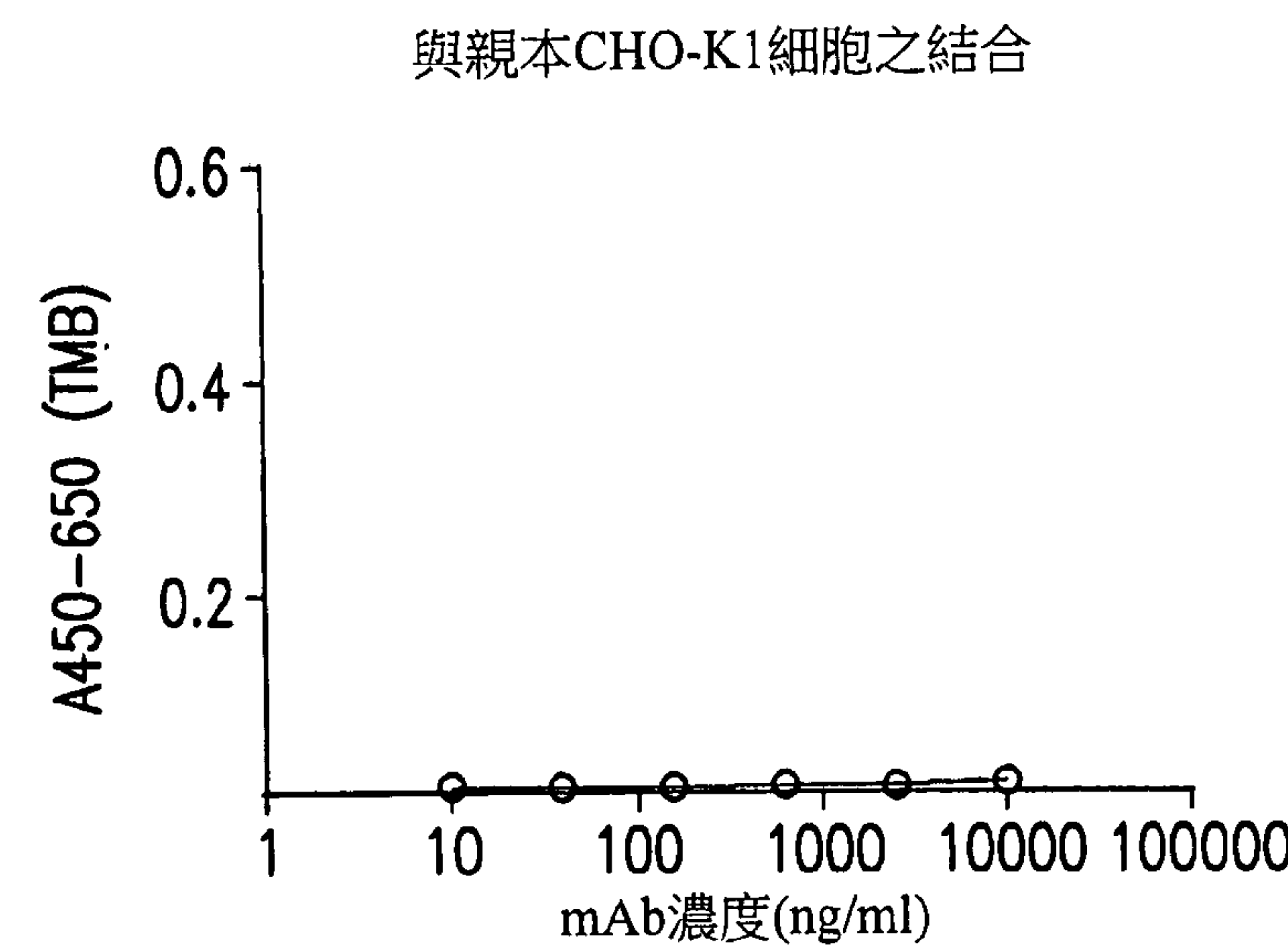
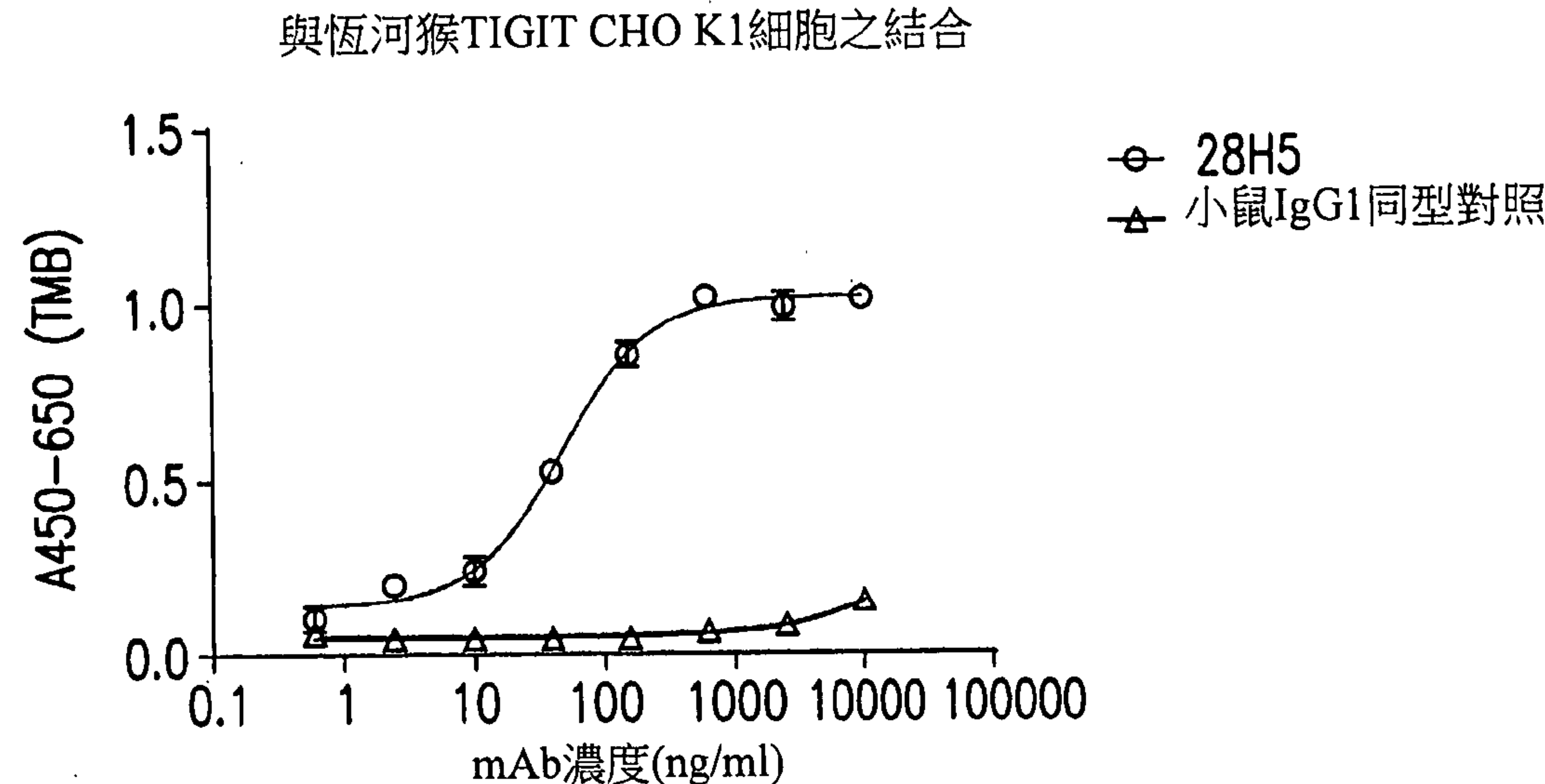
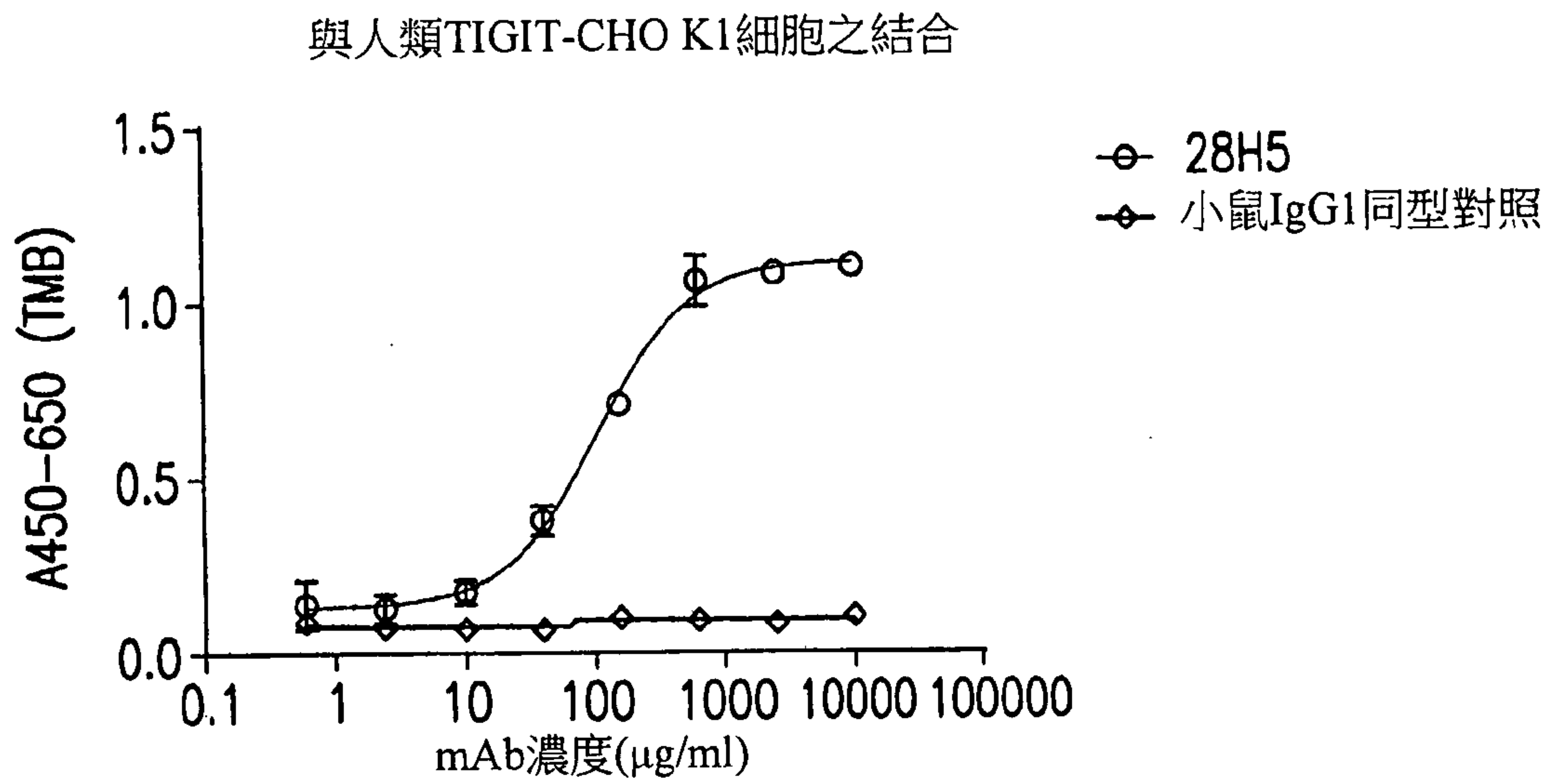
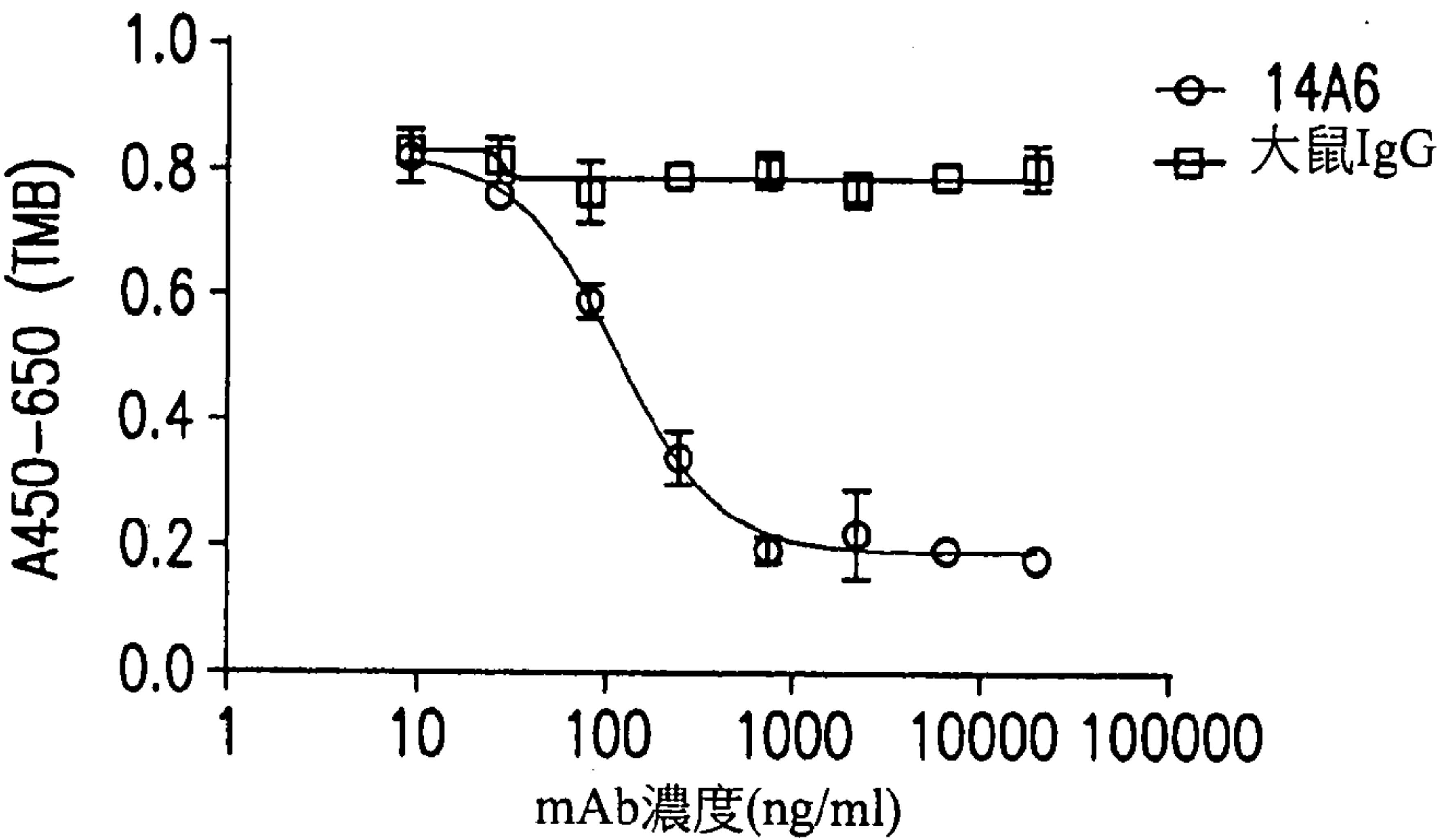


圖2

阻斷hCD155-hFc與人類TIGIT-CHO-K1之結合



阻斷hCD155-hFc與人類TIGIT CHO細胞之結合

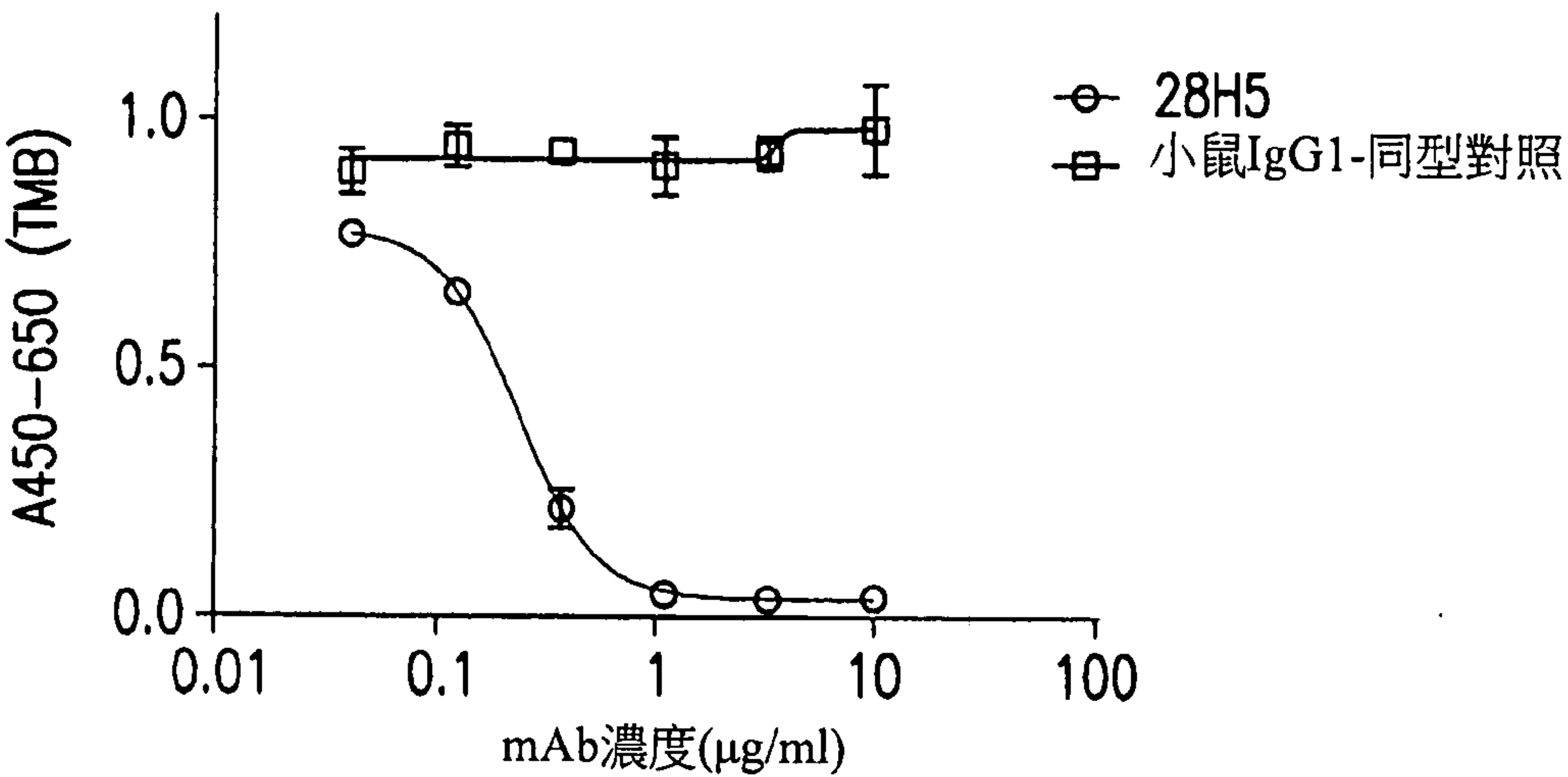
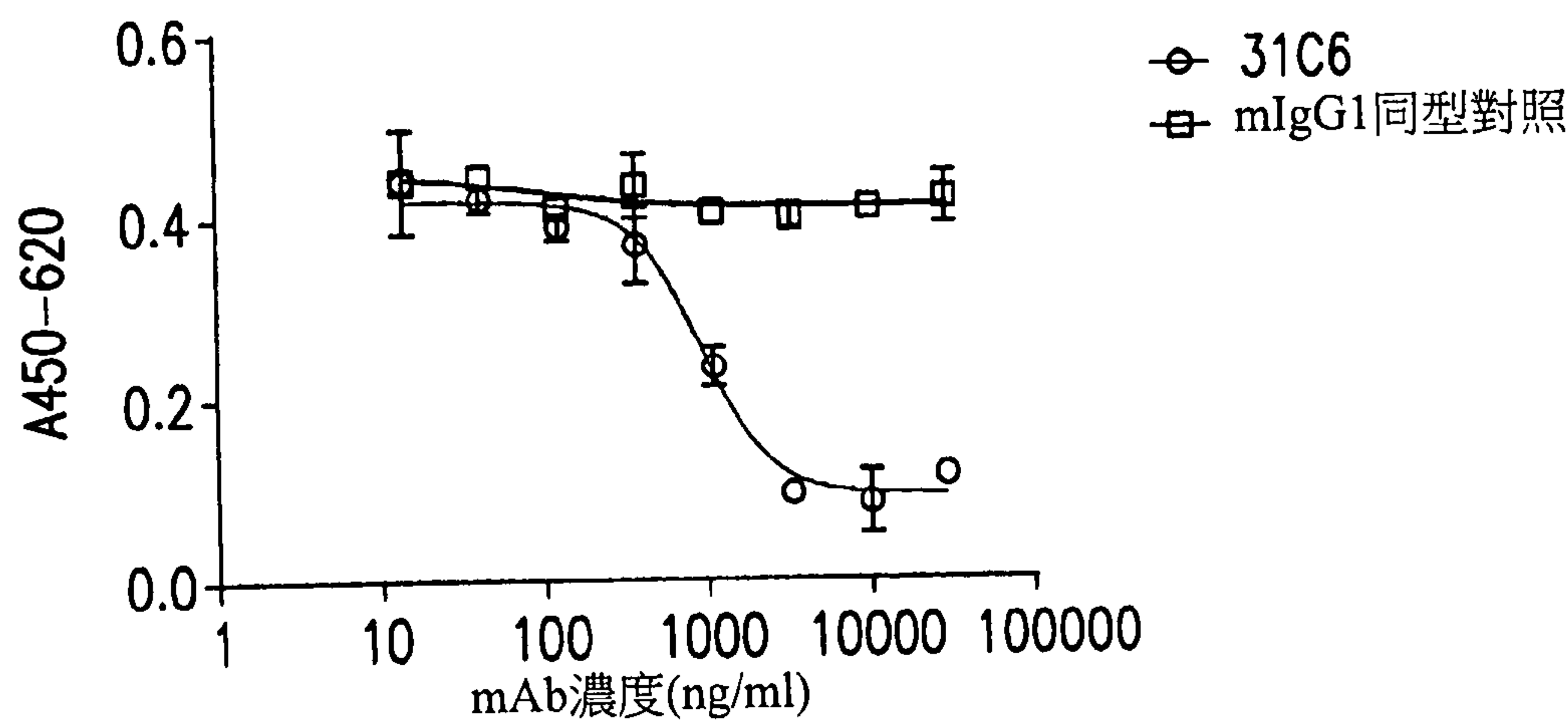
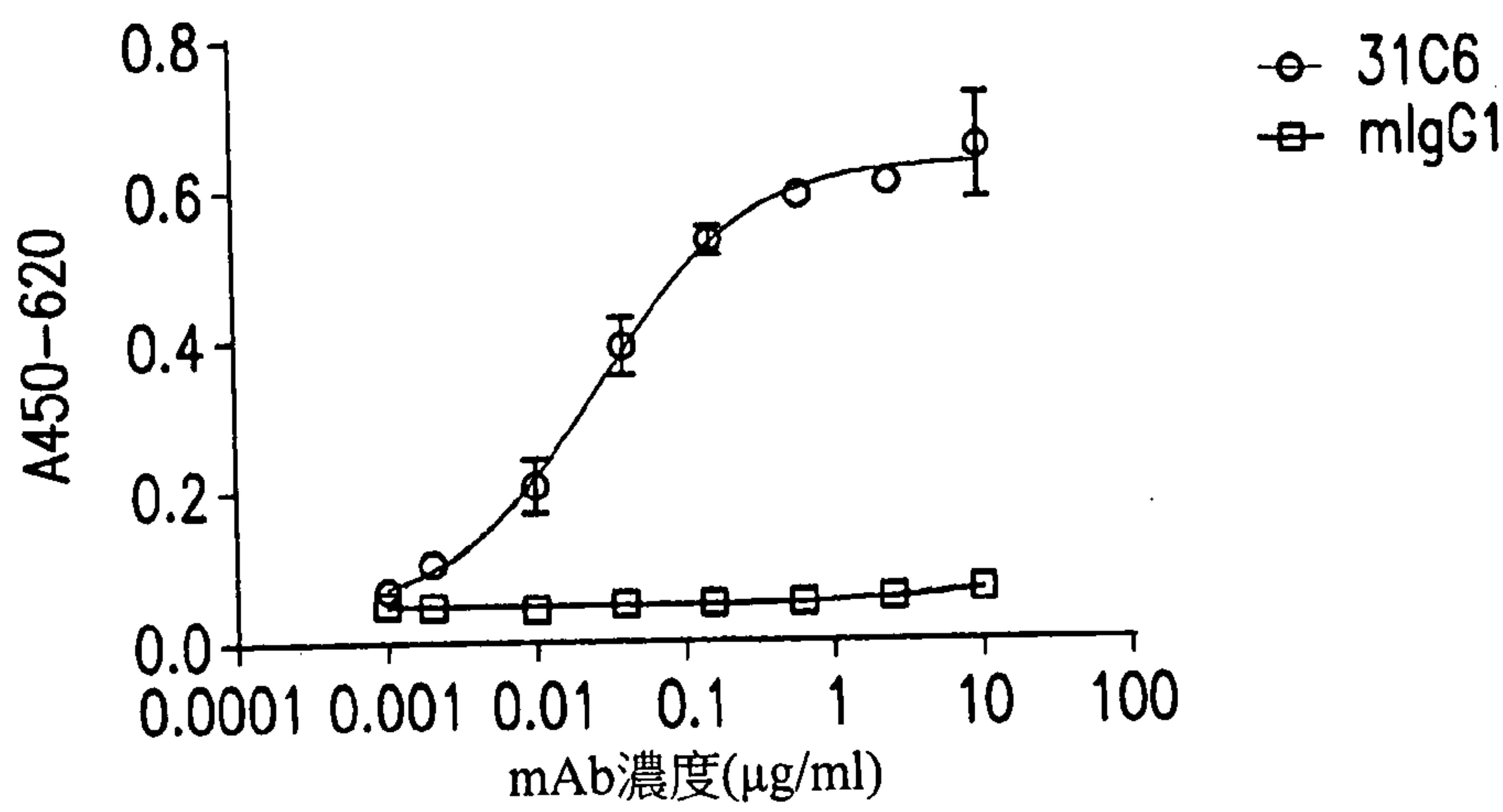


圖3

阻斷hCD155-hFc與人類TIGIT-CHO-K1之結合



與hTIGIT-CHO之結合



與恆河猴TIGIT-CHO之結合

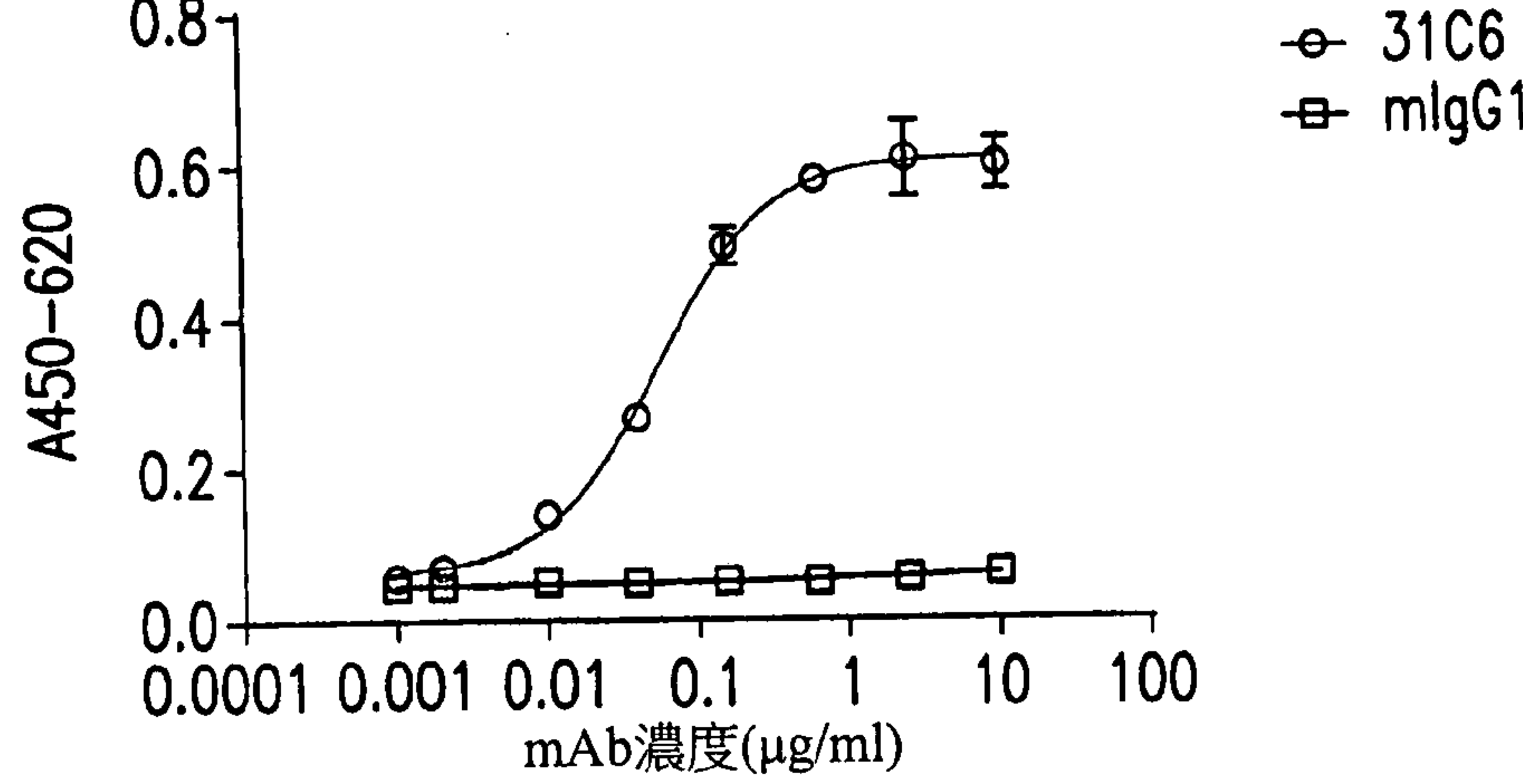


圖4

基於細胞之功能分析中抗人類TIGIT抗體之滴定

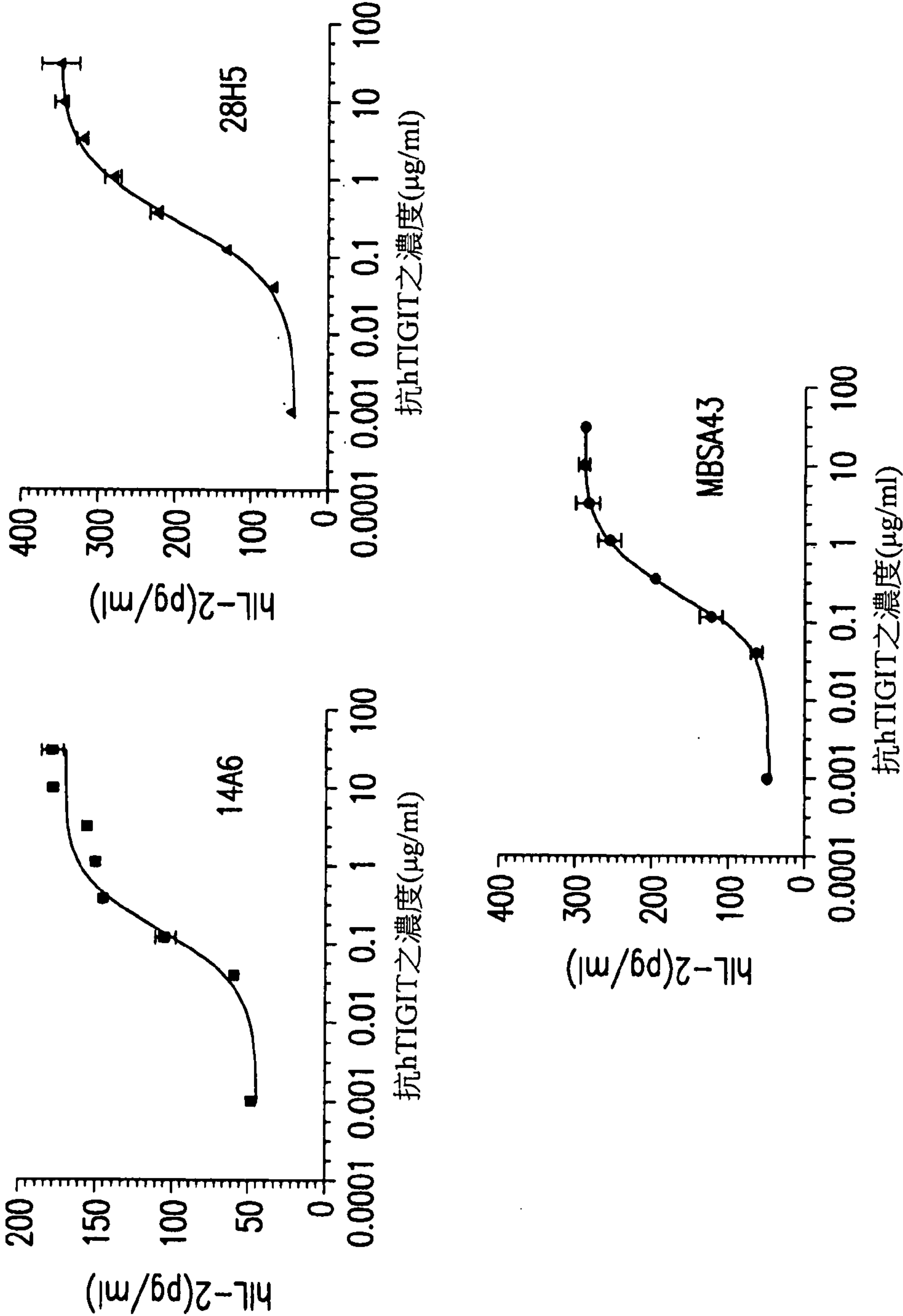


圖5

基於細胞之功能分析中抗人類TIGIT抗體之滴定

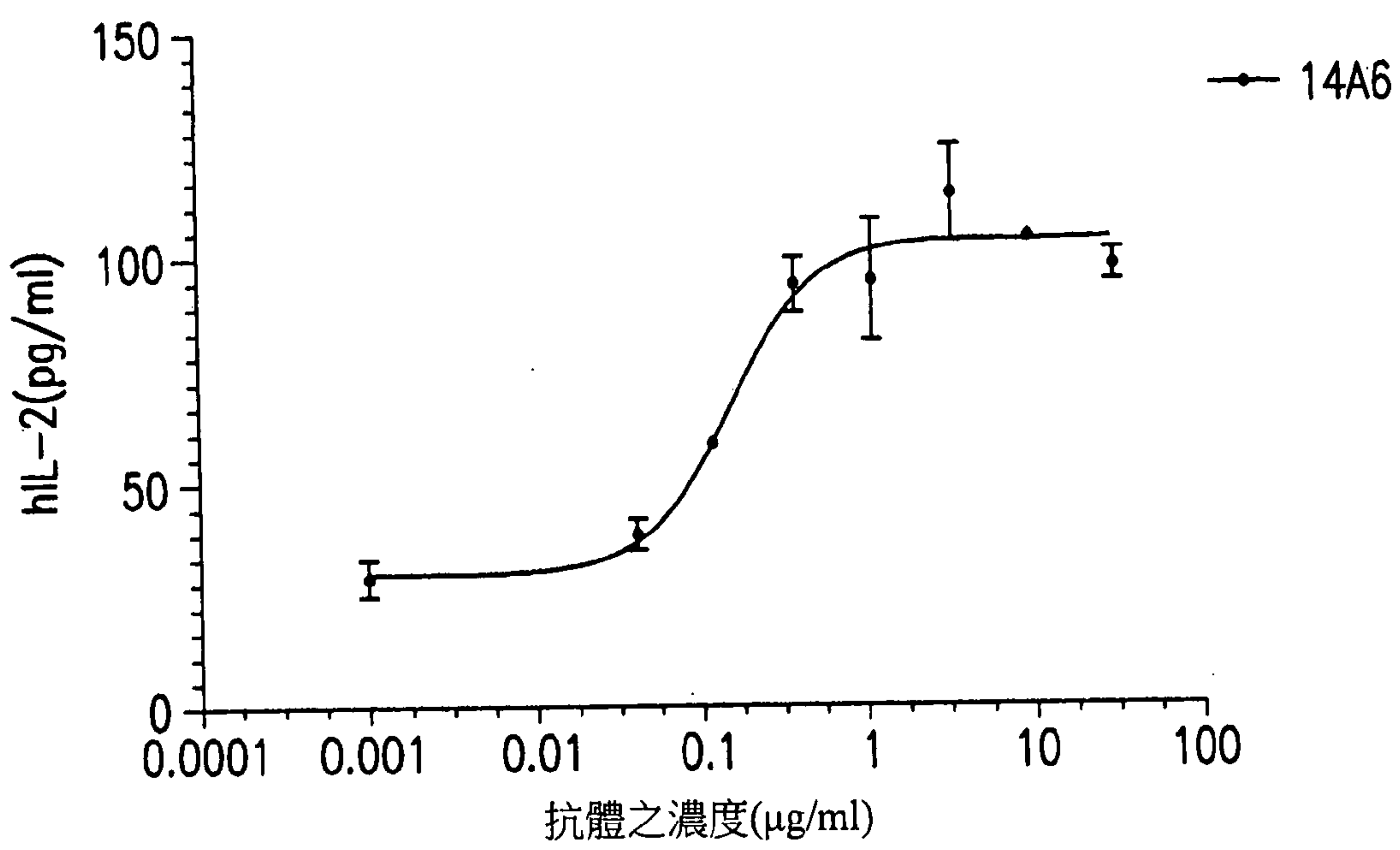
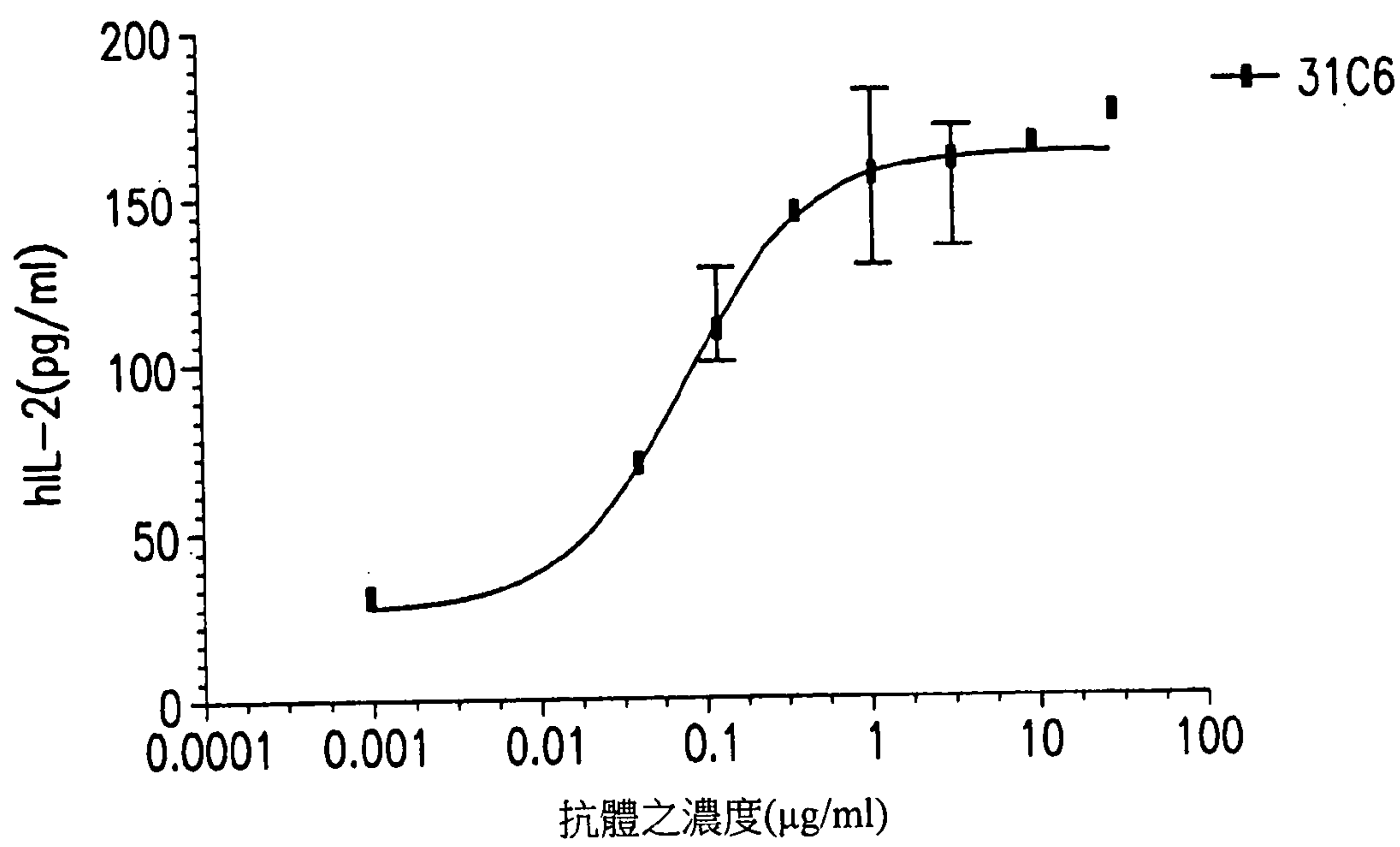


圖6

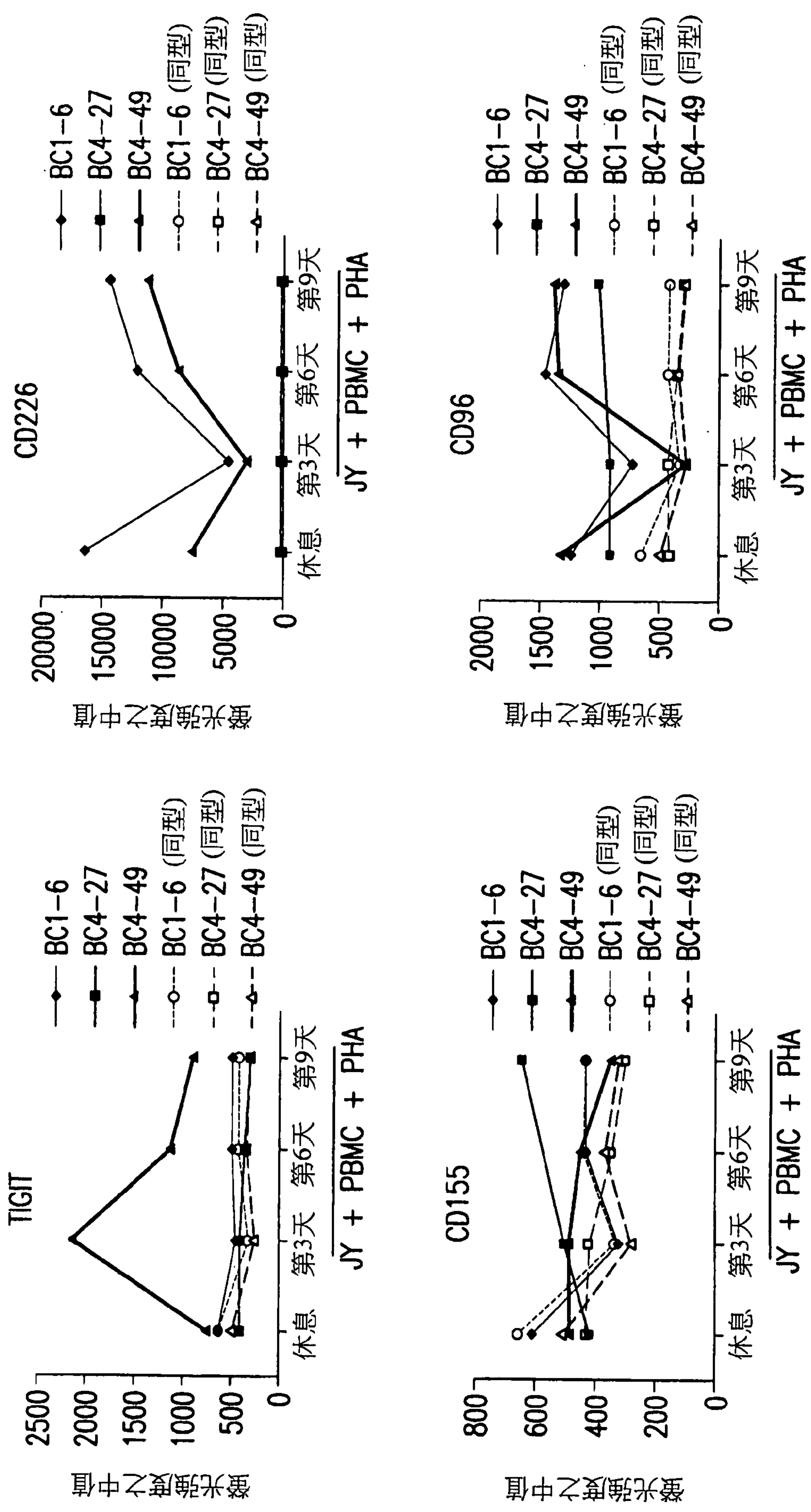


圖7

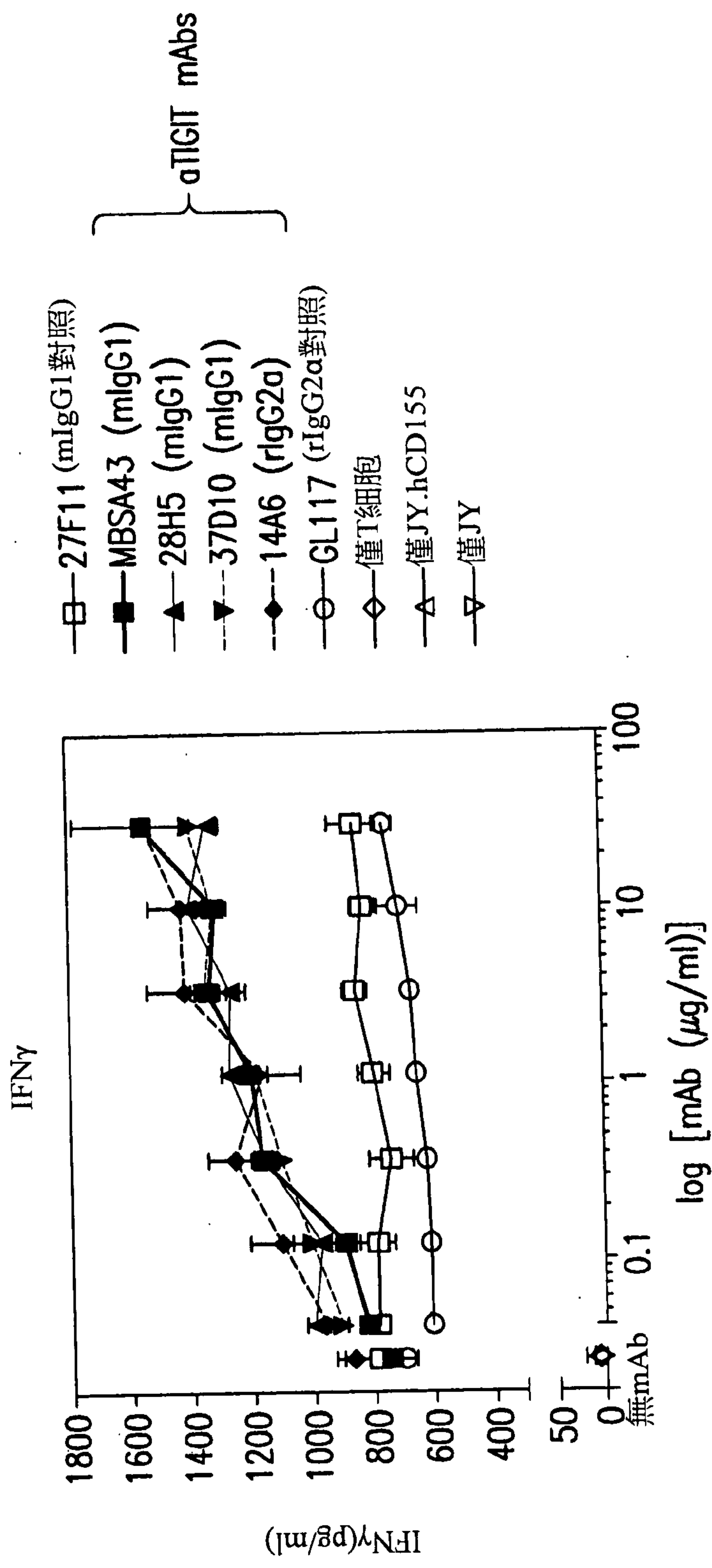


圖8A

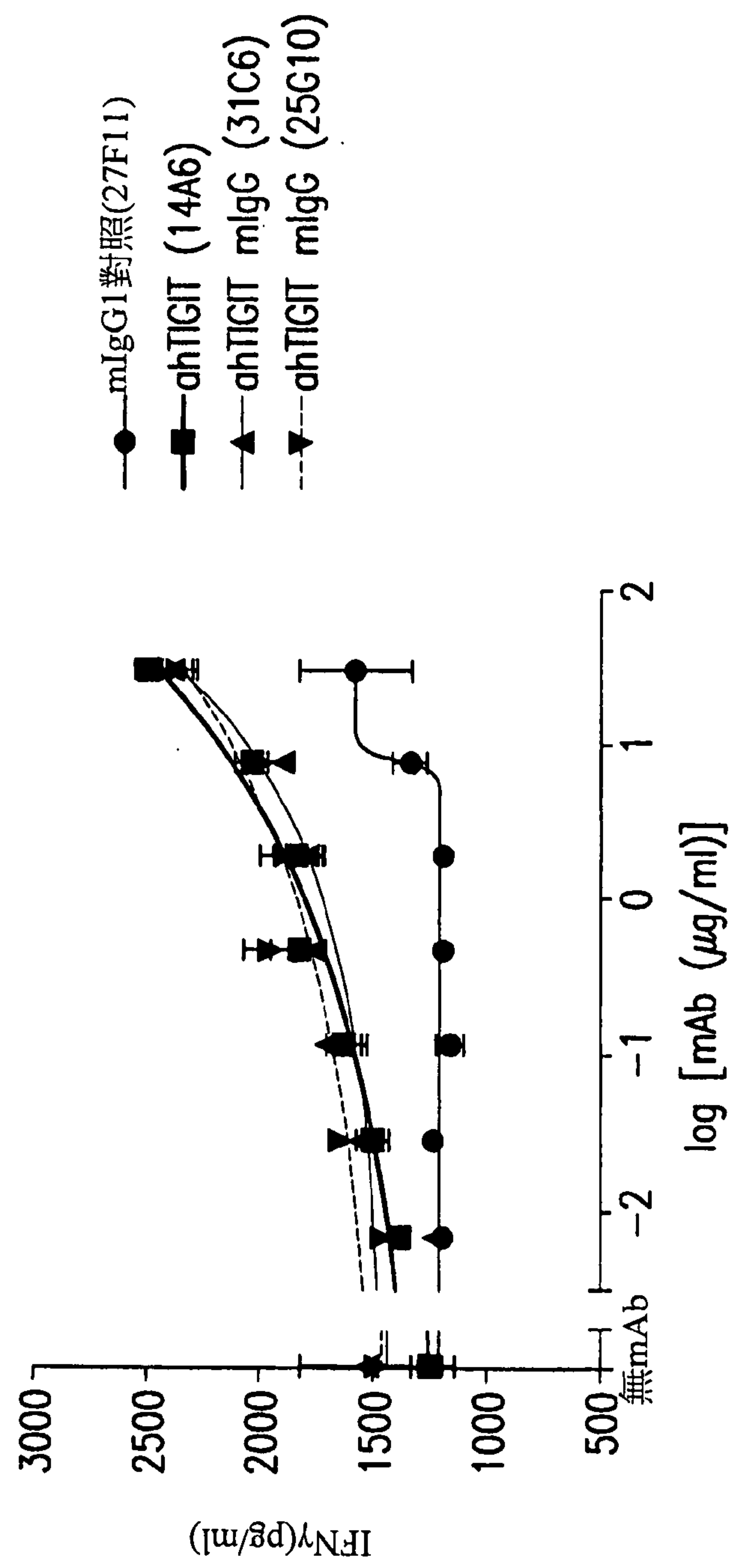
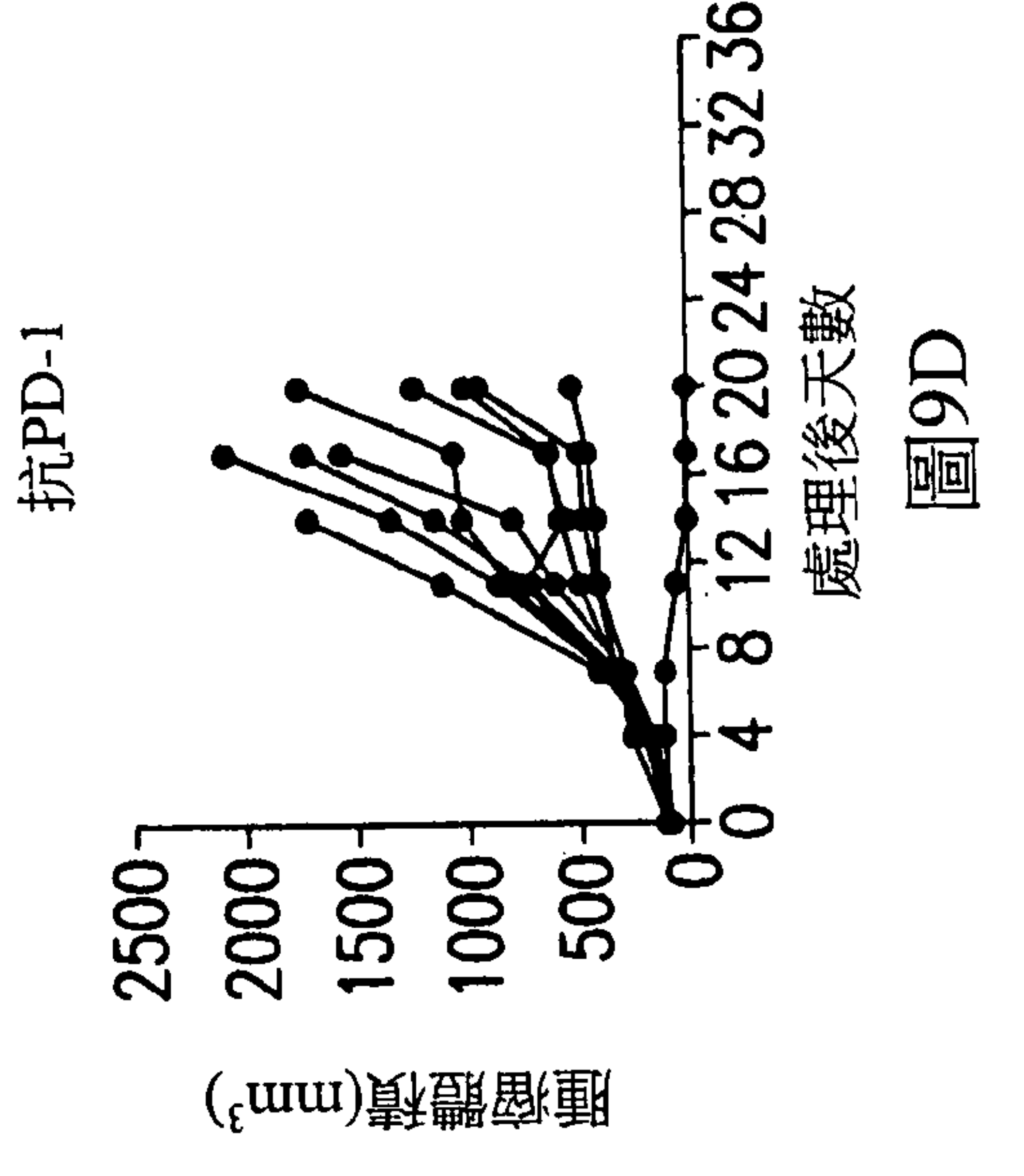
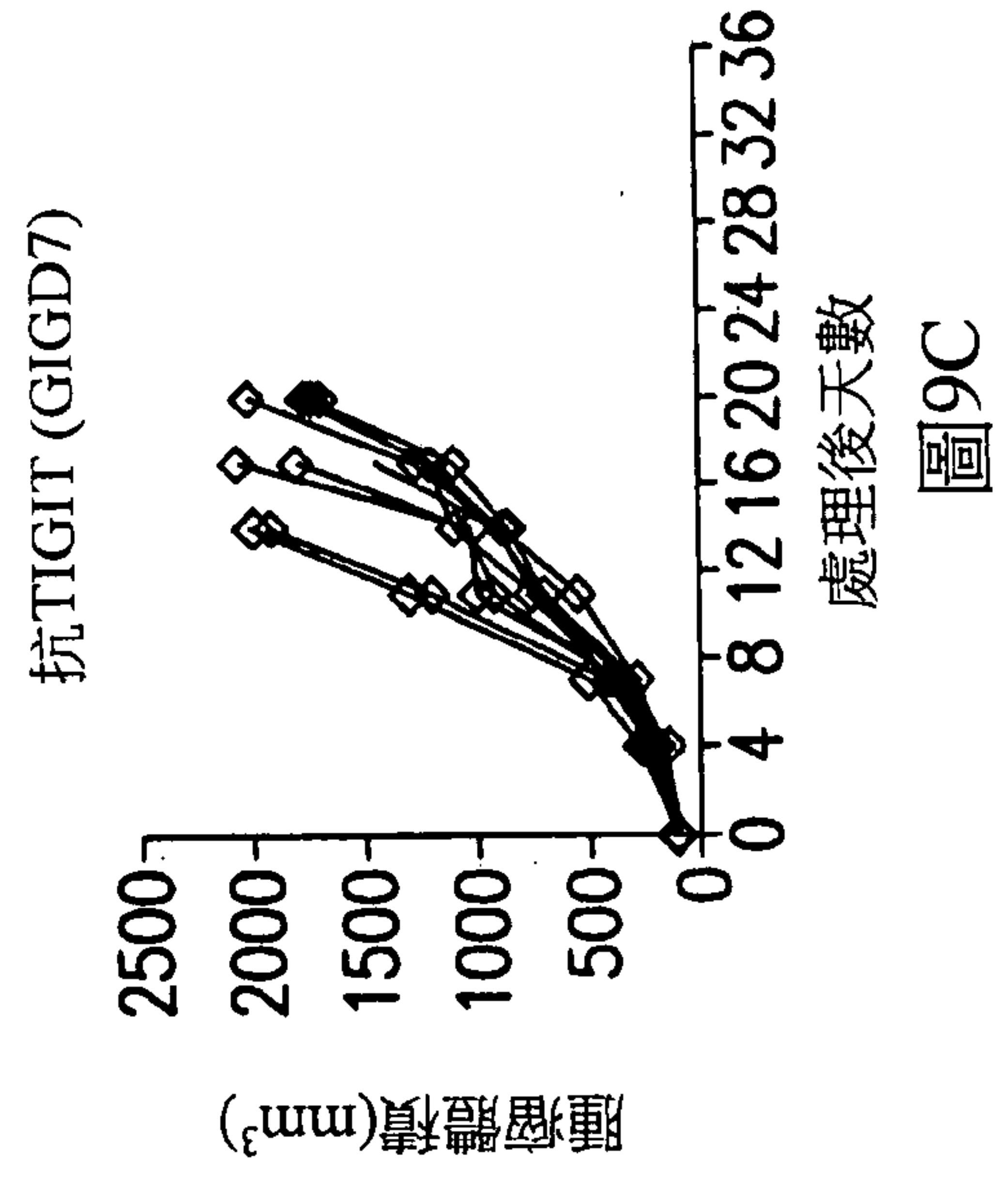
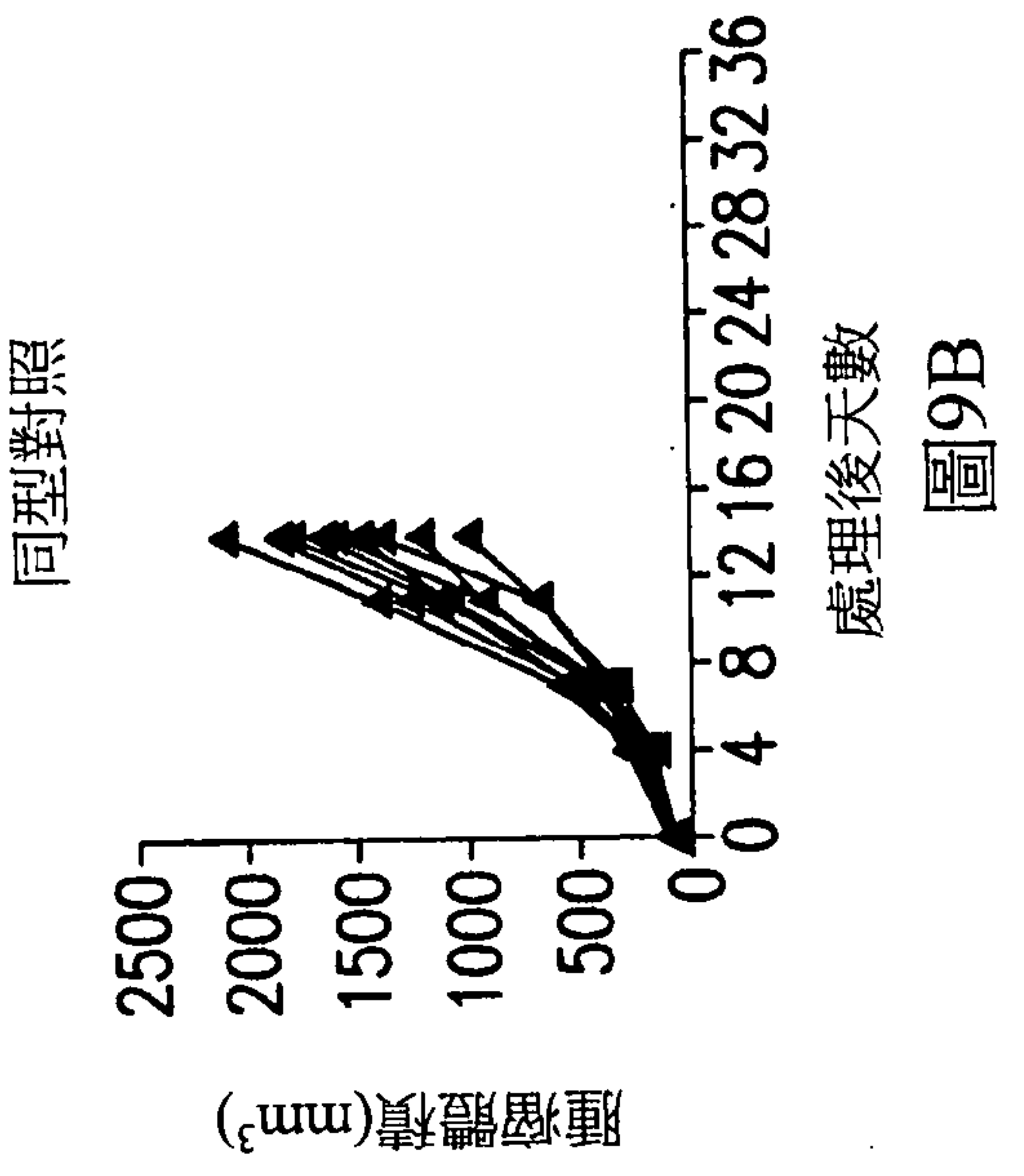
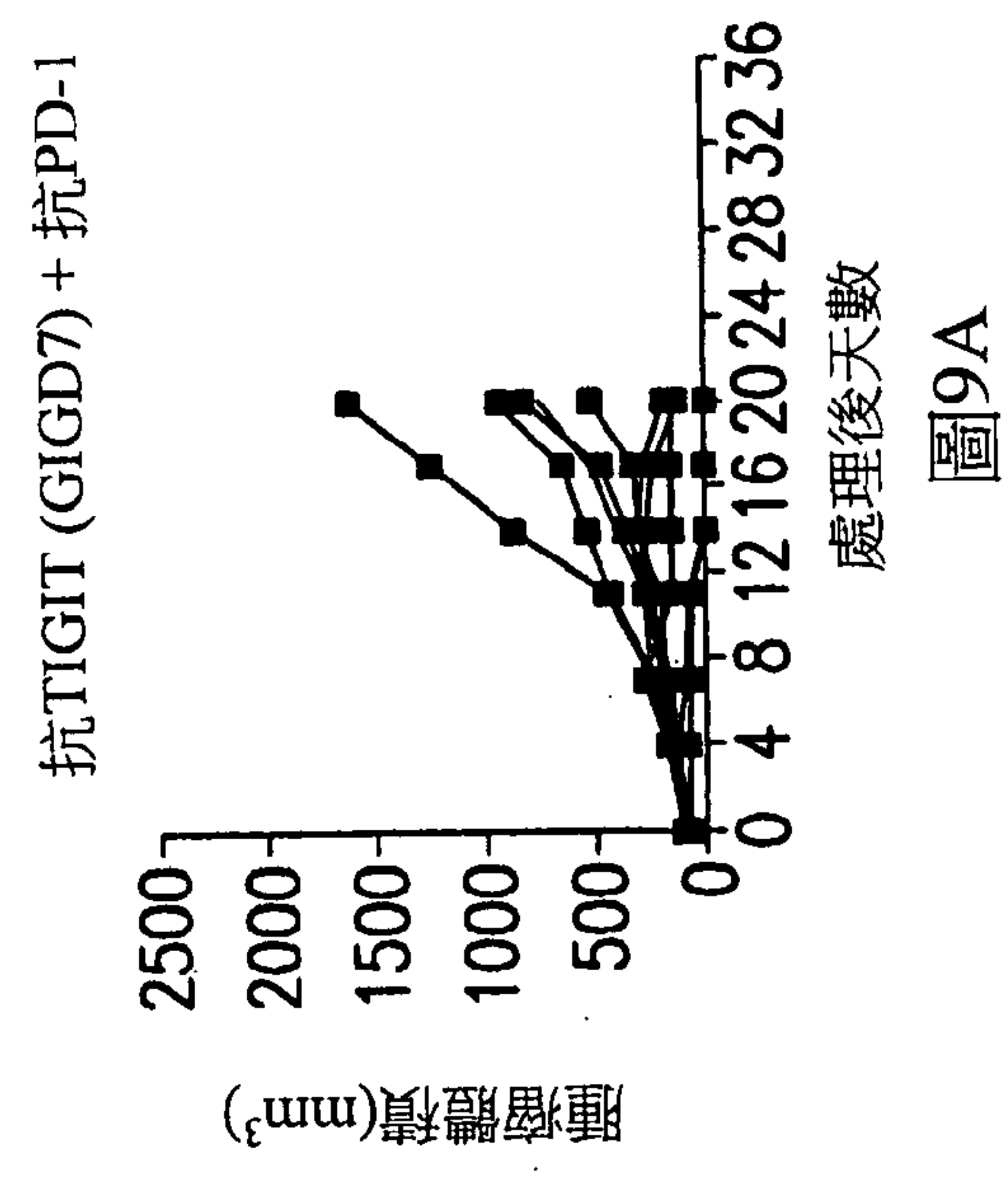


圖8B



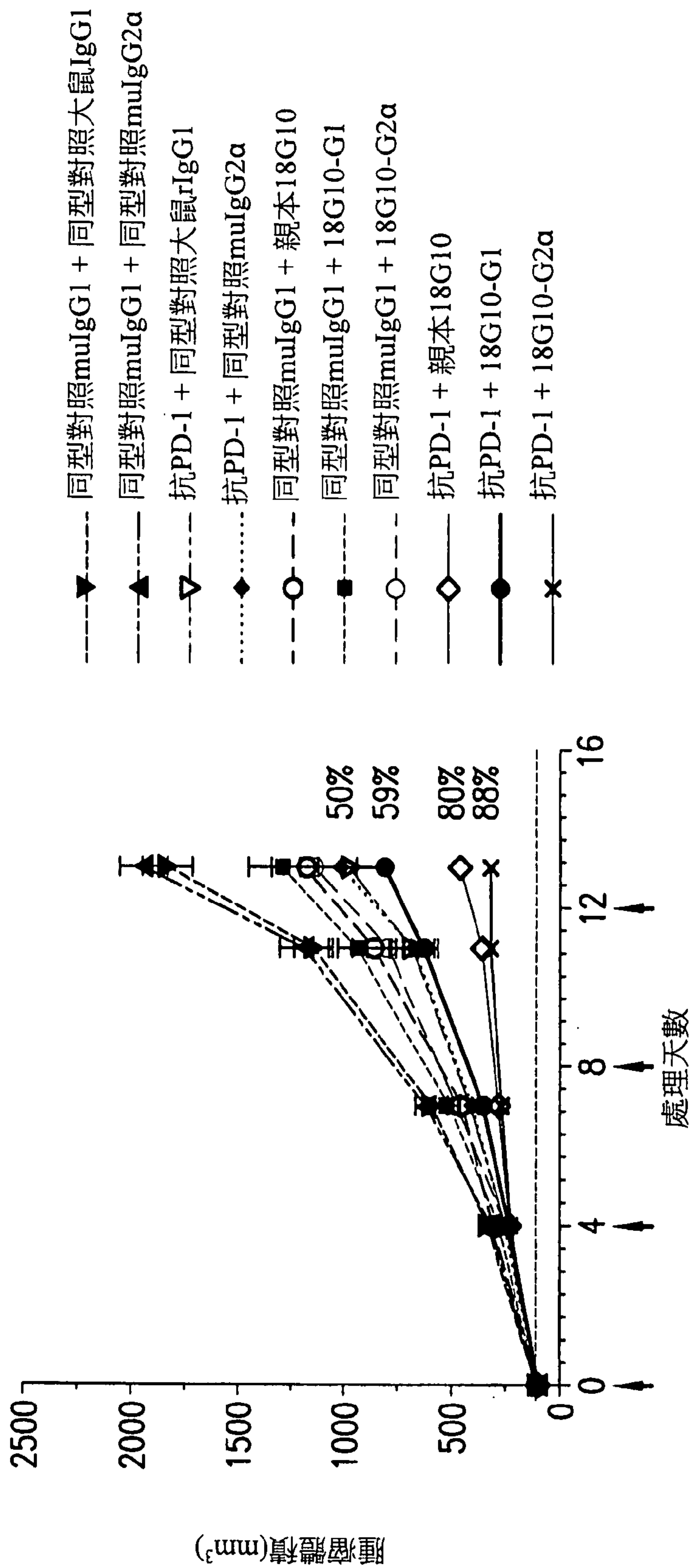


圖10

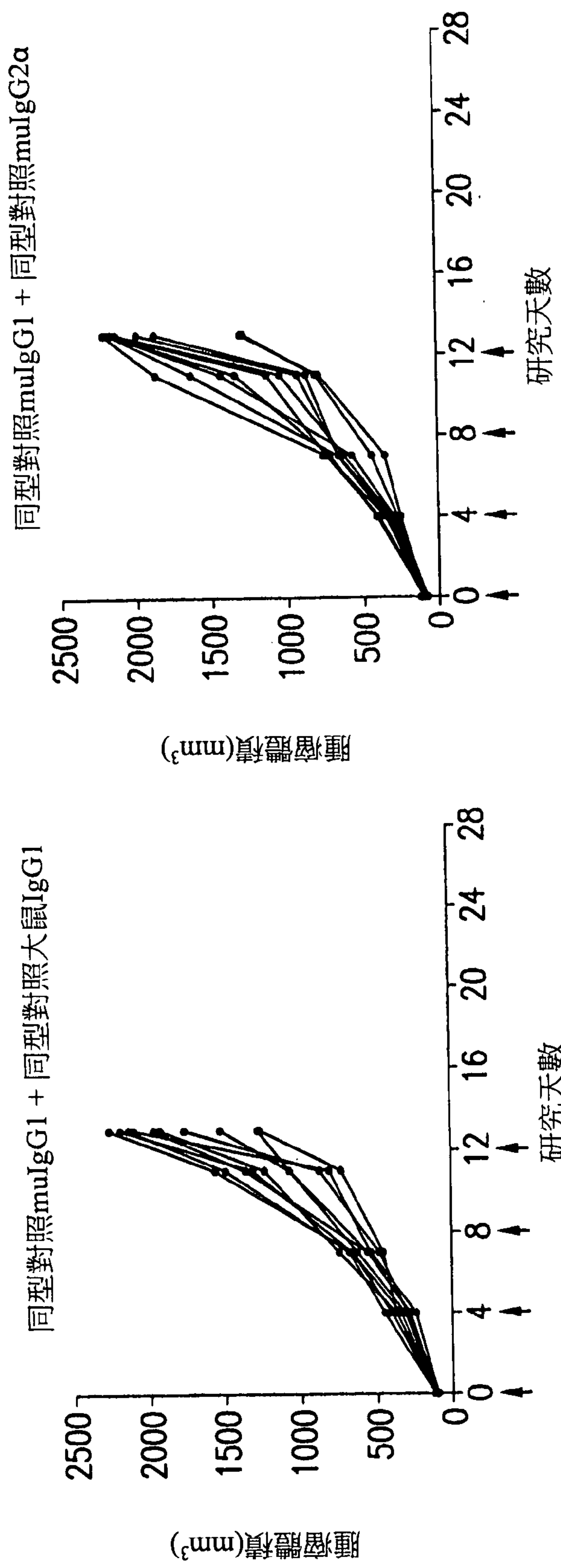


圖11A

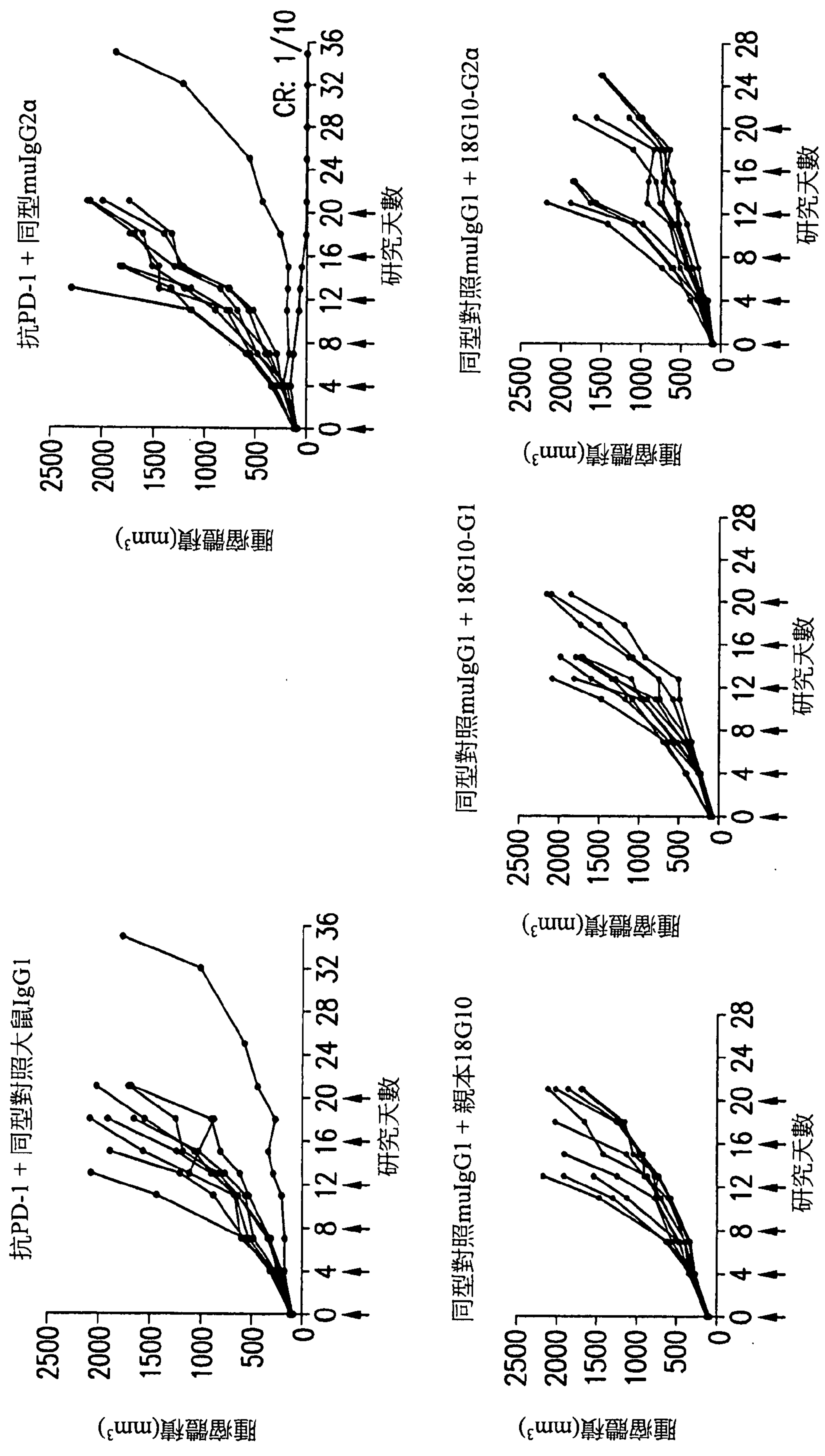


圖11B

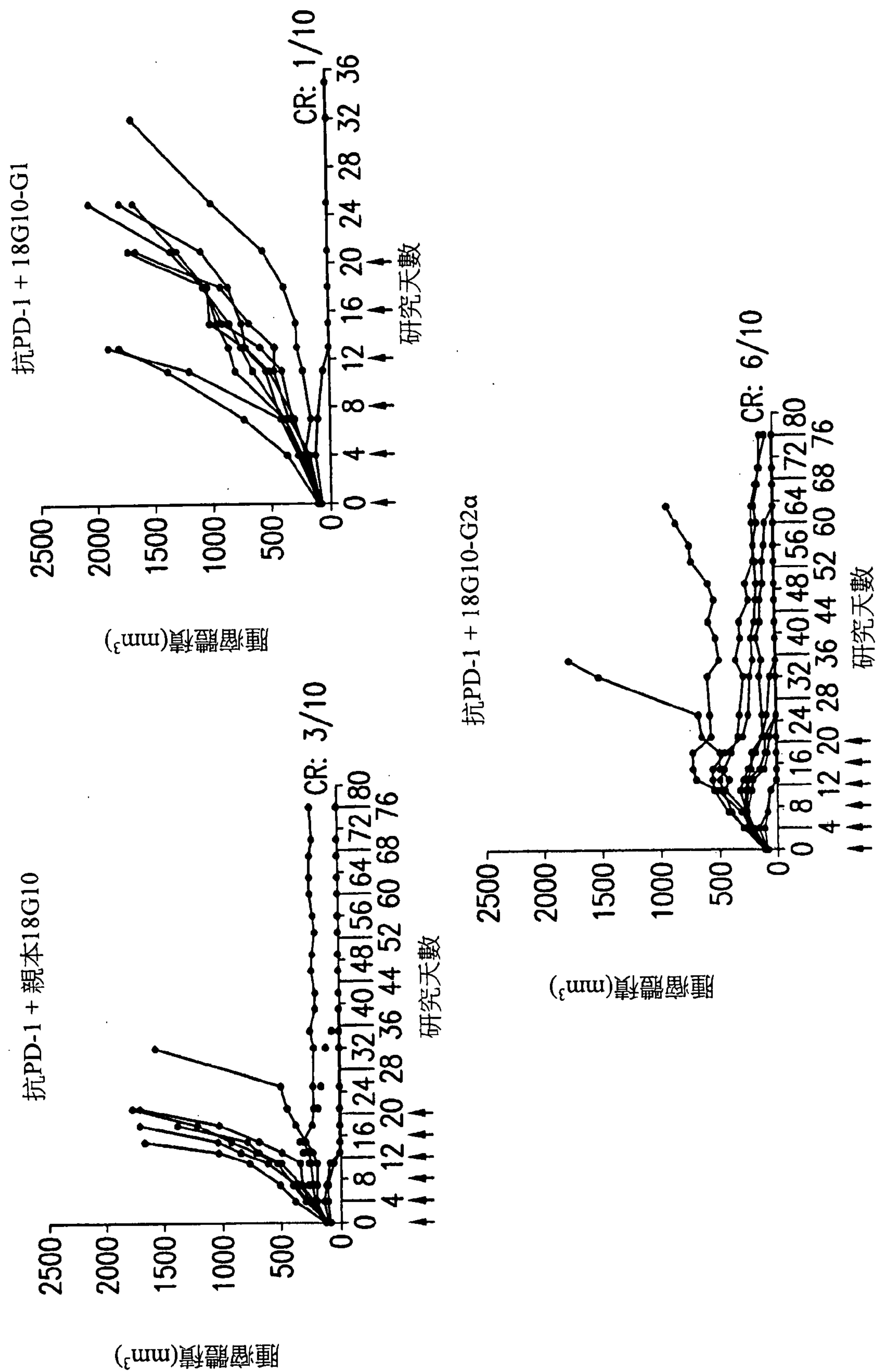


圖11C

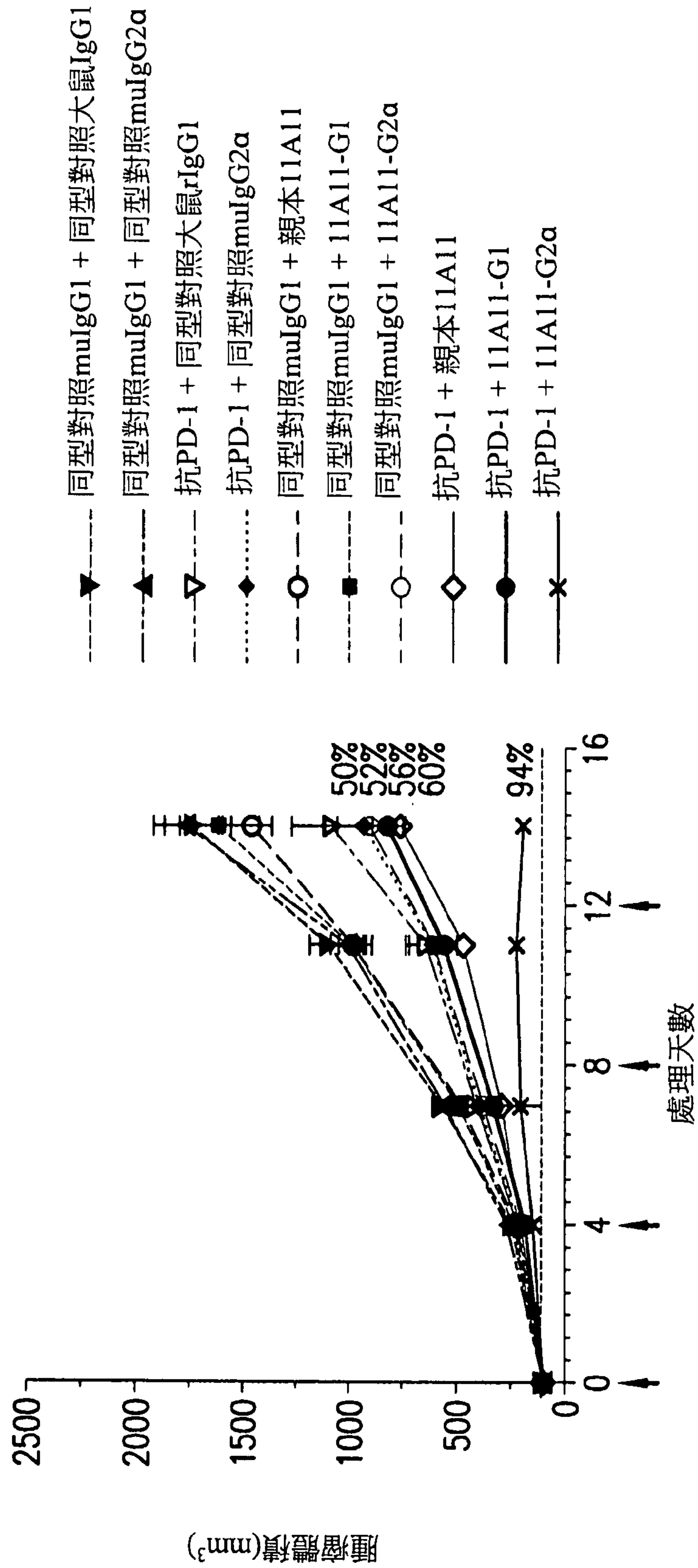


圖12

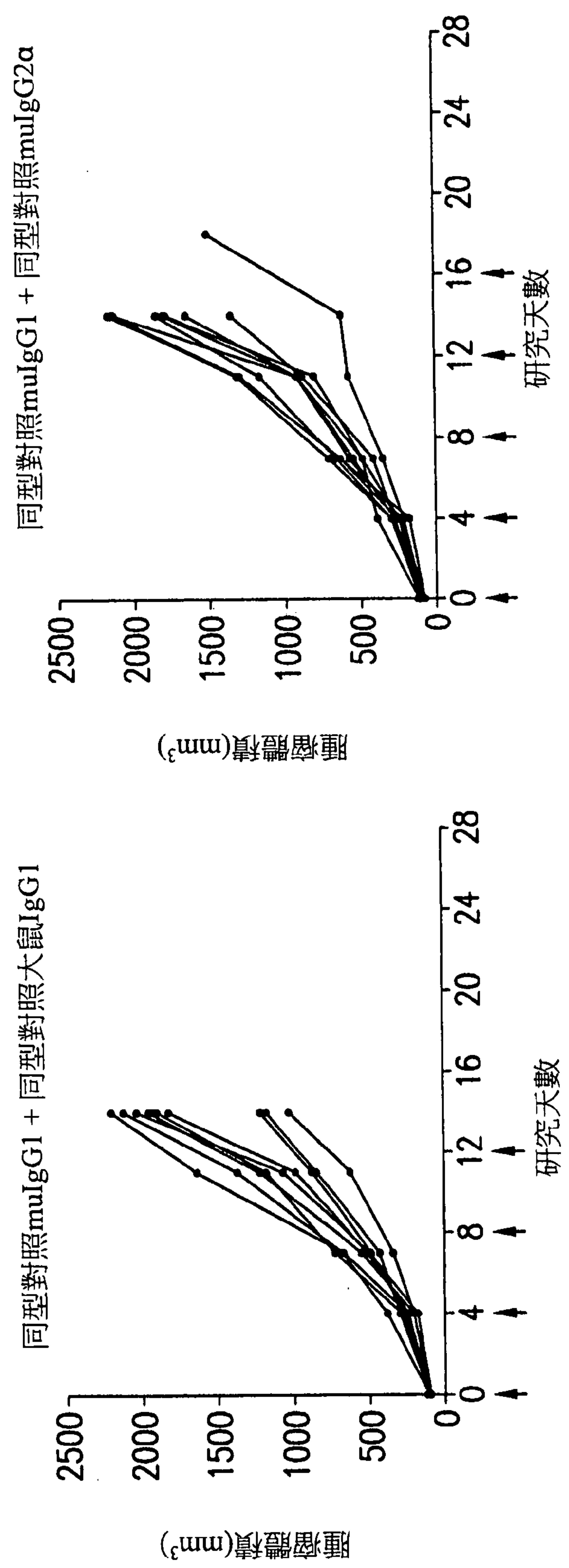


圖13A

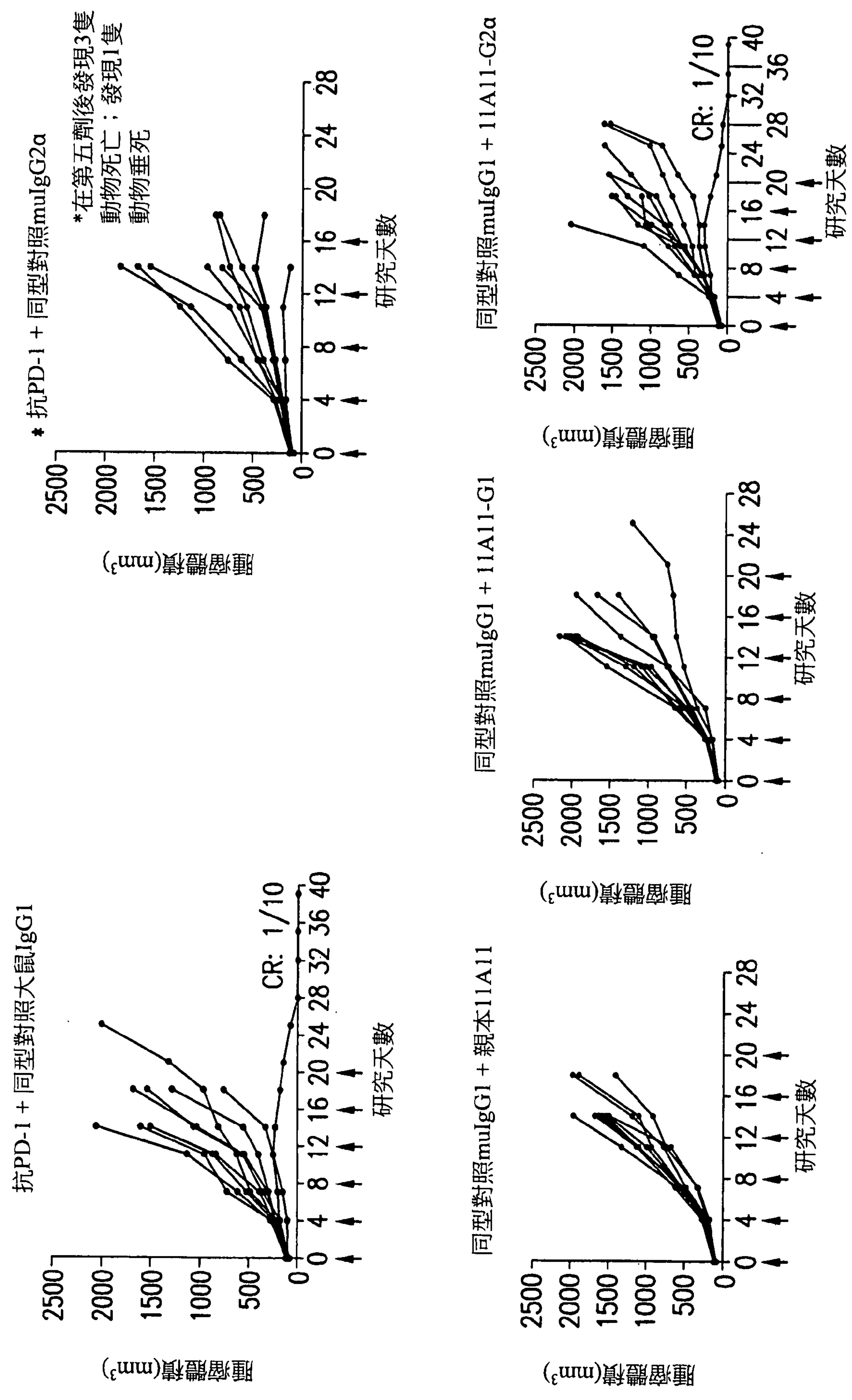


圖13B

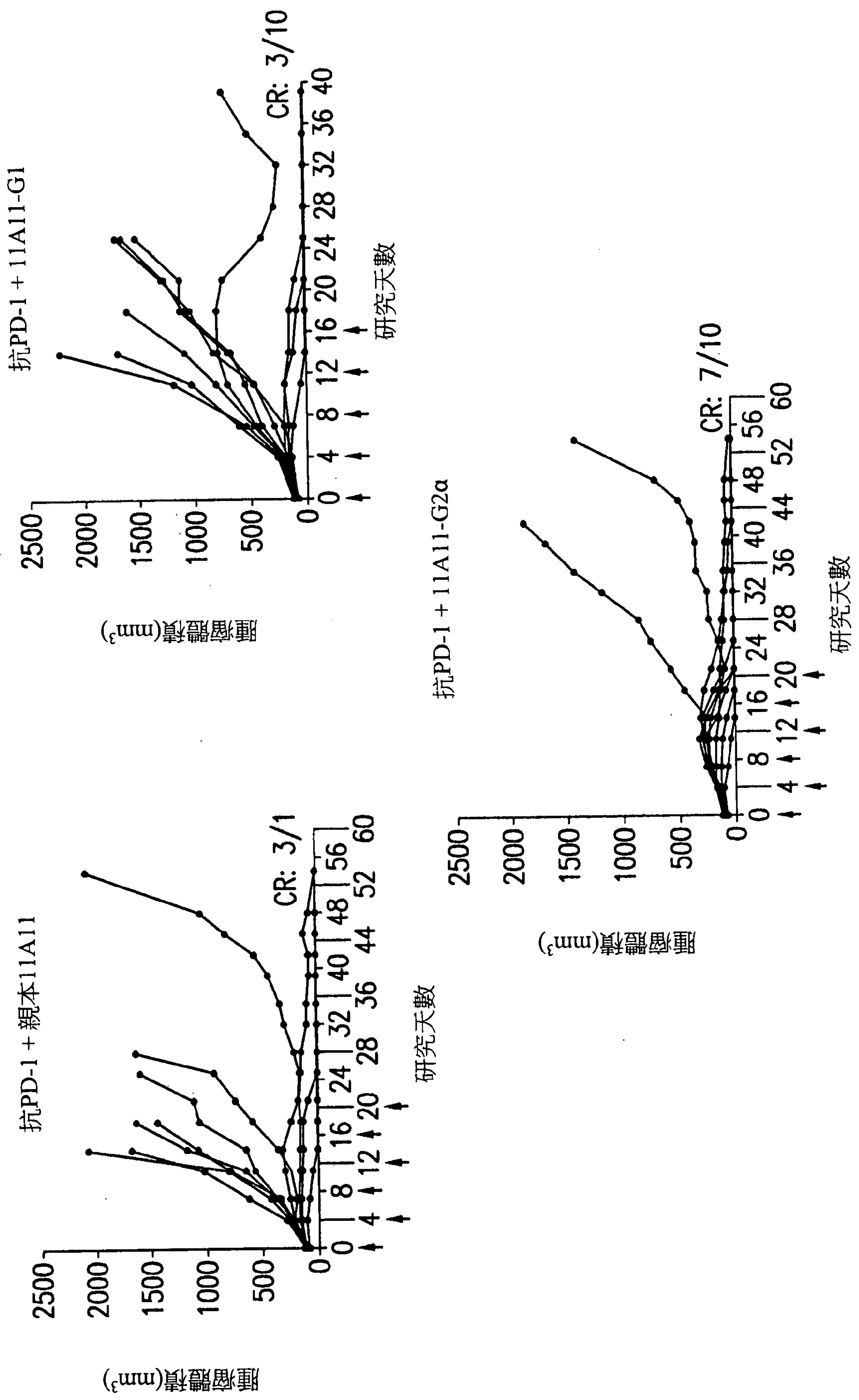


圖13C

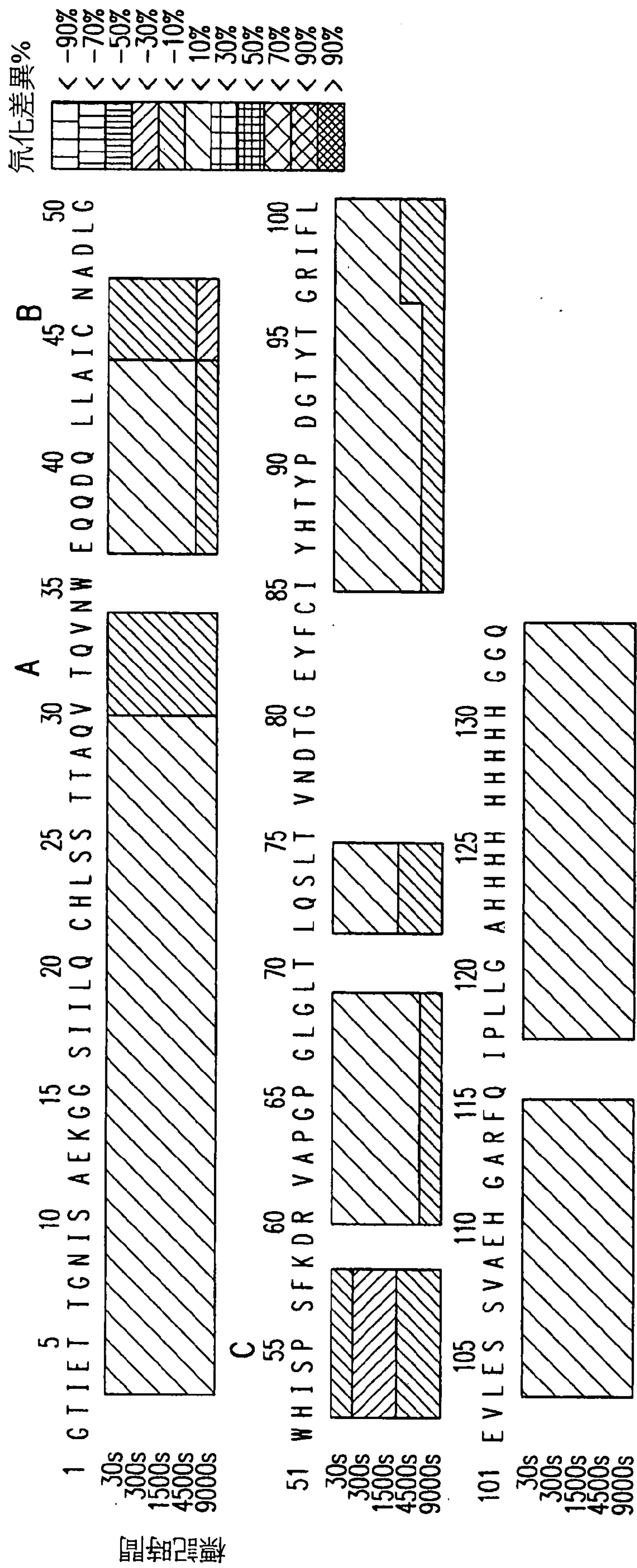


圖 14

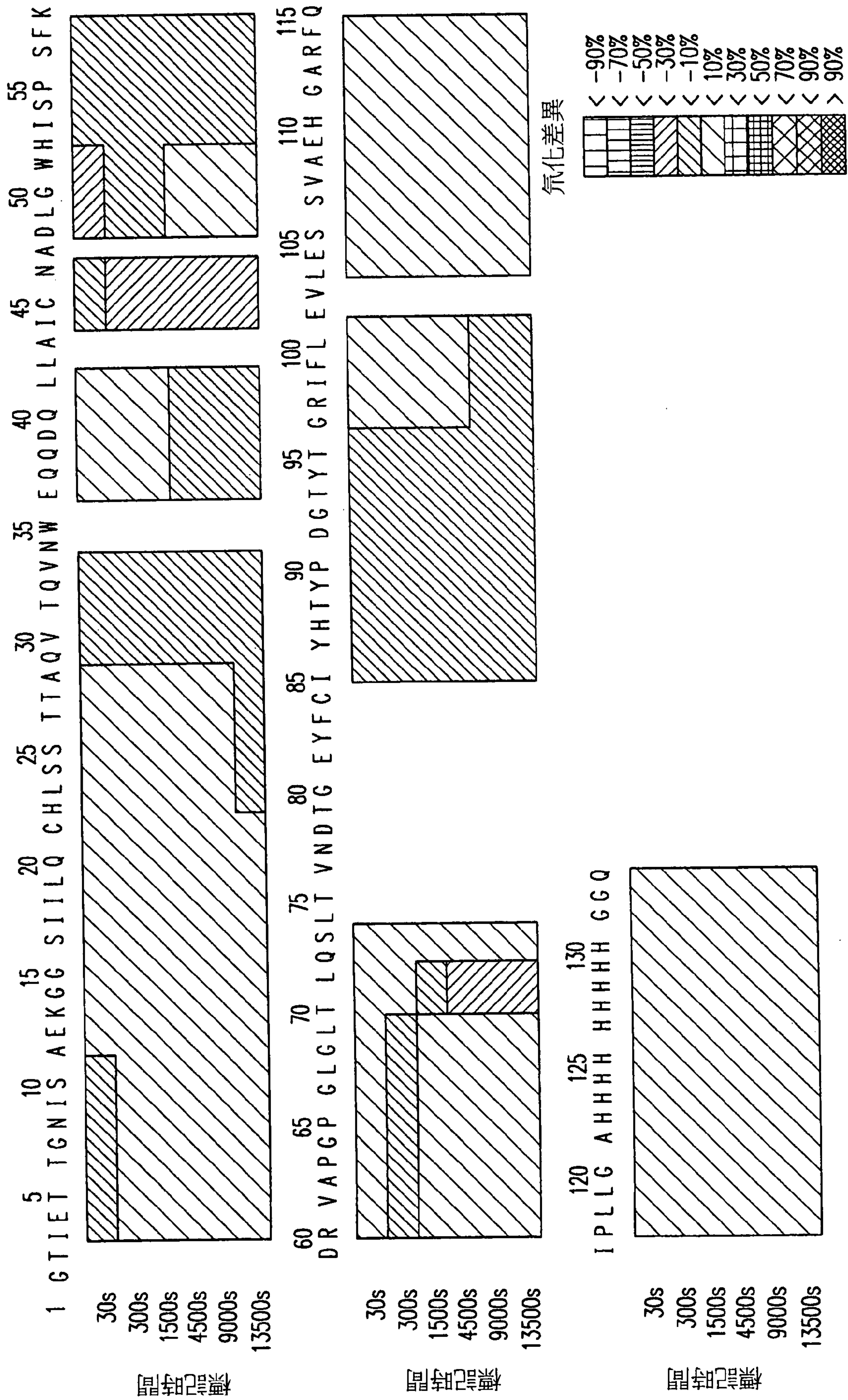


圖15

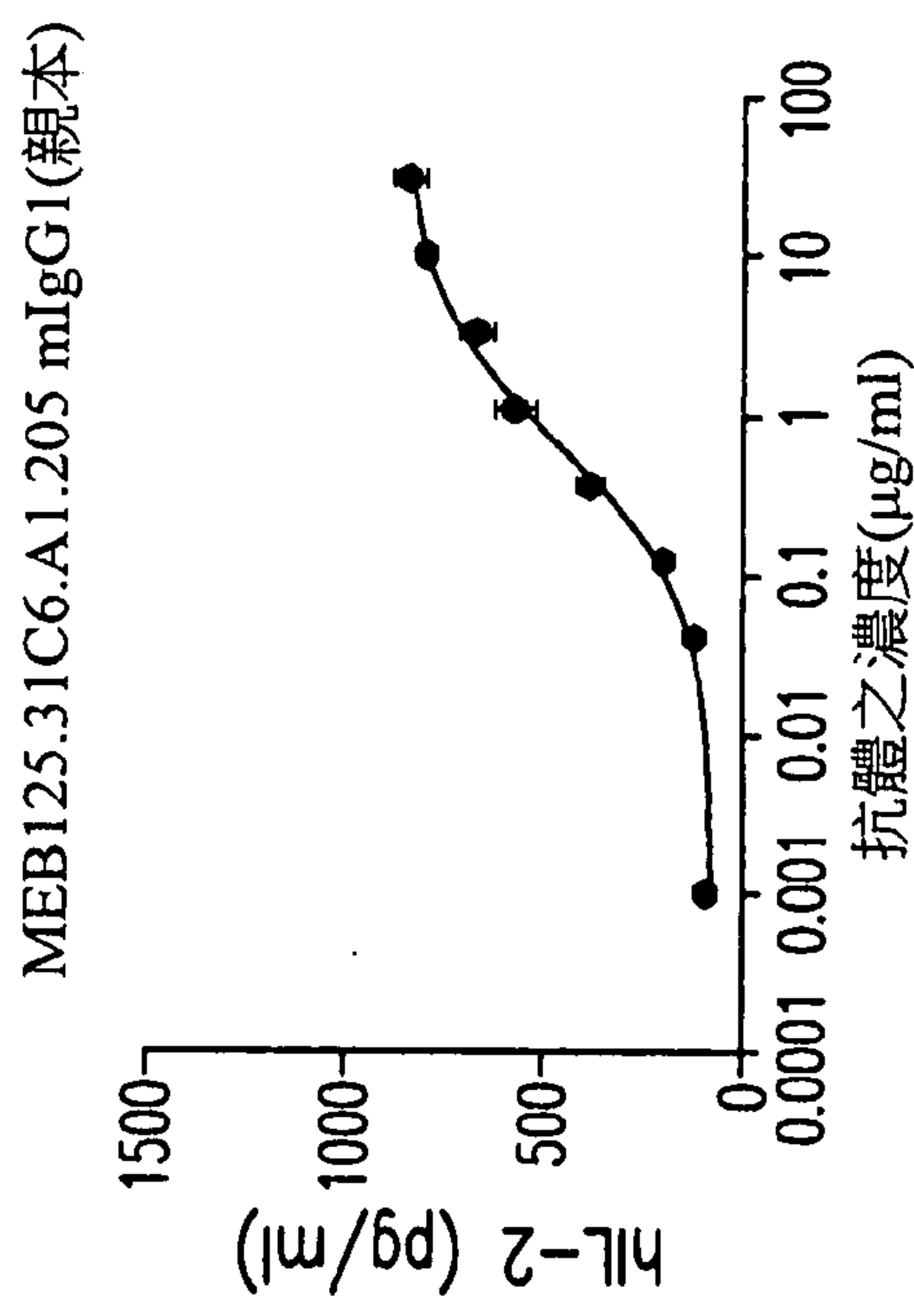
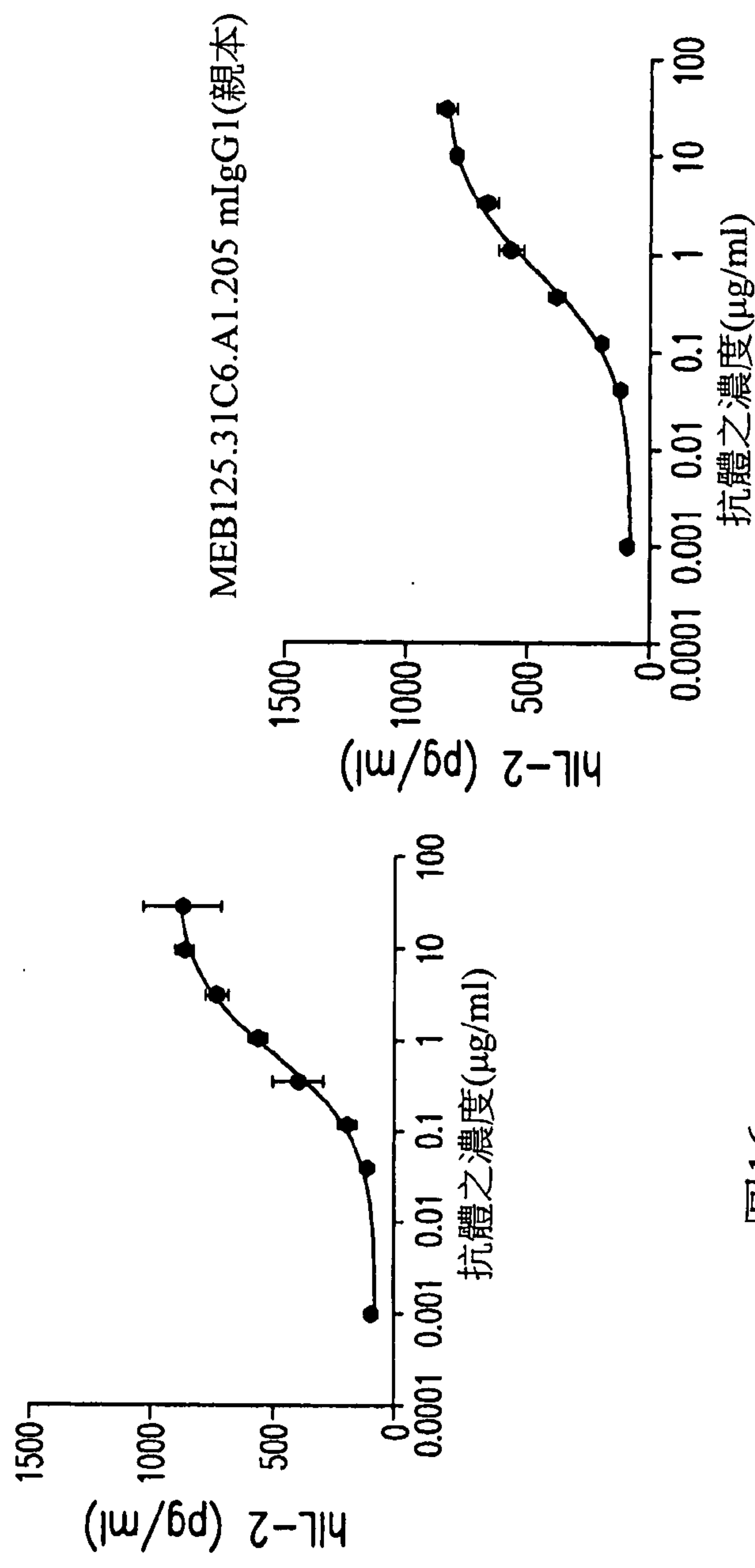
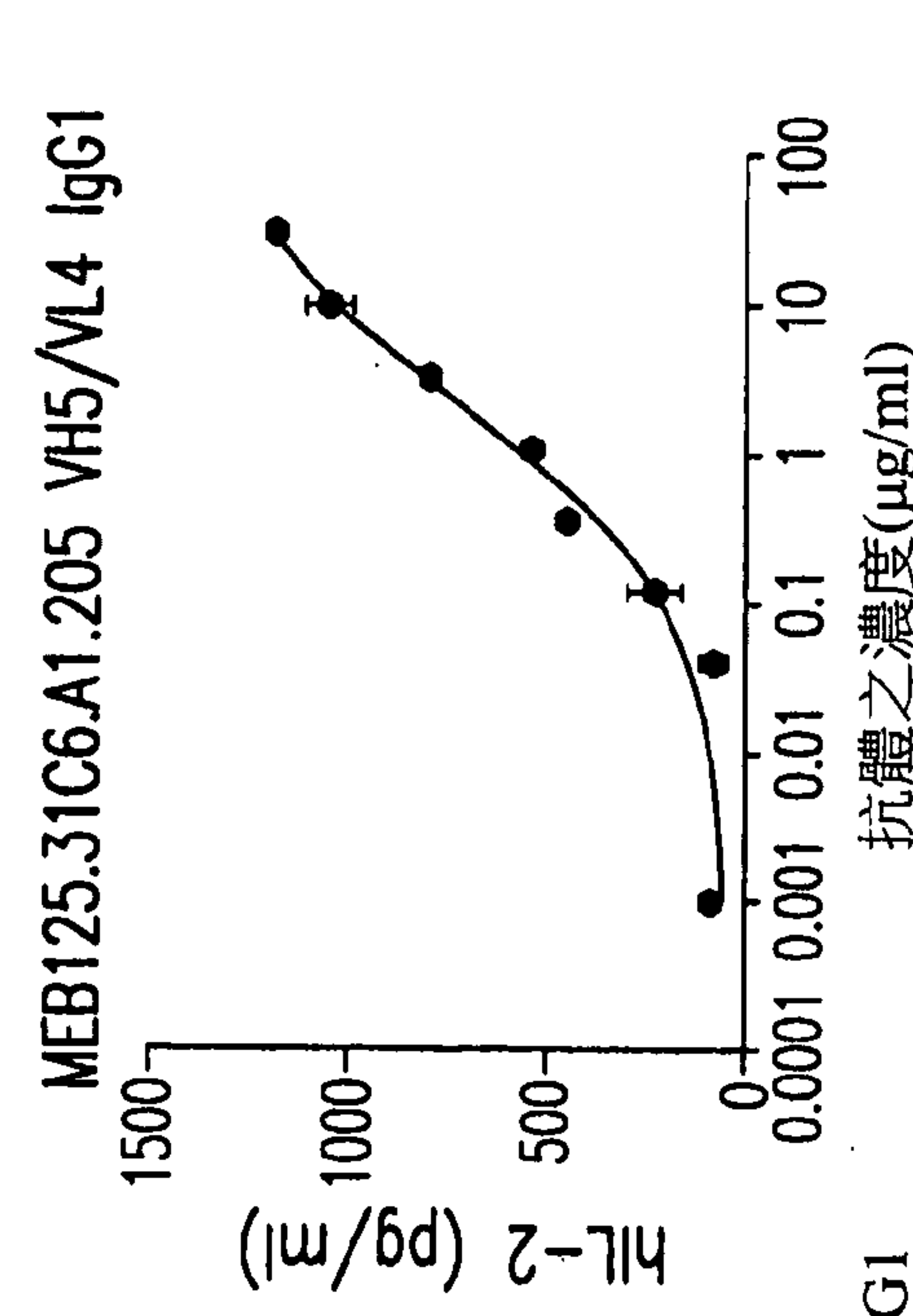
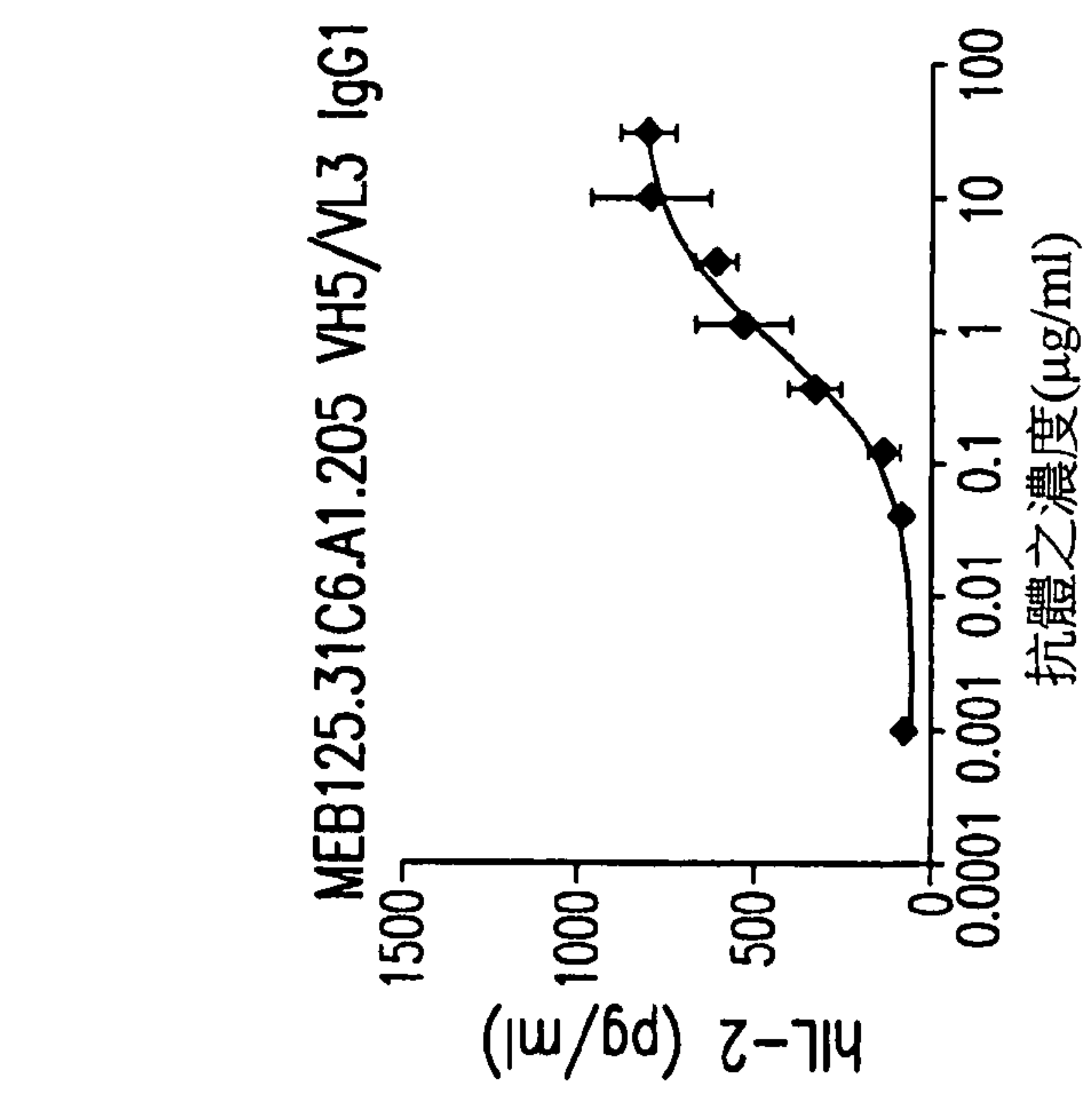
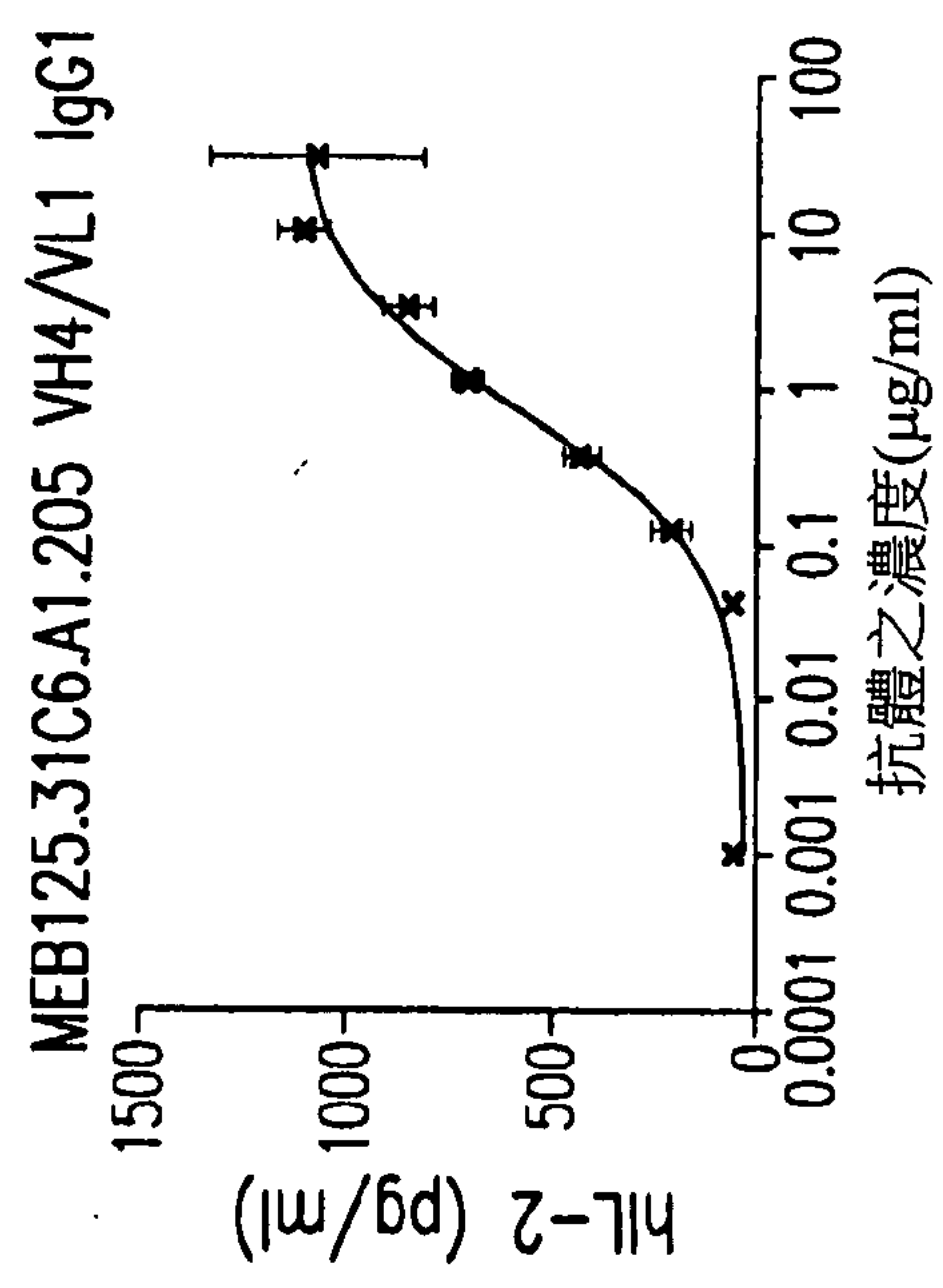


圖16

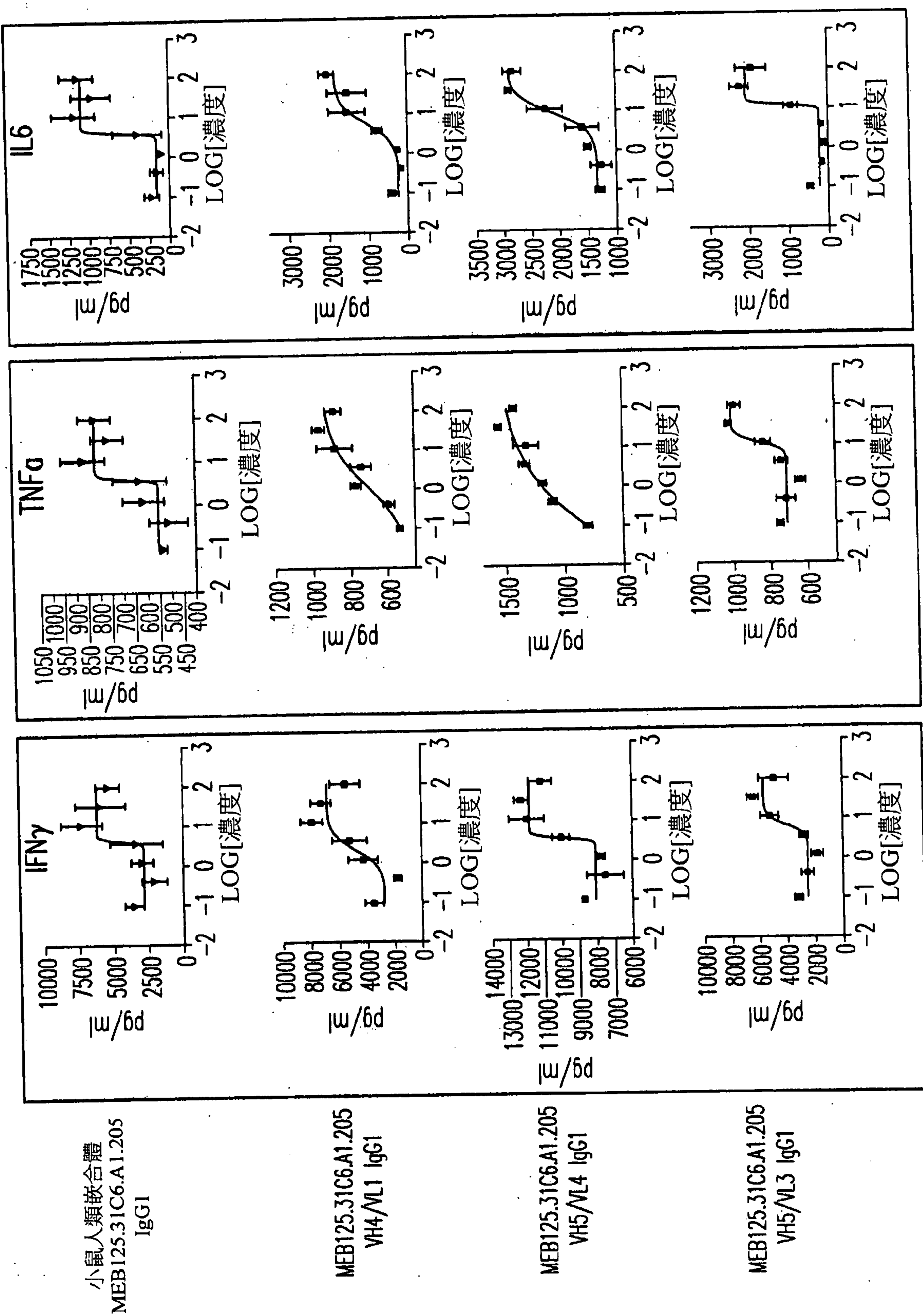


圖17