



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201738276 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：106128651

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl.：

*C07K16/30 (2006.01)**C07K16/46 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2014/04/10 美國

61/977,824

2014/09/30 美國

62/057,381

(71)申請人：台灣浩鼎生技股份有限公司 (中華民國) OBI PHARMA INC (TW)

臺北市南港區忠孝東路七段 369 號 7 樓

(72)發明人：游丞德 YU,CHENG-DER-TONY (TW)；賴建勳 LAI,JIANN-SHIUN (TW)；陳怡如 CHEN,I-JU (TW)；王正琪 WANG,CHENG-CHI (TW)；蔡易芊 TSAI,YI-CHIEN (TW)

(74)代理人：楊長峯

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：3 共 122 頁

(54)名稱

抗體、產生該抗體之融合瘤、包含該抗體之藥學組成物及其用途

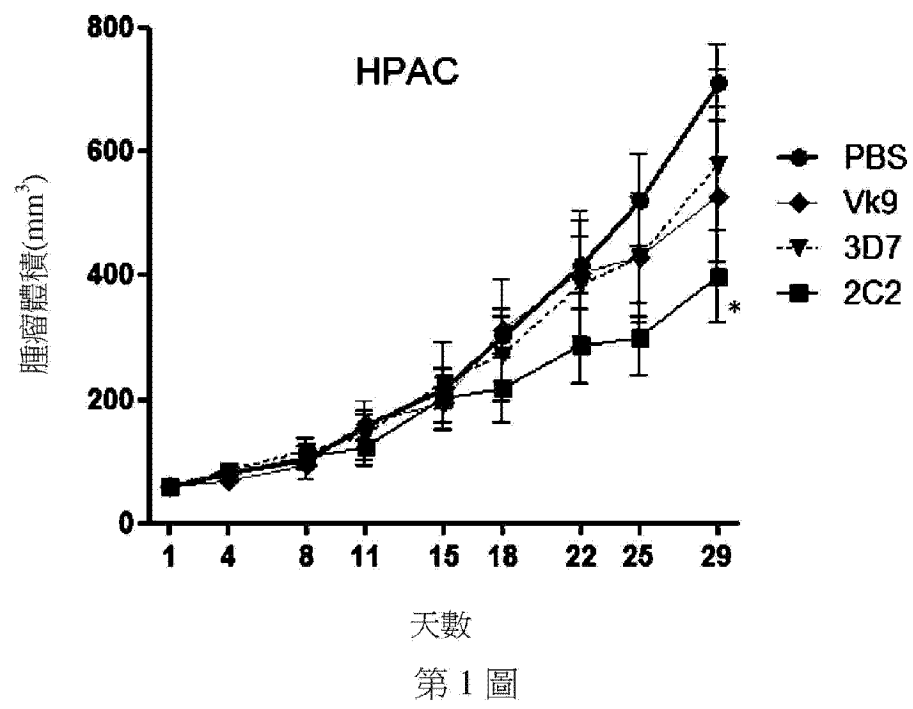
ANTIBODIES, HYBRIDOMA FOR PRODUCING THE ANTIBODIES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE ANTIBODIES AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供一種結合至一或多個醣類抗原之抗體或其抗原結合部份。本發明亦公開一種藥學組成物以及在有需求的受試者中抑制癌細胞的方法。藥學組成物包含抗體或其抗原結合部份以及至少一個藥學上可接受載體。

The present invention provides antibodies or the antigen-binding portion thereof, that bind to one or more carbohydrate antigens. Also disclosed herein are pharmaceutical pharmaceutical compositions and methods for the inhibition of cancer cells in a subject in need thereof. The pharmaceutical compositions comprise an antibody or an antigen-binding portion thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

指定代表圖：



【發明說明書】

【中文發明名稱】 抗體、產生該抗體之融合瘤、包含該抗體之藥學組成物及其用途

【英文發明名稱】 ANTIBODIES, HYBRIDOMA FOR PRODUCING THE ANTIBODIES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE ANTIBODIES AND USES THEREOF

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案聲明於2014年4月10日申請之美國專利申請號61/977,824，以及2014年9月30日申請之美國專利申請號62/057,381之效益，其全部內容於此併入本文中作為參考。

【0002】 本發明係關於對腫瘤相關醣類抗原的抗體，其包含特定針對至少一個腫瘤相關醣類抗原或其片段的特定部份或變異體、以及編碼這些抗體的核酸、互補核酸、載體、宿主細胞和其製造與使用方法，其包括包含該抗體的治療製劑及藥學組成物。進一步，提供用於給予有效量之抗體予受試者以抑制癌細胞的方法。

【先前技術】

【0003】 數種表面醣類會表現在惡性腫瘤細胞上。舉例來說，Globo H (Fuc α 1 $\rightarrow$ 2Gal β 1 $\rightarrow$ 3GalNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal α 1 $\rightarrow$ 4Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc)已經顯示

出在多種上皮癌中會過表現，且其在乳癌和小細胞肺癌中與腫瘤侵襲性和差預後有關聯。先前研究顯示出 Globo H 及階段特異性胚抗原 3 (Stage-specific embryonic antigen 3, SSEA3, 也被稱為Gb5)係於乳癌和乳癌幹細胞上被觀察到(WW Chang 等人, 「Globo H與SSEA3在乳癌幹細胞中的表現以及岩藻醣基轉移酶 1 和 2 在 Globo H 合成中的參與」 (Expression of Globo H and SSEA3 in breast cancer stem cells and the involvement of fucosyl transferases 1 and 2 in Globo H synthesis), PNAS, 105(33): 11667-11672)。

【0004】 這些發現支持針對腫瘤相關醣類抗原的抗體的發展的合理解釋，然而仍有針對癌症在有效治療及/或預防上的未滿足需求。本發明提供對腫瘤相關醣類抗原的抗體以滿足這些與其他需求。

【發明內容】

【0005】 本發明提供抗體、或其抗原結合部份，其包含結合至醣類抗原的可變域、這些抗體的共軛版本、編碼或互補核酸、載體、宿主細胞、組成物、製劑、裝置、基因轉殖動物、其相關的基因轉殖植物、以及其製造及使用方法，如本文所描述和啟用的，與本發明所屬領域習知的組合。抗體或其抗原結合部份可具有大約 $10E-7$ M或更小、大約 $10E-8$ M或更小、大約 $10E-9$ M或更小、大約 $10E-10$ M或更小、大約 $10E-11$ M或更小、或大約 $10E-12$ M或更小的解離常數(K_D)。抗體或其抗原結合部份可為人源化的或嵌合的。

【0006】 在一個實施例中，本發明提供抗體、或其抗原結合部份，其包含包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 3所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的重鏈可變域。

【0007】 在另一個實施例中，本發明提供抗體、或其抗原結合部份，其包含包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 4所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0008】 在又另一個實施例中，本發明提供抗體、或其抗原結合部份，其包含包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 3所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的重鏈可變域；以及包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 4所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0009】 在第四個實施例中，本發明提供抗體、或其抗原結合部份，包含重鏈區，其中該重鏈區包含三個互補決定區 (complementarity determining region(s), CDRs)，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 5、6及7中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。在一例示性實施例中，重鏈進一步包含在前導序列和所述CDR1之間的框架，其具有大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 87同源的胺基酸序列。在另一個實施例中，重鏈進一步包含在所述CDR2和CDR3之間的框架，其具有大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 89同源的胺基酸序列。在又另一個例示性實施例中，重鏈進一步包含在具有大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 11同源的胺基酸序列的重鏈的所述CDR1和CDR2之間的框架，其中該框架含有在位置9的甘胺酸，且其抗體或其抗原結合部份結合至醣類抗原，諸如Globo H。

【0010】 在第五個實施例中，本發明提供抗體、或其抗原結合部份，包含輕鏈區，其中輕鏈區包含三個CDR，CDR1、CDR2及CDR3，其分別

具有大約80%至100%與SEQ ID NOs: 8、9及10中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。在一例示性實施例中，輕鏈進一步包含在前導序列和所述CDR1之間的框架，其具有大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 88同源的胺基酸序列。在另一個例示性實施例中，輕鏈進一步包含在輕鏈之所述CDR2和CDR3之間的框架，其具有大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 90同源的胺基酸序列。在又另一個例示性實施例中，輕鏈進一步包含在具有大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 12同源的胺基酸序列的輕鏈的所述CDR1和CDR2之間的框架，其中該框架含有在位置12的脯胺酸，且抗體或其抗原結合部份結合至Globo H。在又另一個例示性實施例中，輕鏈進一步包含在具有大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 12同源的胺基酸序列的輕鏈的所述CDR1和CDR2之間的框架，其中該框架含有在位置13的色胺酸，且抗體或其抗原結合部份結合至醣類抗原，諸如Globo H。

【0011】 在第六個實施例中，本發明提供抗體、或其抗原結合部份，其包含重鏈區和輕鏈區，其中該重鏈區包含三個CDR，CDR1、CDR2以及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 5、6及7中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列，且其中輕鏈區包含三個CDR，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 8、9及10中闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。

【0012】 在一些實施例中，所提供的是抗體或其抗原結合部份，其包含：重鏈區，其中該重鏈區包含具有大約80%至大約100%與選自SEQ ID NOs: 5、6或7的胺基酸序列同源的胺基酸序列的CDR。在其他實施例中，所提供的是抗體或其抗原結合部份，其包含輕鏈區，其中輕鏈區包含具有大約80%至大約100%與選自SEQ ID NOs: 8、9或10的胺基酸序列同源的胺基酸序列的CDR。

【0013】 本發明也針對抗體、或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 13所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的重鏈可變域。

【0014】 本發明也關於抗體、或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 14所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0015】 本發明也關於抗體、或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 13所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的重鏈可變域；以及包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 14所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0016】 一例示性實施例提供抗體、或其抗原結合部份，包含重鏈區，其中重鏈區包含三個CDR，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與 SEQ ID NOs: 15、16及17中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。另一個例示性實施例提供抗體、或其抗原結合部份，包含輕鏈區，其中輕鏈區包含三個CDR，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 18、19及20中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。

【0017】 另一個例示性實施例提供抗體、或其抗原結合部份，其包含重鏈區和輕鏈區，其中重鏈區包含三個CDR，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 15、16及17中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列，且其中輕鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 18、19及20所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。

【0018】 在一些實施例中，所提供的是抗體、或其抗原結合部份，其包含：重鏈區，其中重鏈區包括具有大約80%至大約100%與選自SEQ ID NOs: 15、16或17的胺基酸序列同源的胺基酸序列的CDR。在其他實施例中，所提供的是抗體或其抗原結合部份，其包含輕鏈區，其中輕鏈區包含具有大約80%至大約100%與選自SEQ ID NOs: 18、19或20的胺基酸序列同源的胺基酸序列的CDR。

【0019】 本發明的一個實施例是抗體、或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 21所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的重鏈可變域。

【0020】 另一個本發明的實施例是抗體或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 22所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0021】 在本發明的另一個實施例是抗體或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 21所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的重鏈可變域；以及包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 22中所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0022】 一例示性實施例提供抗體、或其抗原結合部份，包含重鏈區，其中該重鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 23、24及25中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。另一個例示性實施例提供抗體、或其抗原結合部份，包含輕鏈區，其中該輕鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 26、27及28中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。

【0023】 另一個例示性實施例提供抗體、或其抗原結合部份，其包括重鏈區和輕鏈區，其中重鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 23、24及25中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列，且其中輕鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 26、27及28所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。

【0024】 在一些實施例中，所提供的是抗體或其抗原結合部份，其包含：重鏈區，其中該重鏈區包括具有大約80%至大約100%與選自SEQ ID NOs: 23、24或25的胺基酸序列同源的胺基酸序列的CDR。在其他實施例中，所提供的是抗體或其抗原結合部份，其包含輕鏈區，其中輕鏈區包括具有大約80%至大約100%與選自SEQ ID NOs: 26、27或28的胺基酸序列同源的胺基酸序列的CDR。

【0025】 本發明也揭露抗體、或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 29所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的重鏈可變域。

【0026】 本發明也揭露抗體、或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 30所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0027】 本發明也揭露抗體、或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 29所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的重鏈可變域；以及包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 30所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0028】 一例示性實施例提供抗體、或其抗原結合部份，包含重鏈區，其中該重鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大

約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 31、32及33中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。另一個例示性實施例提供抗體、或其抗原結合部份，包含輕鏈區，其中該輕鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 34、35及36中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。

【0029】 另一個例示性實施例提供抗體、或其抗原結合部份，其包含重鏈區和輕鏈區，其中重鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 31、32及33中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列，且其中輕鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 34、35及36所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。

【0030】 在一些實施例中，所提供的是抗體或其抗原結合部份，其包含：重鏈區，其中該重鏈區包括具有大約80%至大約100%與選自SEQ ID NOs: 31、32或33的胺基酸序列同源的胺基酸序列的CDR。在其他實施例中，所提供的是抗體或其抗原結合部份，其包含輕鏈區，其中輕鏈區包含具有大約80%至大約100%與選自SEQ ID NOs: 34、35或36的胺基酸序列同源的胺基酸序列的CDR。

【0031】 本發明的一個實施例是抗體、或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 37所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的重鏈可變域。

【0032】 另一個本發明的實施例提供抗體或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 38所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0033】 在本發明的另一個實施例中提供抗體或其抗原結合部份，其包含：包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 37所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的重鏈可變域；以及包括大約80%至大約100%與SEQ ID NO: 38中所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0034】 一例示性實施例提供抗體、或其抗原結合部份，包含重鏈區，其中該重鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 39、40及41中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。另一個例示性實施例揭露抗體、或其抗原結合部份，包含輕鏈區，其中該輕鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 42、43及44中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。

【0035】 另一個例示性實施例提供抗體、或其抗原結合部份，其包含重鏈區和輕鏈區，其中重鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 39、40及41中所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列，且其中輕鏈區包含三個CDRs，CDR1、CDR2及CDR3，其分別具有大約80%至大約100%與SEQ ID NOs: 42、43及44所闡明的胺基酸序列同源的胺基酸序列。

【0036】 在一些實施例中，所提供的是抗體或其抗原結合部份，其包含：重鏈區，其中該重鏈區包含具有大約80%至大約100%與選自SEQ ID NOs: 39、40或41的胺基酸序列同源的胺基酸序列的CDR。在其他實施例中，所提供的是抗體或其抗原結合部份，其包含輕鏈區，其中輕鏈區包含具有大約80%至大約100%與選自SEQ ID NOs: 42、43或44的胺基酸序列同源的胺基酸序列的CDR。

【0037】 本發明提供包含如本文描述的抗體或其抗原結合部份以及至少一個藥學上可接受的載體的藥學組成物。

【0038】 本發明也提供用於抑制Globo H表現的癌細胞的方法，其包含對需要的受試者投以如本文所提供的抗體或其抗原結合部份的有效量，其中Globo H表現的癌細胞被抑制。

【0039】 本發明也提供指定為2C2，寄存於美國菌種保存中心(American Type Culture Collection，ATCC)寄存號碼PTA-121138與臺灣財團法人食品工業發展研究所(FIRDI)寄存號碼BCRC960501；3D7 (寄存於美國菌種保存中心寄存號碼PTA-121310與財團法人食品工業發展研究所寄存號碼BCRC 960503)；7A11 (寄存於美國菌種保存中心寄存號碼PTA-121311及財團法人食品工業發展研究所寄存號碼BCRC 960504)；2F8 (寄存於美國菌種保存中心寄存號碼PTA-121137及財團法人食品工業發展研究所寄存號碼BCRC 960502)；以及1E1 (寄存於美國菌種保存中心寄存號碼PTA-121312 及財團法人食品工業發展研究所BCRC 960500)的融合瘤植株(clones)，以及從其產生的抗體與抗原結合部份。

【圖式簡單說明】

【0040】 第1圖係為顯示PBS、Globo H-VK9 mAbs、Globo H-2C2 mAbs和Globo H-3D7 mAb對於在小鼠中胰腺癌(HPAC)體積的效果的線性圖。

【0041】 第2圖係為顯示正常食鹽水和Globo H-2C2 mAbs的不同劑量對於在小鼠中乳癌(MCF7)體積的效果的線性圖。

【0042】 第3A圖至第3F圖係為顯示Globo H-2C2 mAb (第3A圖)、Globo H-7A11 mAb (第3B圖)、Globo H-3D7 mAb (第3C圖)、Globo H-2F8 mAb (第3D圖)、Globo H-1E1 mAb (第3E圖)以及Globo H-VK9 mAb (第3F圖)與多種醣類抗原的結合親和力的條形圖。

【實施方式】

【0043】 如本文所使用的，文章「一」指稱文章的文法對象的一個或一個以上(即，至少一個)。以實例的方式，「一元件」意思為一個元件或一個以上元件。

【0044】 如本文所使用的「有效量」，意指足以降低癌症的症狀和徵象的疫苗或藥學組成物之劑量，癌症的症狀和徵象諸如體重減輕、疼痛和可觸及腫塊，其係為臨床上為可觸及腫塊或透過多種成像裝置放射性地可偵測的。術語「有效量」和「治療有效量」係可互換使用。

【0045】 術語「受試者」可指稱具有癌症的脊椎動物或被認為需要癌症治療的脊椎動物。受試者包括所有溫血動物，諸如哺乳動物、諸如靈長類，以及較佳地，人類。非人類的靈長類也是受試者。術語受試者包括馴養動物，諸如貓、狗等，家畜(舉例來說，牛、馬、豬、綿羊、山羊等)以及實驗動物(舉例來說，小鼠、兔、大鼠、沙鼠、豚鼠等)。如此，獸醫用途和醫藥製劑是本文所預期的。

【0046】 所有本文的數目是近似值且可以「大約」修飾。

【0047】 本發明提供用於癌細胞的治療或抑制的藥學組成物和方法。藥學組成物包含辨識醣類抗原的抗體，其包括小鼠單株抗體、人源化抗體、嵌合抗體、或前述的任一抗原結合部份。這些抗體(或其抗原結合部

份)可中和醣類抗原，及/或抑制癌細胞。因此，本發明的抗體或其抗原結合部份可被使用於癌細胞的治療或抑制。

【0048】 本發明的抗體包括包含重鏈或輕鏈、或其配體結合部份的至少一個互補決定區(CDR)的任何蛋白或胜肽，其源自如本文所描述的，指定為2C2(寄存於美國菌種保存中心寄存號碼PTA-121138與財團法人食品工業發展研究所寄存號碼BCRC 960501)的融合瘤；指定為3D7 (寄存於美國菌種保存中心寄存號碼PTA-121310與財團法人食品工業發展研究所寄存號碼BCRC 960503)的融合瘤；指定為7A11 (寄存於美國菌種保存中心寄存號碼PTA-121311及財團法人食品工業發展研究所寄存號碼BCRC 960504)的融合瘤；指定為2F8 (寄存於美國菌種保存中心寄存號碼PTA-121137及財團法人食品工業發展研究所寄存號碼BCRC 960502)的融合瘤；或指定為1E1 (寄存於美國菌種保存中心寄存號碼PTA-121312 及財團法人食品工業發展研究所BCRC 960500)的融合瘤所產生的抗體。抗體包括抗體片段、抗體變異體、單株抗體、多株抗體；以及重組抗體之類。抗體可在小鼠、兔或人類中產生。

【0049】 本發明的抗體也包括從本發明的抗體產生的嵌合的或人源化的單株抗體。

【0050】 如此，本發明的抗癌抗體包括非鼠類來源的重鏈或輕鏈可變區、重鏈或輕鏈恆定區、框架區、或任何其部份的組合，較佳地為人類來源，其可併入本發明的抗體。

【0051】 本發明的抗體能夠調節、減少、拮抗、減輕、緩和、阻斷、抑制、消除及/或干擾在體外、原位及/或體內的至少一個Globo-H表現的癌細胞活性。

【0052】術語「抗體」進一步旨在涵蓋抗體、消化片段、特異的部份和其變異體，其包括抗體模擬物或包含模擬抗癌抗體或其特異片段或部份的結構及/或功能的抗體的部份，其包括其單鏈抗體及片段，每一個含有至少一個從本發明的抗癌抗體衍生的CDR。功能片段包括結合至Globo-H表現的癌細胞的抗原結合片段。舉例來說，能夠結合至Globo-H表現的癌細胞的抗體片段或其部份，其包括，但不限於，Fab (例如，藉由木瓜酶消化)、Fab' (例如，藉由胃蛋白酶消化且部份還原)、F(ab')₂ (例如，藉由胃蛋白酶消化)、facb (例如，藉由胞漿素消化)、pFc' (例如，藉由胃蛋白酶或胞漿素消化)、Fd (例如，藉由胃蛋白酶消化、部份還原和再聚集)、Fv 或scFv (例如，藉由分子生物技術)片段，被涵蓋在本發明中(參見，例如，Colligan，免疫學(Immunology)，如上述)。

【0053】如本文使用的，2C2指稱融合瘤植株或藉由相應的融合瘤植株產生的抗體。

【0054】抗體的抗原結合部份可包括特異性結合至醣類抗原(例如，Globo H、SSEA-3或SSEA-4)的抗體的一部份。

【0055】本發明的人源化抗體是來自非人類物種的抗體，其中在非抗原結合區(及/或該抗原結合區)中的胺基酸序列被改變，使得該抗體更接近類似於人類抗體，然而同時維持其原有的結合能力。

【0056】人源化抗體可藉由以源自人類可變區的等價序列來替換非直接涉及抗原結合的可變區的序列來產生。這些方法包括分離、操作、以及表現編碼來自重鏈或輕鏈的至少一個的全部或部分可變區的核酸序列。這樣的核酸的來源對所屬技術領域具有通常知識者而言是習知的。編碼人源化抗體、或其片段的重組DNA，可接著被轉殖進入合適的表現載體。

【0057】 抗體輕鏈或重鏈可變區包含被三個高度變異區中斷的框架區，稱為CDR。在一個實施例中，人源化抗體是具有來自非人類物種的一個、兩個或全部CDRs，以及來自人類免疫球蛋白分子的一個、兩個或全部三個框架區的源自非人類物種的抗體分子。

【0058】 根據本發明的一個態樣，CDRs和框架殘基的位置是藉由揭露於Kabat, E. A.,等人，(1991年)《免疫學感興趣的蛋白質之序列》(Sequences of Proteins of Immunological Interest)，第五版，美國，衛生和公眾服務部(Department of Health and Human Services)，NIH 出版 No. 91-3242的方法來測定。根據本發明的另一個態樣，抗體或其抗原結合部份可具有下列結構：

前導序列- FW1-CDR1-FW2-CDR2-FW3 -CDR3-，

其中，框架區FW1、FW2、FW3及CDRs，CDR1、CDR2、CDR3具有揭露於表1的胺基酸序列。

【0059】 本發明的人源化抗體可藉由所屬技術領域中習知的方法來製造。舉例來說，一旦獲得非人類(例如，鼠類)抗體，可變區可被定序、且CDRs的位置和框架殘基可被測定。Kabat, E. A.等人，(1991年)《免疫學感興趣的蛋白質之序列》，第五版，美國，衛生和公眾服務部，NIH 出版No. 91-3242。Chothia, C.等人，(1987年)，分子生物學期刊(J. Mol. Biol.)，196:901-917，編碼輕鏈和重鏈可變區之DNA可選擇地被連接至相應的恆定區且接著次轉殖進入合適的表現載體。CDR接枝的抗體分子可藉由CDR接枝或CDR取代來產生。免疫球蛋白鏈的一個、兩個或全部CDRs可被替換。舉例來說，特定的抗體的CDRs的全部可來自非人類動物(例如，小鼠諸如表1所示的CDRs)的至少一部份或該CDRs的僅一些可被替換。只需要保持需要用於抗體對預定的醣類抗原(例如，Globo H)的結合的

CDRs。Morrison, S. L.，1985年，科學期刊(Science)，229:1202-1207。
Oi 等人，1986年，生物技術期刊(BioTechniques)，4:214。美國專利號
(Patent Nos.) 5,585,089；5,225,539；5,693,761及5,693,762。EP 519596。
Jones等人，1986年，自然期刊 (Nature)，321:552-525。Verhoeyan等人，
1988，科學期刊(Science)，239:1534。Beidler等人，1988年，免疫學期
刊(J. Immunol.)，141:4053-4060。

【0060】 本發明亦涵蓋的是抗體或其抗原結合部份，其包含一個或兩個如本文所揭露的可變區，其被來自至少一個不同物種的序列所替換的其他區，至少一個不同物種包括但不限於，人類、兔、綿羊、狗、貓、母牛、馬、山羊、豬、猴、猿、大猩猩、黑猩猩、鴨、鵝、雞、兩棲類、爬蟲類以及其他動物。

【0061】 嵌合抗體是其中不同部份源自不同動物物種的分子。舉例來說，抗體可含有源自鼠類mAb的可變區和人類免疫球蛋白恆定區。嵌合抗體可藉由重組DNA技術來產生。Morrison等人，美國國家科學院院刊(Proc Natl Acad Sci)，81:6851-6855 (1984年)。舉例來說，編碼鼠類(或其他物種)抗體分子的基因是用限制酶來酶切以移除編碼該鼠類Fc的區域，且編碼人類Fc恆定區的基因的等價部份接著取代進入該重組DNA分子。嵌合抗體也可藉由重組DNA技術來創造，其中編碼鼠類V區域的DNA可被接合至編碼該人類恆定區的DNA。Better等人，科學期刊(Science)，1988年，240:1041-1043。Liu等人，美國國家科學院院刊(PNAS)，1987年，84:3439-3443。Liu等人，免疫學期刊(J. Immunol.)，1987年，139:3521-3526。Sun等人，美國國家科學院院刊(PNAS)，1987年，84:214-218。Nishimura等人，癌症研究期刊(Canc. Res.)，1987年，47:999-1005。Wood等人，自然期刊(Nature)，1985年，314:446-449。Shaw

等人，美國國家癌症研究所期刊(J. Natl. Cancer Inst.)，1988年，80:1553-1559。國際專利公開號WO1987002671及WO 86/01533。歐洲專利申請號184,187；171,496；125,023；以及173,494。美國專利號4,816,567。

【0062】 抗體可為全長或可包含具有抗原結合部份的抗體的片段(或複數個片段)，其包含，但不限於，Fab、F(ab')₂、Fab'、F(ab)'、Fv、單鏈Fv(scFv)、二價的scFv(bi-scFv)、三價的scFv(tri-scFv)、Fd、dAb片段(例如，Ward等人，自然期刊(Nature)，341:544-546(1989年))、分離的CDR、二聚抗體、三聚抗體、四聚抗體、線性抗體、單鏈抗體分子、以及從抗體片段形成的多特異性抗體。藉由使用重組方法、或合成的鏈接物來接附抗體片段所產生的單鏈抗體，也被本發明所涵蓋。Bird等人，科學期刊(Science)，1988年，242:423-426。Huston等人，美國國家科學院院刊(Proc. Natl. Acad. Sci.)，美國，1988年，85:5879-5883。

【0063】 本發明的抗體或其抗原結合部份可為單特異性、雙特異性或多特異性。多特異性或雙特異性抗體或其片段可針對一個標的醣類(例如，Globo H)的不同表位為特異性，或可含有針對一個以上標的醣類(例如，針對Globo H、SSEA-3 與 SSEA-4特異性的抗原結合域)特異性的抗原結合域。在一個實施例中，多特異性抗體或其抗原結合部份包含至少兩個不同的可變域，其中每一個可變域能夠特異地結合至分開的醣類抗原或是在相同的醣類抗原上的不同表位。Tutt等人，1991年，免疫學期刊(J. Immunol.)，147:60-69。Kufer等人，2004年，生物技術趨勢(Trends Biotechnol.)，22:238-244。本發明的抗體可連結到另一個功能性分子或與另一個功能性分子共表現，例如，另一個胜肽或蛋白質。舉例來說，抗體或其片段可功能性地連接(例如，藉由化學耦合、遺傳融合、非共價結合或

其他方式)至一個或多個其他分子實體，諸如另一個抗體或抗體片段以產生雙特異性或有著第二結合特異性的多特異性抗體。

【0064】 所有抗體同型被本發明所涵蓋，其包括IgG (例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgM、IgA (IgA1、IgA2)、IgD或IgE (所有類型和子類型被本發明所涵蓋)。抗體或其抗原結合部份可為哺乳類(例如，小鼠、人類)抗體或其抗原結合部份。抗體的輕鏈可為 κ 或 λ 類型。

【0065】 本發明的抗體或其抗原結合部份的可變區可來自非人類或人類來源。本發明的抗體或其抗原結合部份的框架可為人類、人源化的、非人類(例如，修飾以減少在人類中的抗原性的鼠類框架)、或合成的框架(例如，共有框架)。

【0066】 在一個實施例中，本發明的抗體或其抗原結合部份，包含至少一個重鏈可變區及/或至少一個輕鏈可變區。

【0067】 本發明的抗體或其抗原結合部份以小於約 10^{-7} M、小於約 10^{-8} M、小於約 10^{-9} M、小於約 10^{-10} M、小於約 10^{-11} M、或小於約 10^{-12} M的解離常數(KD)特異性地結合至Globo H。在一個實施例中，抗體或其抗原結合部份具有 $1 \sim 10 \times 10^{-9}$ 或小於其的解離常數(K_D)。在另一個實施例中， K_d 是藉由表面電漿共振來測定。

【0068】 抗體有著可變重鏈區和可變輕鏈區以至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約84%、至少約85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源於由植株2C2所產生的抗體的可變重鏈區和可變輕鏈區，並且也可結合至醣類抗原(例如，Globo H)。同源性可以胺基酸或核苷酸序列層級來表現。

【0069】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合部份，舉例來說，藉由融合瘤2C2、融合瘤3D7、融合瘤7A11、融合瘤2F8、以及融合瘤1E1所產生的抗體的可變重鏈及/或可變輕鏈，係顯示於表1中。

【0070】 在相關的實施例中，抗體或其抗原結合部份包括，舉例來說，從融合瘤2C2、融合瘤3D7、融合瘤7A11、融合瘤2F8、以及融合瘤1E1產生的抗體的可變重鏈的CDRs及/或可變輕鏈的CDRs。來自這些融合瘤植株中可變重鏈和可變輕鏈的CDRs和框架係顯示於表1。

【0071】 表1：SEQ ID NO: 1 – 90

融合瘤植株	鏈區域	序列	SEQ ID No.
2C2	重鏈可變區(Vh)	核酸序列 TCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCC AGACCCTCAGTCTGACTTGTTCTTTCTCT GGATTTTCACTGTACACTTTTGATATGG GTGTAGGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGG GAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACAT TTGGTGGGATGATGATAAGTACTATAAC CCAGCCCTGAAGAGTCGGCTCACAGTCT CCAAGGATACCTCCAAAAACCAGGTCTT CCTCAAGATCCCCAATGTGGACACTGCA GATAGTGCCACATACTACTGTGCTCGAG TAAGGGGCCTCCATGATTATTACTACTG GTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTG GTCACTGTCTCT	1
2C2	輕鏈可變區(VL)	核酸序列 GCATCTCCAGGGGAGAAAGGTCACAATG ACTTGCAGGGCCAGTTCAAGTGTAAGTT ACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAG GATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATGC CACATCCAACCTGGCGTCTGGAGTCCCT GCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGA CCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGT GGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTTC TGCCAGCAGTGGAGTCGAAACCCATTC ACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAA ATAAGA	2
2C2	重鏈可變區(Vh)	胺基酸序列 SGPG ILQPSQTL SL TCSFSGFSLY TFDMGVGWIR QPSGKGLEWL AHIWWDDDKY YNPALKSRLT VSKDTSKNQV FLKIPNVDTA	3

		DSATYYCARV RGLHDYYYWF AYWGQGLVT VS	
2C2	輕鏈 (VL)	胺基酸序列 ASPGKVT MTCRASSSVS YMHYQQKPG SSPKPWIYAT SNLASGVPAR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYFCQQW SRNPFTFGSG TKLEIR	4
2C2	重鏈 CDR1	胺基酸序列 YTFDMGVG	5
2C2	重鏈 CDR2	胺基酸序列 HIWWDDDKYYNPALKS	6
2C2	重鏈 CDR3	胺基酸序列 VRGLHDYYYWFAY	7
2C2	輕鏈 CDR1	胺基酸序列 RASSSVSYMH	8
2C2	輕鏈 CDR2	胺基酸序列 ATSNLAS	9
2C2	輕鏈 CDR3	胺基酸序列 QQWSRNPFT	10
2C2	重鏈框架 2	胺基酸序列 WIRQPSGKGLEWLA	11
2C2	輕鏈框架 2	胺基酸序列 WYQQKPGSSPKPWIY	12
3D7	重鏈可變 區(Vh)	胺基酸序列 SGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLYTFDMGV GWIRQPSGKGLEWLAHIWWDDDKYYNP ALKSRLTVSKDTSKNQVFLKIPNVDADS ATYYCARVRGLHDYYYWFAYWGQGLT VTVS	13
3D7	輕鏈 可變區 (VL)	胺基酸序列 ASPGKVTMTCRASSSVSYMHYQQKPG SSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSY SLTISRVEAEDAATYFCQQWSRNPFTFGS GTKLEIR	14
3D7	重鏈 CDR1	胺基酸序列 YTFDMGVG	15
3D7	重鏈 CDR2	胺基酸序列 HIWWDDDKYYNPALKS	16
3D7	重鏈 CDR3	胺基酸序列 VRGLHDYYYWFAY	17
3D7	輕鏈 CDR1	胺基酸序列 RASSSVSYMH	18
3D7	輕鏈 CDR2	胺基酸序列 ATSNLAS	19

3D7	輕鏈 CDR3	胺基酸序列 QQWSRNPFT	20
7A11	重鏈可變 區(Vh)	胺基酸序列 SGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLYTFDMGV GWIRQPSGKGLEWLAQIWWDDDKYYNP GLKSRLTISKDTSKNQVFLKIPNVDTADSA TYYCARIRGLRDYYYWFAYWGQGTLVT VS	21
7A11	輕鏈 可變區 (VL)	胺基酸序列 ASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPG SSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSY SLTISRVEAEDAATYFCQQWSRNPFTFGS GTKLEIR	22
7A11	重鏈 CDR1	胺基酸序列 YTFDMGVG	23
7A11	重鏈 CDR2	胺基酸序列 QIWWDDDKYYNPGLKS	24
7A11	重鏈 CDR3	胺基酸序列 IRGLRDYYYWFAY	25
7A11	輕鏈 CDR1	胺基酸序列 RASSSVSYMH	26
7A11	輕鏈 CDR2	胺基酸序列 ATSNLAS	27
7A11	輕鏈 CDR3	胺基酸序列 QQWSRNPFT	28
2F8	重鏈可變 區(Vh)	胺基酸序列 SGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTFGLGVG WIRQPSGKGLEWLAHIWWDDDKSYNPAL KSRLTISKDTSKNQVFLMIANVDTADTAT YYCARIGPKWSNYYYYCDYWGQGTTLT VS	29
2F8	輕鏈 可變區 (VL)	胺基酸序列 ASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPG SSPKPYIYATSNLSSGVPARFSGSGSGTSYS LTISRVEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGT KLEIK	30
2F8	重鏈 CDR1	胺基酸序列 STFGLGVG	31
2F8	重鏈 CDR2	胺基酸序列 HIWWDDDKSYNPALKS	32
2F8	重鏈 CDR3	胺基酸序列 IGPKWSNYYYYCDY	33
2F8	輕鏈 CDR1	胺基酸序列 RASSSVSYMH	34
2F8	輕鏈 CDR2	胺基酸序列 ATSNLSS	35
2F8	輕鏈 CDR3	胺基酸序列 QQWSSNPFT	36

1E1	重鏈可變區(Vh)	胺基酸序列 SGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTFGLGVG WIRQPSGKGLEWLAHIWWDDDKSYNPAL KSQLTISKDTSKNQVLLKIANVDTADTATY YCARIGPKWSNYYYYYCDYWGGQTTLTVS	37
1E1	輕鏈可變區(VL)	胺基酸序列 ASPGKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPG SSPKPYIYATSNLSSGVPARFSGSGSGTSYS LTISRVEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGT KLEIK	38
1E1	重鏈CDR1	胺基酸序列 STFGLGVG	39
1E1	重鏈CDR2	胺基酸序列 HIWWDDDKSYNPALKS	40
1E1	重鏈CDR3	胺基酸序列 IGPKWSNYYYYYCDY	41
1E1	輕鏈CDR1	胺基酸序列 RASSSVSYMH	42
1E1	輕鏈CDR2	胺基酸序列 ATSNLSS	43
1E1	輕鏈CDR3	胺基酸序列 QQWSSNPFT	44
2C2	重鏈CDR1	核酸序列 TACACTTTTGATATGGGTGTAGGC	45
2C2	重鏈CDR2	核酸序列 CACATTTGGTGGGATGATGATAAGTACTA TAACCCAGCCCTGAAGAGT	46
2C2	重鏈CDR3	核酸序列 GTAAGGGGCCTCCATGATTATTACTACTG GTTTTGCTTAC	47
2C2	輕鏈CDR1	核酸序列 AGGGCCAGTTCAAGTGTAAGTTACATGC AC	48
2C2	輕鏈CDR2	核酸序列 GCCACATCCAACCTGGCGTCT	49
2C2	輕鏈CDR3	核酸序列 CAGCAGTGGAGTCGAAACCCATTACG	50
3D7	重鏈可變區(Vh)	核酸序列 TCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCC AGACCCTCAGTCTGACTTGTTCTTTCTCT GGATTTTCACTGTACACTTTTGATATGGG TGTAGGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGGG AAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATTT GGTGGGATGATGATAAGTACTATAACCC AGCCCTGAAGAGTCGGCTCACAGTCTCC AAGGATACCTCCAAAAACCAGGTCTTCC TCAAGATCCCCAATGTGGACACTGCAGA TAGTGCCACATACTACTGTGCTCGAGTA AGGGGCCTCCATGATTATTACTACTGGTT	51

		TGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTC ACTGTCTCT	
3D7	輕鏈 可變區 (VL)	核酸序列 GCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATG ACTTGCAGGGGCCAGTTCAAGTGTAAGTT ACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAG GATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATGCC ACATCCAACCTGGCGTCTGGAGTCCCTG CTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC CTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTG GAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTTCT GCCAGCAGTGGAGTCGAAACCCATTAC GTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATA AGA	52
3D7	重鏈 CDR1	核酸序列 TACACTTTTGATATGGGTGTAGGC	53
3D7	重鏈 CDR2	核酸序列 CACATTTGGTGGGATGATGATAAGTACTA TAACCCAGCCCTGAAGAGT	54
3D7	重鏈 CDR3	核酸序列 GTAAGGGGCCTCCATGATTATTACTACTG GTTTGCTTAC	55
3D7	輕鏈 CDR1	核酸序列 AGGGCCAGTTCAAGTGTAAGTTACATGC AC	56
3D7	輕鏈 CDR2	核酸序列 GCCACATCCAACCTGGCGTCT	57
3D7	輕鏈 CDR3	核酸序列 CAGCAGTGGAGTCGAAACCCATTACG	58
7A11	重鏈可變 區(Vh)	核酸序列 TCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCC AGACCCTCAGTCTGACTTGTTCTTTCTCT GGATTTTCACTGTACACTTTTGATATGGG TGTAGGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGGG AAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACAAATTT GGTGGGATGATGATAAGTACTATAACCC AGGCCTGAAGAGTCGGCTCACAATCTCC AAGGATACCTCCAAAACCAGGTATTCC TCAAGATCCCCAATGTGGACACTGCAGA TAGTGCCACATACTACTGTGCTCGAATAA GGGGCCTCCGTGATTATTACTACTGGTTT GCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCA CTGTCTCT	59
7A11	輕鏈 可變區 (VL)	核酸序列 GCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATG ACTTGCAGGGGCCAGCTCAAGTGTAAGTT ACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAG GATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATGCC ACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTG CTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC	60

		CTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTG GAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTTCT GCCAGCAGTGGAGTCGAAACCCATTAC GTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATA AGA	
7A11	重鏈 CDR1	核酸序列 TACACTTTTGATATGGGTGTAGGC	61
7A11	重鏈 CDR2	核酸序列 CAAATTTGGTGGGATGATGATAAGTACTA TAACCCAGGCCTGAAGAGT	62
7A11	重鏈 CDR3	核酸序列 ATAAGGGGCCTCCGTGATTATTACTACTG GTTTGCTTAC	63
7A11	輕鏈 CDR1	核酸序列 AGGGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGC AC	64
7A11	輕鏈 CDR2	核酸序列 GCCACATCCAACCTGGCTTCT	65
7A11	輕鏈 CDR3	核酸序列 CAGCAGTGGAGTCGAAACCCATTACG	66
2F8	重鏈可變 區(Vh)	核酸序列 TCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCC AGACCCTCAGTCTGACTTGTTCTTTCTCT GGGTTTTCGCTGAGCACTTTTGGTTTGG GTGTAGGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGG GAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATT TGGTGGGATGATGATAAGTCCTATAACCC AGCCCTGAAGAGTCGGCTCACAATCTCC AAGGATACCTCCAAAAACCAGGTCTTCC TCATGATCGCCAATGTGGACACTGCAGA TACTGCCACATACTACTGTGCTCGAATAG GCCCAGAAATGGAGCAACTACTACTACTA CTGTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACT CTCACAGTCTCC	67
2F8	輕鏈 可變區 (VL)	核酸序列 GCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATG ACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTTAGTT ACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAG GATCCTCCCCCAAACCCTACATTTATGCC ACATCCAACCTGTCTTCTGGAGTCCCTG CTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC CTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTG GAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACT GCCAGCAGTGGAGTAGTAACCCCTTCAC GTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATA AAA	68
2F8	重鏈 CDR1	核酸序列 AGCACTTTTGGTTTGGGTGTAGGC	69
2F8	重鏈 CDR2	核酸序列 CACATTTGGTGGGATGATGATAAGTCCTA	70

		TAACCCAGCCCTGAAGAGT	
2F8	重鏈 CDR3	核酸序列 ATAGGCCCGAAATGGAGCAACTACTACT ACTACTGTGACTAC	71
2F8	輕鏈 CDR1	核酸序列 AGGGCCAGCTCAAGTGTTAGTTACATGC AC	72
2F8	輕鏈 CDR2	核酸序列 GCCACATCCAACCTGTCTTCT	73
2F8	輕鏈 CDR3	核酸序列 CAGCAGTGGAGTAGTAACCCCTTCACG	74
1E1	重鏈可變 區(Vh)	核酸序列 TCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCC AGACCCTCAGTCTGACTTGTTCTTTCTCT GGGTTTTTCGCTGAGCACTTTTGGTTTGG GTGTAGGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGG GAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATT TGGTGGGATGATGATAAGTCCTATAACCC AGCCCTGAAGAGTCAGCTCACAATCTCC AAGGATACCTCCAAAAACCAGGTACTCC TCAAGATCGCCAATGTGGACACTGCAGA TACTGCCACATACTACTGTGCTCGAATAG GCCCCGAAATGGAGCAACTACTACTACTA CTGTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACT CTCACAGTCTCC	75
1E1	輕鏈 可變區 (VL)	核酸序列 GCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAAT GACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTTA GTTACATGCACTGGTACCAGCAGAAG CCAGGATCCTCCCCCAAACCCTACAT TTATGCCACATCCAACCTGTCTTCTGG AGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTG GGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAA TCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCT GCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAG TAGTAACCCCTTCACGTTTCGGCTCGG GGACAAAGTTGGAAATAAAA	76
1E1	重鏈 CDR1	核酸序列 AGCACTTTTGGTTTGGGTGTAGGC	77
1E1	重鏈 CDR2	核酸序列 CACATTTGGTGGGATGATGATAAGTCCTA TAACCCAGCCCTGAAGAGT	78
1E1	重鏈 CDR3	核酸序列 ATAGGCCCGAAATGGAGCAACTACTACT ACTACTGTGACTAC	79
1E1	輕鏈 CDR1	核酸序列 AGGGCCAGCTCAAGTGTTAGTTACATGC AC	80
1E1	輕鏈 CDR2	核酸序列 GCCACATCCAACCTGTCTTCT	81

1E1	輕鏈 CDR3	核酸序列 CAGCAGTGGAGTAGTAACCCCTTCACG	82
2C2	重鏈框架 1	胺基酸序列 SGPGILQPSQTLTLTCSFSGFSL	83
2C2	輕鏈框架 1	胺基酸序列 ASPGEKVTMTC	84
2C2	重鏈框架 3	胺基酸序列 RLTVSKDTSKNQVFLKIPNVDTA DSATYYCAR	85
2C2	輕鏈框架 3	胺基酸序列 GVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAE DAATYFC	86
2C2	重鏈框架 1	人源化抗體的胺基酸序列 SGPTLVKPTQTTLTCTFSGFSL	87
2C2	輕鏈框架 1	人源化抗體的胺基酸序列 LSPGERATLSC	88
2C2	重鏈框架 3	人源化抗體的胺基酸序列 RLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDTATYY CAR	89
2C2	輕鏈框架 3	人源化抗體的胺基酸序列 GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYY C	90

【0072】 本發明也涵蓋編碼可特異地結合至醣類抗原的本發明的抗體或其抗原結合部份的核酸。在一個實施例中，醣類抗原是Globo H。在另一個實施例中，醣類抗原是SSEA-3。在又另一個實施例中，醣類抗原是SSEA-4。核酸可表現在一細胞中以產生本發明的抗體或其抗原結合部份。

【0073】 在特定實施例中，本發明的抗體或其抗原結合部份包括包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約84%、至少約85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至下列：

a) SEQ ID NO: 3 (融合瘤2C2)；

- b) SEQ ID NO: 13 (融合瘤3D7)；
- c) SEQ ID NO: 21 (融合瘤7A11)；
- d) SEQ ID NO: 29 (融合瘤2F8)；或
- e) SEQ ID NO: 37 (融合瘤1E1)的任一個的胺基酸序列的可變重鏈區。

【0074】 在特定實施例中，本發明的抗體或其抗原結合部份包括包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約84%、至少約85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至下列：

- a) SEQ ID NO: 4 (融合瘤2C2)；
- b) SEQ ID NO: 14 (融合瘤3D7)；
- c) SEQ ID NO: 22 (融合瘤 7A11)；
- d) SEQ ID NO: 30 (融合瘤2F8)；或
- e) SEQ ID NO: 38 (融合瘤1E1)的任一個的胺基酸序列的可變輕鏈區。

【0075】 在特定實施例中，抗體或其抗原結合部份的可變重鏈區包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約84%、至少約85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至SEQ ID NO: 3的胺基酸序列，且抗體或其抗原結合部份的可變輕鏈區包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約84%、至少約85%、至少約86%、至少

約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約 93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至 SEQ ID NO: 4的胺基酸序列。

【0076】 在特定實施例中，抗體或其抗原結合部份的可變重鏈區包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約 84%、至少約 85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約 93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至SEQ ID NO: 13的胺基酸序列，且抗體或其抗原結合部份的可變輕鏈區包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約 84%、至少約 85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約 93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至 SEQ ID NO: 14的胺基酸序列。

【0077】 在特定實施例中，抗體或其抗原結合部份的可變重鏈區包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約 84%、至少約 85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約 93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至SEQ ID NO: 21的胺基酸序列，且抗體或其抗原結合部份的可變輕鏈區包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約 84%、至少約 85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、

至少約 93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至 SEQ ID NO: 22的胺基酸序列。

【0078】 在特定實施例中，抗體或其抗原結合部份的可變重鏈區包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約 84%、至少約 85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約 93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至SEQ ID NO: 29的胺基酸序列，且抗體或其抗原結合部份的可變輕鏈區包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約 84%、至少約 85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約 93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至 SEQ ID NO: 30的胺基酸序列。

【0079】 在特定實施例中，抗體或其抗原結合部份的可變重鏈區包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約 84%、至少約 85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、至少約 93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至SEQ ID NO: 37的胺基酸序列，且抗體或其抗原結合部份的可變輕鏈區包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約81%、至少約82%、至少約83%、至少約 84%、至少約 85%、至少約86%、至少約87%、至少約88%、至少約89%、至少約90%、至少約91%、至少約92%、

至少約 93%、至少約94%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%同源至 SEQ ID NO: 38的胺基酸序列。

【0080】 抗體或其抗原結合部份的可變重鏈區可包含一個、兩個、三個或更多CDRs包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約99%、約 70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至下列：

- a) 藉由融合瘤2C2所產生的抗體的可變重鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 5、6及7)；
- b) 藉由融合瘤3D7所產生的抗體的可變重鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 15、16及17)；
- c) 藉由融合瘤7A11所產生的抗體的可變重鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 23、24及25)；
- d) 藉由融合瘤2F8所產生的抗體的可變重鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 31、32 及33)；或
- e) 藉由融合瘤1E1所產生的抗體的可變重鏈區的CDRs (SEQ ID No: 39、40及41)任一個的胺基酸序列。

【0081】 抗體或其抗原結合部份的可變輕鏈區可包含一個、兩個、三個或更多CDRs包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約99%、約 70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約

90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至下列：

- a) 藉由融合瘤2C2所產生的抗體的可變輕鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 8、9及10)；
- b) 藉由融合瘤3D7所產生的抗體的可變輕鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 18、19及20)；
- c) 藉由融合瘤7A11所產生的抗體的可變輕鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 26、27及28)；
- d) 藉由融合瘤2F8所產生的抗體的可變輕鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 34、35 及36)；或
- e) 藉由融合瘤1E1所產生的抗體的可變輕鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 42、43及44)任一個的胺基酸序列。

【0082】 抗體或其抗原結合部份的可變重鏈區可包含一個、兩個或三個或更多CDRs包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至藉由融合瘤2C2所產生的抗體的可變重鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 5、6及7)、或藉由融合瘤3D7所產生的抗體的可變重鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 15、16及17)的胺基酸序列，且抗體或其抗原結合部份的可變輕鏈區可包含一個、兩個或三個或更多CDRs，包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、

至少約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至藉由融合瘤2C2所產生的抗體的可變輕鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 8、9及10) 或藉由融合瘤3D7所產生的抗體的可變輕鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 18、19及20)的胺基酸序列。

【0083】 在一個實施例中，抗體或其抗原結合部份進一步包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至 SEQ ID NO: 83 (2C2抗體的重鏈框架1)或SED ID NO: 87 (人源化2C2抗體的重鏈框架1，參見表1)的框架，其中框架是在前導序列與藉由融合瘤2C2產生的抗體的可變重鏈區的CDR1之間。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合部份進一步包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至 SEQ ID NO: 84 (2C2抗體的輕鏈框架1)或SED ID NO: 88 (人源化2C2抗體的輕鏈框架1，參見表1)的框架，且所述框架是在前導序列與藉由融合瘤2C2產生的抗體的可變輕鏈區的CDR1之間。

【0084】 在一個實施例中，抗體或其抗原結合部份進一步包含介於由融合瘤2C2產生的抗體的可變重鏈區的CDR1和CDR2之間的框架，其中框架係至少約70%、至少約 75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源於SEQ ID NO: 11 (在表1中的重鏈框架2)。在例示性實施例中，在具有大約80%至大約100%同源至SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的可變重鏈區的CDR1和CDR2之間的框架，含有在位置9的甘胺酸。SEQ ID NO: 11的胺基酸的位置係如下描述：

胺 基 酸	W*	I	R	Q	P	S	G	K	G	L	E	W	L	A**
位 置 No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

*在 FW2 (W)的位置 1 的胺基酸是鄰近於 CDR1 的殘基。

**在 FW2 (A)的位置 14 的胺基酸是鄰近於 CDR2 的殘基。

【0085】 在另一個實施例中，抗體或其抗原結合部份進一步包含在由融合瘤2C2產生的抗體的可變輕鏈區的CDR1和CDR2之間的框架，其中框架是至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源於SEQ ID NO: 12 (在表1中的輕鏈框架2)。在一例示性實施例中，在藉由融合瘤2C2產生的抗體的可變

輕鏈區的CDR1和CDR2之間的框架含有在位置12的脯胺酸。在另一個例示性實施例中，在藉由融合瘤2C2產生的抗體的可變輕鏈區的CDR1和CDR2之間的框架含有在位置13的色胺酸。在又另一個例示性實施例中，在藉由融合瘤2C2產生的抗體的可變輕鏈區的CDR1和CDR2之間的框架含有在位置12的脯胺酸和位置13的色胺酸。SEQ ID NO: 12的胺基酸的位置係如下描述：

胺基酸	W*	Y	Q	Q	K	P	G	S	S	P	K	P	W	I	Y**
位置 No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

*在 FW2 (W)的位置 1 的胺基酸是鄰近於 CDR1 的殘基。

**在 FW2 (Y)的位置 15 的胺基酸是鄰近於 CDR2 的殘基。

【0086】 在一個實施例中，抗體或其抗原結合部份進一步包含至少大約70%、至少大約75%、至少大約80%、至少大約85%、至少大約90%、至少大約95%、至少大約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約 88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至SEQ ID NO: 85 (重鏈框架3)或SED ID NO: 89 (人源化抗體的重鏈框架3，見於表1)之框架，其中該框架是在藉由融合瘤2C2產生的抗體的可變重鏈區的CDR2和CDR3之間。在另一個實施例中，抗體或其抗原結合部份進一步包含至少大約70%、至少大約75%、至少大約80%、至少大約85%、至少大約90%、至少大約95%、至少大約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至SEQ ID NO: 86 (輕鏈框架3)或

SEQ ID NO: 90 (人源化抗體的輕鏈框架3，見於表1)之框架，且所述框架是在藉由融合瘤2C2產生的抗體的可變輕鏈區的CDR2和CDR3之間。

【0087】 抗體或其抗原結合部份的可變重鏈區可包含一個、兩個或三個或更多CDRs包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至藉由融合瘤7A11所產生的抗體的可變重鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 23、24及25)的胺基酸序列，且抗體或其抗原結合部份的可變輕鏈區可包含一個、兩個或三個或更多CDRs包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至藉由融合瘤7A11所產生的抗體的可變輕鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 26、27及28)的胺基酸序列。

【0088】 抗體或其抗原結合部份的可變重鏈區可包含一個、兩個或三個或更多CDRs包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至藉由融合瘤2F8所產生的抗體的可變重鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 31、32及33)、或藉由融合瘤1E1所產生的抗體的可

變重鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 39、40及41)的胺基酸序列，且抗體或其抗原結合部份的可變輕鏈區可包含一個、兩個或三個或更多CDRs，包含至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約99%、約70%、約75%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%同源至藉由融合瘤2F8所產生的抗體的可變輕鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 34、35及36)或藉由融合瘤1E1所產生的抗體的可變輕鏈區的CDRs (SEQ ID NOs: 42、43及44)的胺基酸序列。

【0089】 在特定實施例中，對應於表1中可變區的可變區具有序列變異。舉例來說，一重鏈可變區，在其中有1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個殘基，或小於40%、小於約30%、約25%、約20%、約15%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%或約1%胺基酸殘基經取代或剔除，但保有實質上相同的免疫特質，其包括，但不限於，結合至醣類抗原。

【0090】 在特定實施例中，相應於在表1中的CDRs的CDRs具有序列變異。舉例來說，CDRs，在其中1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個或8個殘基，或在CDR中的總殘基的小於20%、小於30%、或小於約40%經取代或剔除，可存在於結合至醣類抗原的抗體(或其抗原結合部份)中。

【0091】 抗體或其抗原結合部份可為胜肽。這類胜肽可包括胜肽的變異型、類似物、異種同源物、同源物以及衍生物，其展現生物活性，例如醣類抗原的結合。胜肽可含有一個或多個胺基酸的類似物(其包括，舉例來說，非天然存在的胺基酸、僅天然存在於非相關生物系統中的胺基酸、源

自哺乳類系統修飾的胺基酸等)、有著取代鍵聯(substituted linkages)的胜肽、以及所屬技術領域中習知的其他修飾物。

【0092】也在本發明的範疇中的是抗體或其抗原結合部份，在其中特異的胺基酸已經被取代、剔除或添加。在例示性實施例中，這些替換不具有對於胜肽的生物特質上的實質效應，諸如結合親和力。在另一個例示性實施例中，抗體可具有在框架區中的胺基酸取代基，如此以增進該抗體對抗原的結合親和力。在又另一個例示性實施例中，一選定的，受體的框架殘基的小數目可藉由相應的供體胺基酸來替換。供體框架可為成熟或生殖株人類抗體框架序列或相應的序列。考慮如何製造表型靜默胺基酸取代作用的導引提供於Bowie等人，科學期刊(Science)，247: 1306-1310 (1990年)。Cunningham等人，科學期刊(Science)，244: 1081-1085 (1989年)。Ausubel (編著)，《分子生物學現行操作方法》(Current Protocols in Molecular Biology)，約翰威立出版公司(John Wiley and Sons, Inc.)(1994年)。T. Maniatis，E. F. Fritsch及J. Sambrook，《分子選殖：實驗室手冊》(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)，冷泉港實驗室(Cold Spring Harbor laboratory)，冷泉港出版社(Cold Spring Harbor)，N.Y. (1989年)。Pearson，分子生物學方法期刊(Methods Mol. Biol.)，243:307-31 (1994年)。Gonnet等人，科學期刊(Science)，256:1443-45 (1992年)。

【0093】抗體、或其抗原結合部份，可被衍生或連結至另一個功能分子。舉例來說，抗體可為功能性地連接(藉由化學耦合、遺傳融合、非共價交互作用等)至一個或多個其他分子實體，諸如另一個抗體、可偵測試劑、細胞毒性試劑、藥學試劑、可介導關聯另一個分子(諸如鏈黴親和素核心區或聚組胺酸標籤)的蛋白或胜肽、胺基酸連接物、訊息序列、免疫性的載體、或有用於蛋白質純化的配體，諸如麩胱甘肽-S-轉移酶

(glutathione-S-transferase)、組胺酸標籤、以及葡萄球菌的蛋白A。衍生的蛋白質的一個類型是藉由交聯兩個或更多(相同類型或不同類型的)蛋白質來產生。合適的交聯物包括那些為異雙官能者，具有被合適的間隔物(例如，M-馬來醯亞胺苯甲酸-N-羥基琥珀醯亞胺酯(m-maleimidobenzoyl-N-hydroxysuccinimide ester))分開的兩個相異反應基團，或同雙官能的(例如，雙琥珀醯亞胺辛二酸酯(disuccinimidyl suberate))。這類鏈接物可從Pierce化學公司，Rockford，IL取得。藉以可衍生(或標記)蛋白質之有用的可偵測試劑包括螢光化合物、多種酵素、輔基、發光材料、生物發光材料、以及放射性材料。非限制性的例示螢光可偵測試劑包括螢光素、硫氰酸鹽螢光素、玫瑰紅、以及藻紅素。蛋白質或抗體也可以可偵測酵素衍生化，諸如鹼性磷酸酶、山葵過氧化酶、 β -半乳糖苷酶、乙醯膽鹼酶、葡萄糖氧化酶之類。蛋白質也可以輔基衍生化(例如，鏈黴親和素/生物素以及抗生物素蛋白/生物素)。

【0094】 編碼本發明的抗體或其抗原結合部份的功能性活性變異型的核酸也可被本發明涵蓋。這些核酸分子可在中度嚴謹、高嚴謹或非常高嚴謹的條件之下與編碼本發明的抗體或其抗原結合部份的任一個的核酸雜合。用於執行雜合反應的引導可在《分子生物學的現行操作》(Current Protocols in Molecular Biology)，John Wiley & Sons，N.Y.，6.3.1-6.3.6，1989年中找到。其藉由參考併入本文。本文所稱的特異的雜合條件係如下：1)中度嚴謹雜合條件：6 X SSC於大約45°C，隨後以0.2 X SSC，0.1% SDS於60°C洗滌一次或多次；2)高嚴謹雜合條件：6 X SSC於大約45°C，隨後在0.2XSSC，0.1% SDS於65°C洗滌一次或多次；以及3)非常高嚴謹雜合條件：0.5 M磷酸鈉，7% SDS於65°C，隨後在0.2XSSC，1% SDS於65°C洗滌一次或多次。

【0095】編碼本發明的抗體或其抗原結合部份的核酸可被引介進入可在合適的表現系統中表現的表現載體中，接續分離或純化該表現抗體或其抗原結合部份。可選地，編碼本發明的抗體或其抗原結合部份的核酸可被轉譯到無細胞轉譯系統中。美國專利號4,816,567。Queen等人，美國國家科學院院刊(Proc Natl Acad Sci)，美國，86:10029-10033 (1989年)。

【0096】本發明的抗體或其抗原結合部份可藉由轉形有著編碼所期望之抗體的輕鏈和重鏈(或其部分)的DNA的宿主細胞來產生。抗體可從這些培養上清液及/或細胞使用標準技術來分離和純化。舉例來說，宿主細胞可被轉形有著編碼抗體的輕鏈、重鏈、或兩者的DNA。重組DNA技術也可被使用以移除一些或全部編碼不需要用於結合的輕鏈和重鏈的任一者或兩者的DNA，例如，恆定區。

【0097】本發明的核酸可在多種合適的細胞中表現，其包括原核和真核細胞，例如，細菌細胞(例如，E. coli)、酵母細胞、植物細胞、昆蟲細胞、以及哺乳類細胞。許多哺乳類細胞株係為在所屬領域中為習知的，且包括從美國菌種保存中心(ATCC)可得的永生細胞株。細胞的非限制性實例包括哺乳類來源或是類似哺乳類特性的全部細胞株，其包括但不限於，猴子腎細胞(COS，例如，COS-1、COS-7)、HEK293、幼倉鼠腎(BHK，例如，BHK21)、中國倉鼠卵巢(CHO)、NS0、PerC6、BSC-1、人類肝細胞癌細胞(例如，Hep G2)、SP2/0、HeLa、Madin-Darby牛腎(MDBK)、骨髓瘤以及淋巴瘤細胞的親代細胞、衍生物及/或改造變異型。改造變異型包括，例如，聚醣譜修飾及/或位置特異性整合位置衍生物。

【0098】本發明也提供用於包含本文所描述的核酸之細胞。細胞可為融合瘤或轉染子，諸如指名為2C2的融合瘤。

【0099】 替選地，本發明的抗體或其抗原結合部份可藉由所屬技術領域所習知的固相程序來合成。《固相胜肽合成：實行方法》(Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach)，E. Atherton與R. C. Sheppard 著，IRL於牛津大學出版社(Oxford University Press)出版(1989年)。《分子生物學方法》(Methods in Molecular Biology)，卷35：胜肽合成程序 (Peptide Synthesis Protocols)，(M. W. Pennington與B. M. Dunn編著)，第七章。《固相胜肽合成》，第二版，Pierce化學公司，Rockford, IL (1984年)。G. Barany與R. B. Merrifield，《胜肽：分析、合成、生物學》(The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology)，編者E. Gross與J. Meienhofer，卷1及卷2，學術出版社(Academic Press)，New York，(1980年)，頁次3-254。M. Bodansky，《胜肽合成原則》(Principles of Peptide Synthesis)，Springer-Verlag，柏林(1984年)。

【0100】 本發明提供用於製造特異性地結合至醣類抗原(例如，Globo H)的抗體或其抗原結合部份的方法。舉例來說，非人類動物是以包括醣類抗原(例如，Globo H)的組成物來免疫接種(is immunized with)，且接著特異性抗體從該動物分離。該方法可進一步包括評估抗體對醣類抗原的結合。

【0101】 各種醣類抗原的任何一個，特別是Globo H，可被使用於本發明的實踐中。醣類抗原的實例包括，但不限於Globo抗原諸如Globo H、階段特異性胚抗原3 (SSEA-3) (也被稱為Gb5)、階段特異性胚抗原4 (SSEA-4)、Gb-4以及Gb-3、Lewis抗原諸如sLe^x、Le^x、sLe^a、Le^a以及Le^y，多醣抗原諸如聚唾液酸(PSA)、sTn(c)以及Tn(c)、Thomsen-Friedenreich 抗原(TF(c))、神經節苷脂諸如GD1、GD2、GD3、岩藻糖基GM1、GM1、

GM2、GM3、GD1 α 以及GM2、硫脂抗原(sulfatide antigen)諸如6Gal-HSO₃-SiaLex以及6GluNAc-HSO₃-SiaLex。其他醣類抗原包括，但不限於： α -半乳糖、 α -Man-6-磷酸鹽(α -Man-6-phosphate)、 α -L-鼠李糖、 α -GalNAc(Tn)、 α -NeuAc-OCH₂C₆H₄-p-NHCOOCH₂、Fuc α 1-2Gal β 1-4GalNAc β (H第三型)、NeuAc α 2-8NeuAc α 、(NeuAc α 2-8)₂聚唾液酸、NeuAc α 2-6Galb、NeuAc β 2-6Gala(STn)、Gala1-3Galb1-4GlcNAcb (NeuAc α 2-8)₃、GalNAc α 3-(Fuc α 1-2)Gal β (血型A型)、Gal α 1-3(Fuc α 1-2)Gal β (血型B型)、6Gal-HSO₃-SiaLex、6GluNAc-HSO₃-SiaLex以及 α 2-6唾液酸二天線型N-聚糖(α 2-6 sialylated diantennary N-glycans)。

【0102】 在一個實施例中，抗-Globo H抗體或其抗原結合部份可交互反應或與其他有著高選擇性的醣類抗原結合，諸如在第3A圖和第3B圖中所繪示的。醣類抗原的非限制性實例為：SSEA-3、SSEA-4、Lewis抗原。

【0103】 在一個實施例中，本發明提供用於製作表現特異性結合至醣類抗原(例如，Globo H)的抗體的融合瘤的方法。該方法含有下列步驟：以包括醣類抗原(例如，Globo H)的組成物來免疫化動物；從該動物分離脾細胞；從脾細胞產生融合瘤；以及挑選產生特異性結合至Globo H的抗體的融合瘤。Kohler及Milstein，自然期刊(Nature)，256: 495，1975年。Harlow, E.及Lane, D.，《抗體：實驗室手冊》(Antibodies: A Laboratory Manual)，冷泉港實驗室出版(Cold Spring Harbor Laboratory Press)，冷泉港實驗室，N.Y.，1988年。

【0104】 在一個實施例中，醣類抗原被用於皮下注射地免疫化小鼠。可或可不施予一或多次追加。在血漿中抗體的效價可藉由，例如ELISA (酵素結合免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay))或流動式細胞測

量術監測。有著足夠抗醣類抗原抗體的效價的小鼠被使用於融合。小鼠在犧牲及移除脾臟前三天可以或可不以抗原追加。小鼠脾細胞被分離且以PEG融合成小鼠骨髓瘤細胞株。所得融合瘤接著被篩選製備抗原特異性抗體。細胞被塗盤，且接著在選擇性培養基中培養。來自個別孔的上清液接著藉由ELISA針對人類抗醣類抗原單株抗體來篩選。分泌抗體的融合瘤被重新塗盤，再次篩選，且如果針對抗醣類抗原抗體仍為陽性，可藉由限制性稀釋次轉殖。

【0105】佐劑可被使用以增加醣類抗原的一個或多個的免疫原性。佐劑的非限制性實例包括鋁磷酸鹽、氫氧化鋁、MF59 (4.3% w/v 角鯊烯、0.5% w/v 聚山梨醇酯80 (Tween 80)、0.5% w/v 山梨醇三油酸酯(Span 85))、含有CpG-的核酸、QS21 (皂苷佐劑)、 α -半乳糖苷腦醯胺或其合成的類似物(例如，C34，參見US 8,268,969)、MPL (單磷酸脂質A (Monophosphoryl Lipid A))、3DMPL (3-O-去醯 MPL)、源自安奎拉(Aquila)之萃取物、ISCOMS (參見，Sjolander等人，(1998年)，白血球生物學期刊(J. Leukocyte Biol.)，64:713；WO90/03184；WO96/11711；WO 00/48630；WO98/36772；WO00/41720；WO06/134423 以及WO07/026190)、LT/CT突變、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (PLG) 微粒、Quil A、介白素、佛朗氏佐劑(Freund's)、N-乙醯基-胞壁醯-L-蘇胺醯基-D-異麩醯胺酸 (thr-MDP)、N-乙醯基-去甲胞壁醯-L-丙胺醯基-D-異麩醯胺酸 (CGP 11637，稱為nor-MDP)、N-乙醯胞壁醯-L-丙胺醯基-D-異麩醯胺酸-L-丙胺酸-2-(1'-2'-二棕櫚醯基-sn-甘油-3-羥基磷醯)-乙胺 (CGP 19835A，稱為MTP-PE)、以及RIBI，其含有從細菌萃取的三種成分：單磷酸脂質A、繭蜜糖二黴菌酸酯(trehalose dimycolate)以及細胞壁骨架(MPL+TDM+CWS)於2%的角鯊烯/Tween 80 乳化液。

【0106】 免疫化動物可為當給予免疫原時，任何能夠產生可恢復抗體的動物，諸如但不限於，兔、小鼠、大鼠、倉鼠、山羊、馬、猴、狒狒、以及人類。在一個態樣中，宿主是基因轉殖的且產生人類抗體，例如，表現人類免疫球蛋白基因區段的小鼠。美國專利號8,236,311；7,625,559以及5,770,429，其每一篇揭露整體作為參考併入本文。Lonberg等人，自然期刊(Nature)，368(6474)：856-859，1994年。Lonberg, N.，《實驗藥理學課本》(Handbook of Experimental Pharmacology)，113:49-101，1994年。Lonberg, N.以及Huszar, D.，免疫學國際評論(Intern. Rev. Immunol.)，13：65-93，1995。Harding, F.以及Lonberg, N.，紐約科學學院年刊(Ann. N.Y. Acad. Sci.)，764:536-546，1995年。

【0107】 在宿主被免疫化且抗體生成後，抗體被檢測以確定其對目標抗原是特異性的，且確定其是否展現與其他抗原之任何交互反應。執行這些檢測的一個方法是血清篩選檢測，如描述於美國專利公開號2004/0126829。抗醣類抗原抗體可藉由多種習知技術定性為結合至該醣類。舉例來說，在ELISA中，微量滴定盤塗佈在PBS中的毒素或類毒素抗原，且接著以不相關的蛋白質來阻斷，諸如稀釋於PBS中的牛血清白蛋白(BSA)。來自毒素免疫化的小鼠的血漿的稀釋液被添加至每一個孔且培養。微量滴定盤被洗滌且接著以共軛至酵素(例如，鹼性磷酸酶)的二級抗體培養。在洗滌之後，微量滴定盤以酵素的基質(例如，ABTS)顯影，且在特定OD下被分析。在其他實施例中，為了測定選定的單株抗體是否結合至目標醣類抗原或表位，抗體可被生物素化，其接著可以鏈黴親和素標記探針來偵測。抗醣類抗原抗體可藉由西方印漬術測試與醣類的反應性。

【0108】 產生結合至醣類抗原的抗體的融合瘤，較佳地以高親和力結合至醣類抗原的抗體的融合瘤，可接著被次轉殖且進一步被定性。源自各

融合瘤維持親代細胞的反應性(依ELISA)的一個殖株，可接著被挑選用於製作細胞庫，且用於抗體純化。

【0109】 本發明的抗體、或抗原結合片段、其變異型或衍生物也可以就其對抗原的結合親和力而言來描述或指定。針對醣類抗原的抗體的親和力可使用任何合適的方法來實驗地測定(參見，例如，Berzofsky等人，《抗體-抗原交互作用》(Antibody-Antigen Interactions)，於《基礎免疫學》(Fundamental Immunology)，Paul, W. E.編著，Raven Press: New York，N.Y.(1984年)；Kuby, Janis，《免疫學》(Immunology)，W. H. Freeman 以及Company：New York, N.Y.(1992年)；以及本文所描述的方法)。特定抗體-醣類抗原交互作用的測量親和力若在不同條件下(例如，鹽濃度、pH)測量可能有所變化。如此，親和力以及其他抗原結合參數(例如， K_D 、 K_a 、 K_d)的測量係較佳地以抗體和抗原的標準化溶液、以及標準化緩衝液進行。

【0110】 本抗體或其抗原結合部份具有體外和體內治療、預防、及/或診斷效用。舉例來說，這些抗體可被給藥至培養基中的細胞，例如，體外或離體、或給藥至受試者，例如，體內、以處理、抑制、防止復發、及/或診斷癌症。

【0111】 抗體或其抗原結合部份可被使用在培養基中的細胞上，例如，體外或離體。舉例來說，細胞可在體外於培養基中被培養，且藉由抗Globo H抗體或其片段來接觸。該方法可在存在於受試者中的細胞上執行，作為體內程序的一部份(例如，治療的或預防的)。針對體內實施例，接觸步驟在受試者內是有效的，且包括給藥抗毒素抗體或其部份予該受試者，在有效於允許抗體或其部份，對表現在受試者內的一個或更多癌細胞上，例如，乳癌細胞上的醣類抗原(例如，Globo H)的結合條件下。

【0112】 抗體或其抗原結合部份可單獨給藥或可與另一個治療劑組合給藥，例如，第二單株或多株抗體或其抗原結合部份或化學治療劑。組合產物可為兩個化合物的混合物或其可為共價地連接。在一個實例中，特異地接合至Globo H之抗體或其抗原結合部份係與特異地結合 VEGF之抗體(單株或多株)或其抗原結合部份組合。在另一個實例中，第二用劑是化學治療劑(例如，環磷醯胺、5-氟尿嘧啶或放射菌素-D)。抗體也可以與癌症疫苗組合給藥，例如，Globo H共軛至白喉毒素以及皂苷佐劑。

用於抑制癌細胞的方法

【0113】 本發明也提供用於抑制在體外、離體、或體內的細胞生長的方法，其中該細胞，諸如癌細胞，係與如本文所描述的抗體或其抗原結合部份的有效量接觸。病理細胞或組織諸如過度增生細胞或組織可藉由接觸該細胞或該組織與本發明的抗體或其抗原結合部份的有效量來處理。細胞、諸如癌細胞，可為原發癌細胞或可為從組織銀行可得的培養細胞，諸如美國菌種保存中心(ATCC)。病理學細胞可為表現Globo H的癌、神經膠質瘤、腦脊髓膜瘤、垂體線瘤、或從全身性癌、肺癌、前列腺癌、乳癌、造血性癌或卵巢癌的CNS轉移的細胞。細胞可來自脊椎動物，較佳地為哺乳類，更佳地為人類。美國專利公開號2004/0087651。Balassiano等人，(2002年)，分子醫學國際期刊(Intern. J. Mol. Med.)，10:785-788。Thorne, 等人，(2004年)，神經科學期刊(Neuroscience)，127:481-496。Fernandes 等人，(2005年)，腫瘤報告(Oncology Reports)，13:943-947。Da Fonseca 等人，(2008年)，神經外科期刊(Surgical Neurology)，70:259-267。Da

Fonseca等人，(2008年)，實驗免疫學與治療學文獻(Arch. Immunol. Ther. Exp.)，56:267-276。Hashizume等人，(2008年)，神經腫瘤學期刊(Neuroncology)，10:112-120。在一個實施例中，癌症是表現Globo H的癌。在另一個實施例中，癌症是表現SSEA-3的癌。在又另一個實施例中，癌症是表現SSEA-4的癌。表現Globo H的癌、表現SSEA-3的癌以及表現SSEA-4的癌包括，但不限於，乳癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌以及子宮內膜癌以及結腸癌、肝癌、鼻咽癌、皮膚癌、口腔癌、腎癌、腦癌、子宮頸癌以及膀胱癌。

【0114】本發明的抗體或其抗原結合部份的體外功效可使用所屬領域中習知的方法來測定。舉例來說，抗體或其抗原結合部份的細胞毒性可藉由MTT [3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-聯苯四唑溴化物] (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide)細胞毒性檢測來研究。MTT檢測是基於MTT、四唑鹽被代謝地活性細胞所攝取的原理進行，其中其代謝為可以光譜測定之藍色甲臘產物(blue colored formazon product)。免疫學方法期刊(J. of Immunological Methods)，65: 55 63，1983年。本發明的抗體或其抗原結合部份的細胞毒性可藉由集落形成檢測來研究。針對結合Globo H抗原的功能性檢測可透過ELISA來執行。依照抗體或其抗原結合部份之細胞週期鐘可藉由標準碘化丙啶(propidium iodide，PI)染色以及流動式細胞測量術來研究。侵入抑制可藉由博伊登室(Boyden chamber)來研究。在此檢測中，重新建構的基底膜的一層，Matrigel，被塗在趨化性濾過器上，且作為在博伊登室中細胞遷移的屏障。只有有著侵入能力的細胞可穿過該Matrigel屏障。其他檢測包括，但不限於，細胞活力檢測、細胞凋亡檢測、以及形態檢測。

【0115】 檢測也可使用鼠類模型在體內進行。參見，例如，B. Teicher，用於測定功效的腫瘤模型 (Tumor Models for Efficacy Determination)，分子癌症治療期刊 (Mol Cancer Ther)，2006 年；5: 2435-2443。

藥學組成物

【0116】 在一個實施例中，本發明提供藥學組成物，其包含本文描述的抗體或其抗原結合部份、以及藥學上可接受的載體。在另一個實施例中，藥學組成物包含編碼本發明的抗體或其抗原結合部份的分離核酸、以及藥學上可接受的載體。藥學上可接受的載體包括任何及所有生理上相容的溶劑、分散介質、等張和吸收延遲劑以及類似物。在一個實施例中，組成物有效於在受試者中抑制癌細胞。

【0117】 本發明的藥學組成物的給藥途徑包括，但不限於，靜脈內、肌內、鼻內、皮下的、經口、局部、皮下的、皮內、經皮、真皮下、非經口、直腸、脊髓、或表皮給藥。

【0118】 本發明的藥學組成物可被製備為可注射的，不論為液體溶液或是懸浮液、或在注射之前於液體載體中適用為溶液或懸浮液的固體形式。藥學組成物也可被製備成固體形式、乳化或封在脂質體載體或其他被使用於持續遞送的顆粒載體中的活性成分。舉例來說，藥學組成物可為油乳化劑的形式、油包水乳劑、水包油包水乳劑、位置特異性的乳劑、穩定乳劑、黏性乳劑、微乳劑、奈米乳劑、脂質體、微顆粒、微球、奈米球、奈米顆粒以及多種天然或合成聚合物，諸如不可吸收的不滲透聚合物諸如乙烯醋酸乙烯酯共聚合物以及Hytrel[®] 共聚合物、可吞的聚合物諸如水凝

膠、或可吸收的聚合物諸如膠原蛋白和特定聚合酸或聚酯，諸如被用以製作可吸收縫線者，其允許藥學組成物的持續釋放。

【0119】 本發明抗體或其抗原結合部份被製劑進入藥學組成物用於遞送至哺乳類受試者。藥學組成物是單獨給藥、及/或與藥學上可接受的載體、賦形劑或載體混合。合適的載體諸如、舉例來說，水、鹽水、右旋糖、甘油、乙醇、或類似物、以及其組合物。此外，載體可含有少量輔助物質諸如潤濕或乳化劑、pH緩衝劑、或佐劑。藥學上可接受的載體可含有作用如，例如，穩定、或增加或減少本發明的藥學上組成物的吸收或清除率的生理上可接受化合物。生理上可接受化合物可包括，例如，醣類，諸如葡萄糖、蔗糖、或聚葡萄糖；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或麩胱甘肽；螯合劑；低分子重量的蛋白質；清潔劑；脂質體載體；或賦形劑或其他穩定劑及/或緩衝液。其他生理上可接受的化合物包括潤濕劑、乳化劑、分散劑或防腐劑。參見，例如，《芮明通藥理學科學》(Remington's Pharmaceutical Science)的第二十一版，Mack Publishing Company，Easton，Pa. (“Remington's”)。本發明的藥學組成物也可包括輔助物質，諸如藥學劑、細胞介素、或其他生物反應修飾物。

【0120】 此外，藥學組成物可被製劑為中性或鹽形式之藥學組成物。藥學上可接受的鹽包括酸加成鹽(以活性多肽的自由胺基團形成)，且其以無機酸形成，諸如，舉例來說，氫氯酸或磷酸；或以有機酸形成，諸如乙酸、草酸、酒石酸、杏仁酸等。從自由羧基團形成的鹽也可從無機鹼衍生，諸如，舉例來說，鈉、鉀、銨、鈣、或氫氧化鐵，以及諸如有機鹼如異丙胺、三甲胺、2-乙胺基乙醇、組胺酸、普羅卡因等。

【0121】 製備這類劑量形式的實際方法是習知的，或對所屬技術領域具有通常知識者而言是顯而易見的。參見，例如，《茛明通藥理學科學》，Mack Publishing Company，Easton，賓州，Pennsylvania，第二十一版。

【0122】 藥學組成物可依行程表以單一劑量治療或於多重劑量處理來給藥，且歷時對該受試者的年齡、體重和情況適合的時間期間，使用特定的組成物以及給藥的路徑、不論該藥學組成物被使用於預防或治病目的等。舉例來說，在一個實施例中，根據本發明的藥學組成物是每月一次、每月兩次、每月三次、每隔周一次(qow)、每周一次(qw)、每周兩次(biw)、每周三次(tiw)、每周四次、每周五次、每周六次、每隔日一次(qod)、每日(qd)、一日兩次(qid)、或一日三次(tid)給藥。

【0123】 根據本發明的抗體的給藥期間，例如，藥學組成物被給藥的時間時段，可取決於多種變因中的任一個來變化，例如受試者之反應等。舉例來說，藥學組成物可歷時範圍從大約一或多秒至一或多個小時、一天至約一周、從大約兩周至大約四周、從大約一個月至大約兩個月、從大約兩個月至大約四個月、從大約四個月至大約六個月、從大約六個月至約八個月、從約八個月至約1年、從約1年至2年、或從約2年至約4年或更多的時間期間來給藥。

【0124】 為了便於劑量的給藥和均勻性，依單位劑量形式之口服或非經口的藥物組成物可被使用。本文所使用的單位劑量形式指物理性的離散單位，適合作為用於要被治療的受試者的單一劑量；每一劑量含有與需要的藥學載體相關聯之計算好產生期望治療效果的活性化合物預定量。

【0125】 從細胞培養檢測以及動物研究中獲得的資料可用於制定針對動物使用的劑量範圍。在一個實施例中，這樣的化合物的劑量處於包括ED50具極小或無毒性的循環濃度的範圍內。劑量可在此範圍內取決於執行

的劑量形式和給藥利用的途徑而變化。在另一個實施例中，治療有效劑量可初始地從細胞培養檢測來估計。在動物模型中劑量可被製劑以達到循環血漿濃度範圍，包括如在細胞培養中所測定之 IC_{50} (即，達到症狀的半最大抑制的測試化合物之濃度)。Sonderstrup，Springer，病理免疫學研討會(Sem. Immunopathol.)，25: 35-45，2003年。Nikula等人，吸入毒理學(Inhal. Toxicol.) 4(12): 123-53，2000年。

【0126】 本發明的抗體或其抗原結合部份之治療或預防有效量之例示性非限制範圍是從約0.001至約60 mg/kg體重、約0.01至約30 mg/kg 體重、約0.01至約25 mg/kg體重、約0.5至約25 mg/kg體重、約0.1至約20 mg/kg體重、約10至約20 mg/kg體重、約0.75至約10 mg/kg體重、約1至約10 mg/kg體重、約2至約9 mg/kg體重、約1至約2 mg/kg體重、約3至約8 mg/kg體重、約4至約7 mg/kg體重、約5至約6 mg/kg體重、約8至約13 mg/kg體重、約8.3至約12.5 mg/kg 體重、約4至約6 mg/kg 體重、約4.2 至約6.3 mg/kg 體重、約1.6至約2.5 mg/kg 體重、約2 至約3 mg/kg 體重、或約10 mg/kg 體重。

【0127】 藥學組成物被製劑以含有本發明的抗體或其抗原結合部份的有效量，其中該量取決於要被治療的動物和被治療的情況。在一個實施例中，本發明的抗體或其抗原結合部份是以範圍從約0.01 mg 至約10 g、從約0.1 mg至約9 g、從約1 mg至約8 g、從約2 mg至約7 g、從約3 mg至約6 g、從約10 mg至約5 g、從約20 mg至約1 g、從約50 mg至約800 mg、從約100 mg至約500 mg、從約0.01 μ g至約10g、從約0.05 μ g至約1.5 mg、從約10 μ g至約1 mg蛋白質、從約30 μ g至約500 μ g、從約40 μ g至約300

μg、從約0.1 μg至約200 μg、從約0.1 μg至約5 μg、從約5 μg至約10 μg、從約10 μg至約25 μg、從約25 μg至約50 μg、從約50 μg至約100 μg、從約100 μg至約500 μg、從約500 μg至約1 mg、從約1 mg至約2 mg的劑量來給藥。針對任何特定受試者的特異劑量程度取決於多種因素，其包括經受療程的特異性胜肽活性、年齡、體重、整體健康、性別、飲食、給藥時間、給藥途徑、以及排泄速率、藥物組合和特定疾病嚴重性，且所屬技術領域具有通常知識者不須過度實驗便可決定。

【0128】 本發明的抗體和其抗原結合部份、藥學組成物和方法可使用於所有脊椎動物，例如，哺乳類和非哺乳類，其包括人類、小鼠、大鼠、天竺鼠、倉鼠、狗、貓、牛、馬、山羊、綿羊、豬、猴、猿、大猩猩、黑猩猩、兔、鴨、鵝、雞、兩棲類、爬蟲類以及其他動物。

【0129】 所用於執行本發明的特定態樣的下列實例僅是為了描述的目的提供，而非旨在以任何方式限制本發明的範疇。

實例

實例1：融合瘤融合和篩選

【0130】 執行典型的融合瘤融合。小鼠接受以Globo H-KLH (鑰孔笠貝血藍蛋白(Keyhole Limpet Hemocyanin))與皂苷佐劑共軛之初次免疫接種(immunization)，且在第7、14、及24天依續追加。在第10、17、21及24天執行出血試驗，且血清被檢測以檢查抗Globo H抗體的效價。有五隻小鼠被發現產生高抗Globo H IgG以及抗Globo H IgM效價，且被使用用於融合瘤生產。小鼠融合瘤細胞被使用以與小鼠脾細胞融合，依照Köhler和

Milstein (Köhler G.及Milstein C, 1975年)的程序。融合瘤上清液藉由親和力ELISA以0.2 μ g Globo H-腦醯胺/孔來篩選。抗Globo H Vk9 mAb作為正控制組。具上清液無稀釋的融合瘤植株之OD>兩倍背景值被挑選。前五個融合瘤植株為1E1、2C2、2F8、3D7、7A11。

實例2：小鼠單株抗體的動力學分析

【0131】 動力學結合實驗在25°C下，以Biacore T100 (奇異醫療(GE Healthcare))藉由單循環動力學(single-cycle kinetics, SCK)和多循環動力學(multi-cycle kinetics, MCK)方法執行。

【0132】 根據製造商的指示，Globo H藉由胺耦合來固定(immobilized)。Globo H-胺在固定緩衝液中(10 mM的醋酸鈉，pH4.5)被稀釋成15 mg/ml，且在25°C使用5 μ l/分的流速固定。

【0133】 抗Globo H抗體(Globo H-Vk9 mab、Globo H-2C2 mAb以及Globo H-3D7 mAb)在電泳緩衝液中被稀釋成200 nM (50 nM)。200 μ l的200 nM (50 nM)溶液係與200 μ l的電泳緩衝液混合以獲得100 nM (25 nM)溶液。持續稀釋成下列系列稀釋：200、100、50、25以及12.5 nM (分析濃度：50 nM、25 nM、12.5 nM、6.25 nM、3.125 nM)。稀釋樣本被放置在擱架位置(Rack Positions)上，並藉由MCK和SCK方法測試。用於MCK和SCK序列的樣本接受420秒的解離時間。表面被10 mM 甘胺酸 pH2.0/1.5 (v/v=1)溶液的40秒注射再生。SCK和MCK資料以Biacore Evaluation 軟體2.0套入1:1結合模型。

【0134】 對結果分析解離常數(K_D)，其為被使用以描述抗體和抗原之間的結合強度之量值、 k_{on} (1/Ms)，其為抗體抗原複合物形成的結合速率、

koff(1/s)，抗體抗原複合物解離的解離速率、Rmax，分析物反應的最大量。
表2顯示源自下列融合瘤：VK9、2C2以及3D7的抗Globo H抗體的親和力和動力學資料。3D7抗體和2C2抗體具有比VK9抗體較高的結合親和力。

【0135】 表2、針對抗Globo H抗體的動力學資料

融合瘤	K _D (M)	k _{on} (1/Ms)	k _{off} (1/s)	R _{max}	Chi ²
VK9	1.436E-7	2.994E+4	4.298E-3	68.3	8.48
3D7	7.854E-9	2.760E+5	2.168E-3	203.5	0.6514
2C2	7.631E-9	2.810E+5	2.144E-3	187.4	0.542

實例3：抗Globo H抗體的親和力分析

【0136】 下列抗Globo H抗體係針對EC₅₀及細胞結合的百分比作測試：Globo H-VK9 mAb、Globo H-1E1 mAb、Globo H-2C2 mAb、Globo H-2F8 mAb、Globo H-3D7 mAb、Globo H-7A11 mAb。

【0137】 步驟：

【0138】 針對 EC₅₀的ELISA親和力：孔在冰上每孔塗以0.2 μg的Globo H-腦鹼胺。阻斷之後，介於6.2 ng/ml至51200 ng/ml之測試抗體被添加至該孔中。在室溫下培養1小時之後，過量的抗體藉由洗滌3次移除。山羊抗-小鼠IgG-HRP (1:533)被添加。顏色顯影以490nm於盤式分析儀定量。EC₅₀藉由Prism 5.0軟體測定。

【0139】 針對細胞與抗體的結合百分比的FACS：依每試管50 μl FACS緩衝液以200,000細胞的總數來準備癌細胞株。指定的抗體被添加以達到1 μg/ml的最後濃度。在輕柔震盪後，試管被放置在冰上且培養大約1 hr。在以FACS緩衝液洗滌之後，抗小鼠IgG-PE在FACS緩衝液中被添加以達到4 μg/ml的最後濃度。在輕柔震盪後，試管被放置在冰上並培養大約30分。在以FACS緩衝液洗滌之後，測試的細胞在200 μl的FACS緩衝液中再

懸浮。執行流動式細胞測量術之後，細胞結合的百分比係藉由WinMDI軟體來分析。在直方圖中，二級抗體的培養僅被使用以界定背景(M1)以及結合(M2)區。基於僅作為背景(M1)之二級抗體設置，指定抗體的結合區(M2)的百分比被測定。

【0140】 在乳癌細胞株(MCF-7)、肺癌細胞株(LLC1)以及胰腺癌細胞株 (HPAC) 中，結合至 Globo H 的抗體係使用螢光活化細胞分類 (fluorescence activated cell sorting，FACS)分析來評估。

【0141】 結果：表3總結Globo H-2C2 mAb、Globo H-2F8 mAb、Globo H-3D7 mAb、Globo H-7A11 mAb、以及Globo H-1E1 mAb的EC₅₀資料。結果顯示Globo H-2C2 mAb、Globo H-2F8 mAb、Globo H-3D7 mAb、以及Globo H-7A11 mAb在中和Globo H抗原中相比於Globo H-VK9 mAb更為有效。FACS分析顯示Globo H-2C2 mAb以及Globo H-3D7 mAb在乳癌細胞株中，相比於Globo H VK9 mAb而言針對Globo H抗原具有更高的結合親和力。此外，Globo H-2C2 mAb和Globo H-3D7 mAb在胰腺癌細胞株(HPAC)中，相比於Globo H VK9 mAb而言針對Globo H抗原具有更高的結合親和力。此外，Globo H-1E1 mAb、Globo H-2C2 mAb、Globo H-3D7 mAb以及Globo H-7A11 mAb在肺癌細胞株(LLC1)中，相比於Globo H VK9 mAb而言針對Globo H抗原具有更高的結合親和力。

【0142】 表3、抗Globo H抗體的EC₅₀和結合親和力

融合瘤	ELISA EC ₅₀ (ng/ml)	閘控(Gated)的 MCF-7 %	閘控(Gated)的 LLC1 %	閘控(Gated)的 HPAC %
VK9	8915.85	82.63	7.67	33.63
1E1	12914.62	70.63	14.61	24.47

2C2	2161.56	87.44	10.24	39.73
2F8	8691.14	65.95	8.87	12.32
3D7	4072.24	86.87	11.00	34.11
7A11	3478.15	59.64	16.70	15.05

EC₅₀ 值是中和掉 Globo H 的 50%的抗體濃度。

實例4：抗Globo H抗體的體內抗腫瘤評估

【0143】 以人類胰腺癌(HPAC)異種移植之體重 33 g的裸鼠被隨機分成下列6個實驗組：

在第 1 圖中的組別	處理	N	劑量	融合瘤
PBS (控制組)	單獨 PBS (磷酸鹽緩衝鹽水)	4	一周兩次透過腹腔注射 0.4 µg/g	-
VK9	Globo H VK9 mAb	4		Vk9
2C2	Globo H 2C2 mAb	4		2C2
3D7	Globo H 3D7 mAb	4		3D7

【0144】 針對腫瘤體積觀察小鼠29天期間，且結果被記錄並總結在第 1圖中。

【0145】 結果：在第29天，腫瘤體積以下列順序減少：VK9=3D7<2C2 組別。在2C2組別中的腫瘤體積相比於控制組係顯著地減少(P<0.05)。

實例5：抗Globo H抗體的體內抗腫瘤評估

【0146】 以人類乳癌(MCF7)異種移植之體重27 g的裸鼠被隨機分成下列5個實驗組：

在第 2 圖中的組別	處理	N	劑量	融合瘤
正常鹽水(載體)	單獨 PBS	8		-
2C2	Globo H 2C2 mAb	8	第 1 天 0.4 mg/kg	2C2
2C2	Globo H 2C2 mAb	8	第 1 天 4 mg/kg	2C2

【0147】 針對腫瘤體積觀察小鼠18天的期間，且結果被記錄並總結在第2圖中。

【0148】 結果：如在第2圖顯示的，在第15天之後，與控制組相比腫瘤體積係於下列組別中減少：2C2 (4 mg/kg)>2C2 (0.4 mg/kg)。從第8天開始，在2C2 (4 mg/kg)中的腫瘤體積相比於控制組係顯著地減少($P<0.05$)。

實例6：抗Globo H抗體的交互反應

【0149】 執行抗Globo H抗體(Globo H 2C2、7A11、3D7、2F8、1E1 mAb以及Globo H Vk9)的體外交互評估。

【0150】 步驟：

【0151】 GlycoDx 盒(GlycoDx cartridges)加入620 μ L的洗滌緩衝液、100 μ L的稀釋抗Globo H抗體、100 μ L的阻斷緩衝液、120 μ L的共軛緩衝液、以及120 μ L的基質緩衝液。盒以CCD分析儀偵測，且資料輸出至Excel試算表以進一步分析。

【0152】 結果：如在第3A圖中顯示的，Globo H 2C2 mAb結合至Globo H，且顯示對其他醣類抗原的交互反應，諸如Lewis抗原(sLe^x 以及 sLe^a)和S15-S27抗原(參見表4的醣類抗原的列表)。Globo H 7A11 mAb結合至Globo H並且顯示對其他醣類抗原的交互反應，諸如Lewis抗原(sLe^x 以及 sLe^a)以及S15-S17、S19-S22抗原(見第3B圖)。Globo H 3D7 mAb結合至Globo H，且顯示對其他醣類抗原的交互反應，諸如Lewis抗原(sLe^x 、 sLe^a 、以及 Le^y)以及S15-S22 抗原(見第3C圖)。Globo H 2F8 mAb結合至Globo H並且顯示對其他醣類抗原的交互反應，諸如Lewis抗原(sLe^x 及 sLe^a)以及S15、S17以及S21抗原(見第3D圖)。Globo H 1E1 mAb結合至

Globo H且顯示對其他醣類抗原的交互反應，諸如Lewis抗原(sLe^x)以及S16、S17和S20-S22 抗原(見第3E圖)。相比之下，Globo H VK9 mAb僅結合至Globo H且不顯示對其他醣類抗原的交互反應(見第3F圖)。

【0153】 表4、在第3A圖至第3C圖中的醣類抗原的列表

縮寫	醣類抗原	縮寫	醣類抗原
S15	α-GalNAc(Tn)	S25	6Gal-HSO3-SiaLex
S16	α-NeuAc-OCH ₂ C ₆ H ₄ -p-NHCOOCH ₂	S26	6GluNAc-HSO3-SiaLex
S17	Fucα1-2Galβ1-4GalNAcβ (H第三型)	S27	α2-6 唾液酸二天線型N-聚糖(α2-6 sialylated diantennary N-glycans)
S18	NeuAcα2-8NeuAcα,(NeuAcα2-8) ₂ 聚唾液酸 (NeuAcα2-8NeuAcα,(NeuAcα2-8) ₂ Polysialic acid)	S28	GalNAcβ1-4(NeuAcα2-8NeuAcα2-3) Galβ1-4Glcβ-Nac-間隔物 3-生物素 (GD2)
S19	NeuAcα2-6Galb	S29	GalNAcβ1-4(NeuAcα2-3)Galβ1-4Glcβ-Nac-間隔物 3-生物素 (GM2)
S20	NeuAcβ2-6Gala(STn)	S30 (SSEA4)	Neu5Acα2-3Galβ1-3GalNAcβ1-3Gala1-4Galβ1-4Glcβ-Nac-間隔物 3-生物素 (SSEA4)
S21	Gala1-3Galb1-4GlaNAcb	S31	NeuAcα2-8NeuAcα2-3Galβ1-4Glcβ-Nac-間隔物 3-生物素 (GD3)
S22	(NeuAcα2-8) ₃	S32	Fucα1-2Galβ1-3GalNAcβ1-4(Neu5Acα2-3)Galβ1-4Glcβ-Nac-間隔物 3-生物素 (岩藻糖基-GM1)

實例7：抗Globo H抗體的結合親和力

【0154】 執行下列抗Globo H人源化抗體的體外評估。表5列出源自融合瘤2C2的人源化抗體的重鏈區和輕鏈區的胺基酸序列。

【0155】 表5、2C2人源化抗體的胺基酸序列

輕鏈區或重鏈區	胺基酸序列
輕鏈 2	FW1: LSPGERATLSC (SEQ ID NO: 88) CDR1: RASSSVSYM (SEQ ID NO: 8) FW2: WYQQKPGSSPKPWIY (SEQ ID NO: 12) CDR2: ATSNLAS (SEQ ID NO: 9) FW3: GVPSRFGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYC (SEQ ID NO: 90) CDR3: QQWSRNPFT (SEQ ID NO: 10)
輕鏈 2-22	FW1: SEQ ID NO: 88 CDR1: SEQ ID NO: 8 FW2: WYQQKPGSSPKLWIY CDR2: SEQ ID NO: 9 FW3: SEQ ID NO: 90 CDR3: SEQ ID NO: 10
輕鏈 2-23	FW1: SEQ ID NO: 88 CDR1: SEQ ID NO: 8 FW2: WYQQKPGSSPKPLIY CDR2: SEQ ID NO: 9 FW3: SEQ ID NO: 90 CDR3: SEQ ID NO: 10
重鏈 2	FW1: SGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSL (SEQ ID NO: 87) CDR1: YTFDMGVG (SEQ ID NO: 5) FW 2: WIRQPSGKGLEWLA (SEQ ID NO: 11) CDR 2: HIWWDDDKYYNPALKS (SEQ ID NO: 6) FW3: RLTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDTATYYCAR (SEQ ID NO: 89)

	CDR 3: VRGLHDYYYWFAY (SEQ ID NO: 7)
重鏈 2-21	FW1: SEQ ID NO: 87 CDR1: SEQ ID NO: 5 FW 2: WIRQPPGKGLEWLA CDR 2: SEQ ID NO: 6 FW3: SEQ ID NO: 89 CDR 3: SEQ ID NO: 7
重鏈 2-22	FW1: SEQ ID NO: 87 CDR1: SEQ ID NO: 5 FW 2: WIRQPSGKALEWLA CDR 2: SEQ ID NO: 6 FW3: SEQ ID NO: 89 CDR 3: SEQ ID NO: 7

【0156】 藉由ELISA方法測定的結合親和力的結果被列在表6-9中。

【0157】 表6：具嵌合輕鏈和人源化重鏈的抗體的結合親和力

輕鏈	重鏈	親和力ELISA (光學密度)
嵌合輕鏈 (SEQ ID NO: 4)	重鏈 2-22	0.17
嵌合輕鏈 (SEQ ID NO: 4)	重鏈 2	0.4

【0158】 這些結果顯示重鏈的FW2中位置9的胺基酸替換(從G到A)使抗體的結合親和力從0.4降低到0.17。

【0159】 表7：具人源化輕鏈和人源化重鏈的抗體的結合親和力

輕鏈	重鏈	親和力ELISA (光學密度)
----	----	-----------------

輕鏈 2	重鏈 2	0.42
輕鏈 2-22	重鏈 2	0.08
輕鏈 2-23	重鏈 2	0.09

【0160】 表8：具人源化輕鏈和人源化重鏈的抗體的結合親和力

輕鏈	重鏈	親和力ELISA (光學密度)
輕鏈 2	重鏈 2-21	0.53
輕鏈 2-22	重鏈 2-21	0.08
輕鏈 2-23	重鏈 2-21	0.12

【0161】 表9：具人源化輕鏈和人源化重鏈的抗體的結合親和力

輕鏈	重鏈	親和力ELISA (光學密度)
輕鏈 2	重鏈 2-22	0.32
輕鏈 2-22	重鏈 2-22	0.07
輕鏈 2-23	重鏈 2-22	0.08

【0162】 這些結果顯示在輕鏈的FW2的位置12的胺基酸替換(從P至L)使結合親和力從0.32-0.53減少到0.07-0.08，且在輕鏈的FW2的位置13的胺基酸替換(從W到 L)使結合親和力從0.32-0.53減少至0.08-0.12。

【0163】 誠然本發明的具體態樣已經被敘述和描繪，這樣的態樣可被認為僅是本發明的描述而非作為本發明的限制，如根據附錄的申請專利範

圍所解釋的。所有在本說明書中引用的公開文獻和專利申請於所有目的藉由引用而整體併入本文中，如同每一個別公開文獻或專利申請被特定地和個別地指定以於所有目的上藉由引用而整體併入。雖然上述發明已為了清楚理解之目的而以描述和舉例的方式進行部分細節的描述，然而顯而易見的是，對所屬技術領域中具有通常知識者而言根據此發明教示可在不悖離所附申請專利範圍的精神或範疇下進行一些變化和修飾。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

寄存機構：財團法人食品工業發展研究所

寄存日期：民國104年3月6日

寄存號碼：

BCRC 960500、BCRC 960501、BCRC 960502、BCRC 960503、BCRC 960504

【序列表】

<110> 台灣浩鼎生技股份有限公司

游丞德

<120> 抗體、產生該抗體之融合瘤、包含該抗體之藥學組成物及其用途

<130> 5076-0014-PCT

<150> 61/977,824

<151> 2014-04-10

<150> 62/057,381

<151> 2014-09-30

<160> 90

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 348

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 1

tctggccctg ggatattgca gccctcccag accctcagtc tgacttggtc tttctctgga 60
ttttcactgt acacttttga tatgggtgta ggctggattc gtcagccttc agggaagggt 120
ctggagtggc tggcacacat ttggtgggat gatgataagt actataaccc agccctgaag 180
agtcggctca cagtctccaa ggatacctcc aaaaaccagg tcttctctaa gatccccaat 240
gtggacactg cagatagtgc cacatactac tgtgctcgag taaggggcct ccatgattat 300
tactactggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctct 348

<210> 2

<211> 282

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 2

gcattctccag gggagaagggt cacaatgact tgcagggcca gttcaagtgt aagttacatg 60
cactggtacc agcagaagcc aggatcctcc cccaaaccct ggatttatgc cacatccaac 120
ctggcgtctg gagtccttgc tcgcttcagt ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc 180
acaatcagca gaggggagc tgaagatgct gccacttatt tctgccagca gtggagtcga 240
aaccattca cgttcggctc ggggacaaag ttggaaataa ga 282

<210> 3

<211> 116

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 3

Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys
1 5 10 15
Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Tyr Thr Phe Asp Met Gly Val Gly Trp
 20 25 30
Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp
 35 40 45
Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr
 50 55 60
Val Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Pro Asn
65 70 75 80
Val Asp Thr Ala Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Gly
 85 90 95
Leu His Asp Tyr Tyr Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
Val Thr Val Ser
 115

<210> 4

<211> 94

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 4

Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser
1 5 10 15
Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys
 20 25 30
Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg
 35 40 45
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg
 50 55 60
Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Trp Ser Arg
65 70 75 80
Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
 85 90

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 5

Tyr Thr Phe Asp Met Gly Val Gly
1 5

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 6

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 7

<211> 13

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 7

Val Arg Gly Leu His Asp Tyr Tyr Tyr Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 8

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 9

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 10

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 11

<211> 14

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 11

Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 12

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 13

<211> 116

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 13

Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp

35 40 45
Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr
50 55 60
Val Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Pro Asn
65 70 75 80
Val Asp Thr Ala Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Gly
85 90 95
Leu His Asp Tyr Tyr Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser
115

<210> 14
<211> 94
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 14

Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser
1 5 10 15
Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys
20 25 30

Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg
35 40 45
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg
50 55 60
Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Trp Ser Arg
65 70 75 80
Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
85 90

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 15

Tyr Thr Phe Asp Met Gly Val Gly
1 5

<210> 16
<211> 16
<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 16

His	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ala	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 17

Val	Arg	Gly	Leu	His	Asp	Tyr	Tyr	Tyr	Trp	Phe	Ala	Tyr
1				5					10			

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 18

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 19

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 20

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 21

<211> 116

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 21

Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala Gln Ile Trp

35 40 45

Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Gly Leu Lys Ser Arg Leu Thr

50 55 60

Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Pro Asn

65 70 75 80

Val Asp Thr Ala Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Gly

85 90 95

Leu Arg Asp Tyr Tyr Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100				105				110							
Val	Thr	Val	Ser												
115															
<210> 22															
<211> 94															
<212> PRT															
<213> <i>Mus musculus</i>															
<400> 22															
Ala	Ser	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser
1				5					10					15	
Val	Ser	Tyr	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Lys
				20					25					30	
Pro	Trp	Ile	Tyr	Ala	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg
				35					40					45	
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg
				50					55					60	
Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg
65					70					75					80
Asn	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Arg		
				85						90					

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 23

Tyr Thr Phe Asp Met Gly Val Gly
1 5

<210> 24
<211> 16
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 24

Gln Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Gly Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 25

Ile Arg Gly Leu Arg Asp Tyr Tyr Tyr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 26

 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 26

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 27

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 28

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Phe Thr
1 5

<210> 29

<211> 117

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 29

Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys
1 5 10 15
Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Leu Gly Val Gly Trp
 20 25 30
Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp
 35 40 45
Trp Asp Asp Asp Lys Ser Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr
 50 55 60
Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu Met Ile Ala Asn
65 70 75 80
Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Pro
 85 90 95
Lys Trp Ser Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
Thr Leu Thr Val Ser
 115

<210> 30

<211> 94

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 30

Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser
1 5 10 15
Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys
 20 25 30
Pro Tyr Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ser Ser Gly Val Pro Ala Arg
 35 40 45
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg
 50 55 60
Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser
65 70 75 80
Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 85 90

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 31

Ser Thr Phe Gly Leu Gly Val Gly

1 5

<210> 32

<211> 16

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 32

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Ser Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 33

<211> 14

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 33

Ile Gly Pro Lys Trp Ser Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Cys Asp Tyr

1 5 10

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 34

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 35

Ala Thr Ser Asn Leu Ser Ser
1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 36

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
1 5

<210> 37

<211> 117

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 37

Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys
1 5 10 15
Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Leu Gly Val Gly Trp
20 25 30
Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp

35 40 45
Trp Asp Asp Asp Lys Ser Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser Gln Leu Thr
50 55 60
Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Leu Leu Lys Ile Ala Asn
65 70 75 80
Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Pro
85 90 95
Lys Trp Ser Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Leu Thr Val Ser
115

<210> 38
<211> 94
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 38

Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser
1 5 10 15
Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys
20 25 30

Pro Tyr Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ser Ser Gly Val Pro Ala Arg
35 40 45
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg
50 55 60
Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser
65 70 75 80
Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
85 90

<210> 39
<211> 8
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 39

Ser Thr Phe Gly Leu Gly Val Gly
1 5

<210> 40
<211> 16
<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 40

His	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Ser	Tyr	Asn	Pro	Ala	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 41

<211> 14

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 41

Ile	Gly	Pro	Lys	Trp	Ser	Asn	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Cys	Asp	Tyr
1				5					10				

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 42

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 43

Ala Thr Ser Asn Leu Ser Ser
1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 44

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 45

<211> 24

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 45

tacacttttg atatgggtgt aggc 24

<210> 46

<211> 48

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 46

cacatttggt gggatgatga taagtactat aaccagccc tgaagagt 48

<210> 47

<211> 40

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 47

gtaaggggcc tccatgatta ttactactgg ttttgcttac 40

<210> 48

<211> 30

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 48

agggccagtt caagtgaag ttacatgcac 30

<210> 49

<211> 21

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 49

gccacatcca acctggcgctc t 21

<210> 50

<211> 27

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 50

cagcagtgga gtcgaaaccc attcacg 27

<210> 51

<211> 348

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 51

tctggccctg ggatattgca gccctcccag accctcagtc tgacttggtc ttctctgga 60
ttttactgt acacttttga tatgggtgta ggctggattc gtcagccttc agggaagggt 120
ctggagtggc tggcacacat ttggtgggat gatgataagt actataaccc agccctgaag 180
agtcggctca cagtctcaa ggatacctcc aaaaaccagg tcttctcaa gatccccaat 240
gtggacactg cagatagtgc cacatactac tgtgctcgag taaggggcct ccatgattat 300
tactactggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctct 348

<210> 52
<211> 282
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 52
gcctctccag gggagaaggt cacaatgact tgcagggcca gttcaagtgt aagttacatg 60
cactgggtacc agcagaagcc aggatcctcc cccaaaccct ggatttatgc cacatccaac 120
ctggcgctctg gagtccttgc tcgttcagt ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc 180
acaatcagca gactggaggc tgaagatgct gccacttatt tctgccagca gtggagtcga 240
aaccattca cgttcggctc ggggacaaag ttggaaataa ga 282

<210> 53
<211> 24
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 53
tacacttttg atatgggtgt aggc 24

<210> 54
<211> 48

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 54

cacatttggt gggatgatga taagtactat aaccagccc tgaagagt 48

<210> 55

<211> 39

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 55

gtaaggggcc tccatgatta ttactactgg ttgcttac 39

<210> 56

<211> 30

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 56

agggccagtt caagtgaag ttacatgcac 30

<210> 57

<211> 21

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 57

gccacatcca acctggcgtc t 21

<210> 58

<211> 27

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 58

cagcagtgga gtcgaaaccc attcacg 27

<210> 59

<211> 348

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 59

tctggccctg ggatattgca gccctcccag accctcagtc tgacttggtc ttctctgga 60
ttttactgt acacttttga tatgggtgta ggctggattc gtcagccttc agggaagggt 120
ctggagtggc tggcacaaat ttggtgggat gatgataagt actataaccc aggcctgaag 180
agtcggctca caatctccaa ggatacctcc aaaaaccagg tattctcaa gatccccaat 240
gtggacactg cagatagtgc cacatactac tgtgctcgaa taaggggcct ccgtgattat 300
tactactggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctct 348

<210> 60

<211> 282

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 60

gcattctccag gggagaagggt cacaatgact tgcagggcca gctcaagtgt aagttacatg 60
cactggtacc agcagaagcc aggatcctcc cccaaaccct ggatttatgc cacatccaac 120
ctggcttctg gattccctgc tcgcttcagt ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc 180
acaatcagca gattggaggc tgaagatgct gccacttatt tctgccagca gtggagtcga 240
aaccattca cgttcggctc ggggacaaag ttggaaataa ga 282

<210> 61

<211> 24

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 61

tacacttttg atatgggtgt aggc 24

<210> 62

<211> 48

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 62

caaatttggg gggatgatga taagtactat aaccaggcc tgaagagt 48

<210> 63

<211> 39

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 63

ataaggggcc tccgtgatta ttactactgg ttgcttac 39

<210> 64

<211> 30

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 64

agggccagct caagtgtaag ttacatgcac 30

<210> 65

<211> 21

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 65

gccacatcca acctggcttc t 21

<210> 66

<211> 27

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 66

cagcagtgga gtcgaaaccc attcacg 27

<210> 67

<211> 351

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 67

tctggccctg ggatattgca gccctcccag accctcagtc tgacttggtc ttctctggg 60
tttctgctga gcacttttgg ttgggtgta ggctggattc gtcagccttc agggaagggt 120
ctggagtggc tggcacacat ttggtgggat gatgataagt cctataaccc agccctgaag 180
agtcggctca caatctccaa ggatacctcc aaaaaccagg tcttctctcat gatcgccaat 240
gtggacactg cagatactgc cacatactac tgtgctcgaa taggcccga atggagcaac 300
tactactact actgtgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc c 351

<210> 68

<211> 282

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 68

gcctctccag gggagaaggt cacaatgact tgcagggcca gctcaagtgt tagttacatg 60
cactggtacc agcagaagcc aggatcctcc cccaaaccct acatttatgc cacatccaac 120
ctgtctcttg gagtcctgc tcgcttcagt ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc 180
acaatcagca gactggaggc tgaagatgct gccacttatt actgccagca gtggagtagt 240
aacccttca cgttcggctc ggggacaaag ttggaaataa aa 282

<210> 69
<211> 24
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 69
agcacttttg gtttgggtgt aggc 24

<210> 70
<211> 48
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 70
cacatttggg gggatgatga taagtcctat aaccagccc tgaagagt 48

<210> 71

<211> 42

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 71

ataggcccga aatggagcaa ctactactac tactgtgact ac 42

<210> 72

<211> 30

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 72

agggccagct caagtgttag ttacatgcac 30

<210> 73

<211> 21

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 73

gccacatcca acctgtcttc t 21

<210> 74

<211> 27

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 74

cagcagtgga gtagtaaccc cttcacg 27

<210> 75

<211> 351

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 75

tctggccctg ggatattgca gccctcccag accctcagtc tgacttggtc ttctctctggg 60
tttctgctga gcacttttgg ttgggtgta ggctggattc gtcagccttc agggaagggt 120
ctggagtggc tggcacacat ttggtgggat gatgataagt cctataaccc agccctgaag 180
agtcagctca caatctccaa ggataacctc aaaaaccagg tactcctcaa gatcgccaat 240
gtggacactg cagatactgc cacatactac tgtgctcgaa taggccccgaa atggagcaac 300

tactactact actgtgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc c 351

<210> 76
<211> 282
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 76
gcattccag gggagaaggt cacaatgact tgcagggcca gctcaagtgt tagttacatg 60
cactgggtacc agcagaagcc aggatcctcc cccaaaccct acatttatgc cacatccaac 120
ctgtcttctg gagtccctgc tcgttcagt ggcagtgggt ctgggacctc ttactctctc 180
acaatcagca gagtggaggc tgaagatgct gccacttatt actgccagca gtggagtagt 240
aacccttca cgttcggctc ggggacaaag ttggaaataa aa 282

<210> 77
<211> 24
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 77
agcacttttg gtttgggtgt aggc 24

<210> 78

<211> 48

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 78

cacatttggt gggatgatga taagtcctat aaccagccc tgaagagt 48

<210> 79

<211> 42

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 79

atagggccga aatggagcaa ctactactac tactgtgact ac 42

<210> 80

<211> 30

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 80
agggccagct caagtgttag ttacatgcac 30

<210> 81
<211> 21
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 81
gccacatcca acctgtcttc t 21

<210> 82
<211> 27
<212> DNA
<213> *Mus musculus*

<400> 82
cagcagtgga gtagtaaccc cttcacg 27

<210> 83
<211> 23

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 83

Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys
1 5 10 15
Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu
 20

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 84

Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
1 5 10

<210> 85

<211> 32

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 85

Arg	Leu	Thr	Val	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Phe	Leu	Lys
1				5					10					15	
Ile	Pro	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
				20					25					30	

<210> 86

<211> 32

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 86

Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser
1				5					10					15	
Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys
				20					25					30	

<400> 88

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10

<210> 89

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人類小鼠融合序列

<400> 89

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15
Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 90

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人類-小鼠融合序列

<400> 90

Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
1				5					10					15	
Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
				20					25					30	

【發明摘要】

【中文發明名稱】 抗體、產生該抗體之融合瘤、包含該抗體之藥學組成物及其用途

【英文發明名稱】 ANTIBODIES, HYBRIDOMA FOR PRODUCING THE
ANTIBODIES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE
ANTIBODIES AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供一種結合至一或多個醣類抗原之抗體或其抗原結合部份。
本發明亦公開一種藥學組成物以及在有需求的受試者中抑制癌細胞的方法。
藥學組成物包含抗體或其抗原結合部份以及至少一個藥學上可接受載體。

【英文】

The present invention provides antibodies or the antigen-binding portion thereof, that bind to one or more carbohydrate antigens. Also disclosed herein are pharmaceutical pharmaceutical compositions and methods for the inhibition of cancer cells in a subject in need thereof. The pharmaceutical compositions comprise an antibody or an antigen-binding portion thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

【指定代表圖】 第1圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種抗體或其抗原結合部份，其包含：

一重鏈區，其包含互補決定區 CDR1、CDR2 及 CDR3，

該重鏈區之 CDR1，其包含 SEQ ID NO: 5 所示之胺基酸序列，

該重鏈區之 CDR2，其包含 SEQ ID NO: 6 所示之胺基酸序列，

該重鏈區之 CDR3，其包含 SEQ ID NO: 7 所示之胺基酸序列；

以及

一輕鏈區，其包含三個互補決定區 CDR1、CDR2 及 CDR3，

該輕鏈區之 CDR1，其包含 SEQ ID NO: 8 所示之胺基酸序列，

該輕鏈區之 CDR2，其包含 SEQ ID NO: 9 所示之胺基酸序列，

該輕鏈區之 CDR3，其包含 SEQ ID NO: 10 所示之胺基酸序列。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述之抗體或其抗原結合部份，其進一步包含 95%至 100%與 SEQ ID NO: 12 所示之胺基酸序列同源的一框架，其中該框架在該輕鏈區之 CDR1 與該輕鏈區之 CDR2 之間。

【第3項】如申請專利範圍第 1 項所述之抗體或其抗原結合部份，其進一步包含 95%至 100%與 SEQ ID NO: 11 所示之胺基酸序列同源的一框架，其中該框架是在該重鏈區之 CDR1 與該重鏈區之 CDR2 之間。

【第4項】一種抗體或其抗原結合部份，其包含：

一重鏈區，其包含互補決定區 CDR1、CDR2 及 CDR3，

該重鏈區之 CDR1，包含 SEQ ID NO: 5 所示之胺基酸序列，
該重鏈區之 CDR2，包含 SEQ ID NO: 24 所示之胺基酸序列，
該重鏈區之 CDR3，包含 SEQ ID NO: 25 所示之胺基酸序列；
以及

一輕鏈區，其包含三個互補決定區 CDR1、CDR2 及 CDR3，
該輕鏈區之 CDR1，包含 SEQ ID NO: 8 所示之胺基酸序列，
該輕鏈區之 CDR2，包含 SEQ ID NO: 9 所示之胺基酸序列，
該輕鏈區之 CDR3，包含 SEQ ID NO: 10 所示之胺基酸序列。

【第5項】 一種用於辨識 Globo H 之抗體或其抗原結合部份，其包含：

一重鏈區，其包含互補決定區 CDR1、CDR2 及 CDR3，
該重鏈區之 CDR1 包含 87%至 100%與 SEQ ID NO: 5 所示之
胺基酸序列同源的胺基酸序列，
該重鏈區之 CDR2 包含 87%至 100%與 SEQ ID NO: 6 所示之
胺基酸序列同源的胺基酸序列，
該重鏈區之 CDR3 包含 92%至 100%與 SEQ ID NO: 7 所示之
胺基酸序列同源的胺基酸序列；以及

一輕鏈區，其包含三個互補決定區 CDR1、CDR2 及 CDR3，
該輕鏈區之 CDR1 包含 80%至 100%與 SEQ ID NO: 8 所示之
胺基酸序列同源的胺基酸序列，
該輕鏈區之 CDR2 包含 70%至 100%與 SEQ ID NO: 9 所示之
胺基酸序列同源的胺基酸序列，

該輕鏈區之 CDR3 包含 88%至 100%與 SEQ ID NO: 10 所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列，

其中該抗體包含含有 95%至 100%與 SEQ ID NO: 3 所示之胺基酸序列同源的重鏈可變區域以及含有 95%至 100%與 SEQ ID NO: 4 所示之胺基酸序列同源的輕鏈可變區域。

【第6項】 一種用於辨識 Globo H 之抗體或其抗原結合部份，其包含：

一重鏈區，其包含互補決定區 CDR1、CDR2 及 CDR3，

該重鏈區之 CDR1 包含 87%至 100%與 SEQ ID NO: 5 所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列，

該重鏈區之 CDR2 包含 SEQ ID NO: 24 所示之胺基酸序列，

該重鏈區之 CDR3 包含 SEQ ID NO: 25 所示之胺基酸序列；
以及

一輕鏈區，其包含三個互補決定區 CDR1、CDR2 及 CDR3，

該輕鏈區之 CDR1 包含 80%至 100%與 SEQ ID NO: 8 所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列，

該輕鏈區之 CDR2 包含 70%至 100%與 SEQ ID NO: 9 所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列，

該輕鏈區之 CDR3 包含 88%至 100%與 SEQ ID NO: 10 所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列；

其中該抗體包含含有 95%至 100%與 SEQ ID NO: 21 所示之胺基酸序列同源的重鏈可變區域以及含有 95%至 100%與 SEQ ID NO: 22 所示之胺基酸序列同源的輕鏈可變區域。

【第7項】 一種用於辨識 Globo H 之人源化抗體或其抗原結合部份，其包

含：

一重鏈區，其包含互補決定區 CDR1、CDR2 及 CDR3，

該重鏈區之 CDR1 為 87%至 100%與 SEQ ID NO: 5 所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列，

該重鏈區之 CDR2 為 87%至 100%與 SEQ ID NO: 6 所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列，

該重鏈區之 CDR3 為 92%至 100%與 SEQ ID NO: 7 所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列，

在該重鏈區的一前導序列和 CDR1 之間的一框架，其具有 95%至 100%與 SEQ ID NO: 87 同源的胺基酸序列，

在該重鏈區的 CDR2 和 CDR3 之間的一框架，其具有 95%至 100%與 SEQ ID NO: 89 同源的胺基酸序列；

以及

一輕鏈區，其包含三個互補決定區 CDR1、CDR2 及 CDR3，

該輕鏈區之 CDR1 為 80%至 100%與 SEQ ID NO: 8 所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列，

該輕鏈區之 CDR2 為 70%至 100%與 SEQ ID NO: 9 所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列，

該輕鏈區之 CDR3 為 88%至 100%與 SEQ ID NO: 10 所示之胺基酸序列同源的胺基酸序列，

在該輕鏈區的一前導序列和 CDR1 之間的一框架，其具有 95%至 100%與 SEQ ID NO: 88 同源的胺基酸序列，

在該輕鏈區的 CDR2 和 CDR3 之間的一框架，其具有 95%至 100%與 SEQ ID NO: 90 同源的胺基酸序列。

【第8項】如申請專利範圍第 7 項所述之抗體或其抗原結合部份，其進一步包含 95%至 100%與 SEQ ID NO: 12 所示之胺基酸序列同源的一框架，其中該框架在該輕鏈區的 CDR1 與該輕鏈區的 CDR2 之間。

【第9項】如申請專利範圍第 7 項所述之抗體或其抗原結合部份，其進一步包含 95%至 100%與 SEQ ID NO: 11 所示之胺基酸序列同源的一框架，其中該框架是在該重鏈區的 CDR1 與該重鏈區的 CDR2 之間。

【第10項】如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述之抗體或其抗原結合部份，其中該抗體或其抗原結合部份之可變域能夠結合一或多個醣類抗原。

【第11項】如申請專利範圍第 10 項所述之抗體或其抗原結合部份，其中該一或多個醣類抗原係為 Globo H、SSEA-3、SSEA-4、Gb-4、Gb-3、sLe^x、Le^x、sTn、Tn、TF、sLe^a、Le^a、Le^y、GD1、GD2、GD3、GM1、GM2、GM3、GD1 α 、 α -NeuAc-OCH₂C₆H₄-p-NHCOOCH₂、Fuc α 1-2Gal β 1-4GalNAc β 、NeuAca2-6Galb、Gala1-3Galb1-4GlaNAcb、(NeuAca2-8)3、6Gal-HSO3-SiaLex、6GluNAc-HSO3-SiaLex、 α 2-6 唾液酸二天線型 N-聚糖或聚唾液酸。

【第12項】如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述之抗體或其抗原結合部份，其中該抗體或其抗原結合部份是選自：(a)全免疫球

蛋白分子；(b)scFv；(c)Fab 片段；(d)F(ab')₂；或(e)雙硫鍵結 Fv。

【第13項】一種藥學組成物，其包含：

如申請專利範圍第 1 項至第 9 項任一項所述之抗體或其抗原結合部份；以及至少一個藥學上可接受載體。

【第14項】如申請專利範圍第 13 項所述之藥學組成物，其進一步包含至少一個額外治療劑。

【第15項】一種如申請專利範圍第 1 項至第 9 項所述之抗體或其抗原結合部份用於製備抑制表現 Globo H 之癌細胞增殖之藥學組成物的用途，其中該藥學組成物包含在有需要之受試者上抑制癌細胞增殖之有效量之該抗體或其抗原結合部份，其中該藥學組成物抑制癌細胞之增殖。

【第16項】如申請專利範圍第 15 項所述之用途，其中該表現 Globo H 之癌細胞為乳癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌、子宮內膜癌、結腸癌、肝癌、鼻咽癌、皮膚癌、口腔癌、腎癌、腦癌、子宮頸癌或膀胱癌。

