

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 4 月 4 日 (04.04.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/067344 A1

(51) 国际专利分类号:

C07K 16/28 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/120362

(22) 国际申请日: 2023 年 9 月 21 日 (21.09.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

— 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(30) 优先权:

202211184544.9 2022年9月27日 (27.09.2022) CN

202310861858.6 2023年7月13日 (13.07.2023) CN

(71) 申请人: 舒泰神(北京)生物制药股份有限公司 (**STAIDSON (BEIJING) BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国北京市大兴区北京经济技术开发区经海二路36号, Beijing 100176 (CN)。

(72) 发明人: 张淼旻 (**ZHANG, Miaomin**); 中国北京市大兴区北京经济技术开发区经海二路36号, Beijing 100176 (CN)。 王国武 (**WANG, Guowu**); 中国北京市大兴区北京经济技术开发区经海二路36号, Beijing 100176 (CN)。 于德彬 (**YU, Debin**); 中国北京市大兴区北京经济技术开发区经海二路36号, Beijing 100176 (CN)。 崔静澜 (**CUI, Jinglan**); 中国北京市大兴区北京经济技术开发区经海二路36号, Beijing 100176 (CN)。

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

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚

(54) **Title:** ANTIBODY FOR SPECIFICALLY RECOGNIZING LIGHT AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 特异性识别LIGHT的抗体及其应用

(57) **Abstract:** The present invention relates to an antibody or an antigen-binding fragment for specifically recognizing LIGHT, a preparation method therefor, and use thereof.

(57) 摘要: 涉及特异性地识别LIGHT的抗体或抗原结合片段, 及其制备方法和用途。



WO 2024/067344 A1

特异性识别 LIGHT 的抗体及其应用

相关申请的交叉参考

本申请要求专利申请号为 202211184544.9，申请日为 2022.09.27，发明名称为“特异性识别 LIGHT 的抗体及其应用”的中国专利申请，以及专利申请号为 202310861858.6，申请日为 2023.07.13，发明名称为“特异性识别 LIGHT 的抗体及其应用”的中国专利申请的优先权，且该申请的全部内容以引用方式并入本文中。

以 xml 文件提交序列表

电子序列表的内容通过整体引用并入本文中：（LIGHT_WIPO_seq.xml；大小: 92KB；以及创建日期: 2023.07.11）。

技术领域

本发明涉及特异性识别 LIGHT 的抗体，及其制备方法和用途，包括用其治疗 LIGHT 信号通路失调导致的疾病和/或病症，例如自身免疫性疾病和/或炎症疾病的方法

背景技术

LIGHT（T 淋巴细胞上可诱导表达的淋巴毒素样的与单纯疱疹病毒糖蛋白 D 竞争结合 HVEM 的受体），作为肿瘤坏死因子超家族（TNFSF）的成员之一，也被称为肿瘤坏死因子超家族成员 14（TNFSF14）或 CD258，是一个包含 240 个氨基酸的 II 型跨膜蛋白，能够在细胞表面形成同源三聚体。LIGHT 的三聚体结构使其能够聚集与之相互作用的细胞表面受体，从而启动共刺激信号通路的激活（Bobmer 等人，2002，*Trends Biochem. Sci.* 27, 19–26）。LIGHT mRNA 的可变剪接产生两种异构体：细胞质 LIGHT（也被称为游离 LIGHT）和膜结合型 LIGHT（也被称为细胞表面 LIGHT）（Morel 等人，2000，*J. Immunol.* 165, 4397–4404）。

LIGHT 在原初 T 细胞上不表达，但在活化的 T 细胞中表达上调。LIGHT 在激活后以严格调控的方式在 T 细胞表面表达，其在 4 小时内出现，在 12-24 小时达到峰值，并在 48 小时消失（Castellano 等人，2002，*J Biol Chem* 277 42841-51）。CD8+ T 细胞的激活上调 LIGHT 的表达量多于 CD4+ T 细胞。LIGHT 还可检测的水平组成型地表达于未成熟的树突细胞（DC）表面（Tamada 等人，2000，*J Immunol* 164 4105-10）。LIGHT 也在自然杀伤（NK）细胞和单核细胞中表达（Cohavy 等人，2005，*J Immunol* 174 646-53）。

LIGHT 结合三种不同的受体：淋巴毒素 β 受体（LT β R）（Crowe 等人，1994，*Science* 264707-10，Browning 等人，1997，*J Immunol* 159 3288-98）、单纯疱疹病毒进入介导子（HVEM）（Montgomery 等人，1996，*Cell* 87(3)427-36）以及诱骗受体 3（DcR3）（Yu 等人，1999，*J Biol Chem* 274 13733-6）。LIGHT 序列中第 119 和 174 位的氨基酸突变能够破坏其与 HVEM 和 LT β R 受体的结合能力（Rooney 等人，2000，*J. Biol. Chem.* 275, 14307–14315）。LT β R 和 HVEM 的信号

传导途径均涉及 TNFR 相关因子 (TRAF) 的招募以及随后 caspase 和转录因子的激活。尽管这两个 LIGHT 受体之间有相似性,但由于其不同的表达模式以及结合不同信号分子,LT β R 和 HVEM 所触发的下游信号事件是不同的 (Zhai 等人, 1998, *J Clin Invest*; 102(6):1142–1151)。

LT β R 存在于上皮细胞、基质细胞、未成熟的 DC 和骨髓细胞的表面,但是在淋巴细胞中不表达 (Giles 等人, 2018, *Front Immunol*. 9:2585)。LT β R 信号诱导参与促炎症反应的基因,包括 MIP-1/2、粘附分子和趋化因子的激活 (Dejardin E 等人, 2002, *Immunity*. 17(4):525)。此外有研究报道 LIGHT-LT β R 信号控制脂质平衡并在血脂异常过程中发挥了作用 (Combes JL 等人, 2007, *J Exp Med*. 204(8):1757–1764)。在正常的生物发育过程中, LIGHT-LT β R 的相互作用被认为是淋巴结构发育和维护的一个组成部分 (Lu 等人, 2014, *Front Immunol*. 5:47)。Scheu 等人的研究发现,小鼠中 LIGHT 和 LT β 的缺失导致所有二级淋巴结构的破坏 (Scheu 等人, 2002, *J Exp Med* 195:1613-1624)。

与 LIGHT 结合后, LT β R 被证明与包括 TRAF2、TRAF3 和 κ B 抑制剂 (IkB) 激酶复合物 (IKK) 在内的信号复合物相关联。此外, LIGHT-LT β R 的相互作用以 TRAF2 依赖的方式介导 c-Jun N 端激酶 (JNK)、激活蛋白-1 (AP-1) 和核因子- κ B (NF- κ B) 的激活 (Kim WJ 等人, 2005, *Immunology*. 114(2):272–279)。LIGHT-LT β R 介导的细胞凋亡似乎依赖于 TRAF3 而不是 TRAF2 (Rooney IA 等人, 2000, *J Biol Chem*. 275(19):14307–14315)。LIGHT-LT β R 信号的作用范围很广,一方面, LIGHT-LT β R 的功能可以正向调控和支持抗肿瘤免疫反应,其影响包括提高癌细胞对免疫反应的敏感性,修复混乱的肿瘤血管,并支持效应细胞的细胞迁移和渗入肿瘤 (Joseph G. 等人, *Frontiers in Immunology*, 2020)。另一方面, Conlon TM 等人的研究证明了治疗性地抑制 LT β R 信号,能够使肺部结构从吸烟引起的肺气肿和气道纤维化中恢复。阻断 LT β R 信号的作用能够阻断 iBALT 的形成、肺泡上皮细胞的凋亡以及重新启动内源性 Wnt/ β -catenin 驱动的肺泡再生 (Conlon TM 等人, 2020, *Nature*. 588(7836):151-156)。

单纯疱疹病毒进入介导子 (HVEM), 也被称为肿瘤坏死因子受体超家族成员 14 (TNFRSF14), 最初被认为是 1 型单纯疱疹病毒侵入人类或小鼠细胞的中介物 (Montgomery, *Cell* 87(3), "427-" 436, 1996)。HVEM 在主要的人类组织中都有表达,其中在造血系统细胞中表达水平最高。HVEM 是不溶性的跨膜蛋白,包括细胞内结构域、跨膜结构域以及细胞外结构域 (简称胞外域)。HVEM 的胞外域包括 3 个富含半胱氨酸结构域 (CRD), 被称作 CRD1、CRD2 和 CRD3。HVEM 可以和多种不同的配体相互作用,这些配体通过结合 HVEM 的 CRD 结构域向下游传递激活或抑制信号。其中一些配体递送共刺激信号,例如 LIGHT 和 LT α ; 其他配体递送共抑制信号,例如 CD160、糖蛋白 D (gD) 和 BTLA (Murphy 等人, *Annu Rev Immunol*. 28: 389, 2010)。HVEM 的 CRD2 和 CRD3 结构域与 LIGHT 相互作用 (Ware 等人, 2008, *Immunol. Rev*. 223,186-201); BTLA 和 CD160 与 HVEM 的 CRD1 和 CRD2 结合,并与 HSV gD 结合竞争 (Compaa 等人, 2005, *J. Biol. Chem*. 280, 39553–39561)。有研究报道 CRD1 结构域的缺失会导致 HVEM-Ig 的共刺激信号的传

递, 表明 CRD1 对于由重组 HVEM-Ig 融合蛋白诱导的抑制性信号传递是必不可少的 (Adams 等人, 2002, *Am. J. Transplant.* 2, 12-18.)。

LIGHT 与 HVEM 的相互作用负责 LIGHT 主要的免疫刺激特性 (Steinberg 等人, 2011, *Immunol Rev.* 244:169-87)。表达于淋巴细胞、NK 细胞、平滑肌和上皮细胞上的 HVEM 作为一个重要的 T 细胞刺激剂, 导致 T 细胞的活化、增殖和存活 (Ware CF 等人, 2011, *Curr Opin Immunol* 23:627-31)。为了激活 T 效应细胞, HVEM 对 LIGHT 的共刺激作用是必要的, 这种共刺激作用是以不依赖 CD28 的 T 细胞对 T 细胞的方式。这种促进炎症的相互作用增加了 Th1 细胞因子 IFN γ 和 GM-CSF 的表达。LIGHT 与 HVEM 的接触能够诱导 TRAFs (包括 TRAF2) 的招募, 以及 NF- κ B 和 JNK/AP-1 转录因子的激活, 这些有助于 T 细胞在体内的存活。此外, HVEM 还可以通过 LIGHT 介导的核因子- κ B (NF- κ B) RelA/p50 信号触发 NK 细胞产生 IFN γ (Fan 等人, 2006, *Blood* 107:1342-51)。肿瘤感应 NK 细胞产生的 LIGHT 是 NK-DC 串联的重要组成部分, 这种串联发生在新抗肿瘤反应的启动阶段 (Holmes 等人, 2014, *Proc Natl Acad Sci USA.* 111:E5688-96)。因此, LIGHT-HVEM 介导的 T 细胞共刺激和 NK-DC 串联在治疗背景下产生抗肿瘤免疫力方面发挥了重要作用。

专利申请 WO2008027338A2 公开了一种能够特异性结合 hLIGHT 多肽的抗体, 以及治疗个体中 hLIGHT 介导的疾病的方法, 包含向该个体中施用特异性结合 hLIGHT 多肽的抗体, 例如完全人源化抗体。

综上, 已有证据表明 LIGHT 通过结合 HVEM 或 LT β R 受体能激活 T 细胞或固有免疫细胞介导的炎症反应, 引发如自身免疫性疾病和/或炎症疾病。因此, 使用治疗性抗体拮抗 LIGHT 能抑制由该信号通路诱导的免疫反应, 为上述相关疾病提供新的治疗方法。

本文提及的所有出版物、专利、专利申请和已公开的专利申请中披露的内容, 以引用方式全部并入本文中。

申请概述

在一些实施例中, 提供一种分离的抗 LIGHT 抗体, 包含重链可变结构域 (V_H), 所述 V_H 包含: 重链互补决定区 (HC-CDR) 1, 其包含 GYFIN (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2, 其包含 RIYPYNVX₁TFYNQNFKG (SEQ ID NO: 45), 其中 X₁ 为 D 或 N; 和 HC-CDR3, 其包含 GTHYYGSSGAMDY (SEQ ID NO: 16); 以及轻链可变结构域 (V_L), 所述 V_L 包含: 轻链互补决定区 (LC-CDR) 1, 其包含 KASQNVGTAVA (SEQ ID NO: 23); LC-CDR2, 其包含 SASNRYT (SEQ ID NO: 30); 和 LC-CDR3, 其包含 QQYSSYPYT (SEQ ID NO: 37)。

在一些实施例中, 提供一种分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含 V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代; HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NOs: 8-9 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代; 和 HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至

多约 3 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代；LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：V_H，所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 46-53 中任一氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3，以及 V_L，所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 62-65 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(ii) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(iii) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(iv) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(v) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(vi) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(vii) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(viii) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(ix) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(x) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(xi) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(xii) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(xiii) V_H，其包含如氨基酸序列

SEQ ID NO: 50 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L ，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(xiv) V_H ，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L ，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(xv) V_H ，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L ，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(xvi) V_H ，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L ，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3；(xvii) V_H ，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L ，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L ，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；(ii) V_H ，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 9，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L ，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含： V_H ，其包含 SEQ ID NOs: 46-53 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 46-53 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L ，其包含 SEQ ID NOs: 62-65 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 62-65 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体包含：(i) V_H ，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L ，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 具有至少约 80% 序列同一性；(ii) V_H ，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L ，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性；(iii) V_H ，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L ，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具

[illegible]

变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 66 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 38，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 67 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 39，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 68 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个

氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 40，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 69 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 41，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 70 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 19，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 33，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 42，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 71 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：V_H，其包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，包含重链可变结构域 (V_H)，所述 V_H 包含重链互补决定区 (HC-CDR) 1，其包含 DHIMN (SEQ ID NO: 6)；HC-CDR2，其包含 RIYPVSGETNYNQKFMG (SEQ ID NO: 14)；和 HC-CDR3，其包含 GSYWYWNAMDY (SEQ ID NO: 21)；以及轻链可变结构域 (V_L)，所述 V_L 包含：轻链互补决定区 (LC-CDR) 1，其包含 KASQSVDFDGD SYMN (SEQ ID NO: 29) 或 KASQSVDFDGD SYMN (SEQ ID NO: 83)；LC-CDR2，其包含 SASNLES (SEQ ID NO: 35)；和 LC-CDR3，其包含 QQSIEDPWT (SEQ ID NO: 43)。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代；HC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 29 或 83 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代；LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：V_H，所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 60, 84-85 中任一氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3，以及 V_L，所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 72, 86-91 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸

序列 SEQ ID NO: 72 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; (ii) V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; (iii) V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 87 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; (iv) V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; (v) V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; (vi) V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3; (vii) V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 提供一种分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含: (i) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21, 或者所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; (ii) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21, 或者所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 83, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含: V_H, 其包含 SEQ ID NOs: 60, 84-85 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 60, 84-85 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NOs: 72, 86-91 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 72, 86-91 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中, 如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含: (i) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; (ii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO:

84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 具有至少约 80% 序列同一性; (iii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 87 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 87 具有至少约 80% 序列同一性; (iv) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 具有至少约 80% 序列同一性; (v) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 具有至少约 80% 序列同一性; (vi) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 具有至少约 80% 序列同一性; 或 (vii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中, 提供一种分离的抗 LIGHT 抗体, 包含重链可变结构域 (V_H), 所述 V_H 包含: 重链互补决定区 (HC-CDR) 1, 其包含 SYN_{VH} (SEQ ID NO: 7); HC-CDR2, 其包含 AVY_{PGNGDTSYNQKFKG} (SEQ ID NO: 15); 和 HC-CDR3, 其包含 GS_{YYTSSYFDH} (SEQ ID NO: 22); 以及轻链可变结构域 (V_L), 所述 V_L 包含: 轻链互补决定区 (LC-CDR) 1, 其包含 KAS_{QSVDFDGD}SYMN (SEQ ID NO: 29); LC-CDR2, 其包含 TASN_{LES} (SEQ ID NO: 36); 和 LC-CDR3, 其包含 QQ_{SYEDPFT} (SEQ ID NO: 44)。

在一些实施例中, 提供一种分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含: V_H, 所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 61, 92-94 中任一氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 73, 95-99 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 提供一种分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含: (i) V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 73 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 提供一种分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含: (i) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 15, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22, 或者所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 36, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 44, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：V_H，其包含 SEQ ID NOs: 61, 92-94 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 61, 92-94 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NOs: 73, 95-99 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 73, 95-99 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：(i) V_H，其包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；(ii) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 具有至少约 80% 序列同一性；(iii) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% 序列同一性；(iv) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% 序列同一性；(v) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 具有至少约 80% 序列同一性；(vi) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性；(vii) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性；(viii) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性；(ix) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 具有至少约 80% 序列同一性；或(x) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，分离的抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT 的结合的 K_d 值为 0.1pM 至约 10nM。

在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其与上述任一种分离的抗 LIGHT 抗体竞争与 LIGHT 的特异性结合。在一些实施例中，提供一种分离的抗 LIGHT 抗体，其与上述任一种分离的抗 LIGHT 抗体特异性地结合相同的表位。

在一些实施例中，如上所述任一种分离的抗 LIGHT 抗体，所述分离的抗 LIGHT 抗体包含 Fc 片段。在一些实施例中，所述分离的抗 LIGHT 抗体是全长的 IgG 抗体。在一些实施例中，所述分离的抗 LIGHT 抗体是全长的 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 抗体。在一些实施例中，所述分离的抗 LIGHT 抗体是嵌合的、全人的或人源化的抗体。在一些实施例中，所述分离的抗 LIGHT 抗体是抗原结合片段，所述抗原结合片段选自 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fab'-SH、单链 Fv (scFv)、Fv 片段、dAb、Fd、纳米抗体 (nanobody)、双链抗体 (diabody) 和线性抗体。

在一些实施例中，提供一种分离的核酸分子，所述核酸分子编码如上所述任一种抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，提供一种载体，所述载体包含如上所述任一种核酸分子。在一些实施例中，提供一种宿主细胞，所述宿主细胞包含如上所述任一种抗 LIGHT 抗体、如上所述任一种核酸分子或如上所述任一种载体。在一些实施例中，提供一种制备抗 LIGHT 抗体的方法，其包含：a) 在能有效表达抗 LIGHT 抗体的条件下培养上述任一种宿主细胞；和 b) 从宿主细胞中获得表达的抗 LIGHT 抗体。

在一些实施例中，提供一种治疗所需个体疾病或病症的方法，包括向所述个体施用有效量的如上所述的任一种抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，提供如上所述的任一种抗 LIGHT 抗体在制备用于治疗所需个体疾病或病症的药物组合物中的用途。在一些实施例中，提供如上所述的任一种抗 LIGHT 抗体或包含抗 LIGHT 抗体的药物组合物在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。在一些实施例中，所述疾病或病症与 LIGHT 信号通路有关，包括自身免疫性疾病和/或炎症性疾病或病症。在一些实施例中，所述疾病或病症选自例如，炎症肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。

同时还提供包含如上所述的任一种抗 LIGHT 抗体的药物组合物、试剂盒以及生产制品。

附图说明

图 1 所示为 ELISA 分析的嵌合抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT 的结合亲和力。图 1A 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m18 与人 LIGHT 的结合亲和力。图 1B 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m31、LT-m33、LT-m37 与人 LIGHT 的结合亲和力。图 1C 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m55、LT-m58、LT-m64、LT-m85 与人 LIGHT 的结合亲和力。

图 2 所示为 ELISA 分析的嵌合抗 LIGHT 抗体与食蟹猴 LIGHT 的交叉结合活性。图 2A 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m18 与食蟹猴 LIGHT 的交叉结合活性。图 2B 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m31、LT-m33、LT-m37 与食蟹猴 LIGHT 的交叉结合活性。图 2C 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m55、LT-m58、LT-m64、LT-m85 与食蟹猴 LIGHT 的交叉结合活性。

图 3A 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m31、LT-m33、LT-m37 对游离 LIGHT 激活 LT β R 报告基因的抑制活性。图 3B 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m55、LT-m58、LT-m64、LT-m85 对游离 LIGHT 激活 LT β R 报告基因的抑制活性。

图 4A 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m31、LT-m33、LT-m37 对细胞 LIGHT 激活 LT β R 报告基因的抑制活性。图 4B 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m55、LT-m58、LT-m64 对细胞 LIGHT 激活 LT β R 报告基因的抑制活性。图 4C 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m85 对细胞 LIGHT 激活 LT β R 报告基因的抑制活性。

图 5A 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m31、LT-m33、LT-m37 对游离 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的抑制活性。图 5B 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m55、LT-m64、LT-m85 对游离 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的抑制活性。图 5C 所示为示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m58 对游离 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的抑制活性。

图 6 所示为 ELISA 分析的人源化抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT 的结合亲和力。图 6A 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-1~hum_LT-m37-6 与人 LIGHT 的结合亲和力。图 6B 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-7~hum_LT-m37-12 与人 LIGHT 的结合亲和力。图 6C 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-13~hum_LT-m37-16 与人 LIGHT 的结合亲和力。

图 7 所示为 ELISA 分析的人源化抗 LIGHT 抗体阻断 LIGHT 与 LT β R 结合的活性。图 7A 所示为 ELISA 分析的示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-1、hum_LT-m37-2、hum_LT-m37-4、hum_LT-m37-9 阻断 LIGHT 与 LT β R 结合的活性。图 7B 所示为 ELISA 分析的示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-5、hum_LT-m37-6、hum_LT-m37-7、hum_LT-m37-8、hum_LT-m37-11、hum_LT-m37-12 阻断 LIGHT 与 LT β R 结合的活性。图 7C 所示为 ELISA 分析的示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-13、hum_LT-m37-14、hum_LT-m37-15、hum_LT-m37-16 阻断 LIGHT 与 LT β R 结合的活性。

图 8A 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-1~hum_LT-m37-6 对游离 LIGHT 激活 LT β R 报告基因的抑制活性。图 8B 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-7~hum_LT-m37-12 对游离 LIGHT 激活 LT β R 报告基因的抑制活性。图 8C 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-13~hum_LT-m37-16 对游离 LIGHT 激活 LT β R 报告基因的抑制活性。

图 9A 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-1~hum_LT-m37-6 对细胞 LIGHT 激活 LT β R 报告基因的抑制活性。图 9B 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-7~hum_LT-

m37-12 对细胞 LIGHT 激活 LT β R 报告基因的抑制活性。图 9C 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-13~hum_LT-m37-16 对细胞 LIGHT 激活 LT β R 报告基因的抑制活性。

图 10A 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-1~hum_LT-m37-6 对游离 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的抑制活性。图 10B 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-14、hum_LT-m37-15、hum_LT-m37-16 对游离 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的抑制活性。

图 11 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-13、hum_LT-m37-14、hum_LT-m37-15、hum_LT-m37-16 对 LIGHT 诱导 BEAS-2B 支气管上皮细胞产生 MMP-9 的抑制活性。

图 12 所示为示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-13、hum_LT-m37-14、hum_LT-m37-15、hum_LT-m37-16 对 LIGHT 刺激 CD3+T 细胞活化增殖的抑制活性。

图 13 所示为在 LPS 诱导的小鼠 ARDS 模型中示例性抗 LIGHT 抗体对白细胞水平的抑制活性。图 13A 所示为在 LPS 诱导的小鼠 ARDS 模型中示例性抗 LIGHT 抗体 LT-m17、hum_LT-m37-12 对总白细胞水平的抑制活性。图 13B 所示为在 LPS 诱导的小鼠 ARDS 模型中示例性抗 LIGHT 抗体 LT-m17、hum_LT-m37-12 对中间细胞水平的抑制活性。图 13C 所示为在 LPS 诱导的小鼠 ARDS 模型中示例性抗 LIGHT 抗体 LT-m17、hum_LT-m37-12 对淋巴细胞水平的抑制活性。图 13D 所示为在 LPS 诱导的小鼠 ARDS 模型中示例性抗 LIGHT 抗体 LT-m17、hum_LT-m37-12 对中性粒细胞水平的抑制活性。

本申请的详细描述

本申请一方面提供抗 LIGHT 抗体分子。通过构建的 scFv 噬菌体库筛选、亲和力成熟以及适当设计的生物化学及生物学实验的组合，已经鉴定出能够结合人 LIGHT 并抑制人 LIGHT 与其受体作用的高效抗体分子。本文给出的结果表明，与已知抗 LIGHT 抗体 F19（又称为 CERC-002，Quisovalimab；Avalo Therapeutics 公司）相比，本申请中的抗体结合 LIGHT 的不同区域或表位，并且令人惊讶地是，在各种生物学实验中证明了本申请中的抗体甚至比 F19 更有效。

本申请所提供的抗 LIGHT 抗体包括，例如，全长抗 LIGHT 抗体、抗 LIGHT 单链抗体（scFvs）、抗 LIGHT Fc 融合蛋白、多特异性（如双特异性）抗 LIGHT 抗体、抗 LIGHT 免疫偶联物以及诸如此类的。

另一方面，本申请提供抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含：重链互补决定区（HC-CDR）1，其包含 GYFIN（SEQ ID NO: 1）；HC-CDR2，其包含 RIYPYNVX₁TFYNQNFKG（SEQ ID NO: 45），其中 X₁ 为 D 或 N；和 HC-CDR3，其包含 GTHYYGSSGAMDY（SEQ ID NO: 16）；以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含：轻链互补决定区（LC-CDR）1，其包含 KASQNVGTAVA（SEQ ID NO: 23）；LC-CDR2，其包含 SASNRYT（SEQ ID NO: 30）；和 LC-CDR3，其包含 QQYSSYPYT（SEQ ID NO: 37）。

另一方面，本申请提供抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含：重链互补决定区（HC-CDR）1，其包含 GYFMN（SEQ ID NO: 2）；HC-CDR2，其

包含 RIYPYSGDTFYNQKFNN (SEQ ID NO: 10)；和 HC-CDR3，其包含 SEHFGRNYGTGAVDY (SEQ ID NO: 17)；以及轻链可变结构域 (V_L)，所述 V_L 包含：轻链互补决定区 (LC-CDR) 1，其包含 RSSQGLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 24)；LC-CDR2，其包含 KVSNRFS (SEQ ID NO: 31)；和 LC-CDR3，其包含 SQSTHVPYT (SEQ ID NO: 38)。

另一方面，本申请提供抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域 (V_H)，所述 V_H 包含：重链互补决定区 (HC-CDR) 1，其包含 GYFMN (SEQ ID NO: 2)；HC-CDR2，其包含 RIYPYSGDTFYNQKFNN (SEQ ID NO: 10)；和 HC-CDR3，其包含 SEHFGRNYGTGAVDY (SEQ ID NO: 17)；以及轻链可变结构域 (V_L)，所述 V_L 包含：轻链互补决定区 (LC-CDR) 1，其包含 RSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 25)；LC-CDR2，其包含 KVSNRFS (SEQ ID NO: 31)；和 LC-CDR3，其包含 SQSTHVPLT (SEQ ID NO: 39)。

另一方面，本申请提供抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域 (V_H)，所述 V_H 包含：重链互补决定区 (HC-CDR) 1，其包含 NYVVY (SEQ ID NO: 3)；HC-CDR2，其包含 EINPTNGDPNFNEKFKS (SEQ ID NO: 11)；和 HC-CDR3，其包含 SNWDYGNAMDF (SEQ ID NO: 18)；以及轻链可变结构域 (V_L)，所述 V_L 包含：轻链互补决定区 (LC-CDR) 1，其包含 KASQSVDFDGDGYMN (SEQ ID NO: 26)；LC-CDR2，其包含 KASHLDS (SEQ ID NO: 32)；和 LC-CDR3，其包含 QQSIEDPLT (SEQ ID NO: 40)。

另一方面，本申请提供抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域 (V_H)，所述 V_H 包含：重链互补决定区 (HC-CDR) 1，其包含 NYVVY (SEQ ID NO: 3)；HC-CDR2，其包含 EINPTNGDPNFNEKFKS (SEQ ID NO: 11)；和 HC-CDR3，其包含 SNWDYGNAMDF (SEQ ID NO: 18)；以及轻链可变结构域 (V_L)，所述 V_L 包含：轻链互补决定区 (LC-CDR) 1，其包含 KASQSVDFDGDGYMN (SEQ ID NO: 26)；LC-CDR2，其包含 KASHLDS (SEQ ID NO: 32)；和 LC-CDR3，其包含 QQSIEDPFT (SEQ ID NO: 41)。

另一方面，本申请提供抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域 (V_H)，所述 V_H 包含：重链互补决定区 (HC-CDR) 1，其包含 NYGMN (SEQ ID NO: 4)；HC-CDR2，其包含 WINTYTGEPTYADDFKG (SEQ ID NO: 12)；和 HC-CDR3，其包含 DNWDGKGMDY (SEQ ID NO: 19)；以及轻链可变结构域 (V_L)，所述 V_L 包含：轻链互补决定区 (LC-CDR) 1，其包含 KASQDVDTAVA (SEQ ID NO: 27)；LC-CDR2，其包含 WASTRHT (SEQ ID NO: 33)；和 LC-CDR3，其包含 HQYGSYPLT (SEQ ID NO: 42)。

另一方面，本申请提供抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域 (V_H)，所述 V_H 包含：重链互补决定区 (HC-CDR) 1，其包含 TYMY (SEQ ID NO: 5)；HC-CDR2，其包含 EINPTNGGTIFNEKFKT (SEQ ID NO: 13)；和 HC-CDR3，其包含 GNWPYWSFDV (SEQ ID NO: 20)；以及轻链可变结构域 (V_L)，所述 V_L 包含：轻链互补决定区 (LC-CDR) 1，其包含 KASQSVDFDGDNYMN (SEQ ID NO: 28)；LC-CDR2，其包含 AASNLD (SEQ ID NO: 34)；和 LC-CDR3，其包含 QQSIEDPWT (SEQ ID NO: 43)。

另一方面，本申请提供抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含：重链互补决定区（HC-CDR）1，其包含 DHIMN（SEQ ID NO: 6）；HC-CDR2，其包含 RIYPVSGETNYNQKFMG（SEQ ID NO: 14）；和 HC-CDR3，其包含 GSYWYWNAMDY（SEQ ID NO: 21）；以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含：轻链互补决定区（LC-CDR）1，其包含 KASQSVDFDGD SYMN（SEQ ID NO: 29）或 KASQSVDFDGD SYMN（SEQ ID NO: 83）；LC-CDR2，其包含 SASNLES（SEQ ID NO: 35）；和 LC-CDR3，其包含 QQSIEDPWT（SEQ ID NO: 43）。

另一方面，本申请提供抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含：重链互补决定区（HC-CDR）1，其包含 SYN VH（SEQ ID NO: 7）；HC-CDR2，其包含 AVYPGNGDTSYNQKFKG（SEQ ID NO: 15）；和 HC-CDR3，其包含 GSYYTSSYFDH（SEQ ID NO: 22）；以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含：轻链互补决定区（LC-CDR）1，其包含 KASQSVDFDGD SYMN（SEQ ID NO: 29）；LC-CDR2，其包含 TASNLES（SEQ ID NO: 36）；和 LC-CDR3，其包含 QQSYEDPFT（SEQ ID NO: 44）。

同时还提供编码抗 LIGHT 抗体的核酸，包含抗 LIGHT 抗体的组合物，以及制备和使用抗 LIGHT 抗体的方法。

定义

如本文所述，“治疗（treatment）”或“治疗（treating）”是一种获得有益的或期望的结果的方法，包括临床结果。鉴于本申请的目的，所述有益的或期望的临床结果，包括但不限于以下一种或多种：缓解由疾病引起的一种或多种症状，减轻疾病程度，稳定疾病（例如，预防或延迟疾病恶化），预防或延迟疾病的扩散（例如，转移），预防或延迟疾病复发，延迟或减缓疾病进展，改善疾病状态，缓解疾病（部分或全部），减少治疗疾病所需的一种或多种其他药物的剂量，延迟疾病进展，改善或提高生活质量，增加体重，和/或延长生存期。同时，“治疗”还包括疾病病理结果的减少（例如，对哮喘而言，强力呼气容积）。本申请的方法考虑了这些治疗的任何一个或多个方面。

术语“抗体”包括全长抗体及其抗原结合片段。全长抗体包括两条重链和两条轻链。轻链和重链的可变区负责抗原的结合。两条链中的可变区通常包括 3 个高变的环，被称为互补决定区

（CDRs）（轻链（LC）CDRs 包括 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3，重链（HC）CDRs 包括 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3）。本文所披露的抗体或抗原结合片段的 CDR 边界可以通过 Kabat, Chothia 或 Al-Lazikani 惯例来定义或识别（Al-Lazikani 1997; Chothia 1985; Chothia 1987; Chothia 1989; Kabat 1987; Kabat 1991）。重链或轻链的 3 个 CDR 区插入到被称为框架区（FRs）的侧翼区段之间，所述框架区比 CDR 区具有更高的保守性，并形成支撑高变环的支架。重链和轻链的恒定区并不参与抗原结合，但展示出多种效应功能。抗体是基于它们重链恒定区的氨基酸序列进行分类的。抗体的五种主要类别或同种型是 IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM，其特征分别在于具有

α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 型重链。几种主要的抗体类别被分为亚类，如 IgG1 (γ 1 重链)、IgG2 (γ 2 重链)、IgG3 (γ 3 重链)、IgG4 (γ 4 重链)、IgA1 (α 1 重链) 或 IgA2 (α 2 重链)。

如本文所述，术语“抗原结合片段”包括抗体片段，例如，双链抗体 (diabody)、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv 片段、二硫键稳定的 Fv 片段 (dsFv)、(dsFv)₂、双特异性 dsFv (dsFv-dsFv')、二硫键稳定的双链抗体 (ds 双链抗体)、单链 Fv (scFv)、scFv 二聚体 (二价双链抗体)，由包含一个或多个 CDRs 的抗体片段组成的多特异性抗体、单域抗体、纳米抗体 (nanobody)、域抗体、二价域抗体或者能够与抗原结合但不包含完整抗体结构的任何其他抗体片段。抗原结合片段能够与亲本抗体或亲本抗体片段 (如亲本 scFv) 结合相同的抗原。抗原结合片段还包括包含上述抗体片段的融合蛋白。在一些实施例中，抗原结合片段可能包括来自特定人抗体的一个或多个 CDRs，该 CDRs 被移植到来自一个或多个不同人抗体的框架区。

如本文所述，术语“表位”是指抗体或抗体部分结合的抗原上特定的原子或氨基酸组。如果两种抗体或抗体部分表现出与某抗原竞争性结合，则它们可能结合抗原上的相同表位。

如本文所用，当第一抗体在等摩尔浓度下抑制第二抗体与 LIGHT 靶标结合至少 50% (例如至少 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98% 或 99%) 时，第一抗体与第二抗体“竞争”结合 LIGHT 靶标，反之亦然。PCT 出版物 WO 03/48731 描述了基于交叉竞争的高通量抗体“表位归类”方法。

如本文所述，术语“特异性地结合”、“特异性地识别”或“对..来说是特异性的”是指可测量的和可再现的相互作用，例如抗体与靶标的结合可以确定在异质分子群，包括生物分子中存在该靶标。例如，抗体能够特异性地识别某靶标 (可以是表位) 是指，与其它靶标结合相比，该抗体与该靶标的结合具有更高的亲和力，亲合力，更容易和/或更持久。在一些实施例中，特异性地识别抗原的抗体与抗原的一个或多个抗原决定簇反应，其结合亲和力是其与其它靶标结合亲和力的至少 10 倍。

如本文所述，一种“分离的”抗 LIGHT 抗体是指一种抗 LIGHT 抗体，其 (1) 与天然存在的蛋白无关，(2) 不含相同来源的其他蛋白，(3) 由不同种属的细胞所表达，或 (4) 自然界中不存在。

如本文所述，术语“分离的核酸”，是指基因组、cDNA 或合成来源的核酸或其组合。根据其来源，所述“分离的核酸”是指 (1) 与自然界中发现的“分离的核酸”中的全部或部分多核苷酸无关，(2) 可与自然状态下不与之相连的多核苷酸可操作性地连接，或 (3) 在自然界中不作为较长序列的一部分而存在。

如本文所用，术语“CDR”或“互补决定区”意指重链和轻链多肽的可变结构域内发现的非连续抗原结合位点。在文献 Kabat *et al.*, *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977); Kabat *et al.*, *U.S. Dept. of Health and Human Services*, “Sequences of proteins of immunological interest” (1991); Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); Al-Lazikani B. *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 273: 927-948 (1997); MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996); Abhinandan and Martin, *Mol. Immunol.*, 45: 3832-

3839 (2008) ; Lefranc M.P. *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.*, 27: 55-77 (2003) ; 和 Honegger and Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 309:657-670 (2001) 中已经描述这些特殊的区域, 其中当彼此之间互相比 较时, 这些定义包括氨基酸残基的重合或子集。然而, 采用任何一种定义方式来指示抗体或移植 抗体或其变体的 CDR, 均包括在本文所定义和使用的术语范围之内。表 1 中列了由上述引用的各 篇参考文献所定义的 CDR 所包括的氨基酸残基的位置, 以示比较。CDR 预测的算法和结合界面在 本领域是已知的, 包括, 例如 Abhinandan and Martin, *Mol. Immunol.*, 45: 3832-3839 (2008) ; Ehrenmann F. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 38: D301-D307 (2010) ; 和 Adolf-Bryfogle J. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 43: D432-D438 (2015) 中均有描述。本段中所引用的参考文献的内容以其整体引用并入 本文中, 以用于本申请和可能包含在本文中的一个或多个权利要求中。

表 1: CDR 定义

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³	IMGT ⁴	AHo ⁵
V _H CDR1	31-35	26-32	30-35	27-38	25-40
V _H CDR2	50-65	53-55	47-58	56-65	58-77
V _H CDR3	95-102	96-101	93-101	105-117	109-137
V _L CDR1	24-34	26-32	30-36	27-38	25-40
V _L CDR2	50-56	50-52	46-55	56-65	58-77
V _L CDR3	89-97	91-96	89-96	105-117	109-137

¹氨基酸残基编号参照上述 Kabat *et al.*中的命名方法

²氨基酸残基编号参照上述 Chothia *et al.*中的命名方法

³氨基酸残基编号参照上述 MacCallum *et al.*中的命名方法

⁴氨基酸残基编号参照上述 Lefranc *et al.*中的命名方法

⁵氨基酸残基编号参照上述 Honegger and Plückthun 中的命名方法

术语“嵌合抗体”是指, 重链和/或轻链的一部分与来自特定种属或属于特定抗体种类或亚类的 抗体中的相应序列一致或具有同源性, 而这个(些)链的剩余部分与来自另一种属或属于其它抗 体种类或亚类的抗体中的相应序列一致或具有同源性的抗体, 以及此类抗体的片段, 只要其具有 本申请中的生物学活性(见 U.S. Patent No. 4,816,567; and Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))。

“Fv”是包含完整抗原识别及结合位点的最小抗体片段。该片段是由一个重链可变结构域和一个 轻链可变结构域紧密非共价连接形成的二聚体。通过这两个域的折叠衍生出 6 个高变环(轻链和重 链中各 3 个环), 所述高变环为抗体提供了用于结合抗原的氨基酸残基, 并且赋予抗体与抗原结合 的特异性。然而, 即使单个可变结构域(或 Fv 片段的一半, 其仅包含对抗原具有特异性的 3 个 CDRs)也具有识别和结合抗原的能力, 尽管其亲和力低于完整的结合位点。

“单链 Fv”，也可简写成“sFv”或“scFv”，是包含被连接成单一多肽链的 V_H 和 V_L 抗体域的抗体片段。在一些实施例中，scFv 多肽进一步包括 V_H 和 V_L 域之间的连接多肽，该连接多肽使得 scFv 形成抗原结合的理想结构。关于 scFv 的概述，见 *Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)*。

术语“双链抗体 (diabody)”是在 V_H 和 V_L 域之间采用短接头（例如 5~10 个残基），构建 scFv 片段（见上段内容）制备而成的一种小抗体片段，这样就使得可变结构域在链间而不是链内进行配对，产生一个双价片段，即具有两个抗原结合位点的片段。双特异性的双链抗体是两个“交叉”scFv 片段的异二聚体，其中两个抗体的 V_H 和 V_L 域位于不同的多肽链上。在 EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993) 中全面描述了双链抗体。

非人源（如啮齿类）抗体的“人源化”形式是嵌合抗体，其包括最少的来自非人源抗体的序列。大多数情况下，人源化抗体是人源免疫球蛋白（受体抗体），其中受体抗体的高变区（HVR）残基被来自非人源种属例如小鼠、大鼠、兔或非人类哺乳动物的且具有理想的抗体特异性，亲和力和性能的高变区残基所取代（供体抗体）。在某些情况下，人源免疫球蛋白框架区中的残基被相应的非人源残基所取代。另外，人源化抗体可以包括在受体抗体或供体抗体中均不存在的残基。这些修饰能够进一步改善抗体的性能。通常，人源化抗体会包含基本上所有，至少一个，通常两个可变结构域，其中所有或基本上所有的高变环均与非人免疫球蛋白的高变环相对应，以及所有或基本上所有的框架区均是人免疫球蛋白序列。人源抗体任选地还包括免疫球蛋白恒定区（Fc）的至少一部分，通常是人免疫球蛋白的恒定区。具体细节可以参考 Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); 和 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。

本文所鉴定的多肽和抗体序列的“氨基酸序列同一性百分比 (%)”或“同源性”被定义：在认为保守性取代属于序列同一性的一部分的情况下进行序列对比，候选序列与待比较多肽序列中相同氨基酸残基所占的百分比。可以通过本领域技术范围内的多种比对方式来确定氨基酸序列同一性百分比，例如，使用如 BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign (DNASTAR)、或 MUSCLE 软件等可公开获得的计算机软件。本领域技术人员可以确定用于测量比对的合适的参数，包括在所比较序列的全长上实现最大化比对所需的任何算法。然而，为了本文的目的，氨基酸序列同一性百分比数值是使用序列比对电脑程序 MUSCLE (Edgar, R.C., *Nucleic Acids Research* 32(5):1792-1797, 2004; Edgar, R.C., *BMC Bioinformatics* 5(1):113, 2004) 生成的。

术语“Fc 受体”或“FcR”用于描述结合抗体 Fc 区的受体。在一些实施例中，本申请所述的 FcR 是结合 IgG 抗体（一种 γ 受体）的 FcR，包括 Fc γ RI、Fc γ RII 和 Fc γ RIII 亚类的受体，包括这些受体的等位基因变体和可变剪接形式。Fc γ RII 受体包括 Fc γ RIIA (“激活受体”) 和 Fc γ RIIB (“抑制受体”)，它们具有相似的氨基酸序列，主要在胞质结构域有所不同。激活受体 Fc γ RIIA 的胞质结构域中含有免疫受体酪氨酸活化基序 (ITAM)。抑制受体 Fc γ RIIB 的胞质结构域中含有免疫受体酪氨酸抑制基序 (ITIM) (见 M. in Dañon, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。所述术语

还包括同种异型,例如 Fc γ RIIIA 同种异型: Fc γ RIIIA-Phe158、Fc γ RIIIA-Val158、Fc γ RIIIA-R131 和/或 Fc γ RIIIA-H131。在 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991) 和 Capel *et al.*, *Immunomethods* 4:25-34 (1994); 以及 de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995) 中对 FcRs 进行了描述。本申请中术语 FcR 涵盖其他类型的 FcRs, 包括将来鉴定的 FcRs。术语 FcR 同时还包括新生儿受体 FcRn, 其负责向新生儿转移母体 IgGs (Guyer *et al.*, *J. Immunol.* 117:587 (1976) 以及 Kim *et al.*, *J. Immunol.* 24:249 (1994))。

术语“FcRn”指新生儿 Fc 受体 (FcRn)。FcRn 与主要组织相容性复合体 (MHC) 在结构上相似, 由 α 链非共价结合到 β 2 微球蛋白上组成。新生儿 Fc 受体 FcRn 的多种功能在 Ghetie and Ward (2000) *Annu. Rev. Immunol.* 18, 739-766. 中进行了综述。FcRn 在免疫球蛋白 IgGs 从母体向新生儿的被动转运和调控血清 IgG 水平中起到重要作用。FcRn 作为一种救助受体, 可以在细胞内和细胞间以完整的形式结合和运输胞吞化的 IgG, 并使它们免于经受默认的降解途径。

人 IgG 重链恒定区的“CH1 结构域”通常从 118 位氨基酸延伸到 215 位氨基酸 (EU 编号系统)。

“铰链区”通常被定义为从人 IgG1 的 216 位 Glu 延伸到 230 位 Pro (Burton, *Molec. Immunol.* 22:161-206 (1985))。通过将形成重链间二硫键的第一个和最后一个半胱氨酸残基置于与 IgG1 相同位置后, 可以使得其他 IgG 同种型的铰链区与 IgG1 序列比对。

人 IgG Fc 区的“CH2 结构域”通常从 231 位氨基酸延伸到 340 位氨基酸。CH2 结构域的独特之处在于, 它不会与另一个区域紧密配对, 而是在完整的天然 IgG 分子的两个 CH2 结构域之间插入了两条 N 端连接的支链糖链。据推测, 糖类可能作为域与域间配对的替代, 有助于保持 CH2 结构域稳定。Burton, *Molec. Immunol.* 22:161-206 (1985)。

“CH3”结构域包括在 Fc 区内从 C 末端残基延伸到 CH2 结构域 (从 341 位氨基酸到抗体序列的 C 末端, 通常为 IgG 的第 446 或 447 位氨基酸残基)。

“功能性 Fc 片段”具有天然 Fc 区序列所具有的“效应功能”。示例性的“效应功能”包括 C1q 结合; 补体依赖的细胞毒作用 (CDC); Fc 受体结合; 抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用 (ADCC); 吞噬作用; 细胞表面受体的下调 (如 B 细胞受体; BCR) 等。这类效应功能通常需要 Fc 区与结合结构域 (如抗体可变区) 结合, 并且可以使用本领域公知的多种实验方法进行评估。

具有“改变的”FcR 结合亲和力或 ADCC 活性的 IgG Fc 变体的抗体, 与亲本多肽或包含天然 Fc 序列的多肽相比, 其 FcR 结合活性和/或 ADCC 活性增强或减弱。表现出与 FcR“结合增强”的 Fc 变体与亲本多肽或包含天然 IgG Fc 序列的多肽相比, 其与至少一种 FcR 具有更高的结合亲和力 (例如更低的表观 Kd 或 IC₅₀ 值)。在一些实施例中, 与亲本多肽相比, 结合能力增强 3 倍, 例如 5、10、25、50、60、100、150、200, 甚至高达 500 倍或结合力提高 25% 到 1000%。表现出与 FcR“结合降低”的 Fc 变体, 与亲本多肽相比, 其与至少一种 FcR 具有更低的亲和力 (例如更高的表观 Kd 或 IC₅₀ 值)。与亲本多肽相比, 其结合能力下降 40% 或更多。

“抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用”或“ADCC”是一种细胞毒性形式，指分泌型的 Ig 与存在于某些细胞毒性细胞（例如自然杀伤细胞（NK）、中性粒细胞、和巨噬细胞）上的 Fc 受体（FcRs）结合，使这些细胞毒性效应细胞能够特异性结合携带抗原的靶细胞，随后使用细胞毒素杀死靶细胞。抗体“武装”细胞毒性细胞并且是这种杀伤所必需的。介导 ADCC 的主要细胞类型中，NK 细胞只表达 FcγRIII，而单核细胞表达 FcγRI、FcγRII 和 FcγRIII。在 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92（1991）第 464 页的 Table 3 中总结了在造血细胞上 FcR 的表达。评估目标分子的 ADCC 活性，可以进行体外 ADCC 实验，在美国专利 No.5,500,362 或 5,821,337 中进行了描述。适用于此类实验的效应细胞包括外周血单核细胞（PBMC）和自然杀伤性细胞（NK）。可选地，或者此外，目标分子的 ADCC 活性也可以在体内进行评估，例如在如 Clynes *et al. PNAS* (USA) 95:652-656（1998）中所公开的动物模型中进行了描述。

包含 Fc 区变体的多肽与包含野生型 IgG Fc 多肽或亲本多肽相比，在人体效应细胞存在下表现出“增强的 ADCC 活性”或能够更有效的介导 ADCC 效应，所述包含 Fc 区变体的多肽在实验时与包含野生型 IgG Fc 多肽（或亲本多肽）数量上基本相同时，无论在体外或体内均能更有效的介导 ADCC。通常采用本领域已知的任何体外 ADCC 实验方法来鉴定此类变体，例如用于鉴定 ADCC 活性的实验或方法，例如在动物模型中等。在一些实施例中，此类变体与野生型 Fc（或亲代多肽）相比，介导 ADCC 的效率提高 5 到 100 倍，例如 25 到 50 倍。

“补体依赖的细胞毒作用”或“CDC”是指在补体存在的情况下裂解靶细胞。经典的补体途径的激活是由补体系统第一组分（C1q）与结合同源抗原的抗体（具有适宜结构的亚类）相结合而启动的。为了评估补体激活，可以进行 CDC 实验，如 Gazzano-Santoro *et al., J. Immunol. Methods* 202:163（1996）中所描述的。在美国专利 No.6,194,551B1 和 WO99/51642 中描述了具有改变的 Fc 区氨基酸序列并增加或降低的 C1q 结合能力的多肽变体。这些专利出版物的内容通过引用明确地并入本文中。另见 Idusogie *et al. J. Immunol.* 164: 4178-4184（2000）。

除非另有说明，一种“编码氨基酸序列的核苷酸序列”包括相互之间互为简并形式且编码相同氨基酸序列的所有核苷酸序列。编码蛋白质或 RNA 的核苷酸序列也可包括内含子，例如编码蛋白质的核苷酸序列在某些形式中包含内含子。

术语“可操作性地连接”是指调控序列与异源核苷酸序列之间的功能性连接，从而使后者表达。例如，当第一个核苷酸序列与第二个核苷酸序列处于功能性关系时，第一个核苷酸序列与第二个核苷酸序列为可操作性地连接。例如，如果启动子影响编码序列的转录或表达，该启动子与编码序列为可操作性地连接。通常，可操作性连接的 DNA 序列是连续的，并且在必要时，可以在同一个阅读框中连接两个蛋白质编码区。

“同源”是指两个多肽之间或两个核酸分子之间的序列相似性或序列同一性。如果两个比较序列的同一位置为相同的碱基或氨基酸单体亚基时，例如两个 DNA 分子的同一位置均为腺嘌呤，则这两个 DNA 分子在该位置是同源的。两个序列间的同源百分比是指两个序列中共有的匹配或同源位置的数量与位置总数之比再乘以 100 所得函数。例如，两个序列中如果 10 个位置中有 6 个位置是

相匹配或同源的，则这两个序列的同源性为 60%。举例来说，DNA 序列 ATTGCC 和 TATGGC 具有 50% 的同源性。通常来说，在比对两个序列时，以得到最大同源性为目的来进行对比。

本文所公开的抗 LIGHT 抗体或组合物的“有效量”是指足以实现特定目的的量。“有效量”可以凭经验和通过已知的与所述目的相关的方法确定。

术语“治疗有效量”是指本文所公开的抗 LIGHT 抗体或其组合物能够有效治疗个体的疾病或者症状的用量。例如在哮喘的情况中，“哮喘相关参数”作为评价哮喘治疗效果的指标，例如，

“哮喘相关参数”包括：(a) 1 秒内强力呼气容积 (FEV1)；(b) 呼气流量峰值 (PEF)，包括早晨 PEF (AM PEF) 和晚上 PEF (PM PEF)；(c) 使用吸入性支气管扩张剂，如沙丁胺醇或左旋沙丁胺醇；(d) 五项哮喘控制问卷 (ACQ5) 得分；(e) 夜间觉醒；和 (f) 22 项 Sino-Nasal 结果测试

(SNOT-22) 得分。本文所公开的治疗有效量的抗 LIGHT 抗体或组合物可以使 FEV1、AM PEF 或 PM PEF 中的一项或多项从基线增加，和/或使每日沙丁胺醇/左旋沙丁胺醇使用量、ACQ5 评分、夜间平均觉醒次数或 SNOT-22 评分中的一项或多项从基线减少。如本文所使用的术语“基线”，就哮喘相关参数而言，是指患者在服用本发明的药物组合物之前或服用时的哮喘相关参数的数值。在一些实施例中，哮喘相关参数的改善是指 FEV1 从基线至少增加 0.10L。在一些实施例中，哮喘相关参数的改善是指 AM PEF 从基线增加至少 10.0 L/min。在一些实施例中，哮喘相关参数的改善是指 PM PEF 从基线增加至少 1.0 L/min。在一些实施例中，哮喘相关参数的改善是指从基线开始，每天至少减少 1puff(s) 沙丁胺醇/左旋沙丁胺醇使用量。在一些实施例中，哮喘相关参数的改善是指 ACQ5 评分从基线下降至少 0.5 分。在一些实施例中，哮喘相关参数的改善是指夜间觉醒的次数从基线减少至少 0.2 次。在一些实施例中，哮喘相关参数的改善是指 SNOT-22 评分从基线下降至少 5 分。在一些实施例中，治疗有效量是能够充分控制疾病的量。在一些实施例中，治疗有效量是延长病人生存期的量。在某些实施例中，治疗有效量是改善患者无进展生存的量。

如本文所用的，“药学上可接受的”或“药理学上相容的”是指无生物学活性或者其它不期望性质的材料，例如该材料能够加入到给予患者的药物组合物中，而不会引起显著的不良反应，或者，不与组合物中包含的任何其它组分以有害的方式相互作用。药学上可接受的载体或赋形剂优选满足毒理学或制造检测的所需标准和/或包含在美国食品和药品管理局编制的非活性成分指南中。

本文中描述的本申请的实施例应理解为包含“由.....组成”和/或“基本上由.....组成”的实施例。

本文中提及“约”为一个数值或参数，包含（和描述）针对该值或参数本身的变体。例如，涉及“约 X”的描述，包括“X”的描述。

如本文所用的，提及“不是 (not)”一个数值或参数，通常表示并描述“除了 (other than)”某一数值或参数之外。例如，该方法不能用于治疗 X 型癌症，意味着该方法通常用于治疗除 X 型癌症之外的其他类型的癌症。

除非上下文另有明确说明，本文和所述权利要求中所采用的单数形式“一”，“一个”和“该”包括复数对象。

抗 LIGHT 抗体

一方面，本申请提供特异性结合 LIGHT 的抗人和/或食蟹猴 LIGHT 抗体。所述抗 LIGHT 抗体包括，但不限于，人源化抗体，嵌合抗体，小鼠抗体，人抗体，以及本文所述的包含重链和/或轻链 CDRs 的抗体分子。一方面，本申请提供与 LIGHT 结合的分离的抗体。预期的抗 LIGHT 抗体包括，例如，全长抗 LIGHT 抗体（如全长 IgG1 或 IgG4），抗 LIGHT 单链抗体，抗 LIGHT Fc 融合蛋白，多特异性（如双特异性）抗 LIGHT 抗体，抗 LIGHT 免疫偶联物，以及诸如此类的。在一些实施例中，抗 LIGHT 抗体是全长抗体（如全长 IgG1 或 IgG4）或其抗原结合片段，其特异性结合 LIGHT。在一些实施例中，抗 LIGHT 抗体是 Fab、Fab'、F(ab)'₂、Fab'-SH、单链 Fv（scFv）、Fv 片段、dAb、Fd、纳米抗体（nanobody）、双链抗体（diabody）或线性抗体。在一些实施例中，特异性结合 LIGHT 的抗体是指抗体与 LIGHT 结合的亲和力至少是与非靶标结合亲和力的 10 倍以上（包括例如 10、10²、10³、10⁴、10⁵、10⁶、或 10⁷ 倍）。在一些实施例中，非靶标是指不是 LIGHT 的抗原。结合亲和力可通过本领域已知的方法来测定，如 ELISA，荧光激活细胞分选（FACS）分析或放射免疫沉淀分析（RIA）。Kd 值可以通过本领域已知的方法来测定，如表面等离子共振（SPR）技术或生物层干涉技术（BLI）。

尽管本文广泛地讨论了包含人序列的抗 LIGHT 抗体（例如，包含人 CDR 序列的人重链和轻链可变结构域），但同时也考虑了非人抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，非人抗 LIGHT 抗体包括本文所述的抗 LIGHT 抗体的人 CDR 序列和非人框架区序列，在一些实施例中，非人框架区序列包括任何的用于使用如本文所述的一种或多种人 CDR 序列产生重链和/或轻链可变结构域的序列，包括例如哺乳动物，例如小鼠、大鼠、兔子、猪、牛（例如，牛、公牛、水牛）、鹿、绵羊、山羊、鸡、猫、狗、雪貂、灵长类（例如，小猿，猕猴）等。在一些实施例中，非人抗 LIGHT 抗体包括将一种或多种本文所述的人 CDR 序列移植到非人框架区中（例如，鼠或鸡的框架区序列）所产生的抗 LIGHT 抗体。

示例性人 LIGHT 的氨基酸序列包含 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列或由 SEQ ID NO: 78 所示的氨基酸序列组成。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体特异性识别人 LIGHT 中的表位。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体与除人之外其它物种的 LIGHT 发生交叉反应。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体对人 LIGHT 是完全特异性的，并且不与其它非人物种发生交叉反应。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体与 LIGHT 蛋白（或其片段）的至少一种等位基因变体交叉反应。在一些实施例中，等位基因变体与天然存在的 LIGHT 蛋白（或其片段）相比，具有至多 30 个（如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25 或 30 个）的氨基酸取代（例如保守取

代)。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体不与 LIGHT 蛋白(或其片段)的任何等位基因变体发生交叉反应。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体与 LIGHT 蛋白的至少一种种间变体发生交叉反应。在一些实施例中,例如, LIGHT 蛋白(或其片段)是人 LIGHT,并且 LIGHT 蛋白(或其片段)的种间变体是食蟹猴中的变体。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体不与 LIGHT 蛋白的任何种间变体发生交叉反应。

在一些实施例中,如本文所述的任一抗 LIGHT 抗体,所述抗 LIGHT 抗体包含抗体重链恒定区和抗体轻链恒定区。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 IgG1 型重链恒定区。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 IgG2 型重链恒定区。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 IgG3 型重链恒定区。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 IgG4 型重链恒定区。在一些实施例中,所述重链恒定区包含(包括由...组成或基本上由...组成)氨基酸序列 SEQ ID NO: 74。在一些实施例中,所述重链恒定区包含(包括由...组成或基本上由...组成)氨基酸序列 SEQ ID NO: 75。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 κ 轻链恒定区。在一些实施例中,所述轻链恒定区包含(包括由...组成或基本上由...组成)氨基酸序列 SEQ ID NO: 76。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 λ 轻链恒定区。在一些实施例中,所述轻链恒定区包含(包括由...组成或基本上由...组成)氨基酸序列 SEQ ID NO: 77。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含抗体重链可变结构域和抗体轻链可变结构域。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体,包含重链可变结构域(V_H),所述 V_H 包含:重链互补决定区(HC-CDR)1,其包含 GYFIN (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2,其包含 RIYPYNVX₁TFYNQNFKG (SEQ ID NO: 45),其中 X₁为 D 或 N;和 HC-CDR3,其包含 GTHYYGSSGAMDY (SEQ ID NO: 16);以及轻链可变结构域(V_L),所述 V_L 包含:轻链互补决定区(LC-CDR)1,其包含 KASQNVGTAVA (SEQ ID NO: 23); LC-CDR2,其包含 SASNRYT (SEQ ID NO: 30);和 LC-CDR3,其包含 QQYSSYPYT (SEQ ID NO: 37)。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H ,所述 V_H 包含:HC-CDR1,其包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约 3 个(例如 1、2 或 3 个)氨基酸的取代;HC-CDR2,其包含 SEQ ID NOs: 8-9 中任一所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约 3 个(例如 1、2 或 3 个)氨基酸的取代;和 HC-CDR3,其包含 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约 3 个(例如 1、2 或 3 个)氨基酸的取代。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H ,所述 V_H 包含:HC-CDR1,其包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列,HC-CDR2,其包含 SEQ ID NOs: 8-9 中任一所示的氨基酸序列,HC-CDR3,其包含 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_L ,所述 V_L 包含:LC-CDR1,其包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约 3 个(例如 1、2 或 3 个)氨基酸的取代;LC-CDR2,其包含 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约 3 个(例如

1、2或3个)氨基酸的取代;和LC-CDR3,其包含SEQ ID NO: 37所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约3个(例如1、2或3个)氨基酸的取代。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_L,所述V_L包含:LC-CDR1,其包含SEQ ID NO: 23所示的氨基酸序列,LC-CDR2,其包含SEQ ID NO: 30所示的氨基酸序列,LC-CDR3,其包含SEQ ID NO: 37所示的氨基酸序列。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含:HC-CDR1,其包含SEQ ID NO: 1所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约3个(例如1、2或3个)氨基酸的取代;HC-CDR2,其包含SEQ ID NOs: 8-9中任一所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约3个(例如1、2或3个)氨基酸的取代;和HC-CDR3,其包含SEQ ID NO: 16所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约3个(例如1、2或3个)氨基酸的取代;以及V_L,所述V_L包含:LC-CDR1,其包含SEQ ID NO: 23所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约3个(例如1、2或3个)氨基酸的取代;LC-CDR2,其包含SEQ ID NO: 30所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约3个(例如1、2或3个)氨基酸的取代;和LC-CDR3,其包含SEQ ID NO: 37所示的氨基酸序列或其变体,所述变体包含至多约3个(例如1、2或3个)氨基酸的取代。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含:HC-CDR1,其包含SEQ ID NO: 1所示的氨基酸序列,HC-CDR2,其包含SEQ ID NOs: 8-9中任一所示的氨基酸序列,和HC-CDR3,其包含SEQ ID NO: 16所示的氨基酸序列;以及V_L,所述V_L包含:LC-CDR1,其包含SEQ ID NO: 23所示的氨基酸序列,LC-CDR2,其包含SEQ ID NO: 30所示的氨基酸序列,和LC-CDR3,其包含SEQ ID NO: 37所示的氨基酸序列。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含:HC-CDR1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 1,HC-CDR2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 8,HC-CDR3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 16,或者所述V_H的变体,其HC-CDRs中包含至多约5个氨基酸的取代;以及V_L,所述V_L包含:LC-CDR1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 23,LC-CDR2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 30,LC-CDR3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 37,或者所述V_L的变体,其LC-CDRs中包含至多约5个氨基酸的取代。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含:HC-CDR1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 1,HC-CDR2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 8,和HC-CDR3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 16;以及V_L,所述V_L包含:LC-CDR1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 23,LC-CDR2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 30,和LC-CDR3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 37。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含:HC-CDR1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 1,HC-CDR2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 9,HC-CDR3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 16,或者所述V_H的变体,其HC-CDRs中包含至多约5个氨基酸的取代;以及V_L,所述V_L包含:LC-CDR1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 23,LC-CDR2,其包含氨基酸序列SEQ ID

NO: 30, LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 9, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 46-53 中所示的任一氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 62-65 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 46-53 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 46-53 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 62-65 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 62-65 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 46-

53 中任一所示的氨基酸序列, 以及 V_L, 所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 62-65 中任一所示的氨基酸序列。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 46, 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 62。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47, 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48, 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49, 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50, 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、

95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性;以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 64或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 64具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 47,以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 64。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含:V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 48或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 48具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性;以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 64或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 64具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 48,以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 64。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含:V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 49或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 49具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性;以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 64或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 64具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 49,以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 64。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含:V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 50或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 50具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性;以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 64或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 64具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 50,以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 64。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含:V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 47或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 47具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性;以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 65或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 65具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 47,以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 65。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含:V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 48或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 48具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性;以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 65或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 65具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 48,以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 65。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49，以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50，以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51，以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52，以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53，以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、

95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含: HC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, HC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10, HC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17,或者所述 V_H的变体,其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代;以及 V_L,所述 V_L包含: LC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, LC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31, LC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 38,或者所述 V_L的变体,其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含: HC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, HC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10,和 HC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17;以及 V_L,所述 V_L包含: LC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, LC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31,和 LC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 38。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 所示的 V_H包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3;以及 V_L,其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 66 所示的 V_L包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性;以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 66 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 66 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 54,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 66。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含: HC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, HC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10, HC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17,或者所述 V_H的变体,其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代;以及 V_L,所述 V_L包含: LC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25, LC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31, LC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 39,或者所述 V_L的变体,其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含: HC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, HC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10,和 HC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17;以及 V_L,所述 V_L包含: LC-CDR1,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25, LC-CDR2,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31,和 LC-CDR3,其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 39。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 所示的 V_H包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3;以及 V_L,其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 67 所示的 V_L包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 67 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 67 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 55，以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 67。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11，HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32，LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 40，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 40。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 68 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 68 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 68 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 56，以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 68。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11，HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32，LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 41，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列

SEQ ID NO: 18; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 41。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 69 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 69 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 69 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 57, 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 69。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12, HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 19, 或者所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 33, LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 42, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 19; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 33, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 42。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 70 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 70 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 70 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 58, 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 70。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13, HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20, 或者所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID

NO: 34, LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 71 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 71 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 71 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 59, 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 71。

在一些实施例中, 提供一种分离的抗 LIGHT 抗体, 包含重链可变结构域 (V_H), 所述 V_H 包含重链互补决定区 (HC-CDR) 1, 其包含 DHIMN (SEQ ID NO: 6); HC-CDR2, 其包含 RIYPVSGETNYNQKFMG (SEQ ID NO: 14); 和 HC-CDR3, 其包含 GSYWYWNAMDY (SEQ ID NO: 21); 以及轻链可变结构域 (V_L), 所述 V_L 包含: 轻链互补决定区 (LC-CDR) 1, 其包含 KASQSVDFDGD SYMN (SEQ ID NO: 29) 或 KASQSVDFDGD SYMN (SEQ ID NO: 83); LC-CDR2, 其包含 SASNLES (SEQ ID NO: 35); 和 LC-CDR3, 其包含 QQSIEDPWT (SEQ ID NO: 43)。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; 和 HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列, HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列, HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列。

1. 在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NOs: 29 或 83 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至

多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 29 或 83 中任一所示的氨基酸序列，LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列，LC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；HC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 29 或 83 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列，HC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 14 所示的氨基酸序列，和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 21 所示的氨基酸序列；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 29 或 83 中任一所示的氨基酸序列，LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 35 所示的氨基酸序列，和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 43 所示的氨基酸序列。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14，HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35，LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14，HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 83，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID

NO: 35, LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 83, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 60, 84-85 中任一氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3, 以及 V_L, 所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 72, 86-91 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3; 以及 V_L, 其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 60, 84-85 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 60, 84-85 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 72, 86-91 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 72, 86-91 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 60, 84-85 中任一所示的氨基酸序列, 以及 V_L, 所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 72, 86-91 中任一所示的氨基酸序列。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 60, 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 72。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、

95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 86。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性;以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 87 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 87 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 87。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性;以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 88。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性;以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 89。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性;以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 90。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性;以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 91。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体,包含重链可变结构域(V_H),所述 V_H包含:重链互补决定区(HC-CDR)1,其包含 SYN_{VH}(SEQ ID NO: 7);HC-CDR2,其包含

AVYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 15); 和 HC-CDR3, 其包含 GSYYYTSSYFDH (SEQ ID NO: 22); 以及轻链可变结构域 (V_L), 所述 V_L 包含: 轻链互补决定区 (LC-CDR) 1, 其包含 KASQSVDFDGDSYMN (SEQ ID NO: 29); LC-CDR2, 其包含 TASNLES (SEQ ID NO: 36); 和 LC-CDR3, 其包含 QQSYEDPFT (SEQ ID NO: 44)。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; 和 HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列, HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列, HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; 和 LC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 44 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列, LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列, LC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 44 所示的氨基酸序列。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; 和 HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代; 和 LC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 44 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体包含至多约 3 个 (例如 1、2 或 3 个) 氨基酸的取代。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 7 所示的氨基酸序列, HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 15 所示的氨基酸序列, 和 HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 22 所示的氨基酸序列; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NO: 29 所示的氨基酸序列, LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NO: 36 所示的氨基酸序列, 和 LC-CDR3, 其包含 SEQ ID NO: 44 所示的氨基酸序列。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 15，HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 36，LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 44，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 15，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 36，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 44。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含如 SEQ ID NOs: 61，92-94 中任一氨基酸序列所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，所述 V_L 包含如 SEQ ID NOs: 73，95-99 中任一氨基酸序列所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 所示的 V_H 包含的 HC-CDR1、HC-CDR2 和 HC-CDR3；以及 V_L，其包含如氨基酸序列 SEQ ID NO: 73 所示的 V_L 包含的 LC-CDR1、LC-CDR2 和 LC-CDR3。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 61，92-94 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 61，92-94 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 73，95-99 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 73，95-99 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 61，92-94 中任一所示的氨基酸序列，以及 V_L，所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 73，95-99 中任一所示的氨基酸序列。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 73 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 73 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 61，以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 73。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99%）序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、

95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 95。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性;以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性;以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性;以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 97。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性;以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性;以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%) 序列同一性。在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含 V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93,以及 V_L,所述 V_L包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98。

在一些实施例中,所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H,所述 V_H包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体,所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% (例如至少 80%、85%、90%、

95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性;以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 98或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 98具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 92,以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 98。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含:V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 94或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 94具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性;以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 99或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 99具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 94,以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 99。

在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含:V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 92或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 92具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性;以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 99或其变体,所述变体与氨基酸序列SEQ ID NO: 99具有至少约80%(例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。在一些实施例中,所述抗LIGHT抗体包含V_H,所述V_H包含氨基酸序列SEQ ID NO: 92,以及V_L,所述V_L包含氨基酸序列SEQ ID NO: 99。

在一些实施例中,上述氨基酸取代限于本文表4中所示的“示例性取代”。在一些实施例中,氨基酸取代限于本文表4中所示的“优选取代”。

在一些实施例中,功能性表位可通过组合丙氨酸扫描法来解析。在此过程中,组合丙氨酸扫描技术可用于鉴定LIGHT蛋白中与抗LIGHT抗体相互作用所必需的氨基酸。在一些实施例中,该表位是构象的,同时可以采用与LIGHT蛋白结合的抗LIGHT抗体的晶体结构来鉴定表位。

在一些实施例中,本申请提供与本文所述的任一种抗LIGHT抗体竞争性结合LIGHT的抗体。在一些实施例中,提供能够与本文所述的任一种抗LIGHT抗体竞争性地结合LIGHT上的表位的抗体。在一些实施例中,提供抗LIGHT抗体,其与包含V_H和V_L的抗LIGHT抗体分子结合相同的表位,其中所述V_H包含SEQ ID NOS: 46-61, 92-94中任一所示的氨基酸序列,以及所述V_L包含SEQ ID NOS: 62-73, 95-99中任一所示的氨基酸序列。在一些实施例中,提供抗LIGHT抗体,其与包含V_H和V_L的抗LIGHT抗体竞争性地结合LIGHT,其中所述V_H包含SEQ ID NOS: 46-61, 92-94中任一所示的氨基酸序列,以及所述V_L包含SEQ ID NOS: 62-73, 95-99中任一所示的氨基酸序列。

在一些实施例中,可以利用竞争实验来鉴定与本文所述的抗LIGHT抗体竞争性结合LIGHT的单克隆抗体。竞争实验可以通过识别相同的或空间上重叠的表位或者通过一个抗体竞争性抑制另一抗体与抗原结合来确定两个抗体是否结合相同的表位。在某些实施例中,这种竞争性抗体与本文所述的抗体结合相同的表位。一些示例性的竞争实验包括,但不限于如 Harlow and Lane

(1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor,

N.Y.)中所提到的常规实验。用于解析抗体结合的表位的详细示例性方法如 Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, N.J.)中所述。在一些实施例中, 如果每种抗体阻断另一种抗体结合的 50%或更多, 则称其结合相同的表位。在一些实施例中, 与本文所述的抗 LIGHT 抗体竞争的抗体是嵌合抗体、人源化抗体或全人抗体。

示例性抗 LIGHT 抗体序列如表 2、表 3 所示, 其中根据 Kabat 定义方式进行 CDR 编号。本领域技术人员将认识到有多种已知算法来预测 CDR 的位置以及界定抗体轻、重链可变区。包含如本文所述抗体的 CDRs、V_H和/或 V_L序列, 但基于预测算法而非下表中所示例的抗体也在本申请的范围

表 2 示例性抗 LIGHT 抗体 CDR 序列

抗体名称	HC-CDR1	HC-CDR2	HC-CDR3
LT-m37 hum_LT-m37-1 hum_LT-m37-2 hum_LT-m37-3 hum_LT-m37-4 hum_LT-m37-5 hum_LT-m37-6 hum_LT-m37-7 hum_LT-m37-8 hum_LT-m37-9 hum_LT-m37-10 hum_LT-m37-11 hum_LT-m37-12	GYFIN (SEQ ID NO: 1)	RIYPYNVNTFYNQNFK G (SEQ ID NO: 8)	GTHYYGSSGAMDY (SEQ ID NO: 16)
hum_LT-m37-13 hum_LT-m37-14 hum_LT-m37-15 hum_LT-m37-16	GYFIN (SEQ ID NO: 1)	RIYPYNVDTFYNQNFK G (SEQ ID NO: 9)	GTHYYGSSGAMDY (SEQ ID NO: 16)
通式 1	GYFIN (SEQ ID NO: 1)	RIYPYNVX ₁ TFYQNFK G (SEQ ID NO: 45) 其中, X ₁ 为 D 或 N	GTHYYGSSGAMDY (SEQ ID NO: 16)
LT-m17 LT-m18	GYFMN (SEQ ID NO: 2)	RIYPYSGDTFYNQKFNN (SEQ ID NO: 10)	SEHFGRNYGTGAV DY (SEQ ID NO: 17)
LT-m33 LT-m64	NYYVY (SEQ ID NO: 3)	EINPTNGDPNFNEKFKS (SEQ ID NO: 11)	SNWDYGNAMDF (SEQ ID NO: 18)

LT-m31	NYGMN (SEQ ID NO: 4)	WINTYTGEPTYADDFK G (SEQ ID NO: 12)	DNWDGKGMDY (SEQ ID NO: 19)
LT-m55	TYMY (SEQ ID NO: 5)	EINPTNGGTIFNEKFKT (SEQ ID NO: 13)	GNWPYWSFDV (SEQ ID NO: 20)
LT-m58	DHIMN (SEQ ID NO: 6)	RIYPVSGETNYNQKFM G (SEQ ID NO: 14)	GSYYWNAMDY (SEQ ID NO: 21)
LT-m85	SYNVH (SEQ ID NO: 7)	AVYPGNGDTSYNQKFK G (SEQ ID NO: 15)	GSYYTSSYFDH (SEQ ID NO: 22)
抗体名称	LC-CDR1	LC-CDR2	LC-CDR3
LT-m37 hum_LT-m37-1 hum_LT-m37-2 hum_LT-m37-3 hum_LT-m37-4 hum_LT-m37-5 hum_LT-m37-6 hum_LT-m37-7 hum_LT-m37-8 hum_LT-m37-9 hum_LT-m37-10 hum_LT-m37-11 hum_LT-m37-12 hum_LT-m37-13 hum_LT-m37-14 hum_LT-m37-15 hum_LT-m37-16	KASQNVGTAVA (SEQ ID NO: 23)	SASNRYT (SEQ ID NO: 30)	QQYSSYPYT (SEQ ID NO: 37)
LT-m17	RSSQGLVHSNGNT YLH (SEQ ID NO: 24)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 31)	SQSTHVPYT (SEQ ID NO: 38)
LT-m18	RSSQSLVHSNGNT YLH (SEQ ID NO: 25)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 31)	SQSTHVPLT (SEQ ID NO: 39)
LT-m33	KASQSVDFDGDGY MN (SEQ ID NO: 26)	KASHLDS (SEQ ID NO: 32)	QQSIEDPLT (SEQ ID NO: 40)
LT-m64	KASQSVDFDGDGY MN (SEQ ID NO: 26)	KASHLDS (SEQ ID NO: 32)	QQSIEDPFT (SEQ ID NO: 41)
LT-m31	KASQDVDTAVA (SEQ ID NO: 27)	WASTRHT (SEQ ID NO: 33)	HQYGSYPLT (SEQ ID NO: 42)
LT-m55	KASQSVDFDGDNY MN (SEQ ID NO: 28)	AASNLDs (SEQ ID NO: 34)	QQSIEDPWT (SEQ ID NO: 43)
LT-m58	KASQSVDFDGDYSY MN (SEQ ID NO: 29)	SASNLES (SEQ ID NO: 35)	QQSIEDPWT (SEQ ID NO: 43)

LT-m85	KASQSVDFDGD SYMN (SEQ ID NO: 29)	TASNLES (SEQ ID NO: 36)	QGSYEDPFT (SEQ ID NO: 44)
--------	--	----------------------------	------------------------------

表 2A 示例性抗 LIGHT 抗体 CDR 序列

抗体名称	HC-CDR1	HC-CDR2	HC-CDR3
LT-m58 hum_LT-m58-1 hum_LT-m58-2 hum_LT-m58-3 hum_LT-m58-4 hum_LT-m58-5 hum_LT-m58-6	DHIMN (SEQ ID NO: 6)	RIYPVSGETN YNQKF MG (SEQ ID NO: 14)	GSYYWNAM DY (SEQ ID NO: 21)
抗体名称	LC-CDR1	LC-CDR2	LC-CDR3
LT-m58 hum_LT-m58-1 hum_LT-m58-2 hum_LT-m58-3	KASQSVDFDGD SYMN (SEQ ID NO: 29)	SASNLES (SEQ ID NO: 35)	QGSIEDPWT (SEQ ID NO: 43)
hum_LT-m58-4 hum_LT-m58-5 hum_LT-m58-6	KASQSVDFDGD ESYMN (SEQ ID NO: 83)		

表 2B 示例性抗 LIGHT 抗体 CDR 序列

抗体名称	HC-CDR1	HC-CDR2	HC-CDR3
LT-m85 hum_LT-m85-1 hum_LT-m85-2 hum_LT-m85-3 hum_LT-m85-4 hum_LT-m85-5 hum_LT-m85-6 hum_LT-m85-7 hum_LT-m85-8 hum_LT-m85-9	SYNVH (SEQ ID NO: 7)	AVYPGNGDTS YNQ KFKG (SEQ ID NO: 15)	GSYYTSSYF DH (SEQ ID NO: 22)
抗体名称	LC-CDR1	LC-CDR2	LC-CDR3

LT-m85 hum_LT-m85-1 hum_LT-m85-2 hum_LT-m85-3 hum_LT-m85-4 hum_LT-m85-5 hum_LT-m85-6 hum_LT-m85-7 hum_LT-m85-8 hum_LT-m85-9	KASQSVDFDGD SYMN (SEQ ID NO: 29)	TASNLES (SEQ ID NO: 36)	QQSYEDPFT (SEQ ID NO: 44)
--	-------------------------------------	----------------------------	------------------------------

表 3 示例性序列

序列 编号	简介	序列
46	LT-m37 V _H	QVQLKQSGAELVRPGTSVKV SCKASGY SFTGYFINWVK QSHGKSLEWIGRIYPYNVNTFY NQNFKGRATLTADKSSS TAHMELLSLTSEDSAVYYCGRGTHYYGSSGAMDYWGQ GTSVTVSS
47	hum_LT-m37-1 V _H hum_LT-m37-5 V _H hum_LT-m37-9 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGY SFTGYFINWVR QAPGQSLEWIGRIYPYNVNTFY NQNFKGRATLTADKSTS TAYMELSSLRSED TAVYYCGRGTHYYGSSGAMDYWGQ GTLVTVSS
48	hum_LT-m37-2 V _H hum_LT-m37-6 V _H hum_LT-m37-10 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGY SFTGYFINWVR QAPGQGLEWIGRIYPYNVNTFY NQNFKGRATLTADKST STAYMELSSLRSED TAVYYCGRGTHYYGSSGAMDYWG QGTLVTVSS
49	hum_LT-m37-3 V _H hum_LT-m37-7 V _H hum_LT-m37-11 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGY SFTGYFINWVR QAPGQGLEWIGRIYPYNVNTFY NQNFKGRATMTADKST STAYMELSSLRSED TAVYYCGRGTHYYGSSGAMDYWG QGTLVTVSS
50	hum_LT-m37-4 V _H hum_LT-m37-8 V _H hum_LT-m37-12 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGY SFTGYFINWVR QAPGQGLEWIGRIYPYNVNTFY NQNFKGRVTMTADKST STAYMELSSLRSED TAVYYCGRGTHYYGSSGAMDYWG QGTLVTVSS
51	hum_LT-m37-13 V _H hum_LT-m37-16 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGY SFTGYFINWVR QAPGQGLEWIGRIYPYNVDTFY NQNFKGRVTMTADKST STAYMELSSLRSED TAVYYCGRGTHYYGSSGAMDYWG QGTLVTVSS
52	hum_LT-m37-14 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGY SFTGYFINWVR QAPGQSLEWIGRIYPYNVDTFY NQNFKGRATLTADKSTS TAYMELSSLRSED TAVYYCGRGTHYYGSSGAMDYWGQ GTLVTVSS
53	hum_LT-m37-15 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGY SFTGYFINWVR QAPGQGLEWIGRIYPYNVDTFY NQNFKGRATMTADKST STAYMELSSLRSED TAVYYCGRGTHYYGSSGAMDYWG QGTLVTVSS
54	LT-m17 V _H	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGY SFTGYFMNWVK QSHGKSLEWIGRIYPYSGDTFY NQKFNNKATLTVDKSSS TAHLELLSLTSEDSAVYYCGRSEHFGRNYGTGAVDYWG QGTSVTVSS
55	LT-m18 V _H	EVKLLESGPELVKPGASVKISCKASGY SFTGYFMNWVK QSHGKSLEWIGRIYPYSGDTFY NQKFNNKATLTVDKSSS

		TAHLELLSLTSEDSAVYYCGRSEHFGRNYGTGAVDYWG QGTSVTVSS
56	LT-m33 V _H	QVQLKQSGAELVKPGASVRLSCKTSGYTFTNYYVYVW KQRPQGQGLEWIGEINPTNGDPNFNEKFKSKATLTVDKSS STAYMHLSSLTSEDSAVYYCTRSNWDYGNAMDFWGQG TSVTVSS
57	LT-m64 V _H	EVKLEESGAELVKPGASVRLSCKTSGYTFTNYYVYVW KQRPQGQGLEWIGEINPTNGDPNFNEKFKSKATLTVDKSS TAYMHLSSLTSEDSAVYYCTRSNWDYGNAMDFWGQG TSVTVSS
58	LT-m31 V _H	QIQLLQSGPELEKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVK QAPGKGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFAFSLETS STAYLQINNKNEDTATYFCARDNWDGKGMDYWGQG TSVTVSS
59	LT-m55 V _H	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFATYYMYVW KQRPQGQGLEWIGEINPTNGGTIFNEKFKTKATLTVDKSS STAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGNWPYWSFDVWGAGT SVTVSS
60	LT-m58 V _H	QVQLQQSGAEMASPGASVTLCKASGYTFIDHIMNWVK KRPGQGLEWIGRIYPVSGETNYNQKFMGKATFSVDRSS TVYMLVNSLTSEDPVYYCGRGSYYWNAMDYWGQGT TLTVSS
61	LT-m85 V _H	EVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNVHWV KQTPQGQGLEWIGAVYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADK SSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGSYYYTSSYFDHWG QGTTTLTVSS
62	LT-m37 V _L	DILLTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQNVGTAVAWYQQ KPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNM QSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGGTKLEIK
63	hum_LT-m37-1 V _L hum_LT-m37-2 V _L hum_LT-m37-3 V _L hum_LT-m37-4 V _L hum_LT-m37-13 V _L	EIVLTQSPATLSVSPGERATLCKASQNVGTAVAWYQQ KPGQSPRLIYSASNRYTGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQ SEDFAVYFCQQYSSYPYTFGGGGTKVEIK
64	hum_LT-m37-5 V _L hum_LT-m37-6 V _L hum_LT-m37-7 V _L hum_LT-m37-8 V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLCKASQNVGTAVAWYQQ KPGQSPRLIYSASNRYTGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQ SEDFAVYFCQQYSSYPYTFGGGGTKVEIK
65	hum_LT-m37-9 V _L hum_LT-m37-10 V _L hum_LT-m37-11 V _L hum_LT-m37-12 V _L hum_LT-m37-14 V _L hum_LT-m37-15 V _L hum_LT-m37-16 V _L	EIVLTQSPATLSVSPGERATLCKASQNVGTAVAWYQQ KPGQSPRLIYSASNRYTGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQ SEDFAVYYCQQYSSYPYTFGGGGTKVEIK
66	LT-m17 V _L	DVVMVTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQGLVHSNGNTYLH WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDLGIYFCSQSTHVPYTFGGGGTKLEIK
67	LT-m18 V _L	DIVLTQSPSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHW YLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVIYFCSQSTHVPPLTFGDGTRLEIK
68	LT-m33 V _L	DIVMTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGDGYMN WYQQKPGQPPKLLIYKASHLDSGIPARFSGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQQSIEDPLTFGDGTRLEIK

69	LT-m64 V _L	DIVMTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGDGYMN WYQQKPGQPPKLLIYKASHLD SGIPARFSASGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQQSIEDPFTFGSGTKLEIK
70	LT-m31 V _L	DIVLTQSPKFMSTSVGDRVSITCKASQDVDTAVAWYQQ KPGHSPKLLLYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISN VQSEDLADYFCHQYGSYPLTFGAGTKLELK
71	LT-m55 V _L	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGDNYMN WYQQKPGQPPKLLIYAASNLD SGIPARFSASGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQQSIEDPWTFGGGTKLEIK
72	LT-m58 V _L	DIVMTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGD SYMN WYQQKPGQPPKLLIYSASNLES GIPARFSGSGSGTDFTLN IHPVEEEDAATYYCQQSIEDPWTFGGGTKLEIK
73	LT-m85 V _L	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGD SYMN WYQQKPGQPPKLLIYTASNLES GIPARFTGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQQSYEDPFTFGSGTKLEIK
74	IgG1 重链恒定区	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
75	IgG4 重链恒定区	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTK TYTCNV DHKPSNTKVDKR VESKYGP PCPSCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK
76	轻链恒定区(kappa)	RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
77	轻链恒定区(lambda)	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
78	人 LIGHT	RDGPAGSWEQLIQERRSHEVNPA AHLTGANSSLTGSGG PLLWETQLGLAFLRGLSYHDGALV VTKAGY YYYIYSKVQ LGGVGCPLGLASTITHGLYKRTPRYP EELELLVSQQSPC GRATSSSRVWWDSSFLGGVVHLEAGEEVVVRV LDERL VRLRDGTRSYFGAFMV
79	His-huLIGHT	HHHHHHHHHHGGGGSGGGGSGGGGSIEGRDGPAGSWE QLIQERRSHEVNPA AHLTGANSSLTGSGGPLLWETQLGL AFLRGLSYHDGALV VTKAGY YYYIYSKVQLGGVGCPLGL ASTITHGLYKRTPRYP EELELLVSQQSPCGRATSSSRVW WDSSFLGGVVHLEAGEEVVVRV LDERLVRLRDGTRSYF GAFMV
80	hFc-huLIGHT	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGG SGGGGSGGGGSIEGRDGPAGSWEQLIQERRSHEVNPA

		HLTGANSSLTGSGGPLLWETQLGLAFLRGLSYHDGALV VTKAGYYYIYSKVQLGGVGCPLGLASTITHGLYKRTPR YPEELELLVSQQSPCGRATSSSRVWWDSSFLGGVVHLE AGEEVVVRVLDERLVRLRDGTRSYFGAFMV
81	His-cynoLIGHT	HHHHHHHHHHGGGGSGGGSGGGGSIEGRDGHGGSW EQLIQERRSHQNNPAAHLTGANSSLTGSGGPLLWETQLG LAFLRGLDYHDGALVANKAGYYYIYSKVQLGGVGCPL GLASTITHGLYKRTPRYPEELELLVSQQSPCGRATSNSRV WWDSSFLGGVVHLEVGEVVVRVLDERLVRLRDGTRS YFGAFMV
82	His-musLIGHT	HHHHHHHHHHGGGGSGGGSGGGGSIEGRDGGKGSW EKLIQDQRSHQANPAAHLTGANASLIGIGGPLLWETRLG LAFLRGLTYHDGALVTMEPGYYYVYSKVQLSGVGCPCQ GLANGLPITHGLYKRTSRYPKLELLVSRSPCGRANSS RVWWDSSFLGGVVHLEAGEEVVVRVPGNRLVRPRDGT RSYFGAFMV

表 3A 示例性序列

序列 编号	简介	序列
60	LT-m58 V _H	QVQLQQSGAEMASPGASVTLSCKASGYTFIDHIMNWVKRKP GQGLEWIGRIYPVSGETNYNQKFMGKATFSVDRSSSTVYMV LNSLTSEDPAVYYCGRGSYYWNAMDYWGQGTTLTVSS
84	hum_LT-m58-1 V _H hum_LT-m58-3 V _H hum_LT-m58-4 V _H hum_LT-m58-6 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDHIMNWVRKAP GQGLEWMGRIYPVSGETNYNQKFMGRATFTVDRSTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCGRGSYYWNAMDYWGQGTTLTVSS
85	hum_LT-m58-2 V _H hum_LT-m58-5 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDHIMNWVRKAP GQGLEWIGRIYPVSGETNYNQKFMGRVTFTVDRSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCGRGSYYWNAMDYWGQGTTLTVSS
72	LT-m58 V _L	DIVMTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGD SYMNWYQ QKPGQPPKLLIYSASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEE DAATYYCQQSIEDPWTFGGQGTKLEIK
86	hum_LT-m58-1 V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVDFDGD SYMNWYQ QKPGQPPRLIYSASNLESGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSED FAVYYCQQSIEDPWTFGQGTKLEIK
87	hum_LT-m58-2 V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVDFDGD SYMNWYQ QKPGQAPRLIYSASNLESGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSE DFAVYYCQQSIEDPWTFGQGTKVEIK
88	hum_LT-m58-3 V _L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGD SYMNWYQ QKPGQPPKLLIYSASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAE DVAVYYCQQSIEDPWTFGQGTKVEIK
89	hum_LT-m58-4 V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVDFDGD SYMNWYQ QKPGQPPRLIYSASNLESGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSED FAVYYCQQSIEDPWTFGQGTKLEIK
90	hum_LT-m58-5 V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVDFDGD SYMNWYQ QKPGQAPRLIYSASNLESGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSE DFAVYYCQQSIEDPWTFGQGTKVEIK
91	hum_LT-m58-6 V _L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFDGD SYMNWYQ QKPGQPPKLLIYSASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAE DVAVYYCQQSIEDPWTFGQGTKVEIK

表 3B 示例性序列

序列 编号	简介	序列
61	LT-m85 V _H	EVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNVHWVKQT PGQGLEWIGAVYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSNTAY MQLSSLTSEDSAVYYCARGSYYYTSSYFDHWGQGTTLTVSS
92	hum_LT-m85-1 V _H hum_LT-m85-3 V _H hum_LT-m85-7 V _H hum_LT-m85-9 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYNVHWVRQA PGQGLEWIGAVYPGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGSYYYTSSYFDHWGQGTLTVTVSS
93	hum_LT-m85-2 V _H hum_LT-m85-6 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYNVHWVRQA PGQGLEWMGAVYPGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARGSYYYTSSYFDHWGQGTLTVTVSS
94	hum_LT-m85-4 V _H hum_LT-m85-5 V _H hum_LT-m85-8 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYNVHWVRQA PGQGLEWIGAVYPGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARGSYYYTSSYFDHWGQGTLTVTVSS
73	LT-m85 V _L	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFFDGDSYMNWYQ QKPGQPPKLLIYTASNLESGIPARFTGSGSGTDFTLNIHPVEEE DAATYYCQQSYEDPFTFGSGTKLEIK
95	hum_LT-m85-1 V _L	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVDFFDGDSYMNWYQ QKPGQPPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSED FAVYYCQQSYEDPFTFGQGTKLEIK
96	hum_LT-m85-2 V _L hum_LT-m85-3 V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVDFFDGDSYMNWYQ QKPGQPPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSED FAVYYCQQSYEDPFTFGQGTKLEIK
97	hum_LT-m85-4 V _L	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVDFFDGDSYMNWYQ QKPGQAPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSE DFAVYYCQQSYEDPFTFGQGTKLEIK
98	hum_LT-m85-5 V _L hum_LT-m85-6 V _L hum_LT-m85-7 V _L	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFFDGDSYMNWYQ QKPGQPPKLLIYTASNLESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQSYEDPFTFGQGTKVEIK
99	hum_LT-m85-8 V _L hum_LT-m85-9 V _L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDFFDGDSYMNWYQ QKPGQPPKLLIYTASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQSYEDPFTFGQGTKVEIK

LIGHT

LIGHT（T 淋巴细胞上可诱导表达的淋巴毒素样的与单疱疹病毒糖蛋白 D 竞争结合 HVEM 的受体），作为肿瘤坏死因子超家族（TNFSF）的成员之一，是一个包含 240 个氨基酸的 II 型跨膜蛋白，形成一个细胞表面的同源三聚体。LIGHT 也被称为肿瘤坏死因子超家族成员 14

（TNFSF14）、TL5、LTg、HVEM1 或 CD258。LIGHT 是 T 细胞协同刺激分子，能够诱导 T 细胞增殖和细胞因子的产生（Tamada 等人，2000, Nat Med）。LIGHT 也能诱导单核细胞和内皮细胞中的炎症反应（Otterda 等人，2006, Blood; Chang 等人，2005, J Biomed Sci）。LIGHT 结合于在不同细胞类型上表达的 3 个不同的受体：在 T 细胞和 B 细胞上表达的疱疹病毒进入调节子 HVEM，在基质细胞和非造血细胞上表达的淋巴毒素 β 受体 LTβR 和诱骗受体 3。树突细胞和 T 细胞上的 LIGHT 增强了 T 细胞增殖和细胞因子的产生。LIGHT 可直接协同刺激 T 细胞反应。LIGHT 在各种炎症疾病和病症中的作用已通过使用 LIGHT 缺陷型模型和 LIGHT 过表达转基因动物的各种模型所

证明。LIGHT 在小鼠中的过表达导致活化的外周 T 细胞群过度产生和严重的自身免疫性疾病的自发产生 (Wang 等人, 2001, *J Clin Invest.*)。

LIGHT 受体

LIGHT 通过结合淋巴毒素 β 受体 (LT β R) (Crowe 等人, 1994, *Science* 264707-10, Browning 等人, 1997, *J Immunol* 159 3288-98)、单纯疱疹病毒进入介导子 (HVEM) (Montgomery 等人, 1996, *Cell* 87(3)427-36) 以及诱骗受体 3 (DcR3) (Yu 等人, 1999, *J Biol Chem* 274 13733-6) 在内的三个 TNF 超家族受体介导其生物学作用。

淋巴毒素 β 受体 (LT β R) 信号协调淋巴细胞新生和随后的三级淋巴结构 (TLS), 与多个器官系统的严重慢性炎症性疾病有关。Conlon TM 等人的研究证明了抑制 LT β R 信号通路能够激活 Wnt 诱导的肺再生 (Conlon TM 等人, 2020, *Nature* 588(7836):151-156)。该研究证明了吸烟相关的慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者和暴露于慢性香烟烟雾的小鼠的肺上皮细胞中, LT β R 的配体包括 LT α , LT β 和 LIGHT 在适应性和固有免疫细胞上的表达增加, 非典型 NF- κ B 信号通路增强, 并富集了 LT β R 靶基因的表达。在年轻和年老小鼠中通过 LT β R-Ig 多肽治疗性抑制 LT β R 信号通路能够破坏吸烟相关的诱导性支气管相关淋巴组织(iBALT), 诱导肺组织再生, 并恢复气道纤维化和系统性肌肉萎缩。从机制上讲, LT β R 信号阻断抑制了上皮非典型 NF- κ B 的活化, 降低了气道中 TGF β 信号转导, 通过防止上皮细胞死亡和激活肺泡上皮前体细胞中的 Wnt/ β -catenin 信号转导来诱导再生。

活化 T 细胞上的 LIGHT 能够直接向表达 HVEM 的其他 T 细胞传递信号, 也可以通过未成熟的 DC 细胞或 SC 细胞上表达的 HVEM 和/或 LT β R 间接发挥作用, 刺激这些辅助细胞分泌促炎因子。越来越多的实验证据表明表达于 DC 或 T 细胞上的 LIGHT 可以共刺激以及增强 T 细胞增殖和细胞因子的分泌 (Tamada. K 等人, 2000, *J. Immunol.* 164, 4105-4110.)。与这些报道一致的是, 向 T 细胞中加入 LIGHT-Ig 重组融合蛋白能够激活 NF- κ B 和 AP-1, 共刺激 T 细胞增殖以及 IFN- γ 的分泌 (Granger 等人, 2003, *Cytokine Growth Factor Rev.* 14, 289-296)。这种增强的 T 细胞激活是 HVEM 信号介导的, 因为 LT β R 在成熟的 T 细胞上不表达。LIGHT 与其他细胞类型表达的 HVEM 的相互作用也会引发各种功能活性。例如, 表达于活化 T 细胞上的可溶性或膜结合 LIGHT, 与表达在未成熟的 DC 细胞上的 HVEM 相接触, 当加入 CD40L-Ig 时, 可以诱导 DC 细胞成熟并增强同种异体的刺激活性 (Morel 等人, 2001, *J.Immunol.* 167, 2479-2486)。

有研究已经表明, 组成型表达 LIGHT 的转基因小鼠被检测到超活化的 T 细胞群, 使得小鼠发生自身免疫的风险增加, 其特征表现为小鼠外周组织内的效应细胞严重浸润 (Wang 等人, 2005, *J Immunol* 174 8173-82; Shaikh 等人, 2001, *J Immunol* 167 6330-7; Wang 等人, 2001, *J Immunol* 167 5099-105; Wang 等人, 2004, *J Clin Invest* 113 826-35)。HVEM-LIGHT 的相互作用能够促进移植物抗宿主病 GVHD 的发病机制。将 hvem^{-/-}或 light^{-/-}小鼠的同种异体 T 细胞移植到受体小鼠体内, 会诱发减弱的抗宿主 CTL 反应, 从而延长受体小鼠的生存期。hvem^{-/-}和 light^{-/-}供体 T 细胞转移到受体小鼠体内后会发生凋亡。因此, 施用抗 HVEM 的 mAb, 可以抑制 HVEM-LIGHT 的相互作

用, 改善 GVHD 反应并延长受体小鼠的生存期 (Xu 等人, 2007, *Blood* 109:4097–4104)。当来自 LIGHT 转基因动物的肠系膜淋巴结细胞被转移至 RAG^{-/-} 时, 表达 LIGHT 的淋巴细胞可诱导 IBD 样症状, 例如人 Crohn 疾病、裂开性溃疡、回肠炎的细胞因子特征, 以及结肠 IFN- γ 和 TNF 的增加 (Wang 等人, 2005, *J Immunol* 174 8173–82)。在 T 细胞依赖的过敏性肺炎模型中, HVEM-LIGHT 的相互作用在致病性记忆 Th2 细胞的生存中起主导作用。中断 HVEM-LIGHT 的相互作用抑制炎症记忆 Th2 细胞在肺部的积累。虽然 light^{-/-} 供体 CD4⁺T 细胞在体内接触抗原后不能维持, 但野生型和 light^{-/-} 供体 T 细胞的共转移能挽救 light^{-/-} 供体 T 细胞的生存缺陷, 这表明 HVEM 通过与邻近抗原特异性 T 细胞上表达的 LIGHT 相互作用诱导细胞生存信号进入 T 细胞。这一研究表明由 CD4⁺T 细胞表达的 HVEM 能诱导细胞生存信号并控制 T 细胞驱动的过敏性肺炎 (Soroosh 等人, 2011, *J Exp Med* 208:797–809)。

DcR3 也被称为肿瘤坏死因子受体超家族成员 6B (TNFRSF6B), 是 LIGHT 信号的功能衰减器, 在人类基因组中发现, 但在小鼠和大鼠中不存在。它是一个缺乏膜锚定的分子, 通过结合 LIGHT、Fas 配体和 TL1A 作为一个可溶性抑制因子发挥作用。在人类中, DcR3 结合 LIGHT, 并抑制 HVEM 和 LIGHT 的相互作用 (Jiang M. 2016, *Med Sci Monit.* 22:1850–7)。

全长抗 LIGHT 抗体

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体是全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM。在一些实施例中, 所述全长抗 LIGHT 抗体包含 IgG 恒定区域, 例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其变体的恒定区域。在一些实施例中, 所述全长抗 LIGHT 抗体包含 λ 轻链恒定区。在一些实施例中, 所述全长抗 LIGHT 抗体包含 κ 轻链恒定区。在一些实施例中, 所述全长抗 LIGHT 抗体是全长的人抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述全长抗 LIGHT 抗体包含小鼠免疫球蛋白 Fc 序列。在一些实施例中, 所述全长抗 LIGHT 抗体包含已经改变的或以其他方式改变的 Fc 序列, 使得其具有增强的抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用 (ADCC) 和补体依赖的细胞毒作用 (CDC) 的效应功能。

因此, 例如, 在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 所述抗 LIGHT 抗体与 LIGHT 特异性结合。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG2 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 所述抗 LIGHT 抗体与 LIGHT 特异性结合。在一些实施例中, 所述 IgG2 是人 IgG2。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG3 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体与 LIGHT 特异性结合。在一些实施例中，所述 IgG3 是人 IgG3。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体与 LIGHT 特异性结合。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 1-7 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；HC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 8-15 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 23-29，83 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代，LC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 30-36 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 37-44 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG2 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 1-7 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；HC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 8-15 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；以及 b)轻链可变

结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 23-29，83 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；LC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 30-36 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 37-44 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代。在一些实施例中，所述 IgG2 是人 IgG2。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG3 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 1-7 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代，HC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 8-15 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 23-29，83 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；LC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 30-36 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 37-44 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代。在一些实施例中，所述 IgG3 是人 IgG3。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 1-7 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；HC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 8-15 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 23-29，83 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代，LC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 30-36 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代，和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 37-44 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体包含至多约 3 个（例如 1、2 或 3 个）氨基酸的取代。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO:

75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 1-7 中任一所示的氨基酸序列，HC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 8-15 中任一所示的氨基酸序列，和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列，或者所述重链可变结构域的变体，其 HC-CDR 序列中包含至多约 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）氨基酸的取代；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 23-29，83 中任一所示的氨基酸序列，LC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 30-36 中任一所示的氨基酸序列，和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 37-44 中任一所示的氨基酸序列，或者所述轻链可变结构域的变体，其 LC-CDR 序列中包含至多约 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）氨基酸的取代。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含 a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 1-7 中任一所示的氨基酸序列，HC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 8-15 中任一所示的氨基酸序列，和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列，或者所述重链可变结构域的变体，其 HC-CDR 序列中包含至多约 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）氨基酸的取代；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 23-29，83 中任一所示的氨基酸序列，LC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 30-36 中任一所示的氨基酸序列，和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NOs: 37-44 中任一所示的氨基酸序列，或者所述轻链可变结构域的变体，其 LC-CDR 序列中包含至多约 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）氨基酸的取代。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 1-7 中任一所示的氨基酸序列，HC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 8-15 中任一所示的氨基酸序列，和 HC-

CDR3, 其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列; 以及 b) 轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NOs: 23-29, 83 中任一所示的氨基酸序列, LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NOs: 30-36 中任一所示的氨基酸序列, 和 LC-CDR3, 其包含 SEQ ID NOs: 37-44 中任一所示的氨基酸序列。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a) 重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含 SEQ ID NOs: 1-7 中任一所示的氨基酸序列, HC-CDR2, 其包含 SEQ ID NOs: 8-15 中任一所示的氨基酸序列, 和 HC-CDR3, 其包含 SEQ ID NOs: 16-22 中任一所示的氨基酸序列; 以及 b) 轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含 SEQ ID NOs: 23-29, 83 中任一所示的氨基酸序列, LC-CDR2, 其包含 SEQ ID NOs: 30-36 中任一所示的氨基酸序列, 和 LC-CDR3, 其包含 SEQ ID NOs: 37-44 中任一所示的氨基酸序列。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a) 重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16; 以及 b) 轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a) 重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO:

1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 9, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16; 以及 b)轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a)重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17; 以及 b)轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 38。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a)重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17; 以及 b)轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 39。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a)重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO:

18; 以及 b)轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 40。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a)重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18; 以及 b)轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 41。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a)重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 19; 以及 b)轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 33, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 42。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a)重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20; 以及 b)轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID

NO: 28, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a)重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21; 以及 b)轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a)重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21; 以及 b)轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 83, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含: a)重链可变结构域, 所述重链可变结构域包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 15, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22; 以及 b)轻链可变结构域, 所述轻链可变结构域包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 36, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID

NO: 44。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 9，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 38。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列

列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 39。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 40。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 41。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。

在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 19；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 33，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 42。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒

定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 83，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：a)重链可变结构域，所述重链可变结构域包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 15，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22；以及 b)轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 36，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 44。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 46-61，84-85，92-94 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 46-61，84-85，92-94 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 62-73，86-91，95-99 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 62-73，86-91，95-99 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定

区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG2 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 46-61，84-85，92-94 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 46-61，84-85，92-94 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 62-73，86-91，95-99 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 62-73，86-91，95-99 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG2 是人 IgG2。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG3 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 46-61，84-85，92-94 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 46-61，84-85，92-94 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 62-73，86-91，95-99 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 62-73，86-91，95-99 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG3 是人 IgG3。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 46-61，84-85，92-94 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 46-61，84-85，92-94 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性；以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 62-73，86-91，95-99 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 62-73，86-91，95-99 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80%（例如至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%）序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，

重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 46-61，84-85，92-94 中任一所示的氨基酸序列，以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 62-73，86-91，95-99 中任一所示的氨基酸序列。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 46-61，84-85，92-94 中任一所示的氨基酸序列，以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 62-73，86-91，95-99 中任一所示的氨基酸序列。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区

包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体，所述变体与氨基

酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及

轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区

包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 66 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 66 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 67 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 67 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 68 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 68 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 69 或其变体，所述变体与氨基

酸序列 SEQ ID NO: 69 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 70 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 70 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 71 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 71 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 87 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 87 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及

轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 73 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 73 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区

包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体，所述变体与氨基

酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG1 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及

轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区

包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基

酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 54 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 66 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 66 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及

轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 55 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 67 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 67 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 56 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 68 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 68 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 57 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 69 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 69 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 58 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 70 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 70 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区

包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 59 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 71 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 71 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 87 或其变体，所述变体与氨基

酸序列 SEQ ID NO: 87 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体, 其中抗 LIGHT 抗体包含: V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 73 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 73 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及

轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区

包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种包含 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体，其中抗 LIGHT 抗体包含：V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成以及轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

结合亲和力

结合亲和力采用 K_d、K_{off}、K_{on} 或 K_a 表示。如本文所用，术语 K_{off} 是指抗体从抗原/抗体复合物中解离的速率常数，通过动力学选择装置测定。术语 K_{on} 是指抗体与抗原结合形成抗原/抗体

复合物的结合速率常数。本文所用的平衡解离常数 K_d 是指特定抗体抗原相互作用时的解离常数，是指在抗体分子溶液中，抗原占据所有抗体结合位点的一半并且达到平衡时所需的抗原浓度，等于 K_{off}/K_{on} 。 K_d 的测定假设所有的结合分子均在溶液中。抗体与细胞壁连接的情况，例如在酵母表达系统中，相应的平衡解离速率常数采用 EC_{50} 来表示，其是 K_d 的一个良好的近似值。亲和结合常数 K_a 是解离常数 K_d 的倒数。

解离常数 (K_d) 可以作为反应抗体部分与抗原亲和力的指标。例如，可以通过 Scatchard 方法使用标记有各种标记物的抗体，和 Biacore 仪器（由 Amersham Biosciences 制造）进行简单分析，根据用户手册或附带试剂盒，通过表面等离子体共振来分析生物分子间的相互作用。使用这些方法得到的 K_d 值，用单位 M 来表示。与靶标特异性结合的抗体可能具有，例如 $\leq 10^{-7}$ M、 $\leq 10^{-8}$ M、 $\leq 10^{-9}$ M、 $\leq 10^{-10}$ M、 $\leq 10^{-11}$ M、 $\leq 10^{-12}$ M 或 $\leq 10^{-13}$ M 的 K_d 值。

抗体的结合特异性可以通过本领域已知的方法进行实验测定。这些方法包括，但不限于 Western blots、ELISA-、RIA-、ECL-、IRMA-、EIA-、BIAcore 测试和肽扫描等。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体特异性结合 LIGHT 靶标，其 K_d 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M（例如 10^{-7} M 至 10^{-13} M、 10^{-8} M 至 10^{-13} M、 10^{-9} M 至 10^{-13} M 或 10^{-10} M 至 10^{-12} M）。因此，在一些实施例中，抗 LIGHT 抗体与 LIGHT 之间结合的 K_d 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-7} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-7} M 至 10^{-12} M、 10^{-7} M 至 10^{-11} M、 10^{-7} M 至 10^{-10} M、 10^{-7} M 至 10^{-9} M、 10^{-8} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-8} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-8} M 至 10^{-12} M、 10^{-8} M 至 10^{-11} M、 10^{-8} M 至 10^{-10} M、 10^{-8} M 至 10^{-9} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-13} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-12} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-11} M、 5×10^{-9} M 至 1×10^{-10} M、 10^{-9} M 至 10^{-13} M、 10^{-9} M 至 10^{-12} M、 10^{-9} M 至 10^{-11} M、 10^{-9} M 至 10^{-10} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-13} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-12} M、 5×10^{-10} M 至 1×10^{-11} M、 10^{-10} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-10} M 至 5×10^{-13} M、 1×10^{-10} M 至 1×10^{-12} M、 1×10^{-10} M 至 5×10^{-12} M、 1×10^{-10} M 至 1×10^{-11} M、 10^{-11} M 至 10^{-13} M、 1×10^{-11} M 至 5×10^{-13} M、 10^{-11} M 至 10^{-12} M、 10^{-12} M 至 10^{-13} M。在一些实施例中，抗 LIGHT 抗体与 LIGHT 之间结合的 K_d 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M。

在一些实施例中，抗 LIGHT 抗体与非靶标之间结合的 K_d 值高于抗 LIGHT 抗体与靶标的 K_d 值，并且本文中引用的一些实施例中，抗 LIGHT 抗体与靶标（例如，LIGHT）的结合亲和力高于抗 LIGHT 抗体与非靶标的结合亲和力。一些实施例中，非靶标是指非 LIGHT 的抗原。在一些实施例中，抗 LIGHT 抗体（针对 LIGHT）与非 LIGHT 靶标结合的 K_d 值间至少相差 10 倍，例如 10-100 倍、100-1000 倍、 10^3 - 10^4 倍、 10^4 - 10^5 倍、 10^5 - 10^6 倍、 10^6 - 10^7 倍、 10^7 - 10^8 倍、 10^8 - 10^9 倍、 10^9 - 10^{10} 倍、 10^{10} - 10^{11} 倍、 10^{11} - 10^{12} 倍。

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体与非靶标结合的 K_d 值为 10^{-1} M 至 10^{-6} M（例如 10^{-1} M 至 10^{-6} M、 10^{-1} M 至 10^{-5} M、 10^{-2} M 至 10^{-4} M）。在一些实施例中，所述非靶标是指非 LIGHT 的抗原。因此，在一些实施例中，抗 LIGHT 抗体与非 LIGHT 靶标之间结合的 K_d 值为 10^{-1} M 至 10^{-6} M、 1×10^{-1} M 至 5×10^{-6} M、 10^{-1} M 至 10^{-5} M、 1×10^{-1} M 至 5×10^{-5} M、 10^{-1} M 至 10^{-4} M、 1×10^{-1} M 至 5×10^{-4} M、 10^{-1} M 至 10^{-3} M、 1×10^{-1} M 至 5×10^{-3} M、 10^{-1} M 至 10^{-2} M、 10^{-2} M 至 10^{-6} M、 1×10^{-2} M

至 5×10^{-6} M、 10^{-2} M 至 10^{-5} M、 1×10^{-2} M 至 5×10^{-5} M、 10^{-2} M 至 10^{-4} M、 1×10^{-2} M 至 5×10^{-4} M、 10^{-2} M 至 10^{-3} M、 10^{-3} M 至 10^{-6} M、 1×10^{-3} M 至 5×10^{-6} M、 10^{-3} M 至 10^{-5} M、 1×10^{-3} M 至 5×10^{-5} M、 10^{-3} M 至 10^{-4} M、 10^{-4} M 至 10^{-6} M、 1×10^{-4} M 至 5×10^{-6} M、 10^{-4} M 至 10^{-5} M、 10^{-5} M 至 10^{-6} M。

在一些实施例中，当提及抗 LIGHT 抗体以高结合亲和力特异性地识别 LIGHT 靶标，并以低结合亲和力结合非靶标时，所述抗 LIGHT 抗体与 LIGHT 靶标结合的 K_d 值为 10^{-7} M 至 10^{-13} M（例如 10^{-7} M 至 10^{-13} M、 10^{-8} M 至 10^{-13} M、 10^{-9} M 至 10^{-13} M、 10^{-10} M 至 10^{-12} M），并且与非靶标结合的 K_d 值为 10^{-1} M 至 10^{-6} M（例如 10^{-1} M 至 10^{-6} M、 10^{-1} M 至 10^{-5} M、 10^{-2} M 至 10^{-4} M）。

在一些实施例中，当提及抗 LIGHT 抗体特异性地识别 LIGHT 时，将所述抗 LIGHT 抗体的结合亲和力与对照抗 LIGHT 抗体（例如 CERC-002）的结合亲和力进行比较。在一些实施例中，对照抗 LIGHT 抗体与 LIGHT 之间结合的 K_d 值可以是本申请所述的抗 LIGHT 抗体与 LIGHT 之间结合的 K_d 值的至少 2 倍，例如 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、10-100 倍、100-1000 倍、 10^3 - 10^4 倍。

核酸

编码抗 LIGHT 抗体的核酸分子也被考虑在内。在一些实施例中，提供一种（或一组）编码全长抗 LIGHT 抗体的核酸，包括本文所述的任一种全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，本文所述的抗 LIGHT 抗体的核酸（或一组核酸）还可以包括编码多肽标签的核酸序列（例如蛋白纯化标签，His 标签、HA 标签）。

同时本文还考虑了包含抗 LIGHT 抗体的分离的宿主细胞，编码抗 LIGHT 抗体多肽组分的分离的核酸，或者包含编码本文所述的抗 LIGHT 抗体多肽组分的核酸的载体。

本申请还包括这些核酸序列的变体。例如，变体包括至少在中等严格杂交条件下与编码本申请的抗 LIGHT 抗体的核酸序列杂交的核苷酸序列。

本申请同时还提供可将本申请中核酸序列插入到其中的载体。

简言之，将编码抗 LIGHT 抗体的天然或合成的核酸插入到合适的表达载体中，使得核酸可操作性的连接到 5' 和 3' 端调控元件，例如包括启动子（例如淋巴细胞特异性启动子）和 3' 非翻译区（UTR），可表达抗 LIGHT 抗体（例如全长的抗 LIGHT 抗体）。所述载体可适用于在真核宿主细胞中复制和整合。典型的克隆与表达载体包含调控目标核酸序列的表达的转录和翻译终止子、起始序列和启动子。

本申请所述的核酸也可以通过使用标准的基因递送方案，用于核酸免疫和基因治疗。核酸递送方法是本领域已知的。例如参见 U.S.Pat.Nos.5,399,346、5,580,859、5,589,466，通过引用其全部内容并入本文。在一些实施例中，本申请还提供基因治疗载体。

可以将核酸克隆到许多类型的载体中。例如，可以将核酸克隆到载体中，所述载体包括，但不限于，质粒、噬菌粒、噬菌体衍生物、动物病毒和柯斯质粒。特别感兴趣的载体包括表达载体、复制载体、探针生成载体和测序载体。

此外，表达载体可以以病毒载体的形式提供给细胞。病毒载体技术是本领域熟知的，并且描述于例如 Green and Sambrook (2013, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York)，以及其它病毒学或分子生物学手册中。可用作载体的病毒包括，但不限于，逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒和慢病毒。通常，合适的载体包括一个在至少一种生物体中起作用的复制起点、启动子序列、方便的限制性内切酶位点以及一个或多个选择标记物（参见例如，WO 01/96584; WO 01/29058; 和 U.S. Pat. No. 6,326,193）。

已经开发了许多基于病毒的系统，用于将基因转移到哺乳动物细胞中。例如，逆转录病毒为基因递送系统提供了便利的平台。可以应用本领域已知的技术，将选择的基因插入载体中并包装在逆转录病毒颗粒中。然后分离重组病毒，在体内或体外递送至受试者的细胞中。许多逆转录病毒系统在本领域中是已知的。在一些实施例中，使用腺病毒载体。许多腺病毒载体在本领域中是已知的。在一些实施例中，使用慢病毒载体。衍生自逆转录病毒的载体，例如慢病毒，是实现长期基因转移的合适工具，因为它们使得转基因长期稳定的整合以及在子代细胞中繁殖。慢病毒载体相对于衍生自肿瘤的逆转录病毒例如小鼠白血病病毒具有额外的优势，因为它们可以转导非分裂细胞，例如肝细胞。同时，其还具有低免疫原性的额外优势。

其它的启动子元件，例如，增强子，调控转录起始频率。通常它们位于起始位点上游 30-110bp 处，虽然最近发现很多启动子也包含起始位点下游的功能元件。启动子元件之间的间隔通常是灵活的，所以当元件彼此之间位置互换或移动时仍保持启动子的功能。在胸苷激酶（tk）启动子中，启动子元件之间的间隔增加到 50bp 活性才会开始下降。

合适启动子的一个示例是即时早期巨细胞病毒（CMV）启动子序列。该启动子序列是一个很强的组成型启动子序列，可以驱动任何与其可操作性连接的多核苷酸序列高水平表达。合适启动子的另一个示例是延伸因子 1 α （EF-1 α ）启动子。然而，也可以使用其它组成型启动子，包括但不限于猿猴病毒 40（SV40）早期启动子、小鼠乳腺肿瘤病毒（MMTV）、人免疫缺陷病毒长末端重复序列（HIV-LTR）启动子、MoMuLV 启动子、禽类白血病病毒启动子、Epstein-Barr 病毒即刻早期启动子、劳斯氏肉瘤病毒启动子以及人类基因启动子，例如包括但不限于肌动蛋白启动子、肌球蛋白启动子、血红蛋白启动子和肌酸激酶启动子。此外，不应将本申请局限在仅使用组成型启动子，诱导型启动子也是本申请考虑的部分。诱导型启动子的使用提供了一种分子开关，当需要这种表达时，能启动其与之可操作性连接的多核苷酸序列表达，当不需要时，则关闭表达。诱导型启动子包含，但不局限于，金属硫蛋白启动子、糖皮质激素启动子、孕酮启动子和四环素启动子。

在一些实施例中，抗 LIGHT 抗体的表达是可诱导的。在一些实施例中，编码抗 LIGHT 抗体的核酸序列可操作的连接到诱导型启动子上，包括本文所述的任一诱导型启动子。

诱导型启动子

诱导型启动子的使用提供了一种分子开关，当需要表达时，可启动与之可操作性连接的多核苷酸序列表达，而在不需要表达时，则关闭表达。真核细胞中适用的示例性诱导型启动子包括，

但不限于，激素调节元件（例如，参见 Mader, S. and White, J. H. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5603-5607）、合成配体调节元件（参见 Spencer, D. M. *et al* (1993) *Science* 262: 1019-1024）以及电离辐射调控元件（参见 Manome, Y. *et al.* (1993) *Biochemistry* 32: 10607-10613; Datta, R. *et al.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 1014- 10153）。其它适用于体内或体外哺乳动物系统的示例性诱导型启动子参见 Gingrich *et al.* (1998) *Annual Rev. Neurosci* 21:377-405。在一些实施例中，用于表达抗 LIGHT 抗体的诱导型启动子系统为 Tet 系统。在一些实施例中，用于表达抗 LIGHT 抗体的诱导型启动子系统为大肠杆菌 lac 抑制系统。

本申请所采用的一个示例性诱导型启动子系统为 Tet 系统。该系统是基于 Gossen 等 (1993) 描述的 Tet 系统。在一个示例性实施例中，目标多核苷酸由包含一个或多个 Tet 操纵子 (TetO) 位点的启动子控制。在非激活状态，Tet 阻遏物 (TetR) 与 TetO 位点结合并抑制启动子的转录。在激活状态，例如，在存在诱导剂如四环素 (Tc)、无水四环素、多西环素 (Dox) 或其活性类似物的情况下，诱导剂会使 TetR 从 TetO 上释放，从而导致转录发生。多西环素是四环素抗生素家族中的一员，其化学名为 1-二甲氨基-2,4a,5,7-五羟基-11-甲基-4,6-二氧基-1,4a,11,11a,12,12a-六氢四烯-3-甲酰胺。

在一个实施例中，TetR 经密码子优化适用于在哺乳动物细胞中表达，例如小鼠或人类细胞。由于遗传密码的简并性，大多数氨基酸由不止一个密码子编码，从而使得给定核酸的序列具有大量的变体，而其编码的氨基酸序列没有任何改变。然而，许多生物体在密码子使用方面存在差异，也称为“密码子偏好”（即，给定氨基酸使用特定密码子的偏好）。密码子偏好通常与特定密码子的优势 tRNA 种类的存在有关，反过来又提高了 mRNA 翻译的效率。因此可以通过密码子优化来定制源自特定物种的编码序列（例如，原核生物），以提高其在不同物种（例如，真核生物）中的表达。

Tet 系统的其它具体变体，包括以下的“Tet-Off”和“Tet-On”系统。在 Tet-off 系统中，转录在 Tc 或 Dox 存在下是失活的。在该系统中，由 TetR 与单纯疱疹病毒 VP16 强转录激活结构域融合组成的四环素调控的转录激活蛋白 (tTA)，在四环素反应启动子元件 (TRE) 转录控制下调控靶核酸的表达。TRE 元件由 TetO 序列串联与启动子（通常是来源于人巨细胞病毒即刻早期启动子的最小启动子序列）融合组成。在不存在 Tc 或 Dox 的情况下，tTA 结合 TRE 并激活靶基因的转录。在存在 Tc 或 Dox 的情况下，tTA 不能结合 TRE，靶基因不能表达。

相反，在 Tet-On 系统中，转录在 Tc 或 Dox 存在下是激活的。Tet-On 系统是基于反向四环素调控的转录激活因子 rtTA。与 tTA 一样，rtTA 是由 TetR 阻遏物与 VP16 转录激活结构域组成的融合蛋白。然而，TetR 的 DNA 结合区中 4 个氨基酸的变化改变了 rtTA 的结合特性，使其在存在 Dox 的情况下只能识别靶转基因 TRE 上的 tetO 序列。所以在 Tet-On 系统中，只有在存在 Dox 的情况下，rtTA 才能激活 TRE 调控的靶基因的转录。

另一种诱导型启动子系统是大肠杆菌的 lac 阻遏物系统（参见 Brown *et al.*, *Cell* 49:603-612 (1987)）。Lac 阻遏物系统通过调控与包含 lac 操纵子 (lacO) 的启动子可操作性连接的目标多

核苷酸的转录发挥功能。Lac 阻遏物 (lacR) 与 LacO 结合, 进而阻止目标多核苷酸的转录。通过合适的诱导剂来诱导目标多核苷酸的表达, 例如, 异丙基- β -D 硫代半乳糖吡喃苷 (IPTG)。

为了评估多肽或其部分的表达, 待导入细胞的表达载体还可包含选择标记基因或报告基因或二者都有, 以便于从病毒载体转染或感染的细胞群体中识别和选择表达细胞。在其他方面, 选择标记可以携带在单独的 DNA 片段上并在共转染实验中使用。选择标记基因或报告基因都可侧接于合适的调控序列, 使其在宿主细胞中能够表达。有用的选择标记包括, 例如, 抗生素耐药基因, 如 neo 以及类似基因。

报告基因可用于鉴定潜在的转染细胞和评价调控序列的功能。通常, 报告基因是不存在于受体生物体或组织中或不由受体生物体或组织表达的基因, 其编码一种多肽, 其表达表现为一些易于检测的特性, 例如酶活性。当 DNA 导入受体细胞后, 在合适的时间检测报告基因的表达。合适的报告基因可包括编码荧光素酶、 β -半乳糖苷酶、氯霉素乙酰转移酶、分泌碱性磷酸酶或绿色荧光蛋白的基因 (参见, Ui-Tel *et al.*, 2000 *FEBS Letters* 479: 79-82)。合适的表达系统是公知的, 可以通过已知的技术制备或通过商业途径获得。通常, 把可显示报告基因最高表达水平的最小 5'侧翼区的构建体认定为启动子。此类启动子区可以与报告基因连接, 并用于评估某些物质在调节启动子驱动的转录中能力。

在一些实施例中, 提供编码本文所述的任一种全长抗 LIGHT 抗体的核酸。在一些实施例中, 所述核酸包括编码全长抗 LIGHT 抗体重链和轻链的一个或多个核酸序列。在一些实施例中, 所述一个或多个核酸序列中的每一个包含在单独的载体中。在一些实施例中, 至少有一些核酸序列包含在同一载体中。在一些实施例中, 所有核酸序列包含在同一载体中。载体可以选自, 例如, 哺乳动物表达载体和病毒载体 (如源自逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒和慢病毒的载体)。

将基因导入细胞并表达的方法在本领域是已知的。在涉及表达载体的上下文中, 通过本领域的任何方法载体可以很容易地导入宿主细胞中, 如哺乳动物细胞、细菌、酵母或昆虫细胞。例如表达载体可以通过物理、化学或生物方法导入宿主细胞。

将多核苷酸导入宿主细胞的物理方法包括磷酸钙沉淀、脂质体转染、基因枪法、显微注射、电穿孔法以及诸如此类。制备包含载体和/或外源核酸的细胞的方法在本领域是熟知的。参见例如 Green and Sambrook (2013, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York)。在一些实施例中, 通过磷酸钙转染法将多核苷酸导入宿主细胞。

将目标多核苷酸导入宿主细胞的生物学方法包括使用 DNA 和 RNA 载体。病毒载体, 特别是逆转录病毒载体, 已成为将基因插入哺乳动物细胞, 例如人类细胞中的最广泛使用的方法。其它病毒载体可以源自慢病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒 1 型、腺病毒和腺相关病毒等。参见如 U.S. Pat. Nos. 5,350,674 和 5,585,362。

将多核苷酸导入宿主细胞的化学方法包括胶体分散系统，例如高分子复合物、纳米胶囊、微球、磁珠和以脂质为基础的系统，其包括水包油乳剂、胶团、混合胶团和脂质体。一种在体内和体外被用作递送载体的示例性胶体系统是脂质体（例如，人工膜囊）。

在使用非病毒递送系统的情况下，示例性的递送载体是脂质体。考虑使用脂质制剂将核酸导入宿主细胞（体外、离体或体内）。在另一方面，所述核酸可以与脂质结合。与脂质结合的核酸可被包裹进脂质体的水性内部，散布在脂质体的脂质双层内，通过与脂质体和寡核苷酸结合的连接分子连接在脂质体，包埋在脂质体中，与脂质体形成复合物，分散在含有脂质的溶液中，与脂质混合，与脂质结合，悬浮在脂质中，包含在胶束中或与胶束混合，或以其它方式与脂质结合。脂质、脂质/DNA 或脂质/表达载体相关的组合物在溶液中不限于任何特定结构。例如，它们可能以双分子层结构、以胶束或以“塌陷”结构存在。它们也可以简单的分散在溶液中，可能形成大小或形状不均匀的聚集体。脂质是脂肪物质，可以是天然存在的或是合成的脂质。例如，脂质包括天然存在于细胞质中的脂肪滴，以及含有长链脂肪烃及其衍生物的一类化合物，例如脂肪酸、醇、胺、氨基醇和醛。

无论采用何种方法将外源核酸导入宿主细胞中或以其他方式将细胞暴露于本申请的抑制剂中，为了确认重组 DNA 序列存在于宿主细胞中，可以进行多种实验。这类实验包括例如本领域技术人员熟知的“分子生物学”实验。例如 Southern 和 Northern blotting，RT-PCR 和 PCR；“生物化学”实验，例如检测某一特定多肽存在或不存在，例如通过免疫学方法（ELISAs 和 Western blots）或者通过本文所述的实验来进行鉴定均落入本申请范围内。

抗 LIGHT 抗体的制备

在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体是单克隆抗体或源于单克隆抗体。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体包含来自单克隆抗体的 V_H 和 V_L，或者其变体。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体进一步包括来自单克隆抗体的 CH1 和 CL 区域，或者其变体。单克隆抗体可以应用例如本领域已知的方法制备，包括杂交瘤细胞法、噬菌体展示方法或应用重组 DNA 法。此外，示例性的噬菌体展示法在本文及以下的实施例中进行了描述。

在杂交瘤细胞法中，通常采用免疫剂免疫仓鼠、小鼠或其他适合的宿主动物，以引发产生或能够产生与免疫剂特异性结合的抗体的淋巴细胞。或者，可以在体外免疫淋巴细胞。免疫剂可包括目标蛋白的多肽或融合蛋白。通常，如果需要人源细胞，采用外周血淋巴细胞（PBLs），而如果需要非人哺乳动物来源细胞，则会使用脾细胞或淋巴结细胞。使用适当的融合剂将淋巴细胞与永生细胞系进行融合，例如聚乙二醇，以形成杂交瘤细胞。永生细胞系通常是转化的哺乳动物细胞，尤其是啮齿类、牛科和人源的骨髓瘤细胞。通常采用大鼠或小鼠骨髓瘤细胞系。杂交瘤细胞可以在合适的培养基中进行培养，所述培养基优选含有一种或多种抑制未融合永生细胞生长或存活物质。例如，如果亲本细胞缺乏次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（HGPRT 或 HPRT），则杂交瘤细胞培养基通常包括次黄嘌呤、氨基蝶呤和胸苷（HAT 培养基），该培养基能阻止 HGPRT 缺陷细胞生长。

在一些实施例中，永生化细胞系有效融合，通过所选择的抗体生产细胞保证抗体高水平稳定表达，并且对某些培养基敏感，例如 HAT 培养基。在一些实施例中，永生细胞系是小鼠骨髓瘤细胞系，可以从例如，加利福尼亚圣地亚哥的索尔克细胞保藏中心和弗吉尼亚马纳萨斯的美国典型培养物保藏中心获得。同时还描述了人骨髓瘤和鼠-人杂交骨髓瘤细胞系用于制备人源单克隆抗体。

然后可以测定培养杂交瘤细胞的培养基中是否存在针对多肽的单克隆抗体。由杂交瘤细胞产生的单克隆抗体的结合特异性可以通过免疫沉淀法或体外结合实验确定，如放射性免疫测定法（RIA）或酶联免疫吸附法（ELISA）。此类技术或分析方法在本领域是已知的。单克隆抗体的结合亲和力可以通过例如 Munson and Pollard, *Anal. Biochem.*, 107:220（1980）中所述的斯卡查德（Scatchard）分析确定。

在鉴定出所需的杂交瘤细胞后，可以通过有限稀释法对目标克隆进行亚克隆，并通过标准方法进行培养。基于此目的适合的培养基包括，例如改良 Eagle 培养基（DMEM）和 RPMI-1640 培养基。或者，杂交瘤细胞可以在哺乳动物体内以腹水形式生长。

亚克隆分泌的单克隆抗体可以通过常规免疫球蛋白纯化方法从培养基或腹水中分离或纯化，例如蛋白 A-琼脂糖凝胶、羟基磷灰石色谱层析、凝胶电泳、透析或亲和层析。

在一些实施例中，根据本文所述的任一抗 LIGHT 抗体，所述抗 LIGHT 抗体包含选自抗体文库（例如展示 scFv 或 Fab 片段的噬菌体文库）的克隆的序列。所述克隆可以通过筛选具有所需活性的抗体片段组合文库的方法进行鉴定。例如，本领域已知多种方法用于产生噬菌体展示文库以及筛选这些文库来获得所需结合特性的抗体。这些方法在例如 Hoogenboom *et al.*, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37（O'Brien *et al.*, ed., *Human Press, Totowa, N.J.*, 2001）中进行了综述，并且在例如 McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-554; Clackson *et al.*, *Nature* 352: 624-628（1991）；Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597（1992）；Marks and Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175（Lo, ed., *Human Press, Totowa, N.J.*, 2003）；Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310（2004）；Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093（2004）；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472（2004）；and Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132（2004）中进行了进一步描述。

在某些噬菌体展示方法中，通过聚合酶链式反应（PCR）分别克隆 V_H 和 V_L 基因的所有组成成分，并在噬菌体文库中随机重组，然后筛选能够结合抗原的噬菌体，如 Winter *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455（1994）中所述。噬菌体通常以 scFv 片段或以 Fab 片段形式展示抗体片段。免疫来源的文库噬菌体提供针对免疫原的高亲和力抗体而不需要构建杂交瘤细胞。或者，可以克隆天然库（例如来自人），来提供针对多种非自身抗原和自身抗原的单一抗体来源，而不需任何免疫，如 Griffiths *et al.*, *EMBO J.* 12: 725-734（1993）中所述。最后，天然文库也可以通过克隆来自干细胞的非重排 V-gene 片段，并使用包含随机序列的 PCR 引物编码 CDR3 高变区并且在体外完成重排的方法进行制备，如 Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388（1992）中所述。描

述人抗体噬菌体文库的专利出版物包括，例如 U.S. Pat. No. 5,750,373 和 US Patent Publication Nos. 2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936 和 2009/0002360。

通过噬菌体展示筛选文库中能够特异性结合靶标 LIGHT 的抗 LIGHT 抗体部分的方法来制备所述的抗 LIGHT 抗体。该文库可以是人 scFv 噬菌体展示文库，具有至少 1×10^9 （例如至少 1×10^9 、 2.5×10^9 、 5×10^9 、 7.5×10^9 、 1×10^{10} 、 2.5×10^{10} 、 5×10^{10} 、 7.5×10^{10} 或 1×10^{11} ）种多样性的独特的人抗体片段。在一些实施例中，所述文库是人天然文库，通过从健康受试者的 PMBCs 和脾脏中提取的 DNA 构建，包含所有人重链和轻链亚家族。在一些实施例中，所述文库是人天然文库，通过从各种疾病患者体内分离的 PMBCs 中提取的 DNA 构建，例如自身免疫病的患者、癌症患者和感染性疾病的患者。在一些实施例中，所述文库是半合成的人文库，其中重链 CDR3 完全是随机的，所有氨基酸（除了半胱氨酸）以相同的概率存在于任何给定的位置。（参见例如，Hoet, R.M. *et al.*, *Nat. Biotechnol.* 23(3):344-348, 2005）。在一些实施例中，半合成的人文库的重链 CDR3 长度在 5 到 24 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 个）氨基酸之间。在一些实施例中，所述文库是全合成的噬菌体展示文库。在一些实施例中，所述文库是非人噬菌体展示文库。

与靶标 LIGHT 具有高亲和力的噬菌体克隆可以通过噬菌体与靶标 LIGHT 的迭代结合进行筛选，所述靶标 LIGHT 与固相支持物结合（例如用于溶液淘选的珠子或用于细胞淘选的哺乳动物细胞），接下来去除未结合的噬菌体，并洗脱特异性结合噬菌体。随后，洗脱结合的噬菌体克隆并用于感染合适的宿主细胞，例如 E. coli XL1-Blue，进行表达和纯化。可以通过多轮淘选（例如，2、3、4、5、6 或更多轮），例如溶液淘选、细胞淘选或两者结合以富集特异性结合 LIGHT 的噬菌体克隆。富集的噬菌体克隆与靶标 LIGHT 的特异性结合可以通过本领域已知的任何方法进行检测，包括例如 ELISA 和 FACS。

筛选抗体文库的另一种方法是在酵母细胞表面展示蛋白质。Wittrup 等（美国专利 6,699,658 和 6,696,251）开发了一种酵母细胞展示文库的方法。在此酵母展示系统中，一个组分包括锚定在酵母细胞壁上的酵母凝集素蛋白（Aga1），另一个组分包括凝集素蛋白 Aga2 的第二个亚基，该亚基可以通过二硫键与 Aga1 蛋白结合进而展示在酵母细胞表面上。通过将 Aga1 基因整合到酵母染色体中来表达 Aga1 蛋白。将单链可变片段（scFv）文库与酵母展示质粒中的 Aga2 基因融合，将其转化后，该文库由于附加的营养标记的存在可保留在酵母中。Aga1 和 Aga2 蛋白均在半乳糖诱导型启动子的控制下表达。

人抗体 V 基因库（V_H 和 V_K 片段）是使用一组简并引物通过 PCR 方法获得（Sblattero, D. and Bradbury, A. *Immunotechnology* 3, 271-278 1998）。PCR 模板来自可商购的 RNA 或 cDNA，包括 PBMC，脾脏，淋巴结，骨髓和扁桃体。将独立的 V_H 和 V_K PCR 文库合并后，通过重叠延伸 PCR 将其组装成 scFv 形式（Sheets, M.D. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 6157-6162 1998）。为了构建酵母 scFv 展示文库，通过同源重组将所得的 scFv PCR 产物克隆到酵母中的酵母展示质粒中。

(Chao, G, *et al. Nat Protoc.* 2006;1(2):755-68. Miller KD, *et al. Current Protocols in Cytometry* 4.7.1-4.7.30, 2008)。

可以利用哺乳动物细胞展示系统来筛选抗 LIGHT 抗体，其中抗体部分展示在细胞表面上并通过抗原导向的筛选方法分离出特异性靶向 LIGHT 的抗体（如 U.S. patent No. 7,732,195B2 中所述）。可以建立展示大量人类 IgG 抗体基因的中国仓鼠卵巢（CHO）细胞文库，并将其用于发现表达高亲和力抗体基因的克隆。已开发出另一种展示系统，该系统通过可变剪接使同一蛋白同时在细胞表面展示和分泌，其中展示的蛋白表型保持与基因型相关，使得可同时在生物物理和基于细胞功能的分析中表征该分泌的可溶性抗体。该方法克服了先前哺乳动物细胞展示的许多局限性，能够直接筛选和成熟化全长的、糖基化的 IgGs 形式的抗体（Peter M.Bowers, *et al. Methods* 2014,65: 44-56）。瞬时表达系统适用于在抗体基因恢复之前进行的单轮抗原选择，因此对于从较小文库中选择抗体最有用。稳定的外显载体提供了一种有吸引力的选择。外显载体可以高效转染并稳定地维持在低拷贝数，从而允许多轮淘选以及更复杂抗体库的解析。

IgG 文库是基于分离自一群人类供体的种系序列 V 基因片段与重排的（D）J 区域的连接构建而成。将从 2000 个人体血液样本中收集的 RNA 反转录为 cDNA，使用 V_H 和 V_K 特异性引物扩增 V_H 和 V_K 片段，并通过凝胶提取纯化。将 V_H 和 V_K 片段分别亚克隆到包含 IgG1 或 K 恒定区的展示载体中，然后电穿孔或转导 293T 到细胞，从而制备 IgG 文库。为了制备 scFv 抗体展示文库，连接 V_H 和 V_K 以产生 scFv，然后亚克隆到展示载体中，再将其电穿孔或转导 293T 细胞。众所周知，IgG 文库是基于分离自一群供体的种系序列 V 基因片段与重排的（D）J 区域构建而成，供体可以是小鼠，大鼠，兔或猴。

单克隆抗体也可以通过重组 DNA 方法进行制备，例如 U.S. Patent No. 4,816,567 中所述。编码本申请中所述单克隆抗体的 DNA 可以通过常规方法（例如通过能特异性结合编码鼠源抗体轻链和重链基因的寡聚核苷酸探针）轻易的分离和测序。如上所述的杂交瘤细胞或本申请的 LIGHT 特异性噬菌体克隆可以作为这种 DNA 的来源。分离后，可将 DNA 置于表达载体中，然后该载体转染入宿主细胞，例如猿猴 COS 细胞、中华仓鼠卵巢癌（CHO）细胞或不产生免疫球蛋白的骨髓瘤细胞中，获得在重组宿主细胞中合成的单克隆抗体。所述 DNA 也可以被修饰，例如用编码序列取代人重链和轻链恒定区和/或用框架区替换同源非人序列（U.S. Patent No. 4,816,567; Morrison *et al.*, *supra*），或通过共价键连接免疫球蛋白的编码序列的全部或部分非免疫球蛋白多肽的编码序列。这种非免疫球蛋白多肽可以取代本申请中抗体的恒定区，或可以取代本申请中抗体可变结构域中的一个抗原结合位点，形成嵌合的二价抗体。

所述抗体可以是单价抗体。制备单价抗体的方法是本领域已知的。例如，一种涉及免疫球蛋白轻链和修饰重链的重组表达方法。通常在 Fc 区的任意位置截短重链，以阻止重链相互交联。或者，相关的半胱氨酸残基被其它氨基酸残基取代或被缺失以防止交联。

体外方法也适用于制备单价抗体。消化抗体产生抗体片段，特别是 Fab 片段，可以使用任何本领域已知的方法完成。

具有所需结合特异性（抗体-抗原结合位点）的抗体可变结构域可以与免疫球蛋白恒定区融合。优选与免疫球蛋白重链恒定区进行融合，其包括至少部分铰链，CH2 和 CH3 区。在一些实施例中，包含轻链结合必要位点的第一重链恒定区（CH1）至少出现在一种融合体中。编码免疫球蛋白重链融合体的 DNA，如果需要，还可以包括编码免疫球蛋白轻链的 DNA，被插入进独立的表达载体中，并共转染至合适的宿主生物中。

全人和人源化抗体

所述抗 LIGHT 抗体(如全长的抗 LIGHT 抗体)可以是全人抗体或人源化抗体。非人（如小鼠）抗体部分的人源化形式是嵌合的免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段（例如 Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv 或抗体的其他抗原结合子序列），其通常包括最少的源于非人免疫球蛋白的序列。人源化抗体包括人免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段（受体抗体），其中受体 CDR 的残基被具有所需特异性、亲和力和性能的非人源（供体抗体）CDR 残基取代，例如小鼠、大鼠或兔子的 CDR。在一些实施例中，人免疫球蛋白 Fv 框架区残基被相应的非人源残基取代。人源化抗体还可以包含既不属于受体抗体也不在引入的 CDR 或框架区序列中的氨基酸残基。通常，人源化抗体包含至少一个，通常两个可变结构域，其中全部或基本上全部 CDR 区对应于非人免疫球蛋白的 CDR 区，全部或基本上全部框架区是人免疫球蛋白共有序列。

通常，人源化抗体含有一个或多个从非人源引入的氨基酸残基。那些非人源氨基酸残基通常被称为“移入”残基，通常来自“移入”可变结构域。根据一些实施例，人源化基本上可以按照 Winter 和其同事的如下方法进行（Jones *et al.*, *Nature*, 321: 522-525（1986）；Riechmann *et al.*, *Nature*, 332: 323-327（1988）；Verhoeven *et al.*, *Science*, 239: 1534-1536（1988）），通过用啮齿动物 CDRs 或 CDR 序列取代人源抗体的相应序列。因此，这种“人源化”抗体部分（U.S. Patent No. 4,816,567），其基本上少于完整的人源抗体，其可变结构域已被来自非人源的相应序列所取代。在实际中，人源化抗体部分是典型的人源抗体部分，其中一些 CDR 残基和可能的一些框架区残基被来自啮齿类抗体中类似位点的残基所取代。

全人抗体是人源化的一种替代方式。例如，目前可以制备在免疫后能够产生完整的全人抗体文库而不产生内源性免疫球蛋白的转基因动物（例如，小鼠）。例如，已有报道，嵌合和种系突变小鼠中抗体重链连接区（JH）基因的纯合子缺失，完全抑制了内源性抗体的产生。将人种系免疫球蛋白基因阵列转移到这种种系突变小鼠体内，可在抗原刺激下产生人源抗体，参见，例如 Jakobovits *et al.*, *PNAS USA*, 90:2551（1993）；Jakobovits *et al.*, *Nature*, 362:255-258（1993）；Bruggemann *et al.*, *Year in Immunol.*, 7:33（1993）；U.S. Patent Nos. 5,545,806, 5,569,825, 5,591,669, 5,545,807; 和 WO 97/17852。或者，可以通过将人类免疫球蛋白基因座引入转基因动物中（例如内源性免疫球蛋白基因已经被部分或全部沉默的小鼠）来制备全人抗体。抗原刺激后，可以发现全人抗体的产生在各个方面都与其在人类中的产生非常相似，包括基因重排、组装和抗体文库。这种方法在例如 U.S. Patent Nos. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; and 5,661,016, and Marks *et al.*, *Bio/Technology*, 10: 779-783（1992）；Lonberg *et al.*, *Nature*, 368: 856-859（1994）；

Morrison, *Nature*, 368: 812-813 (1994) ; Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14: 845-851 (1996) ; Neuberger, *Nature Biotechnology*, 14: 826 (1996) ; Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.*, 13: 65-93 (1995) 中进行了描述。

全人抗体也以通过体外活化 B 细胞 (见 U.S. Patents 5,567,610 and 5,229,275) 或通过使用本领域已知的各种技术来产生, 包括噬菌体展示文库。Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991) ; Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991) 。 Cole *et al.* 和 Boerner *et al.* 等人的技术也可以用于制备全人单克隆抗体。见 Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p.77 (1985) and Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147(1): 86-95 (1991) 。

抗 LIGHT 抗体变体

在一些实施例中, 本文提供的抗 LIGHT 抗体变体 (例如, 全长的抗 LIGHT 抗体) 的氨基酸序列也在考虑中。例如, 可能需要改善抗体的结合亲和力和/或其它生物学活性。抗体变体的氨基酸序列可以通过在编码抗体的核苷酸序列中引入适当的修饰或通过肽合成来制备。此类修饰包括例如, 抗体氨基酸序列中残基的缺失和/或插入和/或取代。可以通过氨基酸残基缺失、插入和取代的任一组合来完成最终的构建, 使其具有所需的特征。例如, 抗原结合性。

在一些实施例中, 提供具有一个或多个氨基酸取代的抗 LIGHT 抗体变体。取代突变的目标位点包括高变区 (HVRs) 和框架区 (FRs)。可以在目标抗体中引入氨基酸取代, 筛选所需活性的产物, 例如, 改善的生物活性, 保持/改善抗原结合能力, 降低的免疫原性, 或改善的 ADCC 或 CDC。

保守取代如下表 4 所示。

表 4 保守取代

原始残基	示例性取代	优选取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucine	Leu
Leu (L)	Norleucine; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe

Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleucine	Leu
---------	-------------------------------------	-----

根据侧链性质将氨基酸分为不同类别：

- a、疏水氨基酸：去甲亮氨酸 Norleucine、蛋氨酸 Met、丙氨酸 Ala、缬氨酸 Val、亮氨酸 Leu、异亮氨酸 Ile；
- b、中性亲水性氨基酸：半胱氨酸 Cys、丝氨酸 Ser、苏氨酸 Thr、天冬酰胺 Asn、谷氨酰胺 Gln；
- c、酸性氨基酸：天冬氨酸 Asp、谷氨酸 Glu；
- d、碱性氨基酸：组氨酸 His、赖氨酸 Lys、精氨酸 Arg；
- e、含有影响链方向的氨基酸：甘氨酸 Gly、脯氨酸 Pro；
- f、芳香族氨基酸：色氨酸 Trp、酪氨酸 Tyr、苯丙氨酸 Phe。

非保守氨基酸的取代包含将以上一种类别取代为另一种类别。

一种示例性的取代变体是亲和力成熟的抗体，可采用例如以噬菌体展示为基础的亲和力成熟技术而方便地产生。简言之，将一个或多个 CDR 残基进行突变，变体抗体部分展示在噬菌体上，并筛选具有特定生物活性（例如，基于 CD3 激动剂和 LIGHT 共刺激原代 T 细胞活化增殖的抑制实验或结合亲和力的生物学活性）的变体。可以在 HVRs 区进行改变（例如，取代）来获得改善的基于 CD3 激动剂和 LIGHT 共刺激原代 T 细胞增殖的抑制实验或结合亲和力的生物学活性。可以在 HVR 的“热点区”产生改变，即在体细胞成熟过程中发生高频突变的密码子编码的残基（参见，例如 Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)），和/或在特异的决定性残基（SDRs），检测所得变体 V_H 和 V_L 的结合亲和力。从二级文库中构建和重新选择亲和力成熟的方法已经在一些文献中进行描述，例如，Hoogenboom *et al. in Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)*)。

在一些亲和力成熟的实施例中，通过多种方法中的任一种（例如易错 PCR，链改组或寡核苷酸定向突变），将多样性引入选择的用于亲和力成熟的可变基因中。然后创建二级文库。对该文库进行筛选，鉴定出具有所需亲和力的抗体变体。另一种引入多样性的方法包括 HVR 介导的方式，其中几个 HVR 残基（例如，一次 4-6 个残基）被随机化。涉及抗原结合的 HVR 残基被特异性地识别，例如，采用丙氨酸扫描诱变或建模。通常 CDR-H3 和 CDR-L3 区域尤其是重点靶标。

在一些实施例中，取代、插入或缺失可能发生在在一个或多个 HVRs 内，只要这种改变基本上不降低抗体结合抗原的能力。例如，可以在 HVRs 中产生基本上不降低结合亲和力的保守性改变（例如，本文中提供的保守性取代）。这些改变可能发生在 HVR“热点区”或 SDRs 区域之外。在一些实施例中上文提供的变体 V_H 和 V_L 序列，每一个 HVR 或者是未发生改变，或者包含不超过 1 个、2 个或 3 个氨基酸取代。

一种有用的可以鉴定出抗体中能被靶向性突变的氨基酸残基或区域的方法称为“丙氨酸扫描突变”，如 Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085 中所述。在该方法中，一个或一组目标残基（例如，带电残基如精氨酸、天冬氨酸、组氨酸、赖氨酸和谷氨酸）被中性或带负电荷

氨基酸（例如，丙氨酸或谷氨酸）取代，以此来确定抗体与抗原相互作用是否受到影响。可以在氨基酸的位置进一步引入取代，来证明该位置对初始取代具有功能敏感性。或者/另外，通过抗原-抗体复合物的晶体结构来鉴定抗体和抗原之间的接触位点。这些接触位点残基和邻近残基可作为取代候选物而被靶向或消除。筛选变体，确定它们是否具有所需要的性质。

氨基酸序列的插入，包括在氨基端和/或羧基末端的融合，长度范围从 1 个残基到包含 100 个或更多个残基的多肽，还包括在序列内插入 1 个或多个氨基酸残基。末端插入的例子包括 N 末端具有甲硫氨酰残基的抗体。抗体分子的其它插入变体，包括在抗体分子 N-末端或 C-末端融合一个酶（例如，ADEPT）或增加抗体血清半衰期的多肽。

Fc 区变体

在一些实施例中，将一个或多个氨基酸修饰引入本文所述的抗体（例如，全长抗 LIGHT 抗体或抗 LIGHT 抗体融合蛋白）的 Fc 区，从而产生 Fc 区变体。在一些实施例中，Fc 区变体具有增强的 ADCC 效能，通常与结合 Fc 的受体（FcRs）有关。在一些实施例中，Fc 区变体具有降低的 ADCC 效能。有很多关于 Fc 序列的改变或突变影响其效能的例子，例如，WO 00/42072 和 Shields *et al. J Biol. Chem.* 9(2):6591-6604（2001）描述了与 FcRs 的结合增强或减弱的抗体变体。这些出版物的内容通过引用并入本文。

抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用（ADCC）是治疗性抗体针对肿瘤细胞的作用机制。ADCC 是细胞介导的免疫防御，当靶细胞膜表面的抗原被特异性抗体（例如，抗 LIGHT 抗体）结合，免疫系统的效应细胞主动裂解靶细胞（例如，癌细胞）。通常 ADCC 效应涉及由抗体激活的 NK 细胞。NK 细胞表达 Fc 受体 CD16。该受体识别并结合与靶细胞表面相结合的抗体分子的 Fc 部分。NK 细胞表面最常见的 Fc 受体为 CD16 或 FcγRIII。Fc 受体与抗体 Fc 区的结合导致 NK 细胞的活化，释放细胞裂解颗粒，随后靶细胞凋亡。ADCC 对肿瘤细胞的杀伤作用可以通过转染高亲和力 FcR 的 NK-92 细胞的特异性实验来测定。其结果与不表达 FcR 的野生型 NK-92 进行比较。

在一些实施例中，本申请还提供抗 LIGHT 抗体变体（例如全长抗 LIGHT 抗体变体），其包含具有部分但不是全部的效应功能 Fc 区，使得其在体内具有延长的半衰期，然而特定的效应功能（例如 CDC 或 ADCC）是非必需的或有害的，这种抗 LIGHT 抗体成为本申请理想的候选。通过在体外和/或体内进行细胞毒性检测来确认 CDC 和/或 ADCC 活性的减少/消除。例如，通过 Fc 受体（FcR）结合试验来确认抗体缺乏 FcγR 结合能力（因此可能缺乏 ADCC 活性）但依然保留 FcRn 的结合能力。介导 ADCC 的主要细胞中，NK 细胞仅表达 FcγRIII，而单核细胞表达 FcγRI、FcγRII 和 FcγRIII。Ravetch and Kinet *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492（1991）第 464 页的表 3 中总结了 FcR 在造血细胞上的表达。在体外评估目标分子的 ADCC 活性的非限制性实例在 U.S. Pat. No. 5,500,362 中进行了描述（参见例如 Hellstrom, I. *et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986) and Hellstrom, I *et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); U.S. Pat. No. 5,821,337 (see Bruggemann, M. *et al., J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。或者，可以采用非放射性检测方法（参见，例如 ACTI™流式细胞术非放射性细胞毒性检测（CellTechnology, Inc. Mountain View,

Calif.) 和 CYTOTOX 96™非放射性细胞毒性检测 (Promega, Madison, Wis.))。此类检测实验采用的效应细胞包括外周血单核细胞 (PBMC) 和自然杀伤细胞 (NK)。或者, 另外地, 目标分子的 ADCC 活性在体内进行检测, 例如, 在动物模型中, 如 Clynes *et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998) 中所述。同时还可以进行 C1q 结合试验来确认抗体不能与 C1q 结合, 从而缺乏 CDC 活性。参见, 例如 WO 2006/029879 和 WO 2005/100402 中 C1q 和 C3c 结合 ELISA。为了评估补体激活情况, 可进行 CDC 检测 (参见, 例如 Gazzano-Santoro *et al., J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M. S. *et al., Blood* 101:1045-1052 (2003); 和 Cragg, M. S. and M. J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。使用本领域已知的方法来测定 FcRn 结合和体内清除/半衰期 (参见, 例如, Petkova, S. B. *et al., Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

具有降低的效应功能的抗体, 包括在 Fc 区残基 238、265、269、270、297、327 和 329 位进行一个或多个残基的取代 (U.S. Pat. No. 6,737,056)。这些 Fc 变体包括在 265、269、270、297 和 327 位进行两个或多个残基的取代的 Fc 变体, 包括被称为“DANA”的 Fc 变体, 其在 265 和 297 位残基取代为丙氨酸 (U.S. Pat. No. 7,332,581)。

这类与 FcRs 结合能力提高或降低的抗体变体已有描述 (参见例如 U.S. Pat. No. 6,737,056; WO 2004/056312, 和 Shields *et al., J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001))。

在一些实施例中, 提供一种抗 LIGHT 抗体 (例如全长的抗 LIGHT 抗体) 变体, 其包含具有一个或多个能够增强 ADCC 效应的氨基酸取代的 Fc 区变体。在一些实施例中, Fc 区变体包含一个或多个能够增强 ADCC 效应的氨基取代, 这些取代的位置在 Fc 区的 298、333 和/或 334 位 (EU 残基编号)。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体 (例如, 全长的抗 LIGHT 抗体) 变体包括在 Fc 区的 S298A, E333A 和 K334A 位氨基酸取代。

在一些实施例中, Fc 区的改变导致 C1q 结合和/或补体依赖性细胞毒作用 (CDC) 的改变 (即增强或减弱), 参见 U.S. Pat. No. 6,194,551, WO 99/51642, 和 Idusogie *et al., J. Immunol.* 164:4178-4184 (2000) 中所述。

在一些实施例中, 提供一种抗 LIGHT 抗体 (例如全长的抗 LIGHT 抗体) 变体, 其包含具有一个或多个氨基酸取代的 Fc 区变体, 能够延长半衰期或增强与 Fc 受体 (FcRn) 的结合。具有延长半衰期和改善 FcRn 结合的抗体在 US 2005/0014934A1 (Hinton 等) 中有所描述。这些抗体 Fc 区包含一个或多个氨基酸取代, 增强了 Fc 区与 FcRn 的结合。这些 Fc 变体在 Fc 区包含 238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434 位的残基中的一个或多个取代, 例如 Fc 区 434 位残基的取代 (U.S. Pat. No. 7,371,826)。

同时参见 Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); U.S. Pat. No. 5,648,260; U.S. Pat. No. 5,624,821 和 WO 94/29351 中提供其它 Fc 区变体的例子。

本申请考虑了包括本文所述的任一种 Fc 变体或其组合的抗 LIGHT 抗体 (例如全长抗 LIGHT 抗体)。

糖基化变体

在一些实施例中，对本文所提供的抗 LIGHT 抗体（例如全长抗 LIGHT 抗体）进行改变，以增加或降低抗 NGF 抗体糖基化的程度。通过改变抗 NGF 抗体或其多肽部分的氨基酸序列以此来增加或去除一个或多个糖基化位点，可以方便地实现添加或删除抗 LIGHT 抗体上的糖基化位点。

其中抗 LIGHT 抗体包含 Fc 区，可以改变与其连接的糖。由哺乳动物细胞产生的天然抗体通常包含分支的双触角寡糖，该寡糖通常通过 N-连接与 Fc 区 CH2 结构域 Asn297 连接，参见例如 Wright *et al.*, *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。所述寡糖可包含多种糖类，例如甘露糖、N-乙酰氨基葡萄糖苷 (GlcNAc)、半乳糖和唾液酸，以及与双触角寡糖结构“茎”部的 GlcNAc 相连接的海藻糖。在一些实施例中，可对本申请的抗 LIGHT 抗体进行寡糖修饰，从而产生具有某些改进特性的抗 LIGHT 抗体变体。

与 Fc 区的 CH2 结构域连接的 N-聚糖是异质的。CHO 细胞中产生的抗体或 Fc 融合蛋白通过岩藻糖基转移酶活性被岩藻糖基化，参见 Shoji-Hosaka *et al.*, *J. Biochem.* 2006, 140:777-83。通常，可以在人血清中检测出一小部分天然存在的非岩藻糖基化 IgGs。Fc 区的 N-糖基化对于其与 FcγR 结合很重要；而非岩藻糖基化的 N-聚糖增强了 Fc 与 FcγRIIIa 的结合能力。与 FcRIIIa 结合能力增强使得 ADCC 效应增强，这在需要细胞毒性的某些抗体治疗应用中是有利的。

在一些实施例中，当不需要 Fc 介导的细胞毒作用时，增强的效应功能可能是有害的。在一些实施例中，Fc 片段或 CH2 结构域是非糖基化的。在一些实施例中，通过对 CH2 结构域中的 N-糖基化位点进行突变以阻止其糖基化。

在一些实施例中，提供抗 LIGHT 抗体（例如全长的抗 LIGHT 抗体）变体，其包含 Fc 区，其中连接于 Fc 区的糖类结构具有减少的岩藻糖或缺乏岩藻糖，这可能会增强 ADCC 功能。具体地，本文提供抗 LIGHT 抗体，其相对于野生型 CHO 细胞产生的相同抗 LIGHT 抗体具有减少的岩藻糖。也就是说，它们的特征在于，与天然 CHO 细胞（例如，产生天然糖基化形式的 CHO 细胞，含有天然 FUT8 基因的 CHO 细胞）产生的抗体相比，具有更少量的岩藻糖。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体的 N-连接聚糖具有少于 50%、40%、30%、20%、10% 或 5% 的岩藻糖。例如，该抗 LIGHT 抗体的岩藻糖含量可能是 1%-80%、1%-65%、5%-65% 或 20%-40%。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体的 N-连接聚糖不包含岩藻糖，即，其中抗 LIGHT 抗体完全不含岩藻糖，或没有岩藻糖或是去岩藻糖基化。岩藻糖的含量是通过计算连接到 Asn297 上的糖链内岩藻糖平均含量相对于通过 MALDI-TOF 质谱测量的所有连接在 Asn297 上的糖结构（如复合、杂交或甘露糖结构）的总量来确定的，如 WO 2008/077546 所述。Asn297 是指位于 Fc 区 297 位的天冬酰胺残基（EU Fc 区残基编号体系）。然而，由于抗体的微小序列变化，Asn297 也可位于 297 位的上游或下游 ±3 个氨基酸，即在 294 和 300 位之间。这些岩藻糖基化变体可能具有增强的 ADCC 功能。参见例如 US Patent Publication Nos. US 2003/0157108 (Presta, L.)，US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。与“去岩藻糖基化”或“岩藻糖缺乏”的抗体变体相关的出版物的实例包括，US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US

2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO 2005/053742; WO 2002/031140; Okazaki *et al. J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki *et al. Biotech. Bioeng.* 87:614 (2004)。能够产生去岩藻糖基化抗体的细胞系包括缺乏蛋白岩藻糖基化功能的 Lec13 CHO 细胞 (Ripka *et al. Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US Pat Appl No US 2003/0157108 A1, Presta, L; 和 WO 2004/056312 A1, Adams *et al.*, 尤其是实施例 11), 和基因敲除细胞系, 例如 α -1,6-岩藻糖基转移酶基因, FUT8 基因敲除的 CHO 细胞 (参见 Yamane-Ohnuki *et al. Biotech. Bioeng.* 87:614 (2004); Kanda, Y. *et al., Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 和 WO2003/085107)。

抗 LIGHT 抗体 (例如全长抗 LIGHT 抗体) 变体进一步提供二等分寡糖, 例如, 其中连接于抗 LIGHT 抗体 Fc 区的双触角寡糖被 GlcNAc 等分。这种抗 LIGHT 抗体 (例如全长的抗 LIGHT 抗体) 变体可能具有减少的岩藻糖基化和/或增强的 ADCC 功能。这类抗体变体的实例在 WO 2003/011878 (Jean-Mairet *et al.*); U.S. Pat. No. 6,602,684 (Umana *et al.*); US 2005/0123546 (Umana *et al.*), 和 Ferrara *et al., Biotechnology and Bioengineering*, 93(5):851-861 (2006) 中有所描述。还提供抗 LIGHT 抗体 (例如全长的抗 LIGHT 抗体) 变体, 其在与 Fc 区连接的寡糖中具有至少一个半乳糖残基。这类抗 LIGHT 抗体变体可能具有增强的 CDC 功能。这类变体在例如 WO 1997/30087 (Patel *et al.*); WO 1998/58964 (Raju, S.); 和 WO 1999/22764 (Raju, S.) 中有所描述。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体 (例如全长抗 LIGHT 抗体) 变体包含能与 Fc γ RIII 结合的 Fc 区。在一些实施例中, 包含 Fc 区的所述抗 LIGHT 抗体 (例如全长抗 LIGHT 抗体) 变体在人效应细胞 (例如 T 细胞) 存在下具有 ADCC 活性, 或者与具有人野生型 IgG1 Fc 区的其他相同抗 LIGHT 抗体 (例如全长抗 LIGHT 抗体) 相比, 在人效应细胞存在下, 具有增强的 ADCC 活性。

半胱氨酸工程变体

在一些实施例中, 需要制备半胱氨酸工程化的抗 LIGHT 抗体 (例如全长抗 LIGHT 抗体), 在该抗体中一个或多个氨基酸残基被半胱氨酸残基取代。在一些实施例中, 取代残基出现在抗 LIGHT 抗体的可及位点。通过用半胱氨酸取代那些残基, 具有活性的巯基基团位于抗 LIGHT 抗体的可及位点, 可以用于将该抗 LIGHT 抗体与其它部分偶联, 例如药物部分或接头-药物部分, 来制备如本文中进一步描述的抗 LIGHT 免疫偶联物。半胱氨酸工程化的抗 LIGHT 抗体 (例如, 全长抗 LIGHT 抗体) 可以按照例如 U.S. Pat. No. 7,521,541 所述进行制备。

衍生物

在一些实施例中, 本文所提供的抗 LIGHT 抗体 (例如全长抗 LIGHT 抗体) 可进一步修饰以包含本领域已知并且容易获得的其它非蛋白部分。适用于衍生化抗 LIGHT 抗体的部分包括, 但不限于, 水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性实例包括, 但不限于, 聚乙二醇 (PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纤维素、右旋糖酐、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊烷、聚-

1,3,6-三氧杂环己烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸（均聚物或无规共聚物）、右旋糖酐或聚（n-乙烯基吡咯烷酮）聚乙二醇、丙二醇均聚物、环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇（例如甘油）、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由于其在水中的稳定性，在制造中具有优势。聚合物可以具有任意分子量，可以是支链或非支链的。连接在抗 LIGHT 抗体上的聚合物数量可以变化，并且如果连接多于一个多聚物，它们可以是相同的或不同的分子。通常，用于衍生化的聚合物的数量和/或类型可基于以下考虑因素来确定，包括但不限于，需要改进抗 LIGHT 抗体的特性或功能，抗 LIGHT 抗体衍生物是否用于特定条件下的治疗等。

药物组合物

本文还提供包含任一种抗 LIGHT 抗体（例如全长抗 LIGHT 抗体）、编码抗体的核酸、包含编码抗体的核酸的载体或者包含本文所述的核酸或载体的宿主细胞的组合物（例如药物组合物，在这里也称为制剂）。在一些实施例中，提供一种药物组合物，包含本文所述的任一种抗 LIGHT 抗体和药学上可接受的载体。

可通过混合具有所需纯度的抗 LIGHT 抗体与任选的药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂（*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)）获得合适的抗 LIGHT 抗体制剂，制备成冻干制剂或液体制剂形式。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所用剂量和浓度下对接受者无毒，包括缓冲剂如：磷酸盐、柠檬酸和其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和蛋氨酸；防腐剂（例如十八烷基二甲基苄基氯化铵；六甲基氯化铵；苯扎氯铵；苄索氯铵；苯酚；丁醇或苄醇；对羟基苯甲酸烷基酯，如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；邻苯二酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇和间甲酚）；低分子量（少于 10 个残基）多肽；蛋白质，例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖和其它碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂如 EDTA；糖类，如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成盐反离子如钠；金属复合物（如锌-蛋白复合物）；和/或非离子表面活性剂如 TWEEN™，PLURONIC™或聚乙二醇（PEG）；示例性制剂如 WO98/56418 中所述，并通过引用明确并入本文。适合皮下给药的冻干制剂在 WO97/04801 中有所描述。这类冻干制剂可通过合适的稀释剂重构成高蛋白浓度的制剂，并且重构的制剂可以通过皮下给药的方式给予本文中待治疗个体。阳离子脂质体或脂质体可以用于将本申请中的抗 LIGHT 抗体递送至细胞。

本文所述的制剂除包含抗 LIGHT 抗体（例如全长抗 LIGHT 抗体）之外，还可以包含一种或多种治疗特定病症所必要的其它活性物质，优选具有活性互补且彼此无不良反应的物质。例如，除了抗 LIGHT 抗体之外，可能需要进一步包含类固醇，非类固醇消炎药（NSAIDS）（例如水杨酸类、丙酸衍生物、乙酸衍生物、烯醇酸衍生物、邻氨基苯甲酸衍生物、选择性 COX-2 抑制剂和磺酰苯胺），糖皮质激素（如皮质醇、可的松、强的松、泼尼松龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙等），细胞抑制剂（如烷化剂、抗代谢物、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、巯基嘌呤或细胞毒性抗生

素), TNF 抑制剂, IL-12 抑制剂, IL-23 抑制剂, $\alpha 4\beta 7$ 整合素抑制剂。这些分子以对预期目的有效的量组合存在。其它物质的有效量取决于制剂中的抗 LIGHT 抗体的含量, 疾病或病症或治疗的类型, 以及如上所述的其它因素。这些药物通常以与本文描述的相同剂量和给药途径使用, 或者以目前应用剂量的 1% 至 99% 使用。

所述抗 LIGHT 抗体(例如, 全长抗 LIGHT 抗体)也可以包埋在例如通过凝聚技术和界面聚合制备的微胶囊中, 例如分别在胶体药物递送系统(例如, 脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)中或粗乳液中的羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。可以制备缓释制剂。

可以制备抗 LIGHT 抗体(例如, 全长抗 LIGHT 抗体)的缓释制剂。缓释制剂的适合的实例包括含有抗体(或其片段)的固体疏水聚合物半透性基质, 这些基质是成型制品的形式, 例如, 薄膜或微胶囊。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如, 聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯)或聚(乙醇醇))、聚乳酸(U.S. Pat. No. 3,773,919), L-谷氨酸和 L-谷氨酸乙酯共聚物, 不可降解的乙烯-醋酸乙烯酯, 可降解的乳酸-乙醇酸共聚物如 LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球)以及聚-D(-)-3-羟基丁酸。虽然诸如乙烯-醋酸乙烯酯和乳酸-乙醇酸之类的聚合物可以使分子的释放超过 100 天, 某些水凝胶可以在更短的时间内释放蛋白质。当包封的抗体在体内长时间停留时, 它们会因暴露于 37℃ 的潮湿环境中发生变性或聚集, 可能导致生物活性的丧失或免疫原性的改变。可以根据相应的机制, 设计合理的策略来稳定抗 LIGHT 抗体。例如, 如果发现聚集机制是通过硫代二硫化物交换形成分子间 S-S 键, 则可以通过修饰巯基残基、在酸性溶液中冻干、控制含水量、使用适当的添加剂、以及开发特定的聚合物基质组合物来实现稳定化。

在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体(例如全长抗 LIGHT 抗体)配制在含有柠檬酸盐、氯化钠、乙酸盐、琥珀酸盐、甘氨酸、聚山梨酯 80(吐温 80)或上述任何组合的缓冲液中。

用于体内给药的制剂必须是无菌的。这可以通过例如应用无菌过滤膜过滤而容易地实现。

使用抗 LIGHT 抗体的治疗方法

抗 LIGHT 抗体(例如, 全长的抗 LIGHT 抗体)和/或本申请所述的组合物可以施用于个体(例如, 哺乳动物, 如人类)来治疗与 LIGHT 信号通路失调导致的疾病和/或病症(例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病), 这些疾病包括但不限于炎症肠道疾病(IBM)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植抗宿主病(GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。因此, 本申请在一些实施例中, 提

供一种治疗 LIGHT 信号通路失调导致的疾病和/或病症（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的方法，包括向个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体（例如，全长的抗 LIGHT 抗体）的组合物（例如，药物组合物），例如本文所述的任一种抗 LIGHT 抗体（例如，全长的抗 LIGHT 抗体），在一些实施例中，所述个体是人类。

例如，在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含特异性结合人 LIGHT 上表位的 LIGHT 抗体（例如，全长抗 LIGHT 抗体）的药物组合物，其中所述表位包含人 LIGHT 的位氨基酸残基。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中，所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中，所述疾病或病症选自例如，炎症肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中，所述个体是人类。

例如，在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体（例如，全长抗 LIGHT 抗体）的药物组合物，其中所述抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含：重链互补决定区（HC-CDR）1，其包含 GYFIN（SEQ ID NO: 1）；HC-CDR2，其包含 RIYPYNVX₁TFYNQNFKG（SEQ ID NO: 45），其中 X₁ 为 D 或 N；和 HC-CDR3，其包含 GTHYYGSSGAMDY（SEQ ID NO: 16）；以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含：轻链互补决定区（LC-CDR）1，其包含 KASQNVGTAVA（SEQ ID NO: 23）；LC-CDR2，其包含 SASNRYT（SEQ ID NO: 30）；和 LC-CDR3，其包含 QQYSSYPYT（SEQ ID NO: 37）。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中，所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中，所述疾病或病症选自例如，炎症肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中，所述个体是人类。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含 V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 1 所示的氨基酸序列，HC-CDR2，其包含 SEQ ID NOs: 8-9 中任一所示的氨基酸序列，和 HC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 16 所示的氨基酸序列，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NO: 23 所示的氨基酸序列，LC-CDR2，其包含 SEQ ID NO: 30 所示的氨基酸序列，和 LC-CDR3，其包含 SEQ ID NO: 37 所示的氨基酸序列，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含：V_H，所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 46-53 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 46-53 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 62-65 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 62-65 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含：V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定

区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L

包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病 (例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病) 的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物, 其中所述抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 9, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 16, 或者

所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 23, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定

区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

例如，在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体（例如，全长抗 LIGHT 抗体）的药物组合物，其中所述抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 38，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中，所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中，所述疾病或病症选自例如，炎症肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中，所述个体是人类。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含：V_H，所述 V_H 包含 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

例如，在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体（例如，全长抗 LIGHT 抗体）的药物组合物，其中所述抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID

NO: 10, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17, 或者所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; 以及轻链可变结构域 (V_L), 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 39, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中, 所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中, 所述疾病或病症选自例如, 炎性肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中, 所述个体是人类。

在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病 (例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病) 的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物, 其中所述抗体包含: V_H , 所述 V_H 包含 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 所述 V_L 包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

例如, 在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病 (例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病) 的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体 (例如, 全长抗 LIGHT 抗体) 的药物组合物, 其中所述抗体包含: 重链可变结构域 (V_H), 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18, 或者所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; 以及轻链可变结构域 (V_L), 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 40, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中, 所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中, 所述疾病或病症选自例如, 炎性肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾

病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中，所述个体是人类。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含： V_H ，所述 V_H 包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L ，所述 V_L 包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

例如，在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体（例如，全长抗 LIGHT 抗体）的药物组合物，其中所述抗体包含：重链可变结构域（ V_H ），所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及轻链可变结构域（ V_L ），所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 41，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中，所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中，所述疾病或病症选自例如，炎性肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生

儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中，所述个体是人类。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含：V_H，所述 V_H 包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

例如，在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体（例如，全长抗 LIGHT 抗体）的药物组合物，其中所述抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 19，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 33，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 42，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中，所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中，所述疾病或病症选自例如，炎性肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中，所述个体是人类。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含：V_H，所述 V_H 包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含 SEQ ID

NO: 70 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

例如, 在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病 (例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病) 的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体 (例如, 全长抗 LIGHT 抗体) 的药物组合物, 其中所述抗体包含: 重链可变结构域 (V_H), 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 20, 或者所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; 以及轻链可变结构域 (V_L), 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中, 所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中, 所述疾病或病症选自例如, 炎症肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中, 所述个体是人类。

在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病 (例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病) 的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物, 其中所述抗体包含: V_H , 所述 V_H 包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 所述 V_L 包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由

氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

例如，在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体（例如，全长抗 LIGHT 抗体）的药物组合物，其中所述抗体包含：重链互补决定区(HC-CDR) 1，其包含 DHIMN (SEQ ID NO: 6)；HC-CDR2，其包含 RIYPVSGETNYNQKFMG (SEQ ID NO: 14)；和 HC-CDR3，其包含 GSYWYWNAMDY (SEQ ID NO: 21)；以及轻链可变结构域 (V_L)，所述 V_L 包含：轻链互补决定区 (LC-CDR) 1，其包含 KASQSVDFDGD SYMN (SEQ ID NO: 29) 或 KASQSVDFDGD SYMN (SEQ ID NO: 83)；LC-CDR2，其包含 SASNLES (SEQ ID NO: 35)；和 LC-CDR3，其包含 QQSIEDPWT (SEQ ID NO: 43)。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中，所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中，所述疾病或病症选自例如，炎症肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中，所述个体是人类。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体（例如，全长抗 LIGHT 抗体）的药物组合物，其中所述抗体包含：重链可变结构域 (V_H)，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及轻链可变结构域 (V_L)，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含 SEQ ID NOs: 29 或 83 中任一所示的氨基酸序列，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中，所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中，所述疾病或病症选自例如，炎症肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自

身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中，所述个体是人类。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合，其中所述抗体包含：V_H，所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 60, 84-85 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 60, 84-85 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 72, 86-91 中任一所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NOs: 72, 86-91 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体（例如，全长抗 LIGHT 抗体）的药物组合物，其中所述抗体包含：重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6，HC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21，或者所述 V_H 的变体，其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代；以及轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35，和 LC-CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43，或者所述 V_L 的变体，其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。在一些实施例中，所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中，所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中，所述疾病或病症选自例如，炎症肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中，所述个体是人类。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合，其中所述抗体包含：V_H，所述 V_H 包含 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列或其变体，所述变体与 SEQ ID NO: 60 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含 SEQ ID

NO: 72 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 72 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H , 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H , 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 87 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 87 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H , 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病 (例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病) 的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物, 其中所述抗体包含: V_H , 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21, 或

者所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 83, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

例如, 在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病 (例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病) 的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体 (例如, 全长抗 LIGHT 抗体) 的药物组合物, 其中所述抗体包含: 重链可变结构域 (V_H), 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 7, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 15, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 22, 或者所述 V_H 的变体, 其 HC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代; 以及轻链可变结构域 (V_L), 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨

氨基酸序列 SEQ ID NO: 29, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 36, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 44, 或者所述 V_L 的变体, 其 LC-CDRs 中包含至多约 5 个氨基酸的取代。在一些实施例中, 所述抗 LIGHT 抗体是全长抗体。在一些实施例中, 所述全长抗 LIGHT 抗体是 IgG1 或 IgG4 抗体。在一些实施例中, 所述疾病或病症选自例如, 炎性肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。在一些实施例中, 所述个体是人类。

在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病 (例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病) 的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物, 其中所述抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含 SEQ ID NOs: 61, 92-94 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 61, 92-94 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含 SEQ ID NOs: 73, 95-99 中任一所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NOs: 73, 95-99 中任一所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病 (例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病) 的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物, 其中所述抗体包含: V_H, 所述 V_H 包含 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 61 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 所述 V_L 包含 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 73 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病 (例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病) 的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合

物，其中所述抗体包含： V_H ，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L ，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含： V_H ，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L ，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含： V_H ，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L ，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含： V_H ，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L ，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，

中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病(例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病)的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物, 其中所述抗体包含: V_H , 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病(例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病)的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物, 其中所述抗体包含: V_H , 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中, 提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病(例如, 自身免疫性疾病和/或炎症性疾病)的个体的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物, 其中所述抗体包含: V_H , 所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中, 本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中, 所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中, 所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中, 重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中, 轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，提供一种用于治疗患有与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的个体的方法，包括向所述个体施用有效量的包含抗 LIGHT 抗体的组合物，其中所述抗体包含：V_H，所述 V_H 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性；以及 V_L，所述 V_L 包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 具有至少约 80% 序列同一性。在一些实施例中，本文所述抗 LIGHT 抗体是包含 IgG1 或 IgG4 恒定区的全长抗 LIGHT 抗体。在一些实施例中，所述 IgG1 是人 IgG1。在一些实施例中，所述 IgG4 是人 IgG4。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 74 组成。在一些实施例中，重链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 75 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 76 组成。在一些实施例中，轻链恒定区包含或由氨基酸序列 SEQ ID NO: 77 组成。

在一些实施例中，所述个体是哺乳动物（例如人、非人灵长类、大鼠、小鼠、牛、马、猪、绵羊、山羊、狗、猫等）。在一些实施例中，所述个体是人类。在一些实施例中，所述个体是临床患者、临床试验志愿者、实验动物等。在一些实施例中，所述个体年龄小于 60 岁（包括例如小于 50、40、30、25、20、15 或 10 岁）。在一些实施例中，所述个体年龄大于 60 岁（包括例如大于 70、80、90 或 100 岁）。在一些实施例中，所述个体是被诊断为或在遗传角度上易患本文所描述的一种或多种疾病或病症（例如自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）。在一些实施例中，所述个体具有一种或多种与本文所述的一种或多种疾病或病症相关的风险因子。

在一些实施例中，本申请提供一种向个体中在其表面表达 LIGHT 的细胞递送抗 LIGHT 抗体（例如本文所述的任一种抗 LIGHT 抗体，例如分离的抗 LIGHT 抗体）的方法，所述方法包括向该个体施用包含抗 LIGHT 抗体的组合物。

自身免疫性疾病和/或炎症性疾病或其它任何表现出 LIGHT 异常表达的疾病的许多诊断方法和这些疾病的临床描述在本领域是已知的。这类方法包括，但不限于，例如免疫组化、PCR 以及荧光原位杂交（FISH）。

在一些实施例中，本申请所述抗 LIGHT 抗体（例如全长抗 LIGHT 抗体）和/或组合物与第二、第三或第四药剂（包括例如类固醇，非类固醇消炎药（NSAIDS）（例如水杨酸类、丙酸衍生物、乙酸衍生物、烯醇酸衍生物、邻氨基苯基酸衍生物、选择性 COX-2 抑制剂和磺酰苯胺），糖皮质激素（如皮质醇、可的松、强的松、泼尼松龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙等），细胞抑制剂（如烷化剂、抗代谢物、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、巯基嘌呤或细胞毒性抗生素），TNF 抑制剂，IL-12 抑制剂，IL-23 抑制剂， $\alpha 4\beta 7$ 整合素抑制剂）联合使用来治疗与 LIGHT 信号通路相关的疾病。

抗 LIGHT 抗体的给药剂量和方法

施用于个体（例如人）的抗 LIGHT 抗体（例如分离的抗 LIGHT 抗体）组合物的剂量可能因特定组合物、给药方式和治疗疾病类型的不同而不同。在一些实施例中，组合物（例如，包含抗 LIGHT 抗体的组合物）的量可在自身免疫性疾病和/或炎症性疾病治疗中有效产生客观响应（例如，部分响应或完全响应）。在一些实施例中，抗 LIGHT 抗体组合物的量足以在个体中产生完全响应。在一些实施例中，抗 LIGHT 抗体组合物的量足以在个体中产生部分响应。在一些实施例中，抗 LIGHT 抗体组合物的给药剂量（例如当单独施用）足以在使用抗 LIGHT 抗体组合物治疗的个体群体中产生高于 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、64%、65%、70%、75%、80%、85% 或 90% 的总响应率。个体对本文所述治疗方法的响应可通过，例如，ACQ5 评分来确定。

在一些实施例中，组合物（例如包含分离的抗 LIGHT 抗体的组合物）的量足以延长个体的无进展生存期。在一些实施例中，组合物的量足以延长个体的总体生存期。在一些实施例中，在使用抗 LIGHT 抗体组合物治疗的个体群体中，组合物的量（例如当单独施用）足以产生高于 50%、60%、70% 或 77% 的临床益处。

在一些实施例中，组合物（例如包含分离的抗 LIGHT 抗体的组合物）的量，单独使用或与第二、第三、和/或第四药剂联合使用时，是指在治疗前或与未接受治疗的其他受试者的相应活性相比，足以控制症状和减少病情加重的风险。可以采用标准方法来测量该疗效的大小，例如纯化酶的体外检测、基于细胞的检测、动物模型或人体试验。

在一些实施例中，当将组合物施用于个体时，组合物中抗 LIGHT 抗体（例如全长的抗 LIGHT 抗体）的量低于引起毒性效应（即，一种高于临床可接受毒性水平的效应）的水平，或者处于潜在副作用可以控制或耐受的水平。

在一些实施例中，遵循相同的给药方案，组合物的量接近的组合物的最大耐受剂量(MTD)。在一些实施例中，组合物的量高于 MTD 的 80%、90%、95% 或 98%。

在一些实施例中，组合物中抗 LIGHT 抗体（例如全长的抗 LIGHT 抗体）的含量在 0.001 μg 到 1000 μg 的范围之内。

在如上所述任一个实施例中，组合物中的抗 LIGHT 抗体（例如全长的抗 LIGHT 抗体）的有效量，按照体重时计算，为 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 到 100 mg/kg 的范围之内。

抗 LIGHT 抗体组合物可通过多种途径施用于个体（如人类），包括，例如静脉注射、动脉内给药、腹腔注射、肺内给药、口服给药、吸入给药、血管内给药、肌肉注射、气管内给药、皮下注射、眼内给药、鞘内给药、粘膜给药或经皮给药。在一些实施例中，使用组合物的缓释制剂。在一些实施例中，组合物通过静脉给药。在一些实施例中，组合物通过动脉给药。在一些实施例中，组合物通过腹膜内给药。在一些实施例中，组合物通过肝内给药。在一些实施例中，组合物通过肝动脉输注给药。在一些实施例中，组合物施用于远离第一病灶的部位。

制品及试剂盒

在本申请的一些实施例中，提供一种制品，所述制品包含一种物质，所述物质能够用于治疗与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如，自身免疫性疾病和/或炎症性疾病），或者用于递送抗 LIGHT 抗体（例如一种全长抗 LIGHT 抗体）到表面表达 LIGHT 的细胞。所述制品可以包括一种容器以及在容器上或随该容器附带的标签或包装说明书。合适的容器包括，例如瓶子、小瓶、注射器等。容器可以由多种材料制成，例如玻璃或塑料。通常，该容器内装有能够有效治疗本文所述疾病或病症的组合物，并且具有一个无菌端口（例如该容器可以是一个静脉输液袋或是一个具有皮下注射针头可刺穿盖子的小瓶）。组合物中的至少一种活性物质即为本申请所述的抗 LIGHT 抗体。标签或包装说明书标示了该组合物可以用于治疗的特定病症。标签或包装说明书进一步包含给患者施用抗 LIGHT 抗体组合物的说明书。包括联合治疗的制品和试剂盒均在本文的考虑范围之内。

包装说明书是指通常包含在治疗产品的商业包装内的说明书，其包含关于与这些治疗产品使用有关的适应症、用法、剂量、施用、禁忌症和/或警告信息。在一些实施例中，包装说明书标明该组合物可以用于治疗与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）。在一些实施例中，包装说明书标明该组合物可以用于治疗以下的疾病，包括炎症肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。

此外，所述制品还可以包括第二容器，其包含药学上可接受的缓冲液，例如抑菌性注射用水 (BWFI)、磷酸盐缓冲液、格林氏溶液或葡萄糖溶液。还可以包括从商业和用户角度而言所需的其他材料，包括其他缓冲液、稀释液、过滤器、针头和注射器。

同时还涉及可用于各种目的的试剂盒，例如用于治疗与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如自身免疫性疾病和/或炎症性疾病），或者用于递送抗 LIGHT 抗体（例如全长抗 LIGHT 抗体）到表面表达 LIGHT 的细胞中，任选与制品组合。本申请的试剂盒包括一个或多个容器，其包含抗

LIGHT 抗体组合物（或单剂量形式和/或制品），并且在一些实施例中，进一步包含另一种药剂（例如本文所述的药剂）和/或与本文所述任一方法相一致的使用说明书。该试剂盒可进一步包括选择适合治疗个体的描述。本申请中试剂盒中所附带的使用说明书通常是标签或包装说明书上的书面说明（例如包含在试剂盒内的纸页），机器可读的说明（例如，磁性或光学储存光盘上的说明）也是可以接受的。

例如，在一些实施例中，试剂盒包括一种包含抗 LIGHT 抗体（例如全长的抗 LIGHT 抗体）的组合物。在一些实施例中，试剂盒包括：a)包含本文所述的任一种抗 LIGHT 抗体的组合物，和 b)至少一种有效量的其它药剂，其能够增强抗 LIGHT 抗体的效果（如治疗效果、检测效果）。在一些实施例中，试剂盒包括：a)包含本文所述的任一种抗 LIGHT 抗体的组合物，和 b)向个体施用抗 LIGHT 抗体组合物用于治疗与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的使用说明书。在一些实施例中，试剂盒包括：a)包含本文所述的任一种抗 LIGHT 抗体的组合物，和 b)至少一种有效量的其它药剂，其能够增强抗 LIGHT 抗体的效果（如治疗效果、检测效果）和 c)向个体施用抗 LIGHT 抗体组合物和其它物质用于治疗与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）的使用说明书。所述抗 LIGHT 抗体和其他物质可以存在于独立的容器或同一个容器中。例如，该试剂盒可以包括一种特定组合物或两种或更多种组合物，其中一种组合物包括抗 LIGHT 抗体，另一种组合物包括另一种药剂。

在一些实施例中，试剂盒包含一种（或一组）编码抗 LIGHT 抗体（例如全长的抗 LIGHT 抗体）的核酸。在一些实施例中，试剂盒包含：a)一种（或一组）编码抗 LIGHT 抗体（例如全长的抗 LIGHT 抗体）的核酸，和 b)一种表达核酸（或一组核酸）的宿主细胞。在一些实施例中，试剂盒包含：a)一种（或一组）编码抗 LIGHT 抗体（例如全长的抗 LIGHT 抗体）的核酸，和 b)使用说明书，适用于：i)在宿主细胞中表达抗 LIGHT 抗体，ii)制备包含抗 LIGHT 抗体的组合物，和 iii)向个体施用包含抗 LIGHT 抗体的组合物来治疗与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）。在一些实施例中，试剂盒包括：a)一种（或一组）编码抗 LIGHT 抗体（例如全长的抗 LIGHT 抗体）的核酸，b)一种表达核酸（或一组核酸）的宿主细胞，和 c)使用说明书，适用于：i)在宿主细胞中表达抗 LIGHT 抗体，ii)制备包含抗 LIGHT 抗体的组合物，和 iii)向个体施用包含抗 LIGHT 抗体的组合物来治疗与 LIGHT 信号通路相关的疾病（例如自身免疫性疾病和/或炎症性疾病）。

本申请所述的试剂盒以合适的形式进行包装。合适的包装包括，但不限于，小瓶、瓶子、广口瓶、软包装（例如密封的聚酯薄膜或塑料袋）等。试剂盒可以任选地提供其它的组分，例如缓冲液和说明信息。因此，本申请还提供制品，其包括小瓶、瓶子、广口瓶、软包装（例如密封的聚酯薄膜或塑料袋）等。

关于抗 LIGHT 抗体组合物的使用说明书，通常包括一些信息，诸如，剂量，给药周期和给药途径等。容器可以是单位剂量的，大包装的（如，多剂量包装）或亚单位剂量的。例如，提供一种包含足够剂量的如本文所述的抗 LIGHT 抗体（例如全长的抗 LIGHT 抗体）的试剂盒以对个体进

行长期有效的治疗，例如一周、8天、9天、10天、11天、12天、13天、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更长时间。试剂盒还可包含多单位剂量的抗 LIGHT 抗体、药物组合物和使用说明书，并且以足够在药房中储存和使用的量进行包装，例如，医院药房和复方药房。

本领域的技术人员将认识到在本申请的范围和宗旨内可能的若干实施例。现在将通过参考以下非限制性实施例来更详细地描述本申请。以下实施例进一步阐明本申请，但不应解释为以任何方式进行限制其范围。

具体实施方式

在下述公开的实施例中，适用如下缩写：LIGHT（别称 TNFSF14，tumor necrosis factor superfamily member 14，肿瘤坏死因子超家族 14）；HVEM（herpes virus entry mediator，单纯疱疹病毒进入介导子，别称 TNFRSF14，CD270）；LT β R（lymphotoxin β receptor，淋巴毒素 β 受体）。

实施例 1：制备抗原重组蛋白

制备重组 LIGHT 衍生多肽

通过亚克隆将编码人、食蟹猴或小鼠 LIGHT 的 cDNA 分别构建到哺乳动物细胞表达载体中。在上述 cDNA 的 N 端添加 His 标签和/或 Fc 标签和/或本领域技术人员常用的其它标签，构建并表达出含有人、食蟹猴或小鼠 LIGHT 的融合蛋白，例如 His-人 LIGHT（His-huLIGHT，SEQ ID NO：79）、hFc-人 LIGHT（hFc-huLIGHT，SEQ ID NO：80）、His-食蟹猴 LIGHT（His-cynoLIGHT，SEQ ID NO：81）、His-小鼠 LIGHT（His-musLIGHT，SEQ ID NO：82）。其中，“His”代表 His 标签，“hFc”代表人 IgG1 抗体 Fc 段。

对上述重组 LIGHT 蛋白，包括 hFc-huLIGHT、His-huLIGHT、His-cynoLIGHT、His-musLIGHT，进行表达纯化。简言之，将含有上述融合蛋白基因的表达载体质粒分别转染 293F 细胞，并将上述细胞在 37℃、5%CO₂、120rpm 条件下培养 5 天，随后收集细胞培养液。

根据制造商的操作说明，采用镍柱（Ni）纯化具有 His 标签的重组蛋白。具体操作如下：采用常州天地人和生物技术有限公司的 Ni-NTA（5ml）进行固定化金属亲和层析（IMAC）。首先采用缓冲液 A1（1×PBS、pH 7.4）平衡镍柱，流速 150cm/h，将培养液上清的 pH 调整至 7.2-7.4，室温上样，流速 5ml/min。随后，采用 6 倍柱体积的 A1 缓冲液再次平衡该柱，流速 5ml/min。随后，采用 6 倍柱体积的 A2 缓冲液（含 30mM 咪唑的 1×PBS、pH 7.4）洗杂，流速 5ml/min，最后采用 10 倍柱体积的 B 缓冲液（包含 0.25M 咪唑的 1×PBS，pH 7.4）进行洗脱，收集洗脱液，用合适截留分子量的超滤管浓缩换液至 PBS。

根据制造商的操作说明，采用 Protein A 亲和层析柱纯化具有 Fc 标签的重组蛋白。具体操作如下：首先采用 6 倍柱体积 PBS 缓冲液（包含 0.15M NaCl，pH7.4）以 150cm/h（流速 5ml/min）的流速平衡蛋白 A 柱。培养液上清（调节 pH 至 7.2-7.4）以 150cm/h（流速 5ml/min）流速流穿柱子。进一步平衡该柱后，采用 6 倍柱体积的 0.1M 甘氨酸缓冲液（含 0.15M NaCl，pH3.2）洗脱，收集

洗脱液，调节 pH 值至中性。利用超滤浓缩管将目的蛋白溶液置换于 PBS 缓冲液中，超滤浓缩后采用 BCA 蛋白定量试剂盒测定目的蛋白浓度。

筛选抗 LIGHT 单链抗体 (scFv)

构建 scFv 抗体噬菌体展示文库：使用 His-huLIGHT 作为抗原，与等份 (v/v) 佐剂一起免疫 6-8 周龄 BALB/c 小鼠。收集免疫后的小鼠血清，ELISA 法检测免疫后小鼠血清中的总 IgG 滴度。几轮免疫后，使用小鼠脾脏建立噬菌体展示库。简言之，取免疫后的小鼠脾脏，提取 RNA，经逆转录获得 cDNA，采用 V_H 和 V_K 特异性引物扩增 V_H 和 V_K 片段，经过胶回收纯化后，连接 V_H 和 V_K ，构建 scFv，并将其克隆到噬菌体展示载体 pDAN3X 中，连接后转化 TG1 噬菌体展示电穿孔感受态细胞，以获得 scFv 抗体噬菌体展示文库。

筛选抗 LIGHT 单链抗体 (scFv)：采用固相筛选策略从上述噬菌体展示文库中分离特异性结合人 LIGHT 的噬菌体。简言之，将 His-huLIGHT 或 hFc-huLIGHT 包被于酶标板中，每孔加入 4×10^{11} pfu 噬菌体展示文库，37℃ 孵育 2 小时。洗板后，采用酸性洗脱液洗脱特异性结合人 LIGHT 的阳性噬菌体。如此经过 3 轮重复筛选后，进一步通过 ELISA 法检测单个阳性克隆与人 LIGHT 的结合情况。对多轮筛选后的阳性 scFv 进行测序，获得候选先导抗体序列。候选先导抗体的重链和轻链的可变结构域序列如表 2 和表 3 所示。

实施例 2：制备和表征全长的抗 LIGHT 抗体

制备抗 LIGHT 全长抗体

将测序得到的来源于鼠的抗 LIGHT 抗体的 V_L 和 V_H 序列，分别构建入真核表达载体 pTTa1-L（包含 κ 恒定区）和 pTTa1-H4（包含人 IgG4 重链恒定区）中。将分别提取的表达轻链或重链的质粒，共转染 293F 细胞，37℃、8% CO_2 、120rpm 培养 6 天。

用蛋白 A 亲和层析柱纯化培养液。简言之，首先采用 6 倍柱体积的 PBS 缓冲液（包含 0.15M NaCl，pH7.4）以 5ml/min 的流速平衡蛋白 A 柱。培养液上清（调节 pH 至 7.2-7.4）以 5ml/min 流速流穿柱子。进一步平衡该柱后，采用 6 倍柱体积的 0.1M 甘氨酸缓冲液（含 0.15M NaCl，pH3.2）洗脱，收集洗脱液，调节 pH 值至中性。利用脱盐柱将 IgG 溶液置换于 PBS 缓冲液中，超滤浓缩后测定 IgG 浓度，获得全长的嵌合抗 LIGHT 抗体。

ELISA 法检测抗 LIGHT 抗体的结合活性

ELISA 结合试验：将纯化后的嵌合抗体与人 LIGHT 蛋白进行结合试验，用于鉴定候选嵌合抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT 的结合活性。简言之，将纯化的 His-huLIGHT 溶解在 PBS 溶液中，按照 0.1 μ g/孔包被至 96 孔板，4℃ 孵育过夜，PBST 溶液洗涤 6 次。加入 1% BSA（PBS 溶解）封闭液，37℃ 封闭 1 小时，PBST 溶液洗涤 6 次。随后加入 100 μ l/孔梯度稀释的待测抗 LIGHT 抗体（起始浓度为 100 μ g/ml，再作 1:3 梯度稀释），其中 F19 作为阳性对照抗体，37℃ 孵育 1 小时，PBST 溶液洗涤 6 次。随后各孔加入 100 μ l 山羊抗人 IgG-HRP 二抗（1:20000 稀释），37℃ 孵育 1 小时，PBST 溶液洗涤 6 次。每孔加入 100 μ l TMB 显色，37℃ 避光孵育 5-10 分钟，用 2M H_2SO_4 终止反应。测定 OD450nm，并通过 GraphPad Prism 5.0 生成结合曲线，计算各候选抗体与抗原 His-huLIGHT 结合

的 EC₅₀ 值。

结果如图 1 和表 5 所示，嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m18（图 1A）、LT-m31、LT-m33、LT-m37（图 1B）、LT-m55、LT-m58、LT-m64、LT-m85（图 1C）能够有效结合人 LIGHT 抗原，其结合活性优于阳性对照抗体 F19（Cerecor 公司），或与之相当。

表 5: 抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT 的结合活性

抗体名称	EC ₅₀ 值 (μg/ml)
LT-m17	0.08708
LT-m18	0.08347
LT-m31	0.02561
LT-m33	0.02214
LT-m37	0.07744
LT-m55	0.03320
LT-m58	0.02426
LT-m64	0.01120
LT-m85	0.01206
F19	0.05888

ELISA 法检测抗 LIGHT 抗体阻断 LIGHT 与 LTβR 结合的活性

通过 ELISA 法检测抗 LIGHT 抗体阻断 LIGHT 与其受体 LTβR 结合的活性，以 IC₅₀ 值作为衡量候选嵌合抗体中和活性的标准。简言之，将 100ng/孔的人 LTβR-His（来自舒泰神）包被至 96 孔板，4℃ 过夜，PBST 溶液洗涤 6 次。加入 1% BSA（PBS 溶解）封闭液，37℃ 封闭 1 小时，PBST 溶液洗涤 6 次。随后加入 50μl/孔梯度稀释的待测抗 LIGHT 抗体（起始浓度为 100 μg/ml，1: 3 梯度稀释），其中 F19 作为阳性对照抗体，之后立即加入 50μl 浓度为 1μg/ml 纯化的 hFc-huLIGHT，37℃ 孵育 1 小时，PBST 溶液洗涤后，向各孔中加入 100μl 山羊抗人 IgG- HRP 二抗（1:20000 稀释），37℃ 孵育 1 小时。最后每孔加入 100μl TMB 显色，37℃ 避光孵育 5-10 分钟，用 2M H₂SO₄ 终止反应。测定 OD450nm，并通过 GraphPad Prism 5.0 生成结合曲线，计算 IC₅₀ 值，并以 F19 抗体作为基准计算 IC₅₀ 的比值（各候选抗体的 IC₅₀/F19 抗体的 IC₅₀）。

结果如表 6 所示，嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m18、LT-m31、LT-m33、LT-m37、LT-m55、LT-m58、LT-m64、LT-m85 能够有效地阻断 LIGHT 与其受体 LTβR 的结合，其中和活性均优于阳性对照抗体 F19。

表 6: 抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 结合人 LTβR 的活性

抗体名称	IC ₅₀ 比值
LT-m17	0.4210
LT-m18	0.4330
LT-m31	0.1850
LT-m33	0.1410
LT-m37	0.3010
LT-m55	0.1675
LT-m58	0.1727
LT-m64	0.1738

LT-m85	0.2410
F19	1.0000

ELISA 法检测抗 LIGHT 抗体阻断 LIGHT 与 HVEM 结合的活性

LIGHT 不仅与 LTβR 受体结合，还与 HVEM 受体结合。通过 ELISA 法检测候选嵌合抗 LIGHT 抗体阻断 LIGHT 与其受体 HVEM 结合的活性。具体方法按照上述“ELISA 法检测抗 LIGHT 抗体阻断 LIGHT 与 LTβR 结合的活性”所述方案进行，其中包被蛋白为 HVEM-His（来自舒泰神）。

结果如表 7 所示，示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m18、LT-m31、LT-m33、LT-m37 能够有效地阻断 LIGHT 与其受体 HVEM 的结合，其中和活性均优于阳性对照抗体 F19。

表 7：抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 结合人 HVEM 活性

抗体名称	IC ₅₀ 比值
LT-m17	0.516
LT-m18	0.528
LT-m31	0.208
LT-m33	0.174
LT-m37	0.435
F19	1.0000

抗 LIGHT 抗体的种属交叉活性检测

采用 ELISA 法检测候选嵌合抗 LIGHT 抗体与食蟹猴 LIGHT、小鼠 LIGHT 的交叉结合活性，具体方法按照上述“ELISA 法检测抗 LIGHT 抗体的结合活性”方案进行，其中包被的抗原为纯化的 His-cynoLIGHT 或 His-musLIGHT 蛋白。

与食蟹猴 LIGHT 的交叉结合活性结果如图 2 所示，嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m18（图 2A）、LT-m31、LT-m33、LT-m37（图 2B）、LT-m55、LT-m58、LT-m64、LT-m85（图 2C）与食蟹猴 LIGHT 均有较强的交叉结合活性。

候选嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m18、LT-m31、LT-m33、LT-m37 与小鼠 LIGHT 有弱交叉结合活性，其他嵌合抗体与小鼠 LIGHT 无交叉结合活性（数据未显示）。

BLAcore 法测定抗 LIGHT 抗体的亲和力

采用 Biacore 8K（GE）表征抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT、食蟹猴 LIGHT 的结合亲和力。将抗 LIGHT 抗体固定于传感器芯片 CM5 上，检测不同浓度的抗体与不同种属 LIGHT 的亲和力，用 SPR 技术测量抗体的结合速率和解离速率，并确定结合亲和力。

抗 LIGHT 抗体的 Kon、Koff 以及 Kd 值如表 8 所示，由此可见，示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m31、LT-m33、LT-m55、LT-m58、LT-m64、LT-m85 以高亲和力结合人 LIGHT 抗原。

示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m18、LT-m55、LT-m58、LT-m64、LT-m85 与食蟹猴 LIGHT 也具有较强的交叉结合活性。

表 8: Biacore 法检测抗 NKG2A 抗体的亲和力

His-huLIGHT			
抗体名称	Kon (1/Ms)	Koff (1/s)	Kd (M)
LT-m31	1.02E+06	4.03E-05	3.95E-11
LT-m33	1.73E+06	4.07E-05	2.35E-11
LT-m55	8.768E+05	6.009E-05	6.854E-11
LT-m58	3.846E+05	2.675E-05	6.956E-11
LT-m64	1.007E+06	5.610E-05	5.572E-11
LT-m85	7.830E+05	5.280E-05	6.743E-11
His-cynoLIGHT			
LT-m17	7.27E+04	4.24E-06	5.82E-11
LT-m18	7.91E+04	1.26E-05	1.60E-10
LT-m55	9.557E+05	5.861E-05	6.1333E-11
LT-m58	3.569E+05	1.237E-05	3.466E-11
LT-m64	1.003E+06	4.888E-05	4.873E-11
LT-m85	1.118E+06	6.721E-05	6.013E-11

抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 激活 LTβR 报告基因的活性检测

LIGHT 结合 LTβR 受体后，能够激活 NF-κB 通路。采用构建的 LTβR 受体激动响应的荧光素酶报告基因细胞系（Hela-Rc32-NF-κB-Luc），来检测嵌合抗 LIGHT 抗体对 LIGHT（包括游离 LIGHT 和细胞表面 LIGHT）激活 LTβR 受体而启动荧光素酶信号的抑制能力，以作为候选嵌合抗 LIGHT 抗体对 LIGHT 激活 LTβR 介导信号通路的抑制作用的衡量指标。

游离的 LIGHT 激活报告基因的实验:

首先构建 LTβR 受体激动响应的荧光素酶报告基因细胞系（Hela-Rc32-NF-κB-Luc）。简言之，子宫颈癌细胞系 Hela-Rc32 表达 LTβR 受体，又因为 LIGHT 结合 LTβR 后激活 NF-κB 通路，因此将质粒 pGL4.32[luc2P/NF-κB-RE/Hygro]（Promega, Cat#E849A）转染 Hela-Rc32 细胞系，其中该质粒的荧光素酶基因位于 NF-κB 响应元件下游，当 LIGHT 结合 LTβR 后就能激活荧光素酶。

构建方法如下：按照制造商的操作说明书，采用 Lipofectamine®3000 试剂（Invitrogen，货号 L3000-001）将质粒载体 pGL4.32[luc2P/NF-κB-RE/Hygro]（Promega, Cat#E849A）转染至 Hela-Rc32 细胞（ATCC，CRL-2972），并在含有抗生素的完全培养基（DMEM，10%FBS，400μg/ml Hygromycin B，1% Penicillin-Streptomycin 简记 PS）中培养，进行单克隆细胞筛选。随后挑选单克隆细胞，以 1×10⁴ 细胞/孔接种至白色透明底 96 孔板，加入 50ng 纯化的 His-huLIGHT 蛋白和 200μl 完全培养基，于 37℃、5% CO₂ 条件下孵育 24 小时。之后每孔加入 100μl 荧光素酶底物，避光孵育 5 分钟后检测荧光（RLU），选择 RLU 值>1000，或者 RLU 净增率（LIGHT 刺激：对照）≥4 的单克隆细胞扩大培养继续筛选。经过 3 轮重复筛选，获得 Hela-Rc32-NF-κB-Luc 荧光素酶报告基因细胞系。

然后将 LTβR 受体激动响应的荧光素酶报告基因细胞系 Hela-Rc32-NF-κB-Luc 以 1×10⁴ 细胞/孔的密度接种至白色透明底 96 孔板，于 200μl 完全培养基（DMEM，10%FBS，400μg/ml Hygromycin

B, 1% PS)、37℃、5% CO₂ 条件下培养过夜。去除细胞培养液后, 加入浓度为 400ng/ml 的 His-huLIGHT 抗原 50μl/孔, 以及梯度稀释的待测嵌合抗 LIGHT 抗体(起始浓度为 200μg/ml, 再作 1: 3 梯度稀释) 50μl/孔, 其中 F19 抗体作为阳性对照。轻微震荡混匀后于 37℃、5% CO₂ 条件下培养 6 小时。接着, 采用 ONE-Glo™ Luciferase Assay System (Promega, 货号 E6120) 检测方法, 向平衡至室温的报告基因细胞中加入 50μl ONE-Glo™ 缓冲液, 避光震荡 10 分钟后, 立即用酶标仪检测荧光读数 (Luminescence 1000ms)。使用 GraphPad Prism 5.0 生成信号强度-抗体浓度曲线, 计算各候选嵌合抗体抑制游离 LIGHT 激活 LTβR-NF-κB 信号的 IC₅₀ 值。

结果如图 3 所示, 示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m31、LT-m33、LT-m37 (图 3A)、LT-m55、LT-m58、LT-m64、LT-m85 (图 3B) 对游离 LIGHT 激活 LTβR 启动的荧光素酶信号能够进行有效地抑制, 且该抑制活性优于阳性对照抗体 F19, 或与之相当。

细胞表面 LIGHT 激活报告基因的实验:

首先构建表达 LIGHT 的稳转细胞系 (HEK293-LIGHT)。构建方法如下: 按照制造商的操作说明书, 采用 Lipofectamine®2000 试剂 (Invitrogen, 货号 11668-027), 将表达 LIGHT 的质粒 (来自于舒泰神) 转染至 HEK293 细胞, 并在含有抗生素的完全培养基 (DMEM, 10%FBS, 300μg/ml Zeocin, 1%PS) 中培养, 进行单克隆筛选并扩大培养。

选择 10 个左右单克隆进行细胞表面 LIGHT 的标记, 首先向细胞中加入 20μg/mL 的抗 LIGHT 抗体 F23-hFc (Cerecor 公司), 4℃孵育 1h, DPBS 缓冲液清洗细胞 3 次, 加入山羊抗人 Fc-FITC 二抗 (SouthernBiotech, 2063-02, 1:1000 稀释), 4℃避光孵育 1h, DPBS 清洗细胞 3 次。随后采用流式细胞仪检测荧光, 分选收集 LIGHT 阳性细胞。

之后对选择的 LIGHT 阳性细胞株进行 ELISA 鉴定, 简言之, 将 4×10⁴ 细胞/孔的上述 LIGHT 阳性细胞接种至 96 孔板, 37℃、5% CO₂ 培养过夜, 0.1% PBST 缓冲液清洗后, 每孔加入 100μL 1% BSA 溶液, 37℃ 封闭 30 分钟, 随后加入梯度浓度的抗 LIGHT 抗体 F23-IgG4 (Cerecor 公司), 37℃ 孵育 1 小时, 清洗后加入抗人 Fc-AP 二抗和显色剂 PNPP, 酶标仪读取 OD_{405nm} 值, 最终获得 HEK293-LIGHT 稳转细胞株。

然后将 LTβR 受体激动响应的荧光素酶报告基因细胞系 Hela-Rc32-NF-κB-Luc 以 1×10⁴ 细胞/孔的密度接种至白色透明底 96 孔板, 37℃、5% CO₂ 培养过夜。去除细胞培养液后, 加入密度为 2×10⁵ 细胞/ml 的 HEK293-LIGHT 稳转细胞株悬液 50μl/孔, 以及梯度稀释的待测嵌合抗 LIGHT 抗体(起始浓度为 1600μg/ml, 作 1: 3 梯度稀释) 50μl/孔, 其中 F19 抗体作为阳性对照。轻微震荡混匀后于 37℃、5% CO₂ 条件下培养 6 小时。接着, 使用 ONE-Glo™ Luciferase Assay System 检测方法, 检测荧光读数 (Luminescence 1000ms), 具体方法如上所述。

结果如图 4 所示, 示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m31、LT-m33、LT-m37 (图 4A)、LT-m55、LT-m58、LT-m64 (图 4B)、LT-m85 (图 4C) 对细胞表面的 LIGHT 激活 LTβR 启动荧光素酶信号能够进行有效地抑制, 且该抑制活性优于阳性对照抗体 F19。

抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的活性检测

除了 LTβR，LIGHT 还与 HVEM 受体结合。LIGHT 与 HVEM 结合后，同样能够激活 NF-κB 信号通路。通过构建的 HVEM 受体激动响应的荧光素酶报告基因细胞系（293T-HVEM-NF-κB-Luc），使得 LIGHT 结合 HVEM 后能激活荧光素酶，来检测抗 LIGHT 抗体对游离 LIGHT 激活 HVEM 受体启动荧光素酶信号的抑制作用，作为候选嵌合抗体抑制 LIGHT 激活 HVEM 介导信号通路活性的衡量指标。

首先构建 HVEM 受体激动响应的荧光素酶报告基因细胞系（293T-HVEM-NF-κB-Luc）。简言之，按照制造商的操作说明书，采用慢病毒包装系统，将编码 HVEM-GFP-Blasticidin 融合蛋白的核酸序列构建于慢病毒载体穿梭质粒（来自舒泰神），包装出重组慢病毒。随后将 293T 细胞接种至 24 孔板， 5×10^4 细胞/孔，弃上清后，按照不同的感染比例（1、2.5、5 MOI）加入上述重组慢病毒，补加包含 20% FBS 的 DMEM 培养基至 1.2ml，37℃、5% CO₂ 培养 72 小时。接着更换为包含 10 μg/ml Blasticidin 的培养基培养并筛选，10~14 天后用流式细胞仪分选收集 GFP 荧光信号阳性（前 20% 的强信号）的细胞。随后将表达荧光素酶的质粒 pGL4.32[luc2P/NF-κB-RE/Hygro]（Promega, Cat#E849A）转染上述 GFP 阳性细胞，接着用流式细胞仪分选收集 GFP 阳性细胞，之后在包含抗生素的完全培养基（DMEM，300μg/ml Hygromycin B，10μg/ml Blasticidin，1% PS）中筛选单克隆，经扩大培养后获得 HVEM 受体激动响应的荧光素酶报告基因细胞系 293T-HVEM-NF-κB-Luc。

然后将 HVEM 受体激动响应的荧光素酶报告基因细胞系 293T-HVEM-NF-κB-Luc 以 1×10^4 细胞/孔的密度接种至白色透明底 96 孔板，于 200μl 完全培养基（DMEM，10%FBS，300μg/ml Hygromycin B，10μg/ml Blasticidin，1% PS）、37℃、5% CO₂ 条件下培养过夜。去除细胞培养液后，加入浓度为 400ng/ml 的 His-huLIGHT 抗原 50μl/孔，以及梯度稀释的待测嵌合抗 LIGHT 抗体（起始浓度为至 200μg/ml，再作 1:3 梯度稀释）50μl/孔，其中 F19 抗体作为阳性对照。轻微震荡混匀后于 37℃、5% CO₂ 条件下培养 6 小时。采用如上所述的 ONE-Glo™ Luciferase Assay System 检测方法检测荧光值。使用 GraphPad Prism 5.0 生成信号强度-抗体浓度曲线，计算各候选嵌合抗体对游离 LIGHT 激活 HVEM-NF-κB 信号的抑制活性的 IC₅₀ 值。

结果如图 5 和表 9 所示，示例性嵌合抗 LIGHT 抗体 LT-m17、LT-m31、LT-m33、LT-m37（图 5A 和表 9）、LT-m55、LT-m64、LT-m85（图 5B 和表 9）、LT-m58（图 5C）对游离的 LIGHT 激活 HVEM 启动荧光素酶信号能够进行有效地抑制，且该抑制活性与阳性对照抗体 F19 相当。

表 9：抗 LIGHT 抗体抑制游离的 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ 值 (μg/ml)
LT-m17	0.1844
LT-m31	0.1050
LT-m33	0.2071
LT-m37	0.2638
LT-m55	0.2644
LT-m58	0.3181
LT-m64	0.2641

LT-m85	0.1241
F19	0.3388

实施例 3: 抗 LIGHT 抗体的人源化

分别以获得的嵌合抗体 LT-m37 的 V_H/V_L 的 CDR 典型结构为基础, 将重、轻链的可变区序列与抗体种系数据库中的序列进行比较, 获得同源性高的人种系模板。将小鼠抗体的 CDR 区移植到选定的人种系模板上以产生人源化的可变区, 再与相应的人 IgG 恒定区 (优选为 IgG4 重链和 κ 轻链) 重组。随后, 以小鼠抗体的三维结构为基础, 对包埋残基、与 CDR 区有直接相互作用的残基以及对 V_L 和 V_H 的构象有重要影响的残基进行回复突变, 并优化 CDR 区化学不稳定的氨基酸残基, 从而分别得到最终的人源化分子 hum_LT-m37-1 ~ hum_LT-m37-16。人源化抗体的重链和轻链的可变结构域序列如表 2 和表 3 所示。

按照如上所述的人源化方法, 同样对嵌合抗体 LT-m58 进行人源化, 并且还进一步优化了 CDR 区域的风险点, 从而获得相应的人源化分子 hum_LT-m58-1~ hum_LT-m58-6。上述人源化抗体的重链和轻链的可变结构域序列如表 2A 和表 3A 所示。

按照如上所述的人源化方法, 同样对嵌合抗体 LT-m85 进行人源化改造, 从而获得相应的人源化分子 hum_LT-m85-1~ hum_LT-m85-9。上述人源化抗体的重链和轻链的可变结构域序列如表 2B 和表 3B 所示。

实施例 4: 人源化抗体的表征

采用实施例 2 中的相应的实验方案, 分别检测人源化抗 LIGHT 抗体的亲和力和生物活性, 包括亲和力检测、中和活性检测以及生物活性检测。

ELISA 法检测人源化抗 LIGHT 抗体的结合活性

采用实施例 2 所述的“ELISA 法检测抗 LIGHT 抗体的结合活性”方案, 检测人源化后的抗体 (人 IgG4 形式) 与人 LIGHT 的结合能力。

来源于嵌合抗体 LT-m37 的人源化分子结合活性的结果如图 6 和表 10A-10B 所示, 人源化抗 LIGHT 抗体均能够有效结合人 LIGHT 抗原, 其结合活性优于阳性对照抗体 F19, 或与之相当。

表 10A: 人源化抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT 的结合活性

抗体名称	EC ₅₀ 值(μg/ml)
hum_LT-m37-1	0.06624
hum_LT-m37-2	0.08102
hum_LT-m37-3	0.08752
hum_LT-m37-4	0.08592
hum_LT-m37-5	0.08374
hum_LT-m37-6	0.09392
hum_LT-m37-7	0.08009
hum_LT-m37-8	0.07955
hum_LT-m37-9	0.08249
hum_LT-m37-10	0.09178

hum_LT-m37-11	0.09073
hum_LT-m37-12	0.08785
F19	0.08620

表 10B: 人源化抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT 的结合活性

抗体名称	EC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m37-13	0.04218
hum_LT-m37-14	0.04642
hum_LT-m37-15	0.06580
hum_LT-m37-16	0.03687
F19	0.1675

来源于嵌合抗体 LT-m58 的人源化分子结合活性的结果如表 10C 所示，人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m58-1~hum_LT-m58-6 均能够有效结合人 LIGHT 抗原，其结合活性优于阳性对照抗体 F19，或与之相当。

表 10C: LT-m58 的人源化抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT 的结合活性

抗体名称	EC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m58-1	0.01410
hum_LT-m58-2	0.01543
hum_LT-m58-3	0.01120
hum_LT-m58-4	0.00617
hum_LT-m58-5	0.03046
hum_LT-m58-6	0.03486
F19	0.05197

来源于嵌合抗体 LT-m85 的人源化分子结合活性的结果如表 10D 所示，人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m85-1~hum_LT-m85-9 均能够有效结合人 LIGHT 抗原，其结合活性优于阳性对照抗体 F19。

表 10D: LT-m85 的人源化抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT 的结合活性

抗体名称	EC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m85-1	0.01228
hum_LT-m85-2	0.01306
hum_LT-m85-3	0.00869
hum_LT-m85-4	0.01268
hum_LT-m85-5	0.00610
hum_LT-m85-6	0.00479
hum_LT-m85-7	0.00542
hum_LT-m85-8	0.00951
hum_LT-m85-9	0.00200
F19	0.05029

ELISA 法检测人源化抗 LIGHT 抗体阻断 LIGHT 与 LTβR 结合的活性

采用实施例 2 所述的“ELISA 法检测抗 LIGHT 抗体阻断 LIGHT 与 LTβR 结合的活性”方案，检测人源化后的抗 LIGHT 抗体（人 IgG4 形式）阻断 LIGHT 与 LTβR 结合的活性，以衡量人源化抗 LIGHT 抗体对 LIGHT 介导的促炎机制的抑制能力。

结果如图 7 和表 11A-11B 所示，来源于嵌合抗体 LT-m37 的人源化抗 LIGHT 抗体均能够有效阻断人 LIGHT 与 LTβR 的结合，其阻断活性优于阳性对照抗体 F19。

另外，与嵌合抗体 LT-m37 相比，示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-13、hum_LT-m37-14、hum_LT-m37-15、hum_LT-m37-16（图 7C 和表 11B）对人 LIGHT 与 LTβR 结合表现出与之相当的阻断活性。

表 11A：人源化抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 结合人 LTβR 活性

抗体名称	IC ₅₀ (nM)
hum_LT-m37-1	0.07541
hum_LT-m37-2	0.05984
hum_LT-m37-4	0.07480
hum_LT-m37-5	0.07711
hum_LT-m37-6	0.07527
hum_LT-m37-7	0.06904
hum_LT-m37-8	0.06761
hum_LT-m37-9	0.08304
hum_LT-m37-11	0.08639
hum_LT-m37-12	0.07728
F19	0.2666

表 11B：人源化抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 结合人 LTβR 活性

抗体名称	IC ₅₀ (nM)
hum_LT-m37-13	0.8672
hum_LT-m37-14	1.0170
hum_LT-m37-15	0.8441
hum_LT-m37-16	0.8081
LT-m37	0.8662
F19	2.2210

来源于嵌合抗体 LT-m58 的人源化分子中和活性的结果如表 11C 所示，人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m58-1~hum_LT-m58-6 均能够有效阻断人 LIGHT 与 LTβR 的结合，其阻断活性优于阳性对照抗体 F19。

表 11C：LT-m58 的人源化抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 结合人 LTβR 活性

抗体名称	IC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m58-1	0.2908
hum_LT-m58-2	0.2584
hum_LT-m58-3	0.1692
hum_LT-m58-4	0.2082
hum_LT-m58-5	0.7458
hum_LT-m58-6	0.6284
F19	1.494

来源于嵌合抗体 LT-m85 的人源化分子中和活性的结果如表 11D 所示，人源化抗 LIGHT 抗体

hum_LT-m85-1~hum_LT-m85-9 均能够有效阻断人 LIGHT 与 LTβR 的结合，其阻断活性优于阳性对照抗体 F19。

表 11D：LT-m85 的人源化抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 结合人 LTβR 活性

抗体名称	IC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m85-1	0.2736
hum_LT-m85-2	0.2654
hum_LT-m85-3	0.2821
hum_LT-m85-4	0.3085
hum_LT-m85-5	0.1737
hum_LT-m85-6	0.1951
hum_LT-m85-7	0.2228
hum_LT-m85-8	0.1893
hum_LT-m85-9	0.2045
F19	1.2190

人源化抗 LIGHT 抗体的种属交叉活性检测

采用实施例 2 所述的 ELISA 方法，检测人源化后的抗体（人 IgG4 形式）与食蟹猴 LIGHT、小鼠 LIGHT 的种属交叉结合活性。

结果如表 12A 所示，来源于嵌合抗体 LT-m37 的人源化抗 LIGHT 抗体与食蟹猴 LIGHT 均有较强的交叉结合活性。

人源化抗 LIGHT 抗体与小鼠 LIGHT 有弱交叉或不交叉结合活性（数据未显示）。

表 12A：抗 LIGHT 抗体与食蟹猴 LIGHT 的交叉结合能力

抗体名称	EC ₅₀ (nM)
hum_LT-m37-1	0.04683
hum_LT-m37-2	0.05169
hum_LT-m37-3	0.05543
hum_LT-m37-4	0.05268
hum_LT-m37-5	0.05135
hum_LT-m37-6	0.05884
hum_LT-m37-7	0.04743
hum_LT-m37-8	0.04486
hum_LT-m37-9	0.04783
hum_LT-m37-10	0.04626
hum_LT-m37-11	0.04937
hum_LT-m37-12	0.05301
hum_LT-m37-13	0.10376
hum_LT-m37-14	0.10400
hum_LT-m37-15	0.13013
hum_LT-m37-16	0.10362
LT-m37	0.1566
F19	0.2235

来源于嵌合抗体 LT-m58 的人源化分子的种属交叉结合活性的结果如表 12B 所示，示例性抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m58-5、hum_LT-m58-6 与食蟹猴 LIGHT 有较强的交叉结合活性。与小鼠 LIGHT 没有交叉结合活性（数据未展示）。

表 12B: LT-m58 的人源化抗 LIGHT 抗体与食蟹猴 LIGHT 的交叉结合能力

抗体名称	EC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m58-5	0.00443
hum_LT-m58-6	0.00258
F19	0.03809

来源于嵌合抗体 LT-m85 的人源化分子的种属交叉结合活性的结果如表 12C 所示，示例性抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m85-1、hum_LT-m85-2、hum_LT-m85-3、hum_LT-m85-4 与食蟹猴 LIGHT 有较强的交叉结合活性。与小鼠 LIGHT 没有交叉结合活性（数据未展示）。

表 12C: LT-m85 的人源化抗 LIGHT 抗体与食蟹猴 LIGHT 的交叉结合能力

抗体名称	EC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m85-1	0.0089
hum_LT-m85-2	0.0142
hum_LT-m85-3	0.0155
hum_LT-m85-4	0.0033
F19	0.0131

BLAcore 法测定人源化抗 LIGHT 抗体的亲和力

采用 Biacore 8K（GE）表征人源化抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT 的结合亲和力。将抗 LIGHT 抗体固定于传感器芯片 CM5 上，检测不同浓度的待测人源化抗 LIGHT 抗体（IgG4 形式）与人 LIGHT 的亲和力，用 SPR 技术测量抗体的结合速率和解离速率，并确定结合亲和力。

抗 LIGHT 抗体的 Kon、Koff 以及 Kd 值如表 13 所示，由此可见，示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-4、hum_LT-m37-5、hum_LT-m37-6、hum_LT-m37-7、hum_LT-m37-8、hum_LT-m37-9、hum_LT-m37-11、hum_LT-m37-12 以高亲和力结合人 LIGHT 抗原。

表 13: Biacore 法检测人源化抗 LIGHT 抗体的亲和力

抗体名称	Kon(1/Ms)	Koff(1/s)	Kd (M)
Hum_LT-m37-4	2.948E+05	7.097E-05	2.41E-10
Hum_LT-m37-5	1.102E+06	6.337E-05	5.751E-11
Hum_LT-m37-6	1.287E+06	5.252E-05	4.080E-11
Hum_LT-m37-7	1.303E+06	5.340E-05	4.097E-11
Hum_LT-m37-8	1.279E+06	4.856E-05	3.797E-11
Hum_LT-m37-9	2.097E+05	8.026E-05	3.83E-10
Hum_LT-m37-11	1.241E+06	7.692E-05	6.20E-11
Hum_LT-m37-12	1.175E+06	6.754E-05	5.75E-11

人源化抗 LIGHT 抗体抑制游离的 LIGHT 激活 LTβR 报告基因的活性检测

采用实施例 2 所述的“抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 激活 LTβR 报告基因的活性检测”的实验

方案，检测人源化后的抗 LIGHT 抗体对游离的 LIGHT 激活 $LT\beta R$ 介导信号通路的抑制活性。

结果如图 8 和表 14A-14B 所示，来源于嵌合抗体 LT-m37 的人源化抗 LIGHT 抗体（人 IgG4 形式）均能够对游离 LIGHT 激活 $LT\beta R$ 启动荧光素酶信号进行有效地抑制，且该抑制活性与阳性对照抗体 F19 相当。

另外，与嵌合抗体 LT-m37 相比，示例性人源化抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-13、hum_LT-m37-14、hum_LT-m37-15、hum_LT-m37-16（图 8C 和表 14B）对游离 LIGHT 激活 $LT\beta R$ 启动荧光素酶信号表现出与之相当的抑制活性。

表 14A：人源化抗 LIGHT 抗体抑制游离的 LIGHT 激活 $LT\beta R$ 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ (μg/ml)
hum_LT-m37-1	0.2690
hum_LT-m37-2	0.2931
hum_LT-m37-3	0.3988
hum_LT-m37-4	0.1289
hum_LT-m37-5	0.1602
hum_LT-m37-6	0.2239
hum_LT-m37-7	0.1353
hum_LT-m37-8	0.1699
hum_LT-m37-9	0.2273
hum_LT-m37-10	0.1532
hum_LT-m37-11	0.2029
hum_LT-m37-12	0.1439
F19	0.4621

表 14B：人源化抗 LIGHT 抗体抑制游离的 LIGHT 激活 $LT\beta R$ 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ (nM)
hum_LT-m37-13	0.2268
hum_LT-m37-14	0.1820
hum_LT-m37-15	0.2187
hum_LT-m37-16	0.1575
LT-m37	0.2567
F19	0.3540

来源于嵌合抗体 LT-m58 的人源化分子的 $LT\beta R$ 抑制活性结果如表 14C 所示，示例性抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m58-1、hum_LT-m58-2 能够对游离的 LIGHT 激活 $LT\beta R$ 启动荧光素酶信号进行有效地抑制，且该抑制活性优于阳性对照抗体 F19。

表 14C：LT-m58 的人源化抗 LIGHT 抗体抑制游离的 LIGHT 激活 $LT\beta R$ 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m58-1	0.1826
hum_LT-m58-2	0.1353
F19	0.3988

来源于嵌合抗体 LT-m85 的人源化分子的 LTβR 抑制活性结果如表 14D 所示，示例性抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m85-1、hum_LT-m85-2、hum_LT-m85-3、hum_LT-m85-4 能够对游离的 LIGHT 激活 LTβR 启动荧光素酶信号进行有效地抑制，且该抑制活性优于阳性对照抗体 F19。

表 14D：LT-m85 的人源化抗 LIGHT 抗体抑制游离的 LIGHT 激活 LTβR 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m85-1	0.6491
hum_LT-m85-2	0.0613
hum_LT-m85-3	0.1589
hum_LT-m85-4	0.2525
F19	1.8450

人源化抗 LIGHT 抗体抑制细胞表面 LIGHT 激活 LTβR 报告基因的活性检测

采用实施例 2 所述的“抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 激活 LTβR 报告基因的活性检测”的实验方案，检测人源化后的抗 LIGHT 抗体对细胞表面 LIGHT 激活 LTβR 介导信号通路的抑制活性。

结果如图 9 和表 15A-15B 所示，来源于嵌合抗体 LT-m37 的人源化抗 LIGHT 抗体（人 IgG4 形式）均能够对细胞表面 LIGHT 激活 LTβR 启动荧光素酶信号进行有效地抑制，且该抑制活性优于阳性对照抗体 F19。

另外，与嵌合抗体 LT-m37 相比，示例性人源化抗 LIGHT 抗体（人 IgG4 形式）hum_LT-m37-13、hum_LT-m37-14、hum_LT-m37-15、hum_LT-m37-16（图 9C 和表 15B）对细胞表面 LIGHT 激活 LTβR 启动荧光素酶信号表现出与之相当的抑制活性。

表 15A：人源化抗 LIGHT 抗体抑制细胞表面 LIGHT 激活 LTβR 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ (μg/ml)
hum_LT-m37-1	5.388
hum_LT-m37-2	3.540
hum_LT-m37-3	1.791
hum_LT-m37-4	2.564
hum_LT-m37-5	2.220
hum_LT-m37-6	1.857
hum_LT-m37-7	3.716
hum_LT-m37-8	3.224
hum_LT-m37-9	3.861
hum_LT-m37-10	4.456
hum_LT-m37-11	2.930
hum_LT-m37-12	2.574
F19	76.70

表 15B：人源化抗 LIGHT 抗体抑制细胞表面 LIGHT 激活 LTβR 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ (nM)
hum_LT-m37-13	0.8669
hum_LT-m37-14	1.8640

hum_LT-m37-15	1.2850
hum_LT-m37-16	2.5510
LT-m37	2.2810
F19	6.0640

来源于嵌合抗体 LT-m58 的人源化分子的 LTβR 抑制活性结果如表 15C 所示，示例性抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m58-1、hum_LT-m58-2 能够对细胞表面 LIGHT 激活 LTβR 启动荧光素酶信号进行有效地抑制，且该抑制活性优于阳性对照抗体 F19。

表 15C：LT-m58 的人源化抗 LIGHT 抗体抑制细胞表面 LIGHT 激活 LTβR 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m58-1	8.060
hum_LT-m58-2	5.914
F19	41.09

来源于嵌合抗体 LT-m85 的人源化分子的 LTβR 抑制活性结果如表 15D 所示，示例性抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m85-1、hum_LT-m85-2、hum_LT-m85-3、hum_LT-m85-4 能够对细胞表面 LIGHT 激活 LTβR 启动荧光素酶信号进行有效地抑制，且该抑制活性优于阳性对照抗体 F19。

表 15D：LT-m85 的人源化抗 LIGHT 抗体抑制细胞表面 LIGHT 激活 LTβR 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m85-1	4.241
hum_LT-m85-2	6.017
hum_LT-m85-3	4.683
hum_LT-m85-4	2.564
F19	44.81

人源化抗 LIGHT 抗体抑制游离的 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的活性检测

采用实施例 2 所述的“抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的活性检测”的实验方案，检测人源化后的抗 LIGHT 抗体对游离的 LIGHT 激活 HVEM 介导信号通路的抑制活性。

结果如图 10 和表 16A-16B 所示，来源于嵌合抗体 LT-m37 的示例性人源化抗 LIGHT 抗体（人 IgG4 形式）hum_LT-m37-1、hum_LT-m37-2、hum_LT-m37-3、hum_LT-m37-4、hum_LT-m37-5、hum_LT-m37-6（图 10A 和表 16A）、hum_LT-m37-14、hum_LT-m37-15、hum_LT-m37-16（图 10B 和表 16B）能够对游离的 LIGHT 激活 HVEM 启动荧光素酶信号进行有效地抑制，且该抑制活性与阳性对照抗体 F19 相当。

表 16A：人源化抗 LIGHT 抗体抑制游离的 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ (μg/ml)
hum_LT-m37-1	0.11760
hum_LT-m37-2	0.09183
hum_LT-m37-3	0.07474
hum_LT-m37-4	0.06772
hum_LT-m37-5	0.06200

hum_LT-m37-6	0.05180
F19	0.10370

表 16B：人源化抗 LIGHT 抗体抑制游离的 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ (nM)
hum_LT-m37-14	0.1614
hum_LT-m37-15	0.1199
hum_LT-m37-16	0.1794
LT-m37	0.4017
F19	0.1824

来源于嵌合抗体 LT-m58 的人源化分子的 HVEM 抑制活性结果如表 16C 所示，示例性抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m58-1、hum_LT-m58-2 能够对游离的 LIGHT 激活 HVEM 启动荧光素酶信号进行有效地抑制，且该抑制活性优于阳性对照抗体 F19。

表 16C：LT-m58 的人源化抗 LIGHT 抗体抑制游离的 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m58-1	0.0933
hum_LT-m58-2	0.1990
F19	1.3450

来源于嵌合抗体 LT-m85 的人源化分子的 HVEM 抑制活性结果如表 16D 所示，示例性抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m85-1、hum_LT-m85-2、hum_LT-m85-3、hum_LT-m85-4 能够对游离的 LIGHT 激活 HVEM 启动荧光素酶信号进行有效地抑制，且该抑制活性优于阳性对照抗体 F19。

表 16D：LT-m85 的人源化抗 LIGHT 抗体抑制游离的 LIGHT 激活 HVEM 报告基因的活性

抗体名称	IC ₅₀ 值(nM)
hum_LT-m85-1	0.3304
hum_LT-m85-2	0.2093
hum_LT-m85-3	0.5642
hum_LT-m85-4	0.4537
F19	1.7140

人源化抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 诱导 BEAS-2B 支气管上皮细胞产生 MMP-9 的活性检测

BEAS-2B 支气管上皮细胞同时表达 LTβR 和 HVEM 受体，LIGHT 分别结合受体 LTβR 或 HVEM 后，均能诱导支气管上皮细胞分泌蛋白酶 MMP-9，从而造成肺组织损伤。通过检测 BEAS-2B 支气管上皮细胞产生的 MMP-9 水平，来检测抗 LIGHT 抗体对游离的 LIGHT 激活 HVEM 或 LTβR 受体的抑制能力，以作为待测抗体抑制 LIGHT 激活促肺组织重塑机制的衡量指标。

将 BEAS-2B 支气管上皮细胞（ATCC，CRL-9609）以 2×10⁴ 细胞/孔的密度接种至 96 孔板，于 100μl BMEM 全培养基（Lonza，CC-3171，含 rhEGF，insulin，triiodothyronine-T3，BPE，transferrin，retinoic acid，epinephrine，hydrocortisone，GA-1000，添加 1% PS）、37℃、5% CO₂ 条件下培养过夜。去除上皮细胞培养液，每孔加入 50μl 浓度为 600ng/ml 的 His-huLIGHT 抗原，以及 50μl 梯度稀释的

待测人源化抗 LIGHT 抗体（起始浓度为 300μg/ml，再作 1：3 梯度稀释），其中 F19 抗体作为阳性对照，补加 50μl 培养液/孔，轻微震荡混匀后于 37℃、5% CO₂ 条件下培养 48 小时。收集细胞培养液上清，按照制造商的操作说明书，用 ELISA 试剂盒（博士德，EK0465）检测人 MMP-9 的水平。简言之，向酶标板加入 100μl/孔细胞培养液上清，空白对照孔加入梯度稀释的 MMP-9 标准样，37℃ 反应 90 分钟。用 1×洗涤缓冲液洗板后加入 100μl/孔 MMP-9 抗体工作液，37℃ 反应 60 分钟。用 1×洗涤缓冲液洗板后加入 100μl/孔 ABC 工作液，37℃ 反应 30 分钟。用 1×洗涤缓冲液洗板后加入 90μl/孔 TMB 显色液，37℃ 避光反应 5-10 分钟，立即加入 100μl/孔终止液。检测 OD 450nm，使用 GraphPad Prism 5.0 生成 MMP-9 水平-抗体浓度曲线，计算各抗体抑制人 LIGHT 诱导 BEAS-2B 支气管上皮细胞产生 MMP-9 的 IC₅₀ 值。

结果如图 11 和表 17 所示，示例性人源化抗 LIGHT 抗体（人 IgG4 形式）hum_LT-m37-13、hum_LT-m37-14、hum_LT-m37-15、hum_LT-m37-16 对 LIGHT 诱导 BEAS-2B 支气管上皮细胞产生 MMP-9 的抑制活性优于嵌合抗体 LT-m37，或与之相当，且该抑制活性与阳性对照抗体 F19 相当。

表 17: 抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 诱导 BEAS-2B 支气管上皮细胞产生 MMP-9

抗体名称	IC ₅₀ 值 (μg/ml)
hum_LT-m37-13	0.3576
hum_LT-m37-14	0.3524
hum_LT-m37-15	0.1973
hum_LT-m37-16	0.3054
LT-m37	0.3592
F19	0.3567

人源化抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 刺激 CD3⁺T 细胞活化增殖的活性检测

CD3⁺T 细胞的活化增殖需要共刺激信号。一方面，CD3⁺T 细胞表面的 CD3 分子受到激动剂刺激；另一方面，CD3⁺T 细胞表达 HVEM，LIGHT 结合 HVEM 后，释放共刺激信号，从而共同诱导 T 细胞的活化增殖。检测人源化抗 LIGHT 抗体对 LIGHT 诱导 T 细胞活化增殖的抑制活性，作为待测人源化抗体抑制 LIGHT 激活 T 细胞介导炎症机制的衡量指标。

首先，将浓度为 2μg/ml 的抗人 CD3 激动抗体（Biolegend，货号 317326）包被至 96 孔板 100μl/孔，4℃ 孵育过夜。DPBS 缓冲液洗板 2 次后，每孔加入 100μl 浓度为 30μg/ml 的 His-huLIGHT 蛋白，37℃ 孵育 4 小时，洗板后去除孔内液体备用。将密度为 1.5×10⁶ 细胞/ml 的 CD3⁺T 细胞（妙顺/TPCS，PB-N-1C）接种至上述 96 孔板 100μl/孔，加入 50μl/孔梯度稀释的待测人源化抗 LIGHT 抗体（起始浓度为 36μg/ml，再作 1：3 梯度稀释），其中 F19 抗体作为阳性对照，无关抗体 IgG（来自舒泰神）作为阴性对照（简称 NC），轻微震荡混合后，37℃、5% CO₂ 培养 4 天。随后用 CellTiter-Glo luminescent cell viability assay 法（Promega, G7573）检测 CD3⁺T 细胞增殖。简言之，加入 50μl/孔 CellTiter-Glo reagent 检测试剂，避光震荡 2 分钟，静置 10 分钟，取 70μl/孔反应上清转移至白色透明底 96 孔板。检测 Luminescence 1000ms，使用 GraphPad Prism 5.0 生成 Luminescence-抗体浓度曲线，计算各抗体抑制人 LIGHT 刺激 CD3⁺T 细胞增殖的 IC₅₀ 值。

结果如图 12 和表 18 所示，示例性人源化抗 LIGHT 抗体（人 IgG4 形式）hum_LT-m37-13、hum_LT-m37-14、hum_LT-m37-15、hum_LT-m37-16 对 LIGHT 刺激的 CD3⁺T 细胞活化增殖能够进行有效地抑制，且该抑制活性与阳性对照抗体 F19 相当。

表 18：人源化抗 LIGHT 抗体抑制人 LIGHT 刺激 CD3⁺T 细胞增殖

抗体名称	IC ₅₀ (μg/ml)
hum_LT-m37-13	0.3109
hum_LT-m37-14	0.3317
hum_LT-m37-15	0.1953
hum_LT-m37-16	0.3854
F19	0.3364
NC	~4.192

实施例 5：抗 LIGHT 抗体在 LPS 诱导的小鼠 ARDS 模型体内活性验证

LPS 诱导的小鼠 ARDS 模型：脂多糖（LPS）诱导小鼠肺部炎症和免疫系统活化可以导致免疫细胞表面表达 LIGHT，也会导致游离 LIGHT 水平升高，而 LIGHT 与其受体 LTβR 或 HVEM 结合刺激炎性细胞活化，是炎症加剧、推动急性呼吸窘迫综合征（ARDS）进程的重要原因。通过检测抗 LIGHT 抗体对 LPS 诱导小鼠 ARDS 模型体内炎性细胞活化的抑制活性，衡量待测抗体在体内发挥抑制炎症反应的能力。

配置造模剂：取 5.5mg LPS（Sigma-Aldrich，L2630-25MG），充分溶于 1.1ml 无菌生理盐水中，配置成 5mg/ml 的 LPS 溶液，用于气道注射。再从中吸取 144μl LPS 溶液于 8.856ml 无菌生理盐水中，配置成 0.08mg/ml 的 LPS 溶液，用于腹腔注射。现用现配。

LPS 诱导小鼠 ARDS 模型造模与给药：向 7 周龄的 C57 小鼠腹腔注射造模剂 LPS 0.8mpk，注射容量为 10ml/kg。16 小时后通过气道给予造模剂 5mg/ml，注射体积为 25μl/只。气道给予造模剂后 1 小时，向实验组小鼠尾静脉注射抗 LIGHT 抗体，给药剂量为 15mpk，其中阴性对照组按照相同的方式注射相同剂量的无关抗体（来自舒泰神），模型对照组按照相同的方式注射等体积的 PBS 溶液。给药 48 小时后处死小鼠，取肺泡灌洗液，分别进行白细胞计数，包括总白细胞、中间细胞、中性粒细胞和淋巴细胞的水平。

结果如图 13 所示，与模型对照组相比，阴性对照组未显示出显著性差异，但本申请的示例性抗 LIGHT 抗体 LT-m17、hum_LT-m37-12 均显著有效地降低了 LPS 诱导的小鼠 ARDS 模型肺泡灌洗液中总白细胞（图 13A）、中间细胞（图 13B）、淋巴细胞（图 13C）和中性粒细胞（图 13D）的水平。

其他示例性抗 LIGHT 抗体 hum_LT-m37-13、hum_LT-m37-14、hum_LT-m37-15、hum_LT-m37-16（人 IgG4 形式）、hum_LT-m58-1、hum_LT-m58-2、hum_LT-m58-5、hum_LT-m58-6、hum_LT-m85-1、hum_LT-m85-2、hum_LT-m85-3、hum_LT-m85-4 也能够有效地抑制 LPS 诱导的小鼠 ARDS 模型肺泡灌洗液中总白细胞、中间细胞、中性粒细胞和淋巴细胞的水平（数据未显示）。

权 利 要 求 书

1. 一种分离的抗 LIGHT 抗体，其中所述抗 LIGHT 抗体包含：

重链可变结构域（V_H），所述 V_H 包含：

重链互补决定区(HC-CDR) 1，其包含 GYFIN（SEQ ID NO: 1）；

HC-CDR2，其包含 RIYPYNVNTFYNNFKG（SEQ ID NO: 8）或

RIYPYNVDTFYNNFKG（SEQ ID NO: 9）；和

HC-CDR3，其包含 GTHYYGSSGAMDY（SEQ ID NO: 16）；以及

轻链可变结构域（V_L），所述 V_L 包含：

轻链互补决定区（LC-CDR）1，其包含 KASQNVGTAVA（SEQ ID NO:

23）；

LC-CDR2，其包含 SASNRYT（SEQ ID NO: 30）；和

LC-CDR3，其包含 QQYSSYPYT（SEQ ID NO: 37）。

2. 根据权利要求 2 中所述的分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：

(i) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-

CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 8，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序

列 SEQ ID NO: 16；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列

SEQ ID NO: 23，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30，和 LC-

CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37；或

(ii) V_H，所述 V_H 包含：HC-CDR1，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 1，HC-

CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 9，和 HC-CDR3，其包含氨基酸序

列 SEQ ID NO: 16；以及 V_L，所述 V_L 包含：LC-CDR1，其包含氨基酸序列

SEQ ID NO: 23，LC-CDR2，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 30，和 LC-

CDR3，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 37。

3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的分离的抗 LIGHT 抗体，其包含：

(i) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 46 或其变体，所述变体与氨基酸序列

SEQ ID NO: 46 具有至少约 80%序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列

SEQ ID NO: 62 或其变体，所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 62 具有至少

约 80%序列同一性；

(ii) V_H，其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体，所述变体与氨基酸序列

SEQ ID NO: 47 具有至少约 80%序列同一性；以及 V_L，其包含氨基酸序列

- SEQ ID NO: 63 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80%序列同一性;
- (iii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80%序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80%序列同一性;
- (iv) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80%序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80%序列同一性;
- (v) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80%序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80%序列同一性;
- (vi) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80%序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80%序列同一性;
- (vii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80%序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80%序列同一性;
- (viii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80%序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80%序列同一性;
- (ix) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80%序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 64 具有至少约 80%序列同一性;

- (x) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 47 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性;
- (xi) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 48 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性;
- (xii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 49 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性;
- (xiii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 50 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性;
- (xiv) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 63 具有至少约 80% 序列同一性;
- (xv) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 52 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性;
- (xvi) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性; 或
- (xvii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 51 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列

SEQ ID NO: 65 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 65 具有至少约 80% 序列同一性。

4. 一种分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含:

- (i) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 24, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 38;
- (ii) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 10, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 17; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 25, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 31, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 39;
- (iii) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 40;
- (iv) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 11, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 18; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 32, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 41;
- (v) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 12, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 19; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 27, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 33, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 42; 或
- (vi) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 13, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序

列 SEQ ID NO: 20; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 28, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 34, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43。

5. 根据权利要求 4 中所述的分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含:

- (i) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 66 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性;
- (ii) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 55 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 67 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性;
- (iii) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 56 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 68 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性;
- (iv) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 57 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 69 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性;
- (v) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 58 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 70 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 或
- (vi) V_H, 其包含 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 59 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列或其变体, 所述变体与 SEQ ID NO: 71 所示的氨基酸序列具有至少约 80% 序列同一性。

6. 一种分离的抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含:

重链可变结构域 (V_H), 所述 V_H 包含:

重链互补决定区(HC-CDR) 1, 其包含 DHIMN (SEQ ID NO: 6) ;
HC-CDR2, 其包含 RIYPVSGETNYNQKFMG (SEQ ID NO: 14) ; 和
HC-CDR3, 其包含 GSYWYWNAMDY (SEQ ID NO: 21) ; 以及
轻链可变结构域 (V_L) , 所述 V_L 包含:
轻链互补决定区 (LC-CDR) 1, 其包含 KASQSVDFDGD SYMN (SEQ ID NO: 29) 或 KASQSVDFDGE SYMN (SEQ ID NO: 83) ;
LC-CDR2, 其包含 SASNLES (SEQ ID NO: 35) ; 和
LC-CDR3, 其包含 QQSIEDPWT (SEQ ID NO: 43) 。

7. 根据权利要求 6 中所述的分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含:

- (i) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 29, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43; 或
- (ii) V_H, 所述 V_H 包含: HC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 14, 和 HC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 21; 以及 V_L, 所述 V_L 包含: LC-CDR1, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 83, LC-CDR2, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 35, 和 LC-CDR3, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 43。

8. 根据权利要求 6-7 中任一项所述的分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含:

- (i) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 60 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 具有至少约 80% 序列同一性;
- (ii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 86 具有至少约 80% 序列同一性;
- (iii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列

SEQ ID NO: 87 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 87 具有至少约 80% 序列同一性;

(iv) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 88 具有至少约 80% 序列同一性;

(v) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 89 具有至少约 80% 序列同一性;

(vi) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 85 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 90 具有至少约 80% 序列同一性; 或

(vii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 84 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 91 具有至少约 80% 序列同一性。

9. 一种分离的抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含:

重链可变结构域 (V_H), 所述 V_H 包含:

重链互补决定区 (HC-CDR) 1, 其包含 SYN_{VH} (SEQ ID NO: 7);

HC-CDR2, 其包含 AVYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 15); 和

HC-CDR3, 其包含 GSYYYTSSYFDH (SEQ ID NO: 22); 以及

轻链可变结构域 (V_L), 所述 V_L 包含:

轻链互补决定区 (LC-CDR) 1, 其包含 KASQSVDFDGD_{SYMN} (SEQ ID NO: 29);

LC-CDR2, 其包含 TASNLES (SEQ ID NO: 36); 和

LC-CDR3, 其包含 QQSYEDPFT (SEQ ID NO: 44)。

10. 根据权利要求 9 中所述的分离的抗 LIGHT 抗体, 其包含:

- (i) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 61 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 73 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 73 具有至少约 80% 序列同一性;
- (ii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 95 具有至少约 80% 序列同一性;
- (iii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% 序列同一性;
- (iv) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 96 具有至少约 80% 序列同一性;
- (v) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 97 具有至少约 80% 序列同一性;
- (vi) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性;
- (vii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 93 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性;
- (viii) V_H, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L, 其包含氨基酸序列

SEQ ID NO: 98 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 98 具有至少约 80% 序列同一性;

(ix) V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 94 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 具有至少约 80% 序列同一性; 或

(x) V_H , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 92 具有至少约 80% 序列同一性; 以及 V_L , 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 或其变体, 所述变体与氨基酸序列 SEQ ID NO: 99 具有至少约 80% 序列同一性。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的分离的抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体与人 LIGHT 结合的 K_d 值为约 0.1pM 至约 10nM。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项的分离的抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体包含 Fc 片段。

13. 根据权利要求 12 中的分离的抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体是全长的 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM 抗体。

14. 根据权利要求 13 中的分离的抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体是全长的 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 抗体。

15. 根据权利要求 1-14 中任一项的分离的抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体是嵌合的、人的或人源化的抗体。

16. 根据权利要求 1-11 中任一项的分离的抗 LIGHT 抗体, 其中所述抗 LIGHT 抗体是抗原结合片段, 所述抗原结合片段选自 Fab、Fab'、F(ab)'₂、Fab'-SH、单链 Fv (scFv)、Fv 片段、dAb、Fd、纳米抗体 (nanobody)、双链抗体 (diabody) 和线性抗体。

17. 一种分离的编码权利要求 1-16 中任一项所述的抗 LIGHT 抗体的核酸分子。

18. 一种包含权利要求 17 中所述的核酸分子的载体。

19. 一种分离的宿主细胞, 其包含权利要求 1-16 中任一项所述的抗 LIGHT 抗体、权利要求 17 中所述的核酸分子或权利要求 18 中所述的载体。

20. 一种制备抗 LIGHT 抗体的方法, 其包含:

a) 在能有效表达抗 LIGHT 抗体的条件下培养权利要求 19 中所述的宿主细胞；
和

b) 从宿主细胞中获得表达的抗 LIGHT 抗体。

21. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-16 中任一项所述的抗 LIGHT 抗体、权利要求 17 中所述的核酸分子、权利要求 18 中所述的载体、权利要求 19 中所述的分离的宿主细胞或由权利要求 20 中所述方法制备得到的抗体，以及药学上可接受的载体。

22. 一种治疗所需个体疾病或病症的方法，包括向所述个体施用有效量的权利要求 1-16 中任一项所述的抗体、权利要求 17 中所述的核酸分子、权利要求 18 中所述的载体、权利要求 19 中所述的宿主细胞、由权利要求 20 中所述方法制备得到的抗体、或权利要求 21 中所述的药物组合物。

23. 权利要求 1-16 中任一项所述的抗体、权利要求 17 中所述的核酸分子、权利要求 18 中所述的载体、权利要求 19 中所述的宿主细胞、由权利要求 20 中所述方法制备得到的抗体、或权利要求 21 中所述的药物组合物在制备治疗有此需求的个体疾病或病症的药物中的用途。

24. 根据权利要求 22 中的方法或权利要求 23 中的用途，其中所述疾病或病症是 LIGHT 信号通路失调导致的疾病和/或病症，例如自身免疫性疾病和/或炎症疾病。

25. 根据权利要求 22 中的方法或权利要求 23 中的用途，其中所述疾病或病症选自炎症性肠道疾病 (IBD)、克罗恩疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、细支气管炎、移植排斥反应、同种移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GVHD)、哮喘、嗜酸性食管炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)、败血性休克、纤维化疾病、皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肾纤维化、慢性肾病、系统性硬化、多发性硬化症、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、银屑病、肝炎、乳糜泻、原发性胆汁肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少症、原发性血小板减少性紫癜、非酒精性脂肪肝、COVID19。

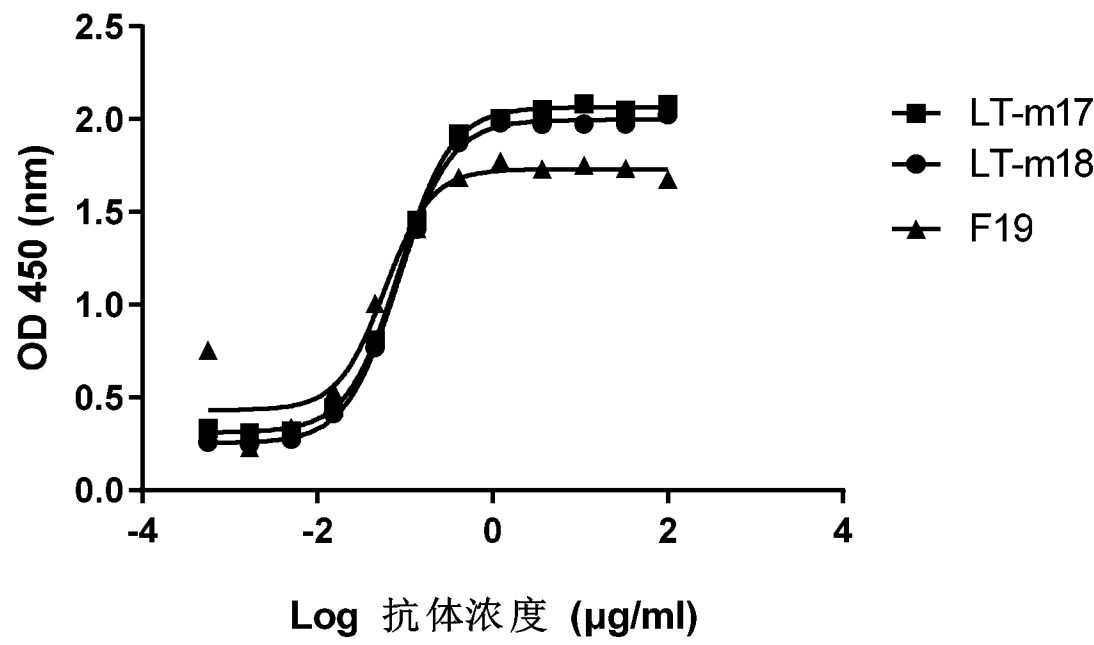


图 1A

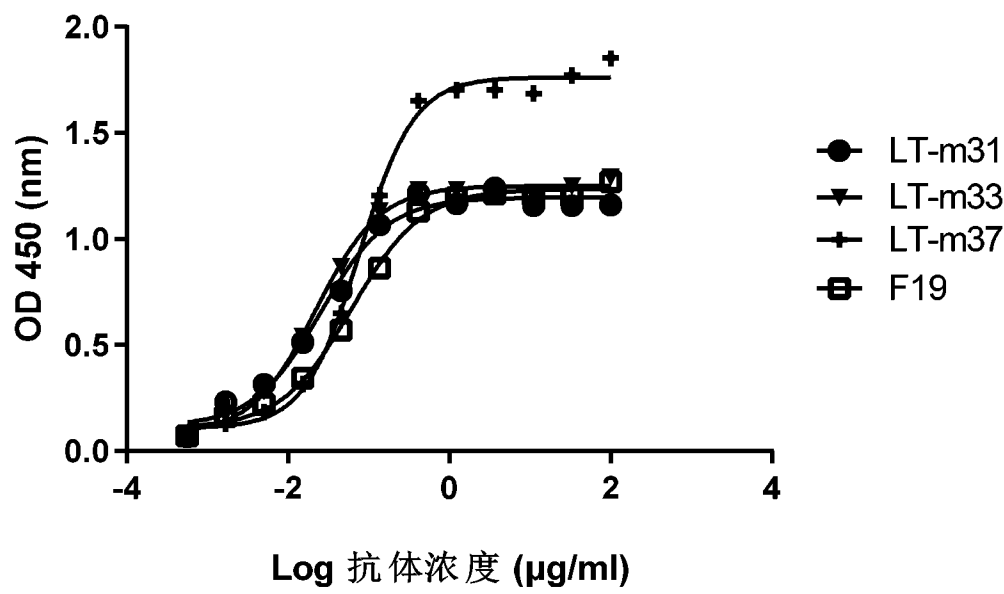


图 1B

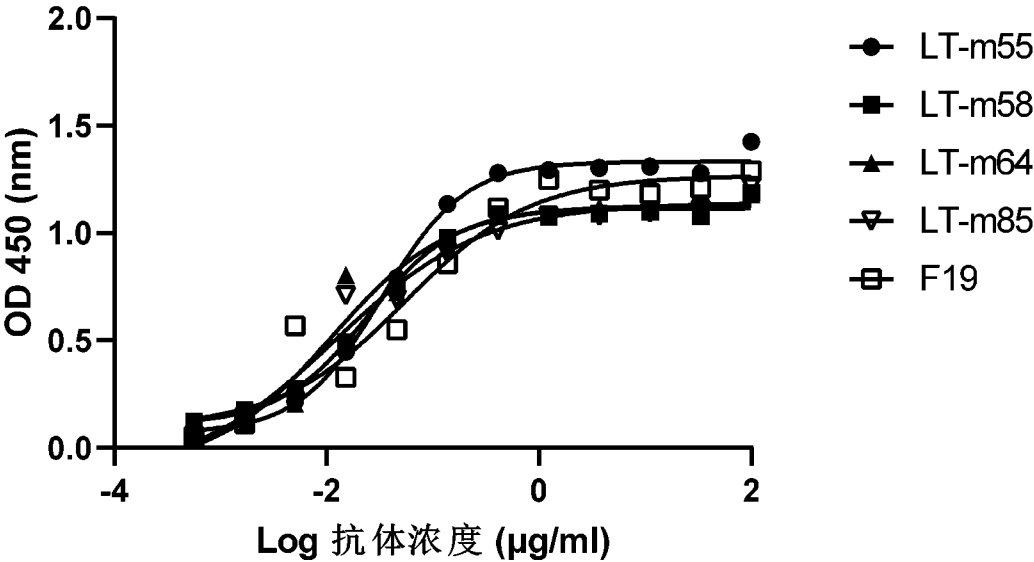


图 1C

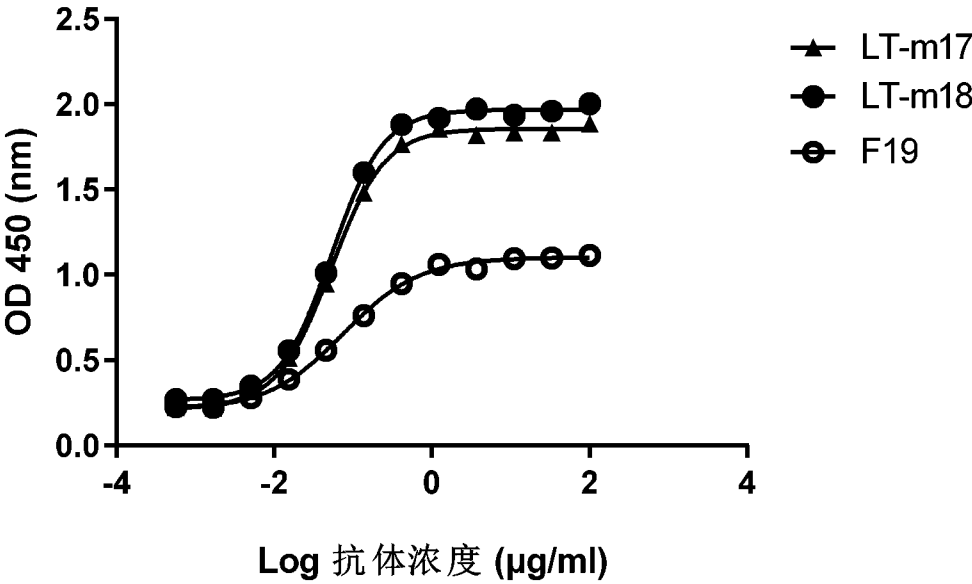


图 2A

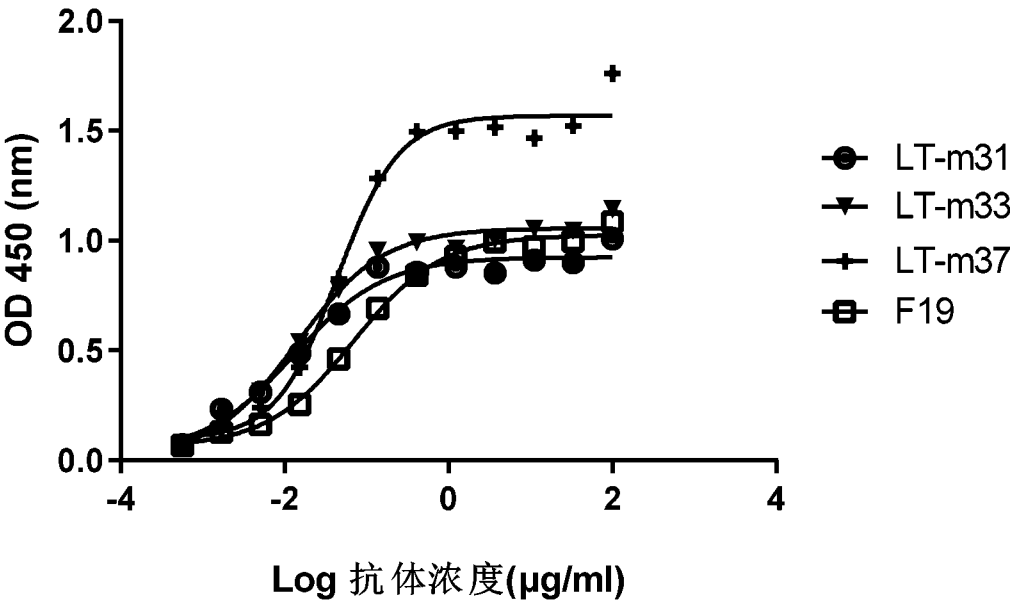


图 2B

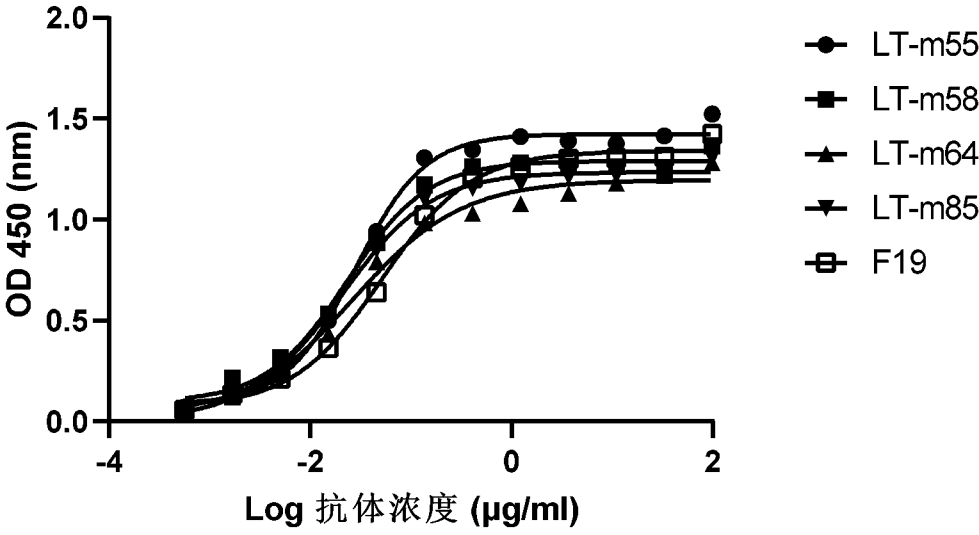


图 2C

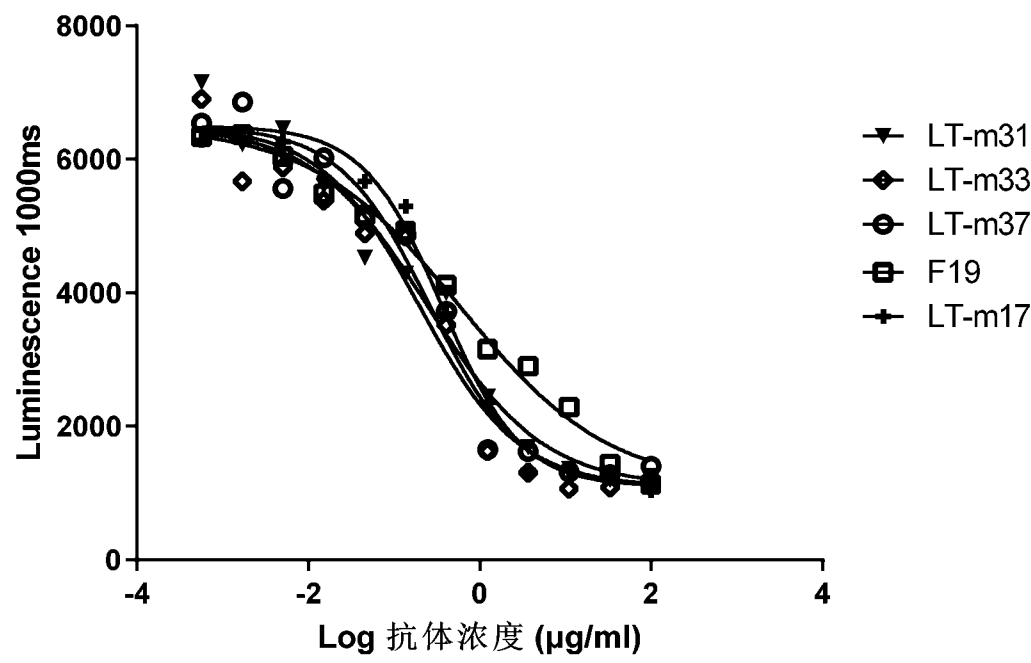


图 3A

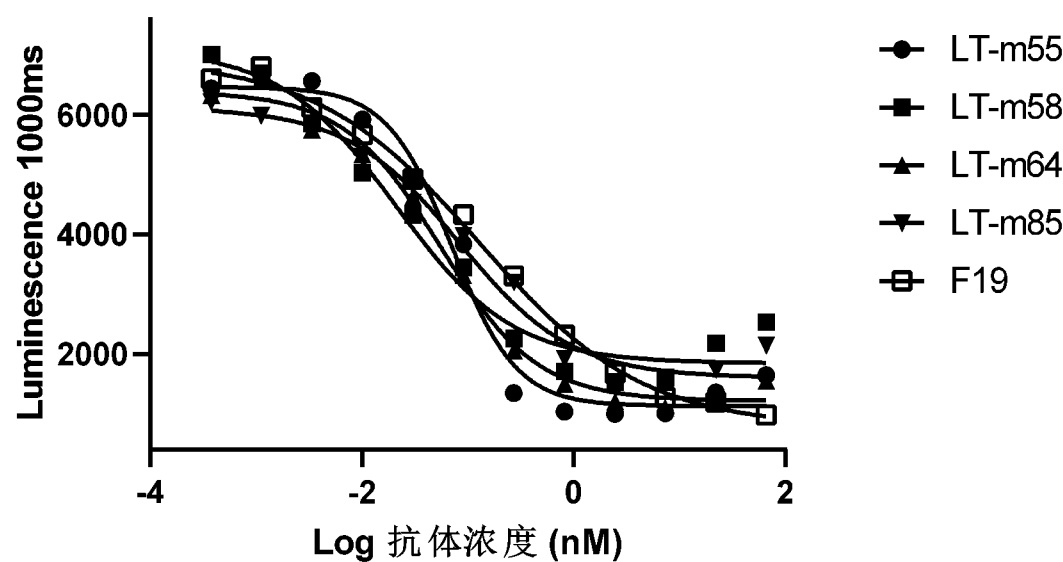


图 3B

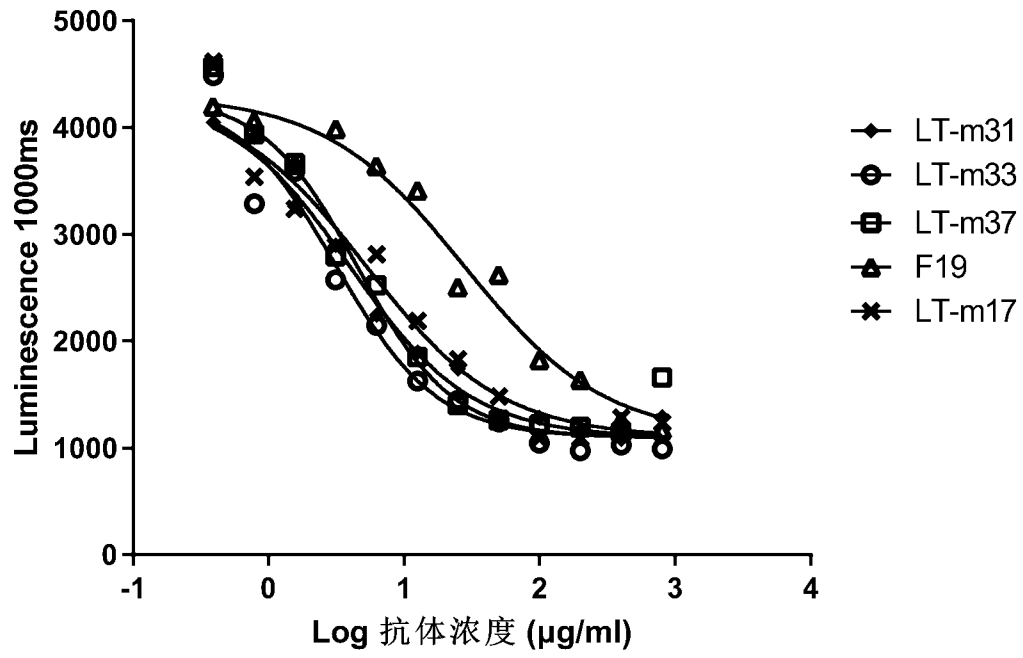


图 4A

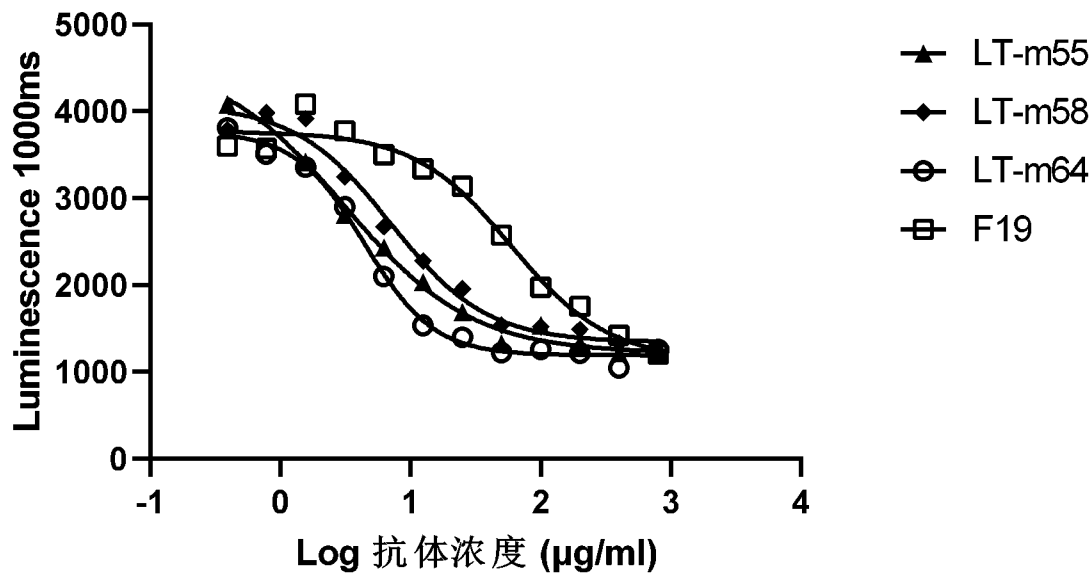


图 4B

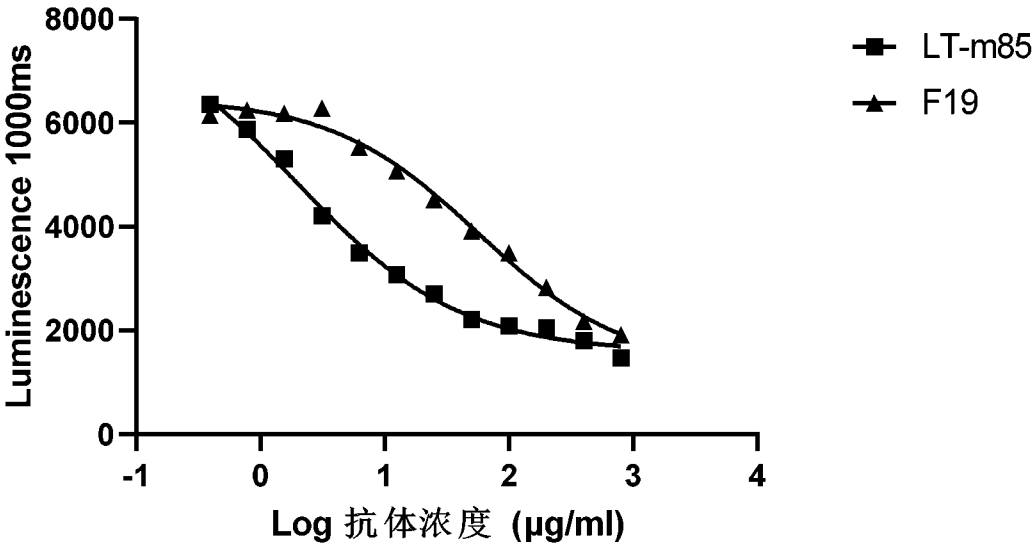


图 4C

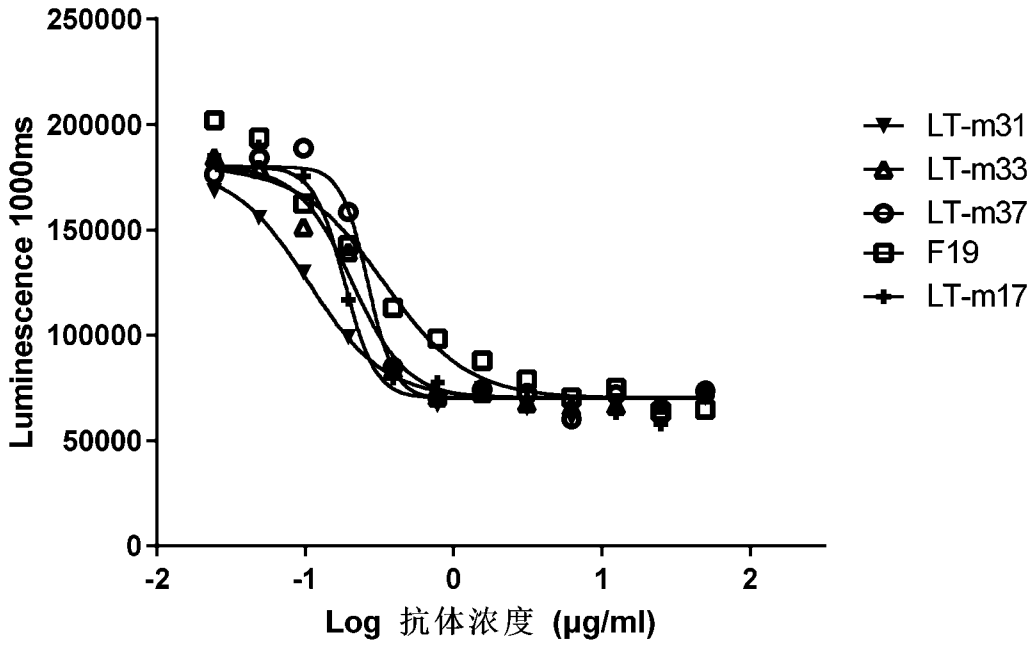


图 5A

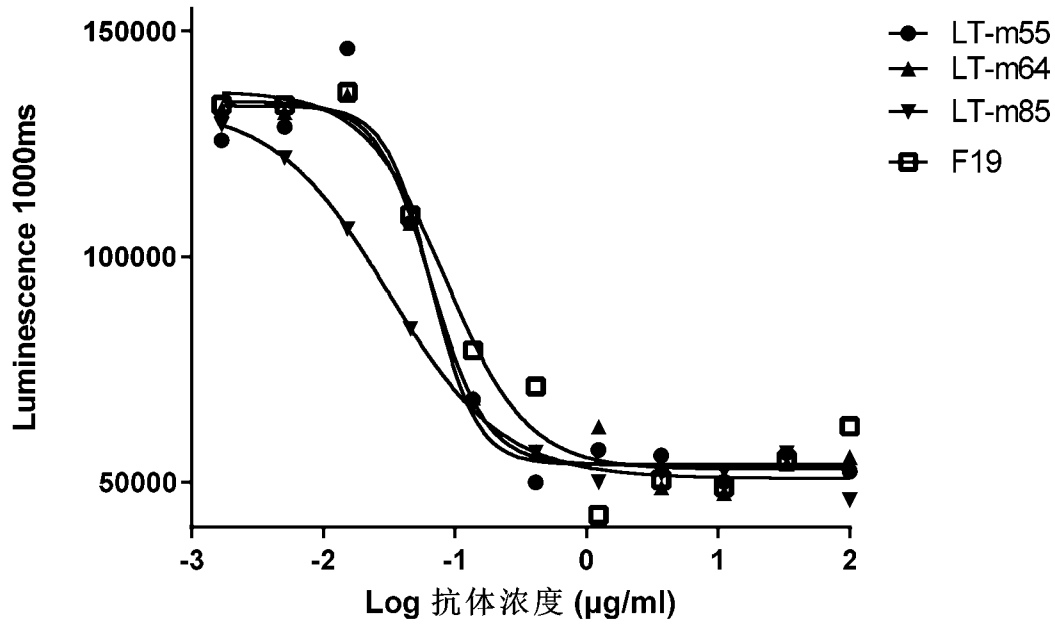


图 5B

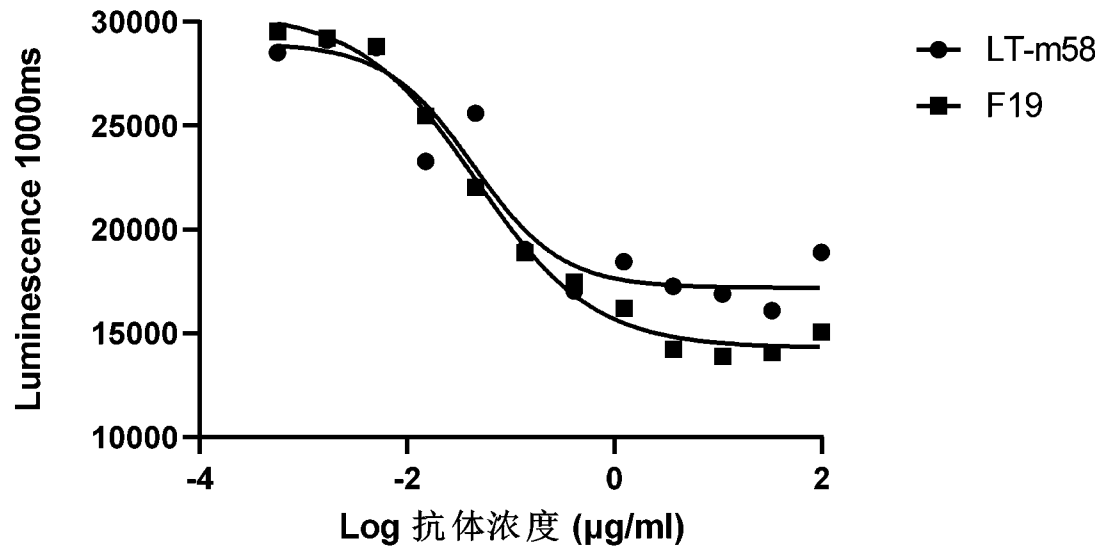


图 5C

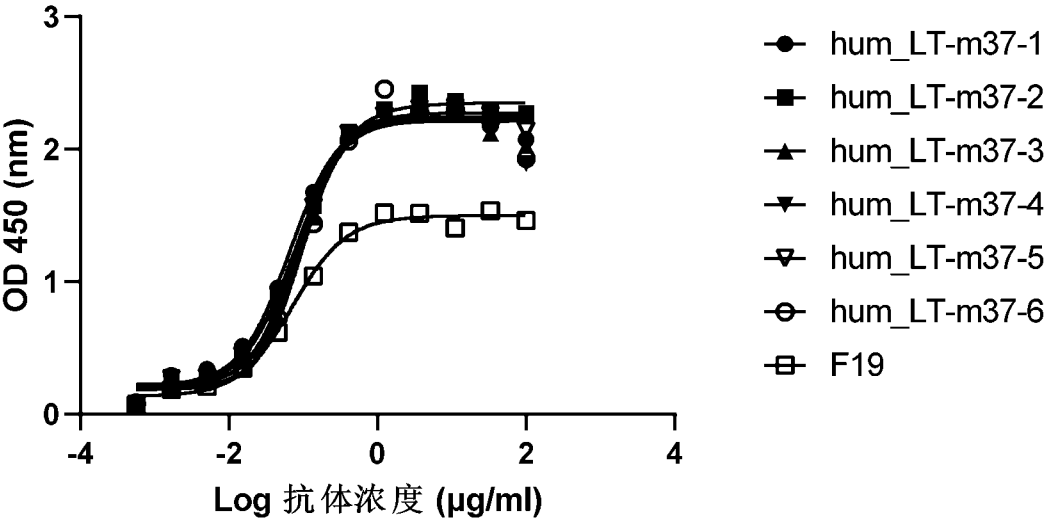


图 6A

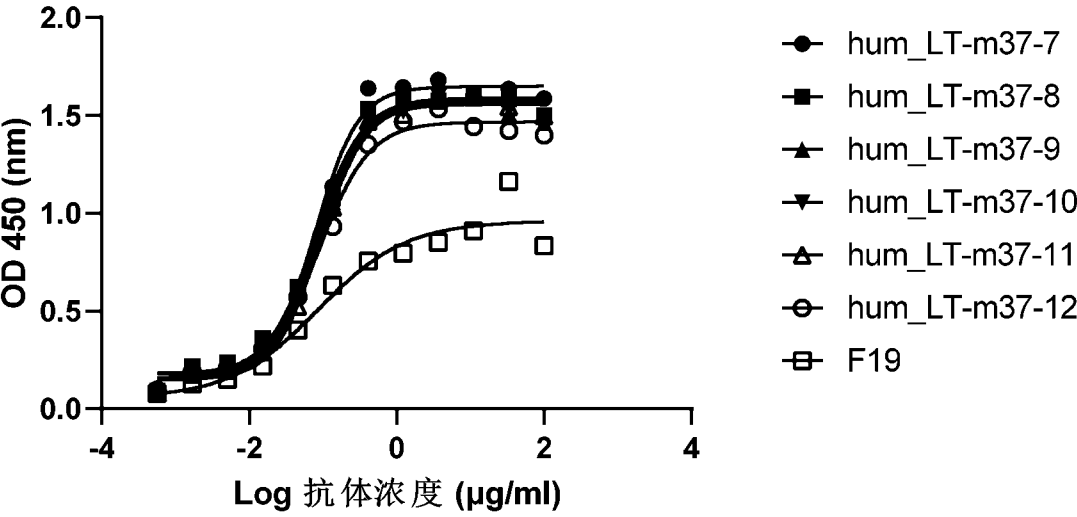


图 6B

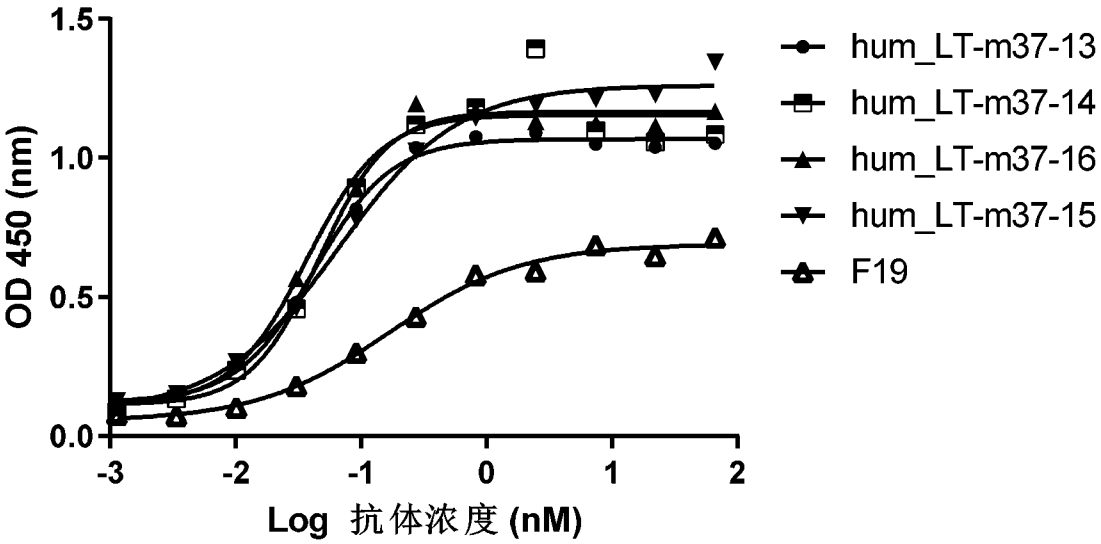


图 6C

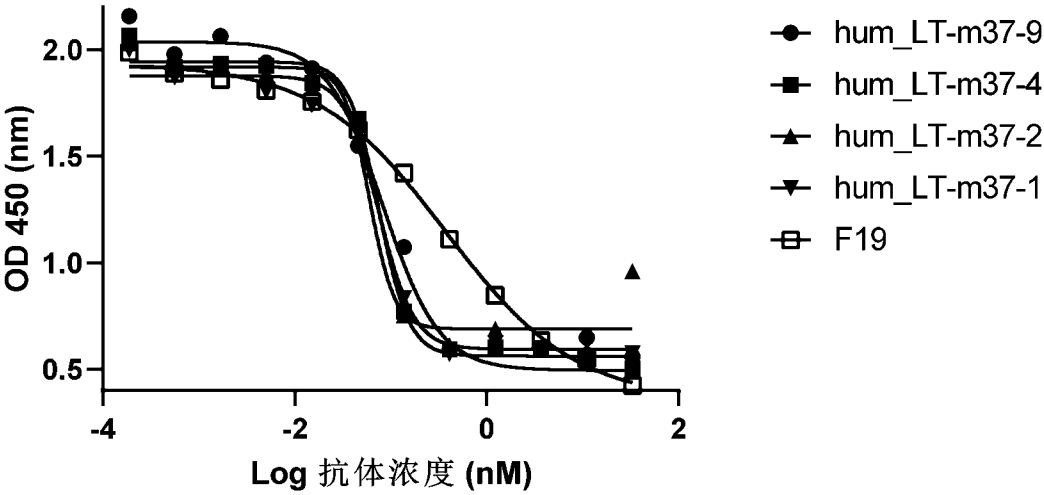


图 7A

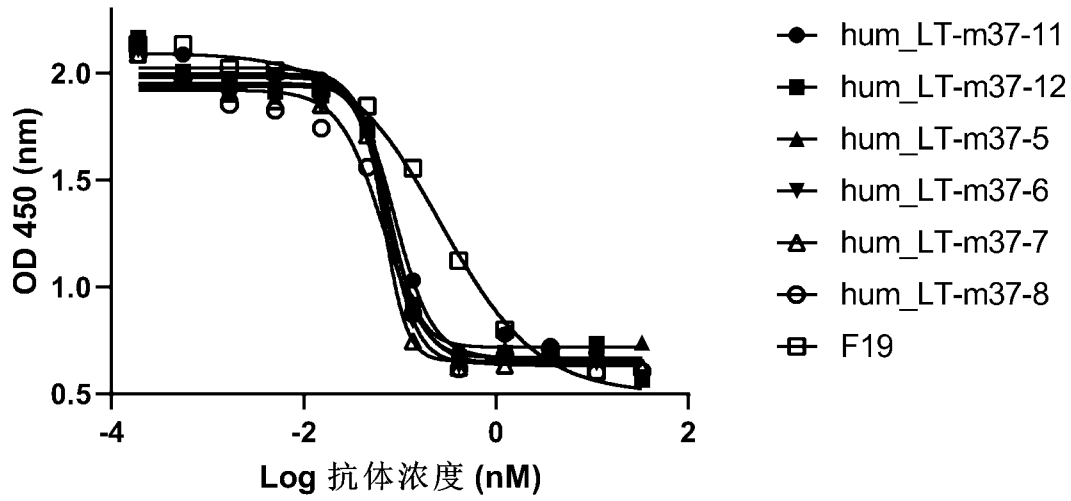


图 7B

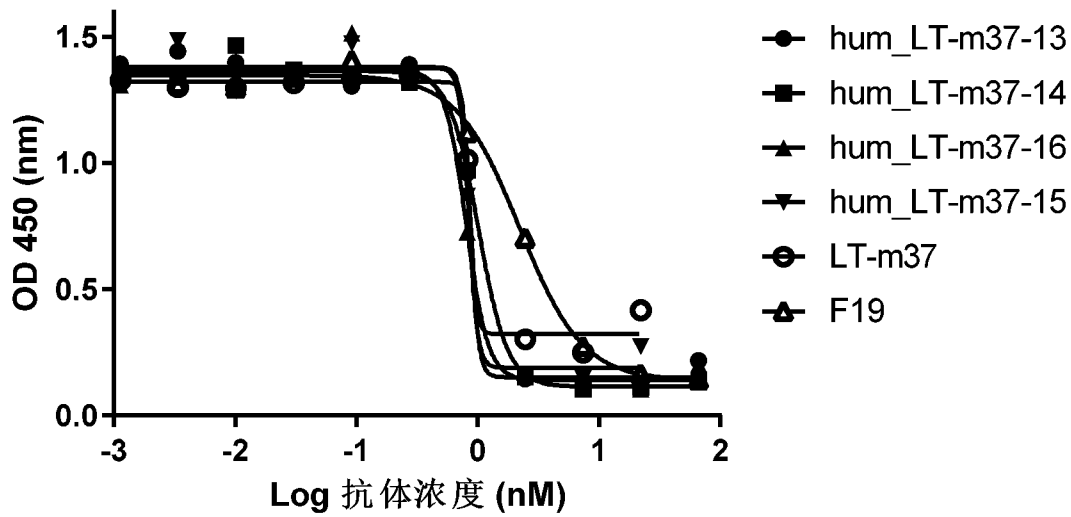


图 7C

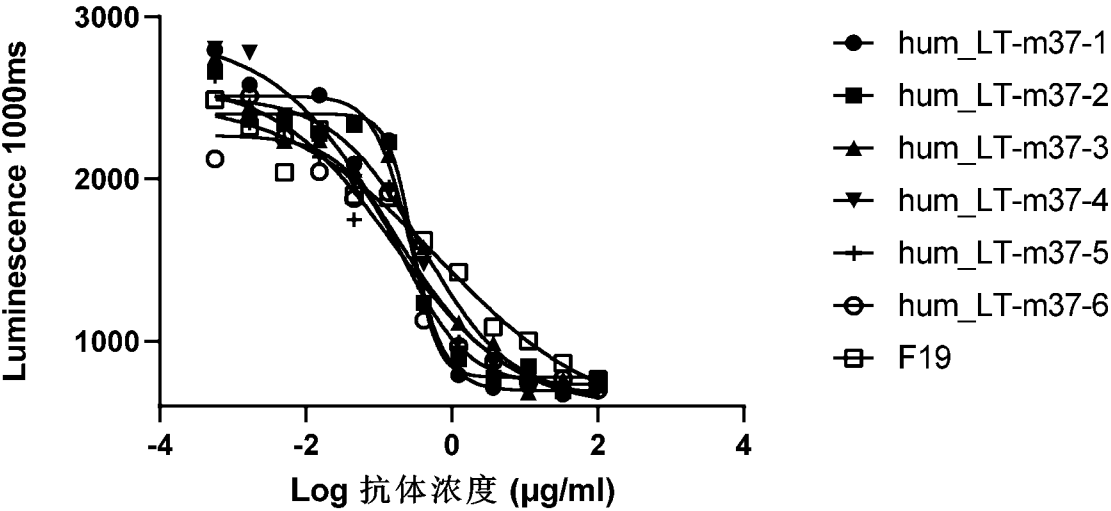


图 8A

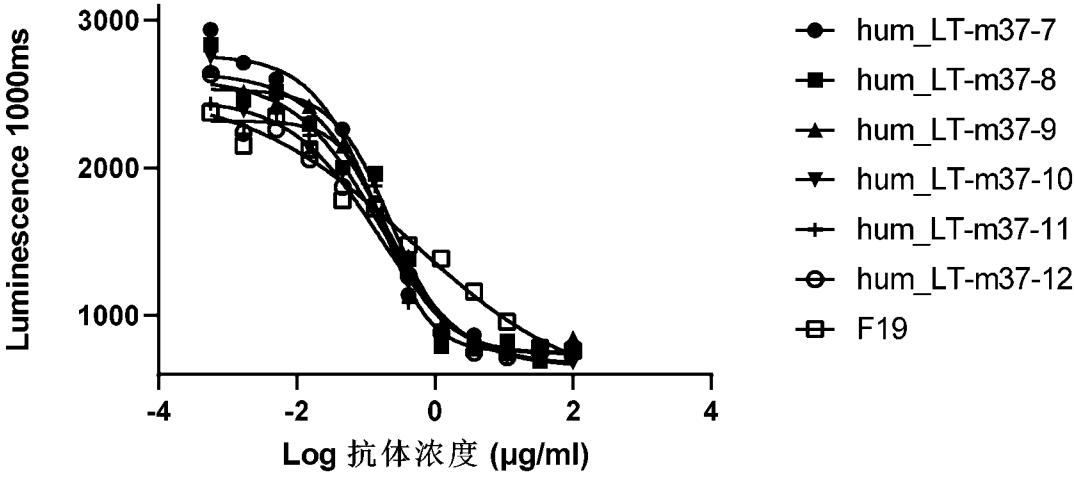


图 8B

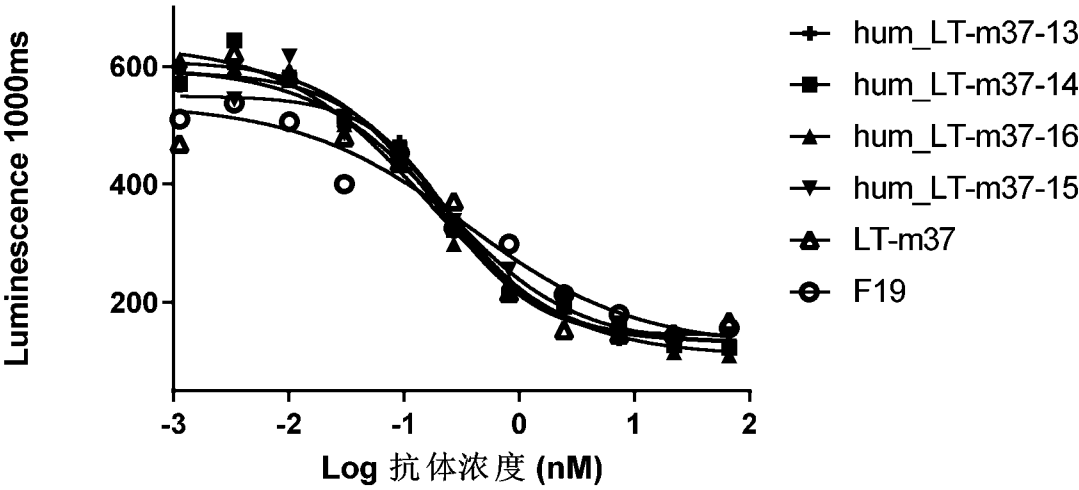


图 8C

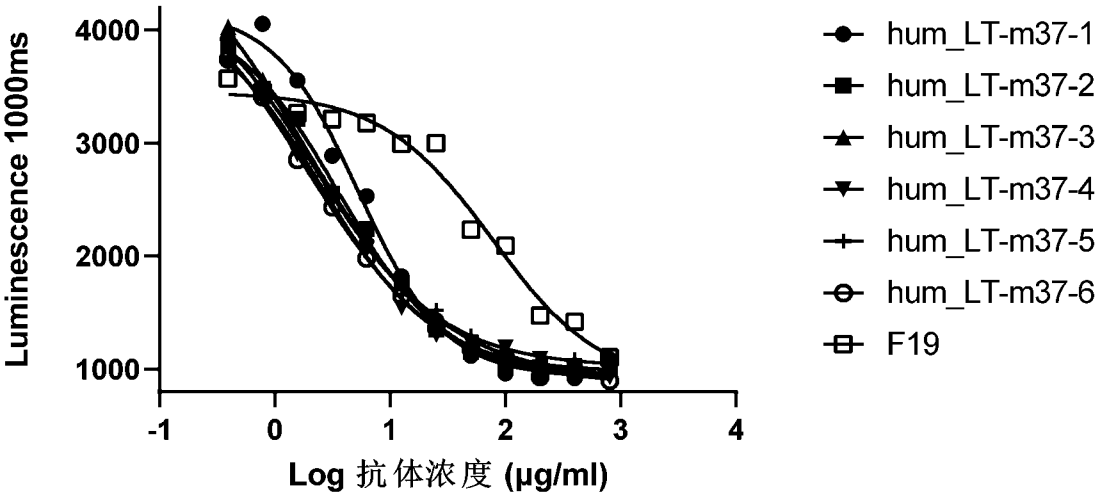


图 9A

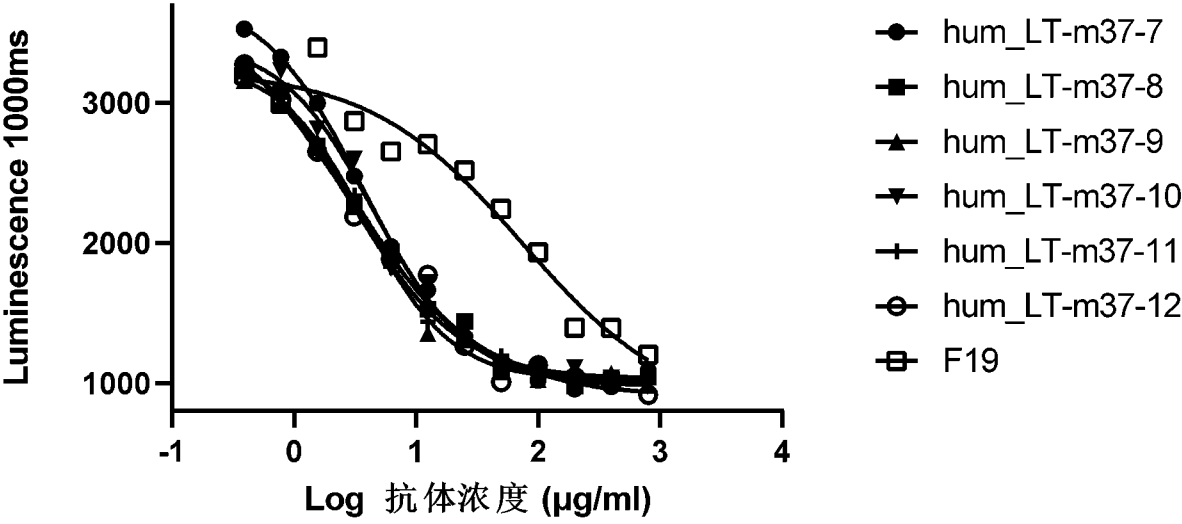


图 9B

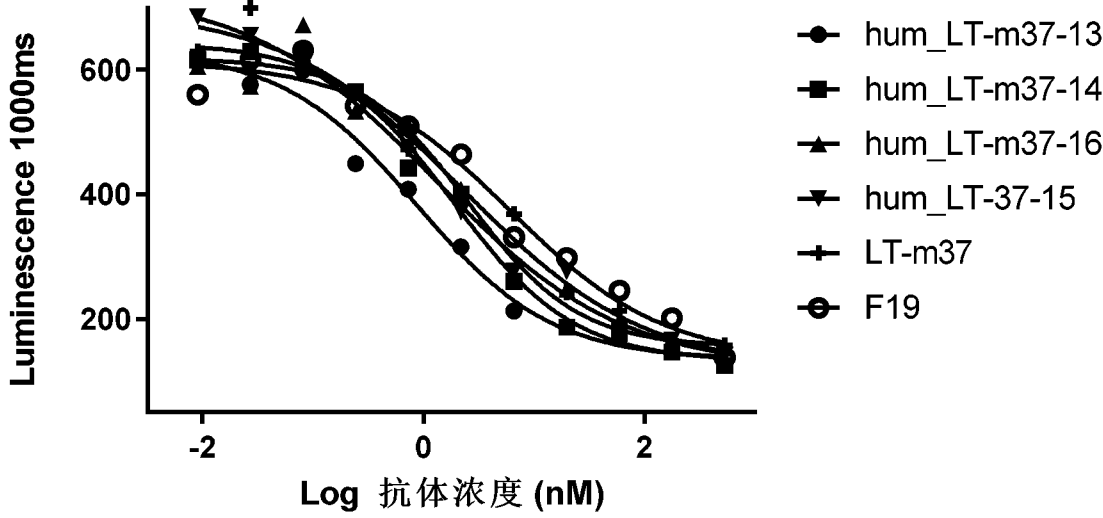


图 9C

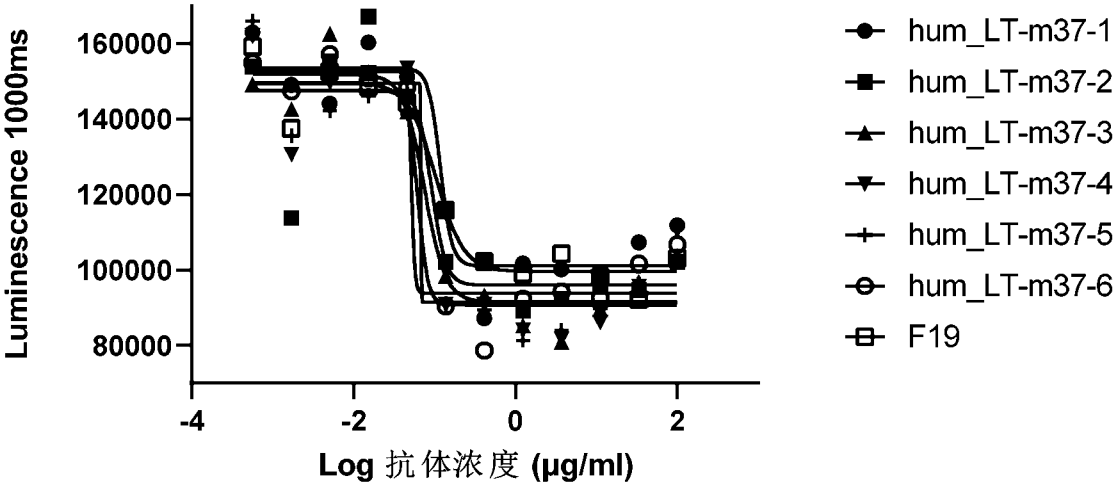


图 10A

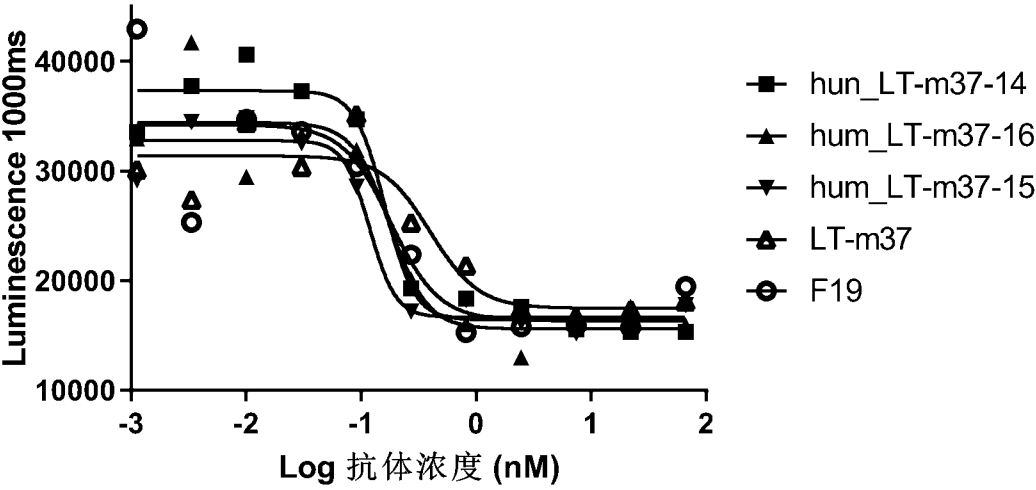


图 10B

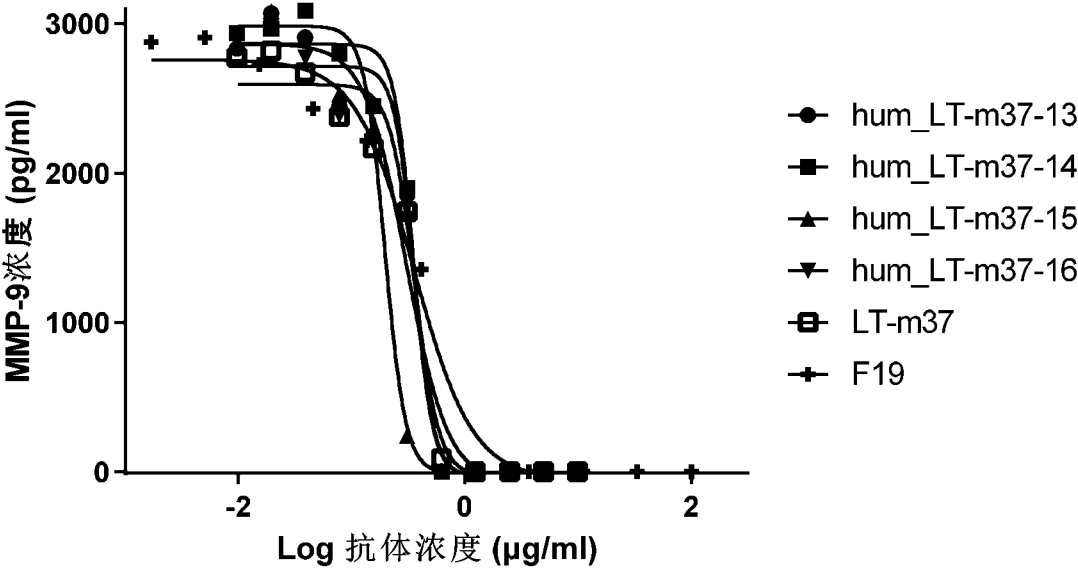


图 11

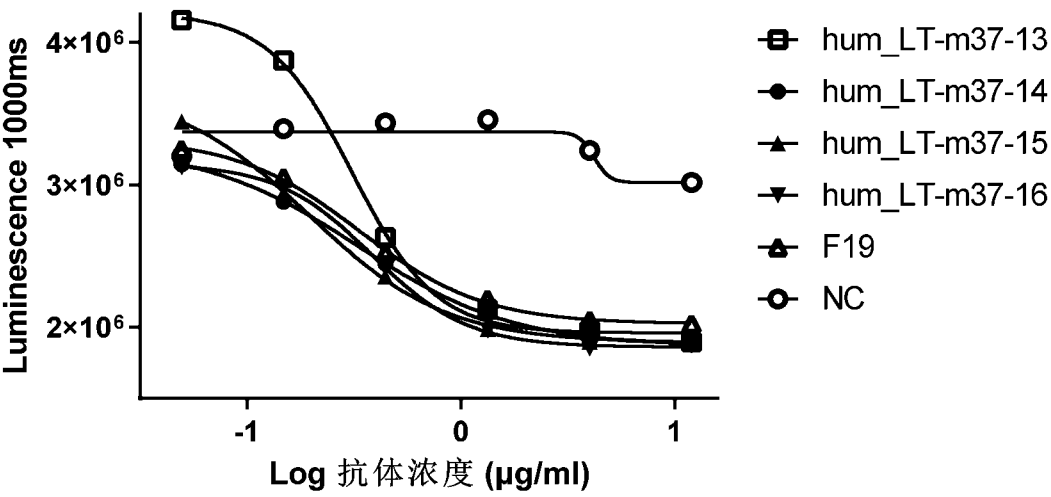


图 12

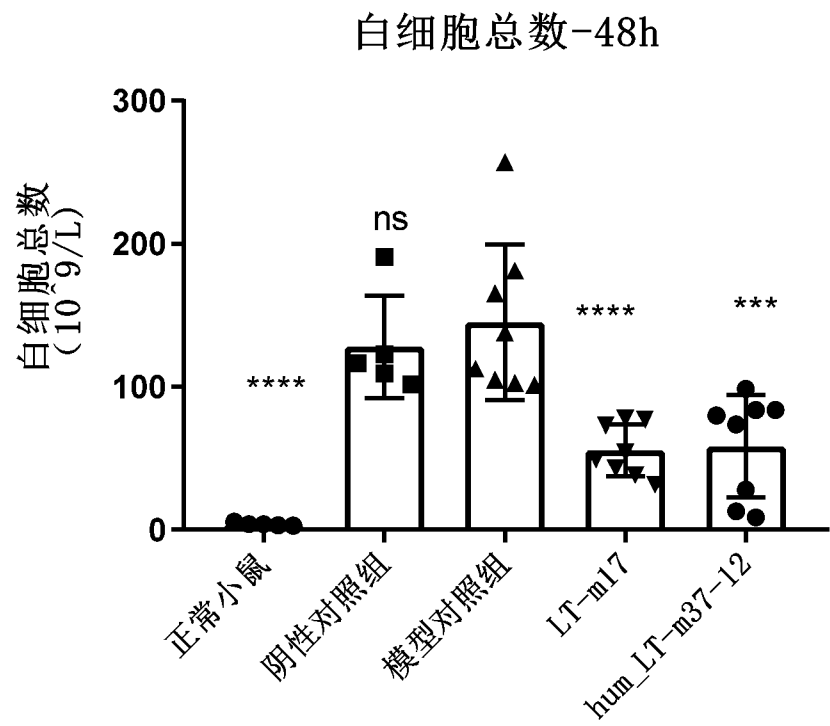


图 13A

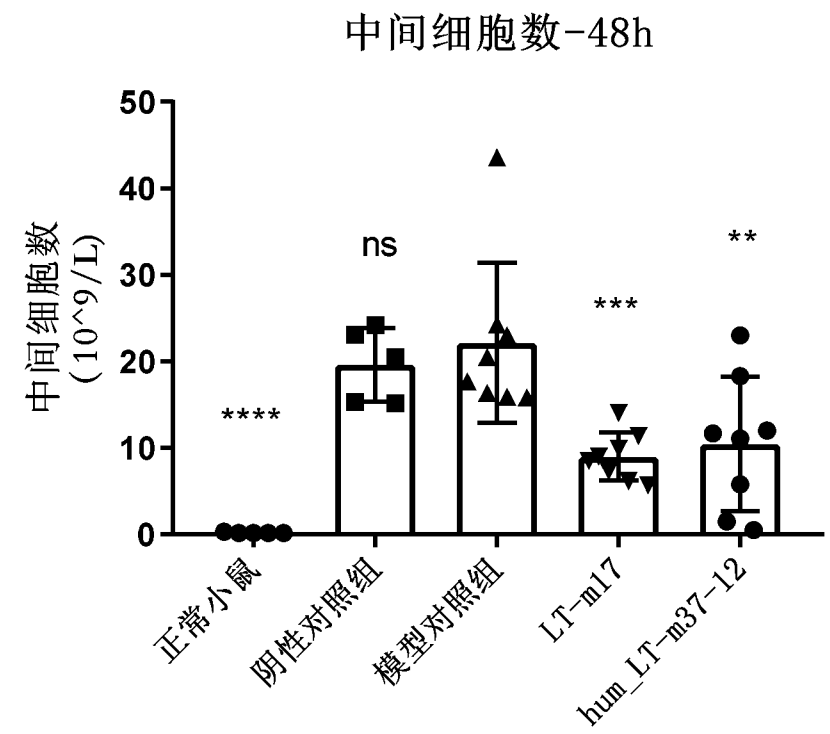


图 13B

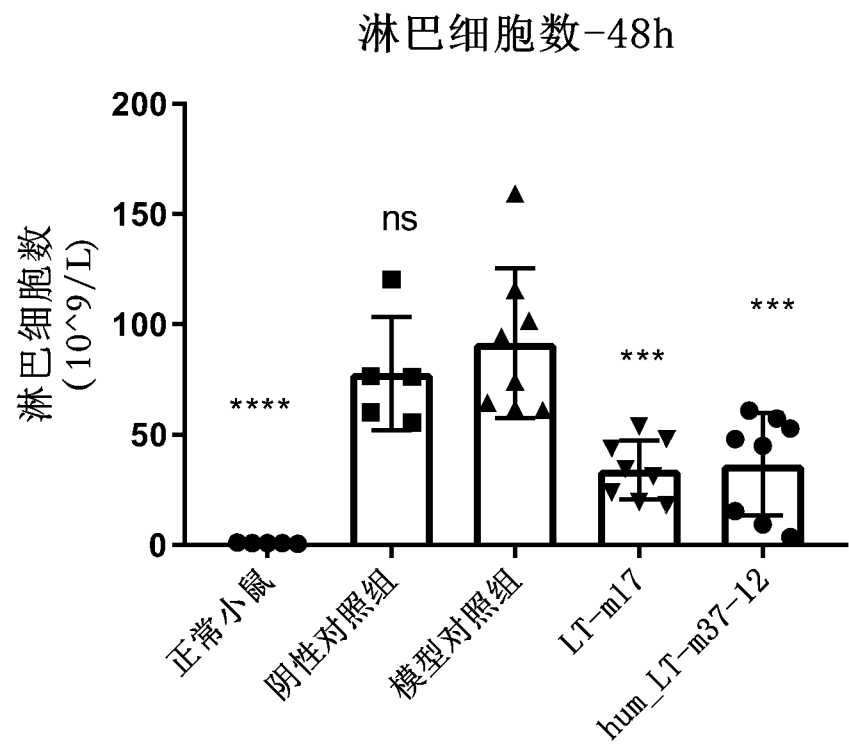


图 13C

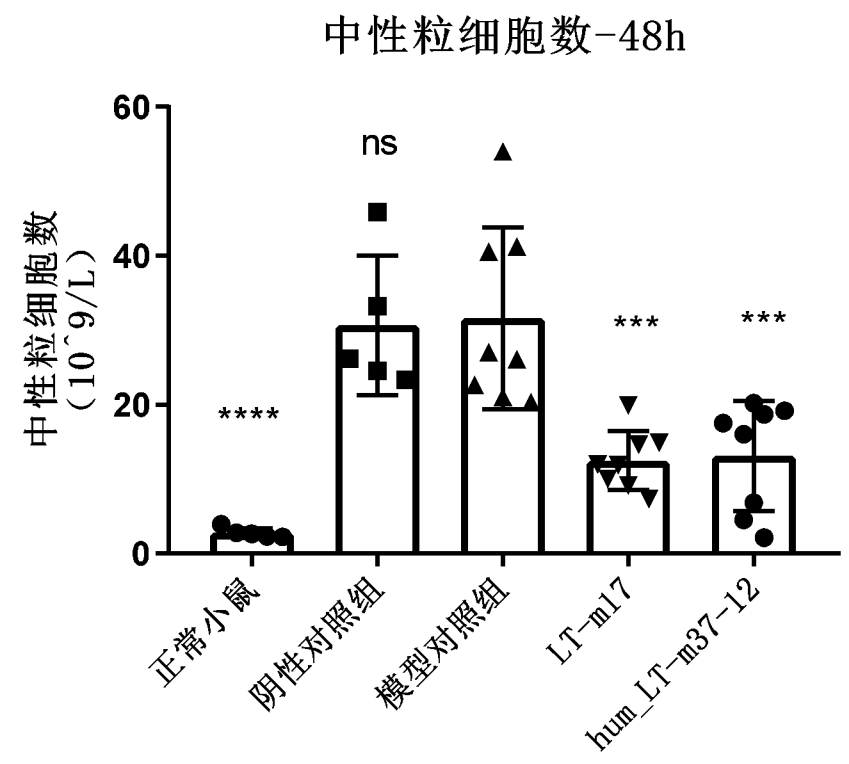


图 13D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/120362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K16/28(2006.01)i; C12N15/13(2006.01)i; A61K39/395(2006.01)i; A61P11/00(2006.01)i; A61P37/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07K C12N A61K A61P

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

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

CNXT, ENTXT, VCN, DWPI, VEN, 超星读秀学术, CHAOXING DUXIU ACADEMIC, 中国专利生物序列检索系统, China Patent Biological Sequence Search System, CNKI, 万方, WANFANG, ISI web of knowledge, Elsevier Science Direct, Springerlink, pubmed, genbank, ENA, EMBL, Uniprot, STN, 百度, BAIDU, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, patentics: 申请人/发明人, applicant/inventor, SEQ ID NOs: 1, 8-9, 16, 23, 30, 37

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008027338 A2 (KIRIN PHARMA KABUSHIKI KAISHA et al.) 06 March 2008 (2008-03-06) claims 1-71	1-25
A	FAN, Kexing et al. "Preparation and Characterization of a Monoclonal Antibody against the Protein LIGHT." <i>Hybridoma</i> , Vol. 24, No. (6), 06 November 2005 (2005-11-06), abstract	1-25
A	ZHANG, Meng et al. "A Randomized Phase 1 Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of the Subcutaneously Injected Anti-LIGHT Antibody, SAR252067." <i>Clinical Pharmacology in Drug Development</i> , Vol. 6, No. (3), 31 December 2017 (2017-12-31), abstract	1-25
A	US 2005129614 A1 (HUMAN GENOME SCIENCES, INC.) 16 June 2005 (2005-06-16) claims 1-81	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "D" document cited by the applicant in the international application
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 December 2023

Date of mailing of the international search report

06 December 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/120362

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004096835 A1 (ISIS PHARMACEUTICALS INC.) 20 May 2004 (2004-05-20) claims 1-24	1-25
A	TAMADA, K. et al. "Modulation of T-Cell-Mediated Immunity in Tumor and Graft-Versus-Host Disease Models through the LIGHT Co-stimulatory Pathway." <i>Nature Medicine</i> , Vol. 6, No. (3), 31 March 2000 (2000-03-31), abstract, page 288 left-hand column paragraph 5	1-25
A	PERLIN, D.S. et al. "Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Human Anti-LIGHT Monoclonal Antibody in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome." <i>The Journal of Clinical Investigation.</i> , Vol. 132, No. (3), 01 February 2022 (2022-02-01), abstract, and page 2, right-hand column, paragraph 1	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/120362

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed.
 - b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

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

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

1. ☒ Claims Nos.: **22, 24-25 (in part)**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 22 and 24-25 (in part) relates to a method for treating diseases or conditions of an individual in need thereof, which falls within subject matter for which no search is required by the International Searching Authority as defined in PCT Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search is still performed on the basis of the pharmaceutical use of the antibody or antigen-binding fragment thereof, nucleic acid molecule, expression vector, cell or pharmaceutical composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Invention 1: Claims 1-3 and 11-25 (in part) relate to an antibody LT-m37 and a humanized hum_LT-m37-1-16 antibody corresponding thereto, a nucleic acid molecule encoding the antibody, an expression vector comprising the nucleic acid molecule, a cell comprising the expression vector, a method for preparing the antibody, a pharmaceutical composition comprising the antibody or nucleic acid molecule or expression vector or cell, a pharmaceutical use of the antibody or nucleic acid molecule or expression vector or cell, and a method for using the antibody or nucleic acid molecule or expression vector or cell or pharmaceutical composition to treat diseases or conditions of an individual in need thereof.

Invention 2: Claims 4-5 and 11-25 (in part) relate to an antibody LT-m17 and a humanized hum_LT-m17 antibody corresponding thereto, a nucleic acid molecule encoding the antibody, an expression vector comprising the nucleic acid molecule, a cell comprising the expression vector, a method for preparing the antibody, a pharmaceutical composition comprising the antibody or nucleic acid molecule or expression vector or cell, a pharmaceutical use of the antibody or nucleic acid molecule or expression vector or cell, and a method for using the antibody or nucleic acid molecule or expression vector or cell or pharmaceutical composition to treat diseases or conditions of an individual in need thereof.

Inventions 3-9: Claims 1-25 (in part) respectively relate to antibodies LT-m18, LT-m31, LT-m33, LT-m55, LT-m64, LT-m58 and LT-m85 and humanized antibodies corresponding thereto, nucleic acid molecules encoding the antibodies, expression vectors comprising the nucleic acid molecules, cells comprising the expression vectors, methods for preparing the antibodies, pharmaceutical compositions comprising the antibodies or nucleic acid molecules or expression vectors or cells, pharmaceutical uses of the antibodies or nucleic acid molecules or expression vectors or cells, and methods for using the antibodies or nucleic acid molecules or expression vectors or cells or pharmaceutical compositions to treat diseases or conditions of an individual in need thereof.

The same or corresponding technical feature between inventions 1-9 mentioned above is: an antibody targeting LIGHT. However, the prior art discloses an antibody targeting LIGHT (see WO 2008/027338 A2, claims 1-71, and publication date: 26 March 2008). Therefore, the same or corresponding technical feature between the nine inventions cannot be used as a special technical feature that contributes to the prior art; thus, the inventions do not fall within a single general inventive concept, lack unity of invention, and do not comply with PCT Rule 13.1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/120362

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **claims 1-3 and 11-25 (in part), which relate to an antibody LT-m37 and a humanized hum_LT-m37-1-16 antibody corresponding thereto**

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/120362

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2008027338	A2	06 March 2008	ES	2439994	T3	27 January 2014
				US	2010021466	A1	28 January 2010
				US	8058402	B2	15 November 2011
				ES	2643687	T3	23 November 2017
				CR	10652	A	13 May 2009
				RS	53120	B	30 June 2014
				CY	1114719	T1	05 October 2016
				EA	200970234	A1	26 February 2010
				EA	021255	B1	29 May 2015
				HK	1153209	A1	23 March 2012
				EP	2292663	A2	09 March 2011
				EP	2292663	A3	23 November 2011
				EP	2292663	B1	02 October 2013
				HRP	20131215	T1	31 January 2014
				US	2013230536	A1	05 September 2013
				US	8974787	B2	10 March 2015
				EP	2484696	A1	08 August 2012
				EP	2484696	B1	16 August 2017
				AU	2007290570	A1	06 March 2008
				AU	2007290570	A2	09 September 2010
				AU	2007290570	B2	10 January 2013
				AU	2007290570	C1	15 August 2013
				TN	2009000051	A1	19 August 2010
				GT	200900043	A	29 April 2010
				NO	20091235	L	29 April 2009
				WO	2008027338	A3	24 July 2008
				PT	2292663	E	04 November 2013
				SG	170032	A1	29 April 2011
				JP	2013153749	A	15 August 2013
				JP	5751680	B2	22 July 2015
				JP	2010502183	A	28 January 2010
				JP	5209625	B2	12 June 2013
				EP	2064243	A2	03 June 2009
				KR	20130064814	A	18 June 2013
				KR	101374983	B1	17 March 2014
				TW	200825104	A	16 June 2008
				TWI	405771	B	21 August 2013
				TW	201343676	A	01 November 2013
				MX	2009002151	A	03 July 2009
				IL	216381	A0	29 December 2011
				US	2012076798	A1	29 March 2012
				US	8461307	B2	11 June 2013
				US	2015337046	A1	26 November 2015
				US	9771419	B2	26 September 2017
				NZ	575163	A	22 December 2011
				MY	162024	A	31 May 2017
				IL	197158	A0	01 August 2011
				IL	197158	A	30 September 2014
				KR	20090057285	A	04 June 2009
				KR	101314362	B1	10 October 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/120362

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				NI	200900027	A	25 October 2011		
				NZ	596091	A	27 July 2012		
				MA	31347	B1	03 May 2010		
				BRPI	0716088	A2	01 October 2013		
				BRPI	0716088	A8	31 March 2020		
				BRPI	0716088	B1	08 December 2020		
				BRPI	0716088	B8	25 May 2021		
				CA	2661782	A1	06 March 2008		
				CA	2661782	C	16 April 2019		
				DK	2484696	T3	02 October 2017		
				CO	6170363	A2	18 June 2010		
				DK	2292663	T3	04 November 2013		
				PL	2292663	T3	31 March 2014		

US	2005129614	A1	16 June 2005	EP	1499353	A2	26 January 2005		
				EP	1499353	A4	05 April 2006		
				US	7541441	B2	02 June 2009		
				WO	03089575	A2	30 October 2003		
				WO	03089575	A3	07 October 2004		
				AU	2003234706	A1	03 November 2003		
				CA	2481401	A1	30 October 2003		

US	2004096835	A1	20 May 2004	None					

A. 主题的分类 C07K16/28(2006.01)i; C12N15/13(2006.01)i; A61K39/395(2006.01)i; A61P11/00(2006.01)i; A61P37/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC: C07K C12N A61K A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNTXT, ENTXT, VCN, DWPI, VEN, 超星读秀学术, 中国专利生物序列检索系统, CNKI, 万方, ISI web of knowledge, Elsevier Science Direct, Springerlink, pubmed, genbank, ENA, EMBL, Uniprot, STN, 百度, 百度学术, patents: 申请人/发明人, SEQ ID NOs: 1,8-9,16,23,30,37		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2008027338 A2 (KIRIN PHARMA KABUSHIKI KAISHA, 等) 2008年3月6日 (2008 - 03 - 06) 权利要求1-71	1-25
A	FAN, K.X.等. "Preparation and Characterization of a Monoclonal Antibody Against the Protein LIGHT." HYBRIDOMA, 第24卷, 第6期, 2005年11月6日 (2005 - 11 - 06), 摘要	1-25
A	ZHANG, M.等. "A Randomized Phase 1 Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of the Subcutaneously Injected Anti-LIGHT Antibody, SAR252067." Clinical Pharmacology in Drug Development, 第6卷, 第3期, 2017年12月31日 (2017 - 12 - 31), 摘要	1-25
A	US 2005129614 A1 (HUMAN GENOME SCIENCES, INC.) 2005年6月16日 (2005 - 06 - 16) 权利要求1-81	1-25
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "D" 申请人在国际申请中引证的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年12月1日		国际检索报告邮寄日期 2023年12月6日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		授权官员 靳春鹏 电话号码 (+86) 010-53961947

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2004096835 A1 (ISIS PHARMACEUTICALS INC.) 2004年5月20日 (2004 - 05 - 20) 权利要求1-24	1-25
A	TAMADA, K.等. "Modulation of T-cell-mediated immunity in tumor and graft-ver-sus-host disease models through the LIGHT co-stimulatory pathway." NATURE MEDICINE, 第6卷, 第3期, 2000年3月31日 (2000 - 03 - 31), 摘要, 第288页左栏第5段	1-25
A	PERLIN, D.S.等. "Randomized, double-blind, controlled trial of human anti-LIGHT mo-noclonal antibody in COVID-19 acute respiratory distress syndrome." The Journal of Clinical Investigation., 第132卷, 第3期, 2022年2月1日 (2022 - 02 - 01), 摘要, 第2页右栏第1段	1-25

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

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

- a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:
- b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见:

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：22，24-25（部分）
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求22，24-25（部分）的保护主题涉及一种治疗所需个体疾病或病症的方法，属于PCT实施细则39.1（iv）定义的不要国际检索单位检索的主题。尽管如此，仍然基于所述抗体或其抗原结合片段、核酸分子、表达载体、细胞或药物组合物的制药应用进行了检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

第1组：权利要求1-3，11-25（部分），涉及抗体LT-m37及其对应的人源化hum_LT-m37-1~16抗体、编码所述抗体的核酸分子、包括所述核酸分子的表达载体、包括所述表达载体的细胞、制备所述抗体的方法、包括所述抗体或核酸分子或表达载体或细胞的药物组合物、所述抗体或核酸分子或表达载体或细胞的制药用途、应用所述抗体或核酸分子或表达载体或细胞或药物组合物治疗所需个体疾病或病症的方法；

第2组：权利要求4-5，11-25（部分），涉及抗体LT-m17及其对应的人源化hum_LT-m17抗体、编码所述抗体的核酸分子、包括所述核酸分子的表达载体、包括所述表达载体的细胞、制备所述抗体的方法、包括所述抗体或核酸分子或表达载体或细胞的药物组合物、所述抗体或核酸分子或表达载体或细胞的制药用途、应用所述抗体或核酸分子或表达载体或细胞或药物组合物治疗所需个体疾病或病症的方法；

第3-9组：权利要求1-25（部分），分别涉及抗体LT-m18、LT-m31、LT-m33、LT-m55、LT-m64、LT-m58、或LT-m85及其对应的人源化抗体、编码所述抗体的核酸分子、包括所述核酸分子的表达载体、包括所述表达载体的细胞、制备所述抗体的方法、包括所述抗体或核酸分子或表达载体或细胞的药物组合物、所述抗体或核酸分子或表达载体或细胞的制药用途、应用所述抗体或核酸分子或表达载体或细胞或药物组合物治疗所需个体疾病或病症的方法；

上述1-9组发明之间相同或相应的技术特征为：靶向LIGHT的抗体。然而，现有技术已经公开了靶向LIGHT的抗体（参见WO2008/027338A2，权利要求1-71，公开日2008年03月26日）。因此，上述9组发明之间相同或相应的技术特征，不能作为对现有技术做出贡献的特定技术特征，其不属于一个总的发明构思，不具有单一性，不符合PCT实施细则13.1的规定。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

1.

☐

由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2.

☐

由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3.

☐

由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
4.

☒

申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是： 权利要求1-3， 11-25（部分），涉及抗体LT-m37及其对应的人源化hum_LT-m37-1~16抗体

对异议的意见

☐

 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐

 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐

 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/120362

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2008027338	A2	2008年3月6日	ES	2439994	T3	2014年1月27日
				US	2010021466	A1	2010年1月28日
				US	8058402	B2	2011年11月15日
				ES	2643687	T3	2017年11月23日
				CR	10652	A	2009年5月13日
				RS	53120	B	2014年6月30日
				CY	1114719	T1	2016年10月5日
				EA	200970234	A1	2010年2月26日
				EA	021255	B1	2015年5月29日
				HK	1153209	A1	2012年3月23日
				EP	2292663	A2	2011年3月9日
				EP	2292663	A3	2011年11月23日
				EP	2292663	B1	2013年10月2日
				HRP	20131215	T1	2014年1月31日
				US	2013230536	A1	2013年9月5日
				US	8974787	B2	2015年3月10日
				EP	2484696	A1	2012年8月8日
				EP	2484696	B1	2017年8月16日
				AU	2007290570	A1	2008年3月6日
				AU	2007290570	A2	2010年9月9日
				AU	2007290570	B2	2013年1月10日
				AU	2007290570	C1	2013年8月15日
				TN	2009000051	A1	2010年8月19日
				GT	200900043	A	2010年4月29日
				NO	20091235	L	2009年4月29日
				WO	2008027338	A3	2008年7月24日
				PT	2292663	E	2013年11月4日
				SG	170032	A1	2011年4月29日
				JP	2013153749	A	2013年8月15日
				JP	5751680	B2	2015年7月22日
				JP	2010502183	A	2010年1月28日
				JP	5209625	B2	2013年6月12日
				EP	2064243	A2	2009年6月3日
				KR	20130064814	A	2013年6月18日
				KR	101374983	B1	2014年3月17日
				TW	200825104	A	2008年6月16日
				TWI	405771	B	2013年8月21日
				TW	201343676	A	2013年11月1日
				MX	2009002151	A	2009年7月3日
				IL	216381	A0	2011年12月29日
				US	2012076798	A1	2012年3月29日
				US	8461307	B2	2013年6月11日
				US	2015337046	A1	2015年11月26日
				US	9771419	B2	2017年9月26日
				NZ	575163	A	2011年12月22日
				MY	162024	A	2017年5月31日
				IL	197158	A0	2011年8月1日
				IL	197158	A	2014年9月30日
				KR	20090057285	A	2009年6月4日
				KR	101314362	B1	2013年10月10日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/120362

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
				NI	200900027	A	2011年10月25日		
				NZ	596091	A	2012年7月27日		
				MA	31347	B1	2010年5月3日		
				BR-PI	0716088	A2	2013年10月1日		
				BR-PI	0716088	A8	2020年3月31日		
				BR-PI	0716088	B1	2020年12月8日		
				BR-PI	0716088	B8	2021年5月25日		
				CA	2661782	A1	2008年3月6日		
				CA	2661782	C	2019年4月16日		
				DK	2484696	T3	2017年10月2日		
				CO	6170363	A2	2010年6月18日		
				DK	2292663	T3	2013年11月4日		
				PL	2292663	T3	2014年3月31日		
US	2005129614	A1	2005年6月16日	EP	1499353	A2	2005年1月26日		
				EP	1499353	A4	2006年4月5日		
				US	7541441	B2	2009年6月2日		
				WO	03089575	A2	2003年10月30日		
				WO	03089575	A3	2004年10月7日		
				AU	2003234706	A1	2003年11月3日		
				CA	2481401	A1	2003年10月30日		
US	2004096835	A1	2004年5月20日	无					