



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118679187 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 20

(21) 申请号 202380021098.6

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517

(22) 申请日 2023.01.06

专利代理师 张怡 张璐

(30) 优先权数据

63/266,548 2022.01.07 US

(51) Int.Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.09

A61K 39/395 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/060206 2023.01.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/133485 EN 2023.07.13

(71) 申请人 维里迪安治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 V·贝迪安 Y·赵

权利要求书5页 说明书99页

序列表(电子公布) 附图3页

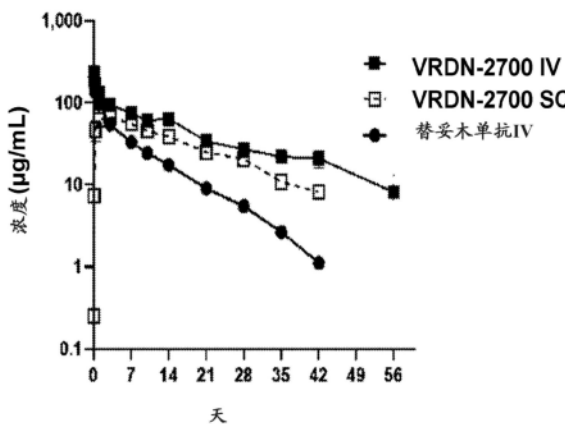
(54) 发明名称

用于治疗甲状腺眼疾病的组合物和方法

(57) 摘要

本文提供针对IGF-1R的抗体和组合物及其用途。

VRDN-2700和替妥木单抗NHP血清浓度



1. 一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含:
选自由SEQ ID NO:143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172和173组成的组的重链互补决定区(HCDR)序列;以及
选自由SEQ ID NO:174、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206和207组成的组的轻链CDR(LCDR)序列。
2. 一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含:
选自由SEQ ID NO:1、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、61和65组成的组的重链可变区(VH)序列;以及
选自由SEQ ID NO:2、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63和64组成的组的轻链可变区(VL)序列。
3. 如权利要求1或2中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体与胰岛素样生长因子I受体(IGF-1R)结合。
4. 如权利要求1-3中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体是人源化抗体。
6. 如权利要求1-5中任一项所述的抗体,其中所述抗体是scFv抗体。
7. 如权利要求1-6中任一项所述的抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含VH肽,所述VH肽包含如SEQ ID NO:1、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、61或65所示的氨基酸序列或其任何变体。
8. 如权利要求1-7中任一项所述的抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含VL肽,所述VL肽包含如SEQ ID NO:2、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63或64所示的氨基酸序列或其任何变体。
9. 一种抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3序列,其中所述HCDR1序列具有SEQ ID NO:143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153或154的氨基酸序列;所述HCDR2具有SEQ ID NO:155、156、157、158、159、160、161、162、163或164的氨基酸序列;并且所述HCDR3序列具有SEQ ID NO:165、166、167、168、169、170、171、172或173的氨基酸序列;或前述中的任一者的变体;以及(ii)轻链可变区,所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3序列,其中所述LCDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:174、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189或190;所述LCDR2序列具有SEQ ID NO:191、192、193、194、195、196、197或198的氨基酸序列;并且所述LCDR3序列具有SEQ ID NO:199、200、201、202、203、204、205、206或207的氨基酸序列;或前述中的任一者的变体。
10. 一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含VH和VL对,所述VH和VL对包含SEQ ID NO:66-142的氨基酸序列,或其变体。
11. 如权利要求1-10中任一项所述的抗体,其中所述重链可变区和所述轻链可变区不通过接头连接。
12. 如权利要求1-10中任一项所述的抗体,其中所述重链可变区和所述轻链可变区用肽接头连接。

13. 如权利要求12所述的抗体,其中所述肽接头包含以下的序列:(GGGS)_n(SEQ ID NO:220)(GGGA)_n(SEQ ID NO:221),或其任何组合,其中各n独立地为1-5。
14. 如权利要求1-13中任一项所述的抗体,其中所述变体具有1-10个取代、缺失或插入。
15. 如权利要求1-14中任一项所述的抗体,其中所述变体具有1-10个保守取代。
16. 如权利要求1-15中任一项所述的抗体,其中所述变体与SEQ ID NO:1-65的序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同源性。
17. 如权利要求1-15中任一项所述的抗体,其中所述变体与SEQ ID NO:66-142的序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同源性。
18. 如权利要求1-15中任一项所述的抗体,其中所述变体与SEQ ID NO:143-174和176-207的序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性。
19. 如权利要求1-18中任一项所述的抗体,其中所述抗体是scFv抗体。
20. 如权利要求1-19中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。
21. 如权利要求1-20中任一项所述的抗体,其中所述抗体是人源化抗体。
22. 如权利要求1-21中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含Fc区。
23. 如权利要求22所述的抗体,其中所述Fc区选自由SEQ ID NO:208、209、210、211、212、213、214和215组成的组。
24. 如权利要求1-23中任一项所述的抗体,其中所述Fc区包含在连接至所述Fc区时延长所述抗体的半衰期的突变。
25. 如权利要求24所述的抗体,其中所述Fc区包含S228P、L235E、M252Y、S254T、T256E、M428L、N434S、L234F、P331S突变或其任何组合。
26. 如权利要求24所述的抗体,其中所述Fc区包含M252Y、S254T和T256E突变。
27. 如权利要求24所述的抗体,其中所述Fc区包含S228P和L235E突变。
28. 如权利要求24所述的抗体,其中所述Fc区包含L234F、L235E和P331S突变。
29. 如权利要求24所述的抗体,其中所述Fc区包含M252Y、S254T、T256E、S228P和L235E突变。
30. 如权利要求24所述的抗体,其中所述Fc区包含S228P、L235E、M428L和N434S突变。
31. 如权利要求24所述的抗体,其中所述Fc区包含M428L和N434S突变。
32. 如权利要求24所述的抗体,其中所述Fc区包含L234F、L235E、P331S、M252Y、S254T和T256E突变。
33. 如权利要求1-32中任一项所述的抗体,其中所述抗体是分离的抗体。
34. 一种核酸分子,其编码权利要求1-33中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。
35. 一种载体,其包含权利要求34所述的核酸分子。
36. 一种细胞,其包含权利要求34所述的核酸分子或权利要求35所述的载体。
37. 一种药物组合物,其包含权利要求1-33中任一项所述的抗体或编码所述抗体的核酸分子。
38. 如权利要求37所述的药物组合物,其中所述组合物为可注射药物组合物。
39. 如权利要求37或38所述的药物组合物,其中所述药物组合物通过静脉内或皮下施

用。

40. 一种治疗甲状腺相关眼病 (TAO) 或其症状或者减轻甲状腺相关眼病 (TAO) 或其症状的严重程度的方法, 所述方法包括向受试者施用权利要求1-33中任一项所述的抗体或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物。

41. 一种减少患有甲状腺相关眼病 (TAO) 的受试者的眼睛的眼球突出的方法, 所述方法包括向受试者施用权利要求1-33中任一项所述的抗体或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物。

42. 一种治疗受试者的甲状腺眼病的方法, 所述方法包括向受试者施用权利要求1-33中任一项所述的抗体, 或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物。

43. 一种降低受试者的甲状腺相关眼病 (TAO) 的临床活动性评分 (CAS) 的方法, 所述方法包括向受试者施用权利要求1-33中任一项所述的抗体, 或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物。

44. 一种a) 使患有甲状腺相关眼病 (TAO) 的受试者的眼球突出减少至少2mm并且b) 降低所述受试者的临床活动性评分 (CAS) 的方法, 所述方法包括向受试者施用权利要求1-33中任一项所述的抗体或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物。

45. 如权利要求40-44中任一项所述的方法, 其中眼球突出减少至少2mm。

46. 如权利要求40-44中任一项所述的方法, 其中眼球突出减少至少3mm。

47. 如权利要求40-44中任一项所述的方法, 其中眼球突出减少至少4mm。

48. 如权利要求40-44中任一项所述的方法, 其中所述受试者的所述临床活动性评分 (CAS) 降低至少2分。

49. 如权利要求40-44中任一项所述的方法, 其中所述受试者的所述临床活动性评分 (CAS) 降低至一 (1)。

50. 如权利要求40-44中任一项所述的方法, 其中所述受试者的所述临床活动性评分 (CAS) 降低至零 (0)。

51. 一种治疗受试者的甲状腺相关眼病 (TAO) 或者减轻受试者的甲状腺相关眼病 (TAO) 的严重程度的方法, 所述方法包括向受试者施用权利要求1-33中任一项所述的抗体或权利要求36-38中任一项所述的药物组合物, 其中用所述抗体的治疗 (i) 使一只眼的眼球突出减少至少2mm; (ii) 不伴有另一只眼 (或对侧眼) 劣化2mm或更多; 和 (iii) 使所述受试者的CAS降低至一 (1) 或零 (0)。

52. 一种改善患有甲状腺相关眼病 (TAO, 也称为格雷夫斯眼病/格雷夫斯眶病) 的受试者的生活质量的方法, 所述方法包括向受试者施用权利要求1-33中任一项所述的抗体, 或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物。

53. 如权利要求52所述的方法, 其中所述生活质量是通过格雷夫斯眼病生活质量 (G0-QoL) 评估或其视力功能或外观分量表来测量。

54. 如权利要求53所述的方法, 其中所述治疗使所述G0-QoL改善大于或等于8分。

55. 如权利要求53所述的方法, 其中所述治疗使所述G0-QoL的功能分量表得到改善。

56. 如权利要求53所述的方法, 其中所述治疗使所述G0-QoL的外观分量表得到改善。

57. 一种治疗患有甲状腺相关眼病 (TAO) 的受试者中的复视或者减轻患有甲状腺相关眼病 (TAO) 的受试者中的复视的严重程度的方法, 所述方法包括向受试者施用权利要求1-

33中任一项所述的抗体或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物。

58. 如权利要求57所述的方法,其中所述复视为恒定性复视。

59. 如权利要求57所述的方法,其中所述复视为非恒定性复视。

60. 如权利要求57所述的方法,其中所述复视为间歇性复视。

61. 如权利要求57所述的方法,其中在停止抗体施用之后,复视的改善或其严重程度减轻持续至少20周。

62. 如权利要求57所述的方法,其中在停止抗体施用之后,复视的改善或其严重程度减轻持续至少50周。

63. 如权利要求40-62中任一项所述的方法,其中所述抗体以约1mg/kg至约5mg/kg抗体的剂量作为第一剂量施用。

64. 如权利要求40-62中任一项所述的方法,其中所述抗体以约5mg/kg至约10mg/kg抗体的剂量作为第一剂量施用。

65. 如权利要求40-62中任一项所述的方法,其中所述抗体以约5mg/kg至约20mg/kg抗体的剂量作为后续剂量施用。

66. 如权利要求40-62中任一项所述的方法,其中所述抗体按以下量施用:约10mg/kg抗体作为第一剂量;和约20mg/kg抗体作为后续剂量。

67. 如权利要求66所述的方法,其中所述后续剂量是每三周施用,持续至少21周。

68. 如权利要求40-67中任一项所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段为人抗体、单克隆抗体、人单克隆抗体、纯化的抗体、双抗体、单链抗体、多特异性抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv或scFv。

69. 如权利要求40-68中任一项所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段是以另外包含药学上可接受的稀释剂或赋形剂或载剂的药物组合物形式施用。

70. 如权利要求69所述的方法,其中所述药物组合物进一步包含一种或多种用于治疗TAO的药学活性化合物。

71. 如权利要求69或70所述的方法,其中所述药物组合物进一步包含皮质类固醇;利妥昔单抗或其他抗CD20抗体;托珠单抗或其他抗IL-6抗体;或硒、英夫利昔单抗或其他抗TNF α 抗体或促甲状腺激素受体(TSHR)抑制剂。

72. 如权利要求4-71中任一项所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段直接施用至眼、眼的前房、眼的玻璃体腔室、脉络膜上腔或眶后窝。

73. 如权利要求72所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段是经由注射施用。

74. 如权利要求73所述的方法,其中所述注射为玻璃体内注射、眶内注射、眶后注射、脉络膜上注射或前房内注射。

75. 一种增加细胞上的IGF-1R内化的方法,所述方法包括使所述细胞与权利要求1-33中任一项所述的抗体或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物接触。

76. 如权利要求74所述的方法,其中所述接触包括向受试者施用权利要求1-33中任一项所述的抗体或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物。

77. 如权利要求76所述的方法,其中所述受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于患甲状腺眼病(TED)的风险下。

78. 一种抑制细胞上的IGF-1刺激的受体磷酸化的方法,所述方法包括使所述细胞与权

利要求1-33中任一项所述的抗体或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物接触。

79. 如权利要求78所述的方法,其中所述接触包括向受试者施用权利要求1-33中任一项所述的抗体或权利要求36-38中任一项所述的药物组合物。

80. 如权利要求79所述的方法,其中所述受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于患甲状腺眼病(TED)的风险下。

81. 如权利要求78-80中任一项所述的方法,其中所述抗体具有低于或等于约0.2nm、0.15nm、0.10nm、0.09nm的IC50。

82. 如权利要求81所述的方法,其中所述IC50是在体外测定,如本文所提供的测定中测量的。

83. 如权利要求78-82中任一项所述的方法,其中所述细胞为A549细胞或HOCF细胞。

84. 一种治疗受试者的甲状腺眼病的方法,所述方法包括向所述受试者施用权利要求1-33中任一项所述的抗体或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物,其中在施用之后至少1、2或3周,所述抗体在所述受试者中的血清浓度为至少或约70 μ g/ml、75 μ g/ml、80 μ g/ml、85 μ g/ml、90 μ g/ml、95 μ g/ml、100 μ g/ml或105 μ g/ml。

85. 如权利要求84所述的方法,其中所述抗体或所述药物组合物是通过静脉内施用。

86. 如权利要求84-85中任一项所述的方法,其中所述抗体或所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。

87. 如权利要求84-86中任一项所述的方法,其中所述抗体或所述药物组合物是至少或约一周一次、每两周一次、每3周一次或每4周一次进行施用。

88. 一种将细胞中的IGF-1诱导的受体自磷酸化抑制至少95%、96%、97%、98%或99%或100%的方法,所述方法包括使所述细胞与权利要求1-33中任一项所述的抗体或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物接触。

89. 如权利要求88所述的方法,其中对所述IGF-1诱导的受体自磷酸化的所述抑制是相较于不存在所述抗体或所述药物组合物的情况下诱导的受体自磷酸化进行测量。

90. 如权利要求88或89所述的方法,其中所述接触包括向受试者施用所述抗体或包含其的药物组合物。

91. 如权利要求90所述的方法,其中所述受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于患甲状腺眼病(TED)的风险下。

92. 一种将有需要的受试者的IGF-1诱导的受体自磷酸化抑制至少95%、96%、97%、98%或99%或100%的方法,所述方法包括向所述受试者施用权利要求1-33中任一项所述的抗体或权利要求37-39中任一项所述的药物组合物。

93. 如权利要求92所述的方法,其中所述受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于患甲状腺眼病(TED)的风险下。

94. 如权利要求92或93中任一项所述的方法,其中所述抗体或所述药物组合物通过静脉内施用。

95. 如权利要求88-94中任一项所述的方法,其中所述抗体包含VRDN-1100的CDR。

96. 如权利要求88-95中任一项所述的方法,其中所述抗体包含VRDN-1100的抗体的CDR或VRDN-2700的CDR。

用于治疗甲状腺眼疾病的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年1月7日提交的美国临时申请第63/266,548号的优先权,所述美国临时申请通过引用整体并入本文。

[0003] 参考以电子方式提交的序列列表

[0004] 本申请含有已经以电子方式以XML文件格式提交并且特此通过引用整体并入的序列列表。所述XML副本创建于2023年1月3日,名称为“257635_000702_Seq.XML”,并且大小为247,215字节。

背景技术

[0005] 甲状腺相关眼病(TAO)(也称为甲状腺眼病(TED)、格雷夫斯眼病或眶病(GO)、甲状腺毒性突眼、甲状腺功能障碍眼病和若干其他术语)是与甲状腺功能异常相关的眶病。TAO分为两种类型。通常持续1-3年的活动性TAO的特征在于眼眶软组织中的持续性自身免疫/炎症反应。活动性TAO引起眼部软组织的扩张和重塑。活动性TAO的自身免疫/炎症反应自发地消退并且病状转变为非活动性TAO。非活动性TAO是用来描述活动性TAO的长期/永久性后遗症的术语。TAO的病因未知。TAO通常与格雷夫斯甲状腺功能亢进相关,但也可作为其他影响甲状腺并在眼眶和眶周组织中并且罕见地在胫前皮肤(胫前粘液性水肿)或手指(甲状腺杵状指)中产生病理的自身免疫性病状的部分出现。TAO是自身免疫性眶病,其中眼眶和眼周软组织主要受到影响,其次对眼球和视力造成影响。在TAO中,由于眼眶软组织(主要为眼肌和脂肪)的炎症和扩张,迫使眼球向前(鼓起)离开其眼窝-称为眼球突出(proptosis)或突眼(exophthalmos)的现象。尽管TAO的大多数情况不会引起视力丧失,但此病状可引起危及视力的暴露性角膜病变、棘手的复视(diplopia/double vision)和压迫性甲状腺功能障碍视神经病变。TAO可在甲状腺功能障碍的全身性并发症之前、与其同步或在其之后出现。TAO的眼部临床表现包括上眼睑退缩、眼睑滞后、肿胀、发红(红斑)、结膜炎和鼓起的眼球(突眼或眼球突出)、球结膜水肿、眶周水肿和改变的眼部运动,具有显著的功能、社会和美容后果。TAO的许多体征和症状(包括眼球突出和眼部充血)是由眼眶脂肪组织和眼周肌肉的扩张所引起的。脂肪组织体积增加的部分原因是眼眶脂肪内新的脂肪细胞发育(脂肪生成)。亲水性糖胺聚糖(主要为透明质酸(hyaluronic acid))在眼眶脂肪组织和眼外肌纤维之间的肌周结缔组织内的积聚进一步使脂肪隔室扩张并增大眼外肌体。透明质酸是由滞留在眼眶脂肪和眼外肌内的成纤维细胞产生,并且其体外合成受到若干细胞因子和生长因子(包括IL-1 β 、干扰素- γ 、血小板衍生生长因子、促甲状腺激素(TSH)和类胰岛素生长因子I(IGF-I))刺激。

[0006] 还检测到了活化类胰岛素生长因子I受体(IGF-IR)的抗体并且其牵涉到活动性TAO。在不受任何理论束缚的情况下,据信TSHR和IGF-IR在眼眶成纤维细胞中形成生理和功能性复合物,阻断IGF-IR似乎会减弱IGF-1和TSH-依赖性信号传导。已表明,使用抗体拮抗剂阻断IGF-IR可降低TSHR与IGF-I依赖性信号传导,并因此中断充当任一受体的激动剂的自身抗体的病理性活动。

[0007] IGF-IR是广泛表达的涉及许多细胞类型的增殖和代谢功能调节的异四聚体蛋白质。其为包含两个亚基的酪氨酸激酶受体。IGF-IR α 含有配体结合结构域,而IGF-IR β 参与信号传导并含有酪氨酸磷酸化位点。

[0008] 针对由格雷夫斯病引起的甲状腺功能亢进的当前疗法并不完美,因为缺乏靶向疾病的特定潜在病原性自身免疫机制的疗法。甚至更复杂的是中度至重度活动性TAO的治疗。尽管近年来已证明对其发病机制有了更深入的理解,但TAO仍是一个治疗挑战和难题。尚无批准用于治疗活动性TAO的药物。静脉内糖皮质激素(ivGC)和口服糖皮质激素用以治疗患有中度至重度活动性TAO的患者,但结果很少令人满意。部分反应频繁,停药之后常见复发(反弹)。发生不良事件并且许多患者最终需要在其病状已转变为非活动性TAO时进行康复手术。因此,仍需要提供TAO和其相关症状的替代疗法。

发明内容

[0009] 本文提供抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含选自由SEQ ID NO:143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172和1731组成的组的重链互补决定区序列;以及选自由SEQ ID NO:174、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206和207组成的组的轻链CDR序列。

[0010] 在一些实施方案中,本文提供抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含选自由SEQ ID NO:1、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、61和65组成的组的重链可变区(VH)序列;以及选自由SEQ ID NO:2、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63和64组成的组的轻链可变区(VL)序列。

[0011] 在一些实施方案中,本文提供的任何抗体或其抗原结合片段与胰岛素样生长因子I受体(IGF-1R)结合。在一些实施方案中,抗体为单克隆抗体。在一些实施方案中,抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,抗体为scFv抗体。

[0012] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH肽,所述VH肽包含如SEQ ID NO:2、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63或64所示的氨基酸序列或其任何变体。

[0013] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含VL肽,所述VL肽包含如SEQ ID NO:2、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63或64所示的氨基酸序列或其任何变体。

[0014] 在一些实施方案中,提供抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含:(i)重链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3序列,其中所述HCDR1序列具有SEQ ID NO:143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153或154的氨基酸序列;所述HCDR2具有SEQ ID NO:155、156、157、158、159、160、161、162、163或164的氨基酸序列;并且所述HCDR3序列具有SEQ ID NO:165、166、167、168、169、170、171、172或173的氨基酸序列;或前述中的任一者的变体;以及(ii)轻链可变区,所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3序列,其中所述LCDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:174、176、177、178、179、180、

181、182、183、184、185、186、187、188、189或190；所述LCDR2序列具有SEQ ID NO:191、192、193、194、195、196、197或198的氨基酸序列；并且所述LCDR3序列具有SEQ ID NO:199、200、201、202、203、204、205、206或207的氨基酸序列；或前述中的任一者的变体。

[0015] 在一些实施方案中，提供抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段包含VH和VL对，所述VH和VL对包含SEQ ID NO:66-142的氨基酸序列，或其变体。

[0016] 在一些实施方案中，提供一种治疗甲状腺相关眼病 (TAO) 或其症状或者减轻甲状腺相关眼病 (TAO) 或其症状的严重程度的方法，所述方法包括向受试者施用本文公开的任何抗体或本文公开的任何药物组合物。

[0017] 在一些实施方案中，提供一种减少患有甲状腺相关眼病 (TAO) 的受试者的眼睛的眼球突出的方法，所述方法包括向受试者施用本文公开的任何抗体或本文公开的任何药物组合物。

[0018] 在一些实施方案中，提供一种治疗受试者的甲状腺眼病的方法，所述方法包括向受试者施用本文公开的任何抗体或本文公开的任何药物组合物。

[0019] 在一些实施方案中，提供降低受试者的甲状腺相关眼病 (TAO) 的临床活动性评分 (CAS) 的方法，所述方法包括向受试者施用本文公开的任何抗体或本文公开的任何药物组合物。

[0020] 在一些实施方案中，提供一种a) 使患有甲状腺相关眼病 (TAO) 的受试者的眼球突出减少至少2mm并且b) 降低所述受试者的临床活动性评分 (CAS) 的方法，所述方法包括向受试者施用向受试者施用本文公开的任何抗体或本文公开的任何药物组合物。

[0021] 在一些实施方案中，提供一种治疗患有甲状腺相关眼病 (TAO) 的受试者的复视或者减轻患有甲状腺相关眼病 (TAO) 的受试者的复视的严重程度的方法，所述方法包括向受试者施用本文公开的任何抗体或本文公开的任何药物组合物。

[0022] 在一些实施方案中，提供增加细胞上的IGF-1R内化的方法，所述方法包括使所述细胞与本文公开的任何抗体或本文公开的任何药物组合物接触。

[0023] 在一些实施方案中，提供抑制细胞上的IGF-1刺激的受体磷酸化的方法，所述方法包括使所述细胞与本文公开的任何抗体或本文公开的任何药物组合物接触。

[0024] 在一些实施方案中，提供治疗受试者的甲状腺眼病的方法，所述方法包括向受试者施用本文公开的任何抗体或本文公开的任何药物组合物，其中在施用之后至少1、2或3周，所述抗体在所述受试者中的血清浓度为至少或约70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、85 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、95 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，或105 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

附图说明

[0025] 图1示出如本文所提供的各种抗体和实施方案的NHP (非人灵长类动物) 血清浓度。

[0026] 图2示出如本文所提供的抗体的各种特性。

[0027] 图3示出如本文所提供的抗体的各种特性。

具体实施方式

[0028] 本文提供结合并调节IGF-1R的活性的抗体。可使用抗体例如治疗甲状腺眼病。

[0029] 如本文中所使用，“甲状腺相关眼病” (TAO)、“甲状腺眼病” (TED)、“格雷夫斯眼病”

或“格雷夫斯眶病”(GO)是指相同的病症或病状并且可互换地使用。其全部是指与一些自身免疫甲状腺病症,最常见与“格雷夫斯病”(GD),但有时与其他疾病(例如,桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis))相关的炎性眼眶病理。

[0030] 术语“眼球突出(proptosis)”和“突眼(exophthalmos)”(也称为眼球凸出(exophthalmos/exophthalmia/exorbitism))是指器官向前突出、移位、鼓起或突起。如本文中所述,所述术语是指眼睛向前离开眼眶的向前突出、移位、鼓起或突起。一些本领域技术人员认为眼球突出和突眼具有相同的含义并且通常可互换地使用,而其他一些人认为在其含义上有细微差异。一些人使用突眼指代严重的眼球突出;或指代内分泌相关的眼球突出。另一些人在描述与例如患有TAO(TED或GO)的受试者的眼睛相关的眼球突出时使用术语突眼。

[0031] 如本文所使用,术语“眼球突出”和“突眼”可互换地使用并且是指眼睛向前离开眼眶的向前突出、移位、鼓起或突起。由于仅具有前部开口用于扩张的眼眶的刚性骨结构,从侧面或从后方发生的眼眶软组织内容物的任何增加将使眼球向前移位。眼球突出或突眼可为若干疾病过程的结果,所述疾病过程包括感染、炎症、肿瘤、创伤、癌转移、内分泌病变、血管疾病和外眼眶病变。TAO(TED或GO)当前公认为成年人中最常见的眼球突出病因。突眼可为双侧的,如TAO(TED或GO)中常见;或单侧的(如眼眶肿瘤中常见)。

[0032] 可使用例如眼球突出计(一种用于测量眼睛向前移位的程度的仪器)测量突眼的程度。所述装置允许测量眼眶外侧缘至角膜前部的前向距离。计算机断层摄影术(CT)扫描和磁共振成像(MRI)也可用于评价突眼或眼球突出的程度。CT扫描是用于诊断TAO的极佳成像模式。除了允许观测增大的眼外肌肉,CT扫描还为外科医生或临床医师提供当需要眼眶减压时眼眶的骨解剖结构的绘图。MRI通过其多平面和固有的对比能力提供眼眶内容物的极佳成像而不需要与CT扫描研究相关的辐射暴露。MRI提供视神经、眼眶脂肪和眼外肌肉的较佳成像,但CT扫描提供眼眶的骨架构的较佳视图。眼眶超声检查也可用于诊断和评价TAO,因为其可快速地并且以高度可信度执行。易于评估眼外肌肉的高反射性和增大,并且连续的超声检查也可用于评估眼病的进展或稳定性。基于当前可用或未来将变得可用的技术,本领域技术人员将能够确定用于诊断和评价眼球突出或突眼的程度的最佳模式。

[0033] 如本文中所使用,术语“抗体”是指展现出所期望生物活性的抗体的任何形式。因此,其以最广泛含义使用并且特定地涵盖(但不限于)单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、人源化抗体、全人抗体、嵌合抗体和骆驼化单结构域抗体。“亲本抗体”是在针对预期用途修饰抗体(如为了用作人治疗性抗体的抗体人源化)之前,通过使免疫系统暴露于抗原所获得的抗体。

[0034] 如本文所使用,除非另有说明,否则“抗体片段”或“抗原结合片段”是指抗体的抗原结合片段,也就是,保留特异性地结合于由全长抗体结合的抗原的能力的抗体片段,例如,保留一个或多个CDR区的片段。抗体结合片段的实例包括(但不限于)Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段;双抗体;线性抗体;单链抗体分子,例如sc-Fv;由抗体片段形成的纳米抗体和多特异性抗体。

[0035] “Fab片段”包含一条轻链和一条重链的C_H1和可变区。Fab分子的重链不能与另一重链分子形成二硫键。

[0036] “Fc”区含有两个包含抗体的C_H1和C_H2结构域的重链片段。两个重链片段通过两个

或更多个二硫键和 C_{H3} 结构域的疏水性相互作用保持在一起。

[0037] 在一些实施方案中,本文中的抗体或抗原片段包含Fc区。在一些实施方案中,Fc区包含在键联至Fc区时延长抗体的半衰期的突变。在一些实施方案中,Fc区包含S228P、L235E、M252Y、S254T、T256E、M428L、N434S、L234F、P331S突变或其任何组合。在一些实施方案中,Fc区包含M252Y、S254T和T256E突变。包含M252Y、S254T和T256E突变(统称为“YTE突变”)的Fc区的非限制性实例可见于SEQ ID NO:89的序列中。在一些实施方案中,包含YTE突变的Fc区包含SEQ ID NO:90的序列,其因存在C端赖氨酸(K)残基而不同于SEQ ID NO:89。Fc区的编号可以根据用于Fc区的Kabat编号系统进行。

[0038] 在一些实施方案中,Fc区包含S228P和L235E突变。在一些实施方案中,抗体包含L234F、L235E和P331S突变。在一些实施方案中,Fc区包含M252Y、S254T、T256E、S228P和L235E突变。在一些实施方案中,Fc区包含S228P、L235E、M428L和N434S突变。在一些实施方案中,Fc区包含M428L和N434S突变。在一些实施方案中,Fc区包含L234F、L235E、P331S、M252Y、S254T和T256E突变。Fc区中的突变还描述于US2007041972A1、EP2235059B1、美国专利第8,394,925号和Mueller等人,Mol Immunol 1997年4月;34(6):441-52中,在这里的每一者以全文引用的方式并入本文中。在本文中引用的编号是指用于Fc区的Kabat编号系统。

[0039] 在一些实施方案中,Fc区包含选自以下的序列:

[0040] APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:208);

[0041] APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:209);

[0042] APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST FRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:210);

[0043] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTC VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV D KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:211);

[0044] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV D KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:212);

[0045] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV

VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:213);

[0046] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:214);或

[0047] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:215)。

[0048] “Fab’片段”含有一条轻链和一条重链的含有 V_H 结构域和 C_H1 结构域以及 C_H1 与 C_H2 结构域之间的区的一部分或片段,使得可在两个Fab’片段的两条重链之间形成链间二硫键以形成 $F(ab')_2$ 分子。

[0049] “ $F(ab')_2$ 片段”含有两条轻链和两条含有 C_H1 与 C_H2 结构域之间的一部分恒定区的重链,使得在两条重链之间形成链间二硫键。因此, $F(ab')_2$ 片段由通过两条重链之间的二硫键保持在一起的两个Fab’片段构成。

[0050] “Fv区”包含来自重链和轻链的可变区,但缺乏恒定区。

[0051] 术语“单链Fv”或“scFv”抗体是指包含抗体的 V_H 和 V_L 结构域的抗体片段,其中这些结构域存在于单一多肽链中。一般而言,Fv多肽进一步在 V_H 与 V_L 结构域之间包含多肽接头,所述多肽接头使得scFv能够形成用于抗原结合的所需结构。关于scFv的综述,参见Pluckthun(1994)THE PHARMACOLOGY OF MONOCLONAL ANTIBODIES,第113卷,Rosenburg and Moore编, Springer-Verlag, New York,第269-315页。还参见国际专利申请公布第WO 88/01649号和美国专利第4,946,778号和第5,260,203号。

[0052] “结构域抗体”是仅含有重链的可变区或轻链的可变区的免疫功能性免疫球蛋白片段。在一些情况下,两个或更多个 V_H 区与肽接头共价接合,产生二价结构域抗体。二价结构域抗体的两个 V_H 区可靶向相同或不同的抗原。

[0053] “二价抗体”包含两个抗原结合位点。在一些情况下,两个结合位点具有相同的抗原特异性。然而,二价抗体可为双特异性(参见下文)。

[0054] 在某些实施方案中,本文中的单克隆抗体还包括骆驼化单结构域抗体。例如参见Muyldermans等人(2001)Trends Biochem.Sci.26:230;Reichmann等人(1999)J.Immunol.Methods 231:25;WO 94/04678;WO 94/25591;美国专利第6,005,079号。在一个实施方案中,本发明提供包含两个 V_H 结构域的单结构域抗体,所述两个 V_H 结构域具有修饰使得形成单结构域抗体。

[0055] 如本文所用,术语“双抗体”是指具有两个抗原结合位点的小抗体片段,所述片段在同一多肽链(V_H - V_L 或 V_L - V_H)中包含连接于轻链可变结构域(V_L)的重链可变结构域(V_H)。通

过使用短至使得同一链上的两个结构域之间不能配对的接头,迫使所述结构域与另一条链的互补结构域配对,产生两个抗原结合位点。双抗体较完整地描述于例如EP 404,097;WO 93/11161;和Holliger等人(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448中。关于工程化抗体变体的综述,通常参见Holliger和Hudson(2005)Nat.Biotechnol.23:1126-1136。

[0056] 通常,当以摩尔计表述活性时,本文所提供的抗体的变体抗体或抗原结合片段保留其IGF-1R结合活性的至少10%(当与经修饰的亲本抗体相比时)。在一些实施方案中,相较于亲本抗体,本文所提供的抗体的变体抗体(或其抗原片段)或抗原结合片段保留IGF-1R结合亲和力的至少20%、50%、70%、80%、90%、95%或100%或更多。如本文所描述,还期望本发明的抗体或抗原结合片段可包括基本上不改变其生物活性的保守性或非保守氨基酸取代,其也可称为抗体的“保守性变体”或“功能保守性变体”。

[0057] “分离的抗体”是指结合化合物的纯化状态,在此上下文意指分子基本上不含其他生物分子,如核酸、蛋白质、脂质、碳水化合物或其他材料,如细胞碎片和生长培养基。一般而言,术语“分离的”并不意图指代完全不存在所述材料或不存在水、缓冲液或盐,除非其含量实质上干扰如本文所述的结合化合物的实验或治疗用途。

[0058] 如本文中所使用的术语“单克隆抗体”是指基本上均质的抗体群体,也就是除了可少量存在的可能天然存在的突变以外,构成所述群体的抗体分子的氨基酸序列是同一的。相比之下,常规(多克隆)抗体制剂通常包括在其可变结构域,特别是其CDR中具有不同氨基酸序列的众多不同抗体,所述氨基酸序列通常对不同表位具有特异性。修饰语“单克隆”表示抗体的特征为从基本上均质抗体群体获得,并且不应理解为需要通过任何特定方法产生所述抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可通过Kohler等人(1975)Nature 256:495首先描述的杂交瘤方法制成或可通过重组DNA方法(参见例如美国专利第4,816,567号)制成。“单克隆抗体”还可使用例如Clackson等人(1991)Nature,352:624-628;Marks等人(1991)J.Mol.Biol,222:581-597中描述的技术从噬菌体抗体库分离。还参见Presta(2005)J.Allergy Clin.Immunol.116:731。

[0059] 如本文中所使用,“嵌合抗体”是具有来自第一抗体的可变结构域和来自第二抗体的恒定结构域的抗体,其中所述第一和第二抗体来自不同物种。(美国专利第4,816,567号和Morrison等人,(1984)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855)。通常,可变结构域从来自如啮齿动物的实验动物的抗体(“亲本抗体”)获得,并且恒定结构域序列从人抗体获得,使得所得嵌合抗体与亲本(例如啮齿类动物)抗体相比,将不大可能在人受试者中引发不良免疫反应。

[0060] 如本文所使用,术语“人源化抗体”是指含有来自人与非人(例如鼠、大鼠)抗体的序列的抗体形式。一般而言,人源化抗体将包含基本上所有至少一个并且通常两个可变结构域,其中所有或基本上所有高变环对应于非人免疫球蛋白的那些区域,并且所有或基本上所有框架(FR)区是人免疫球蛋白序列的那些区域。人源化抗体可任选包含人免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分。

[0061] 术语“全人抗体”是指仅包含人免疫球蛋白序列的抗体。如果产生于小鼠中、小鼠细胞中或来源于小鼠细胞的杂交瘤中,则全人抗体可含有鼠碳水化合物链。类似地,“小鼠抗体”是指仅包含小鼠免疫球蛋白序列的抗体。替代地,如果产生于大鼠、大鼠细胞或来源于大鼠细胞的杂交瘤中,则全人抗体可含有大鼠碳水化合物链。类似地,“大鼠抗体”是指仅

包含大鼠免疫球蛋白序列的抗体。

[0062] 通常,基本抗体结构单元包含四聚体。各四聚体包括两对同一的多肽链,每对具有一个“轻”链(约25kDa)和一个“重”链(约50-70kDa)。各链的氨基端部分包括一个主要负责抗原识别的具有约100至110个或更多个氨基酸的可变区。重链的羧基端部分可定义主要负责效应功能的恒定区。通常,人轻链分类为 κ 轻链和 λ 轻链。此外,人重链通常分类为 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ,并且将抗体的同种型分别定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。在轻链和重链内,可变区和恒定区由约12个或更多个氨基酸的“J”区连接,其中重链还包括具有约多于10个氨基酸的“D”区。通常参见Fundamental Immunology第7章(Paul,W.,编,第2版.Raven Press,N.Y.(1989))。

[0063] 各轻链/重链对的可变区形成抗体结合位点。因此,一般而言,完整抗体具有两个结合位点。除了在双功能或双特异性抗体中,两个结合位点一般相同。

[0064] 通常,重链和轻链的可变结构域包含三个高变区,也称为互补决定区(CDR),其位于相对保守框架区(FR)内。所述CDR通常通过所述框架区对齐,使得能够结合于特异性表位。一般而言,从N端至C端,轻链与重链可变结构域包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。氨基酸对各结构域的分配一般是根据Sequences of Proteins of Immunological Interest,Kabat等人;National Institutes of Health,Bethesda,Md.;第5版;NIH出版号91-3242(1991);Kabat(1978)Adv.Prot.Chem.32:1-75;Kabat等人,(1977)J.Biol.Chem.252:6609-6616;Chothia等人,(1987)J Mol.Biol.196:901-917或Chothia等人,(1989)Nature 342:878-883的定义。

[0065] 如本文所使用,术语“高变区”是指抗体中负责抗原结合的氨基酸残基。高变区包含来自“互补决定区”或“CDR”的氨基酸残基(也就是,轻链可变结构域中的残基24-34(CDRL1)、50-56(CDRL2)和89-97(CDRL3)以及重链可变结构域中的残基31-35(CDRH1)、50-65(CDRH2)和95-102(CDRH3);Kabat等人,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.)和/或来自“高变环”的那些残基(也就是,轻链可变结构域中的残基26-32(CDRL1)、50-52(CDRL2)和91-96(CDRL3)以及重链可变结构域中的26-32(CDRH1)、53-55(CDRH2)和96-101(CDRH3);Chothia和Lesk(1987)J.Mol.Biol.196:901-917)。如本文中所使用,术语“框架”或“FR”残基是指除在本文中定义为CDR残基的高变区残基以外的那些可变结构域残基。CDR提供用于抗体与抗原或表位结合的大部分接触残基。所关注的CDR可源自供体抗体可变重链和轻链序列,并且包括天然存在的CDR的类似物,所述类似物还共享或保留与它们衍生自的供体抗体相同的抗原结合特异性和/或中和能力。

[0066] 另外,在一些实施方案中,抗体可呈以下形式:全长抗体、单结构域抗体、仅重组重链抗体(VHH)、单链抗体(scFv)、仅鲨鱼重链抗体(VNAR)、微蛋白(半胱氨酸结蛋白、打结素(knottin)、锚蛋白重复蛋白(DARPin);四连接素(Tetranectin);亲和体(Affibody);穿体(Transbody);抗运载蛋白(Anticalin);阿德奈汀(AdNectin);阿菲林(Affilin);微体(Microbody);肽适体;奥特瑞斯(alterase);塑料抗体;费洛体(phylomer);斯塔都体(stradobody);巨型体(maxibody);伊维体(evibody);菲诺体(fynomer)、狢狢重复蛋白、Kunitz结构域、阿维体(avimer)、阿里体(atrimer)、普罗体(proboby)、免疫体、曲奥单抗(triomab)、特洛伊体(troybody);佩普体(pepboby);疫苗体(vaccibody)、单抗体

(UniBody);阿菲莫(Affimer)、DuoBody、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、肽模拟剂分子或合成分子,如美国专利或专利公布第US 7,417,130号、第US2004/132094号、第US 5,831,012号、第US2004/023334号、第US 7,250,297号、第US 6,818,418号、第US2004/209243号、第US 7,838,629号、第US 7,186,524号、第US 6,004,746号、第US 5,475,096号、第US2004/146938号、第US2004/157209号、第US 6,994,982号、第US 6,794,144号、第US2010/239633号、第US 7,803,907号、第US2010/119446号和/或第US 7,166,697号中所描述,其中的每一者的内容以全文引用的方式并入本文中。另外参见Storz MAbs.2011年5月至6月;3(3):310-317,其以引用的方式并入本文中。

[0067] 如本文中所使用的术语“抗原”意指能够直接地或间接地产生抗体或结合至抗体的任何分子。“抗原”的定义内包括编码蛋白质的核酸。“抗原”也可指抗体的结合搭配物。在一些实施方案中,抗原为在细胞表面上表达的IGF-1R蛋白质。在一些实施方案中,细胞为完整细胞。完整细胞为在使用洗涤剂或其他试剂的情况下尚未溶解或破裂的细胞。已用洗涤剂或其他破坏细胞膜或在细胞膜中打孔的试剂处理的细胞不是完整细胞。例如,本文提供用于产生结合至IGF-1R蛋白质的抗体的方法,所述方法包括培养包含编码IGF-1R抗体的核酸分子的细胞。

[0068] 如本文中所使用,“特异性结合”或“免疫特异性结合”或“免疫特异性地结合”是指抗体结合至预定抗原(例如,IGF-1R)或所述抗原上呈现的表位。在一些实施方案中,抗体以 10^{-7} M或更小的解离常数(K_D)结合,并且结合至预定抗原的 K_D 比其结合至除预定抗原以外的非特异性抗原(例如,BSA、酪蛋白或另一非特异性多肽)的 K_D 小至少两倍。短语“识别IGF-1R的抗体”和“对IGF-1R具有特异性的抗体”在本文中可与术语“免疫特异性地结合至IGF-1R的抗体”互换地使用。本公开可参考IGF-1R。抗IGF-1R抗体必需的特异性程度可取决于抗体的预期用途,并且在任何速率下,由其用于预期目的的适用性定义。在一些实施方案中,所涵盖方法中的抗体或衍生自抗体的抗原结合位点的结合化合物与其抗原(IGF-1R)结合的亲合力是与任何其他抗原的亲合力的至少两倍、至少十倍、至少20倍或至少100倍。

[0069] 用于通过竞争性抑制测定mAb特异性和亲和力的方法可见于Harlow,等人, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988), Coligan等人编, *Current Protocols in Immunology*, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993) 和Muller, *Meth. Enzymol.* 92:589601(1983), 所述文献以全文引用的方式并入本文中。

[0070] 术语“同源物”意指与参考序列具有40%与100%之间序列同源性或同一性的蛋白质序列。两条肽链之间的同一性百分比可通过使用Vector NTI v.9.0.0(Invitrogen Corp., Carlsbad, Calif.)的AlignX模块的默认设置进行逐对比对来确定。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段与本文中描述的序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源性或同一性。在一些实施方案中,抗体具有相较于本文中描述的序列的保守性取代。示例性保守性取代绘示于表1中并且涵盖在所公开的主题的范围内。保守取代可存在于框架区中或抗原结合位点中,只要其不会不利地影响抗体的特性。可进行取代以改良抗体特性,例如稳定性或亲和力。保守性取代将产生具有类似于进行此类修饰的那些分子的功能和化学特征分子。示例性氨基酸取代展示于下表中。

表：示例性保守性取代：	
初始残基	示例性保守性取代
Ala	Val、Leu、Ile
Arg	Lys、Gln、Asn
Asn	Gln
Asp	Glu
Cys	Ser、Ala
Gln	Asn
Gly	Pro、Ala
His	Asn、Gln、Lys、Arg
Ile	Leu、Val、Met、Ala、Phe
Leu	Ile、Val、Met、Ala、Phe
Lys	Arg、Gln、Asn
Met	Leu、Phe、Ile
Phe	Leu、Val、Ile、Ala、Tyr
Pro	Ala
Ser	Thr、Ala、Cys
Thr	Ser
Trp	Tyr、Phe
Tyr	Trp、Phe、Thr、Ser
Val	Ile、Met、Leu、Phe、Ala

[0073] 在一些实施方案中,提供本文所提供的蛋白质和肽的变体。在一些实施方案中,变体包含取代、缺失或插入。在一些实施方案中,变体包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(例如,1-10)个取代。如本文所描述,取代可为保守性取代。在一些实施方案中,取代为非保守性。在一些实施方案中,变体包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(例如,1-10)个缺失。在一些实施方案中,变体包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10(例如,1-10)个插入。在一些实施方案中,取代、缺失或插入存在于本文提供的CDR中。在一些实施方案中,取代、缺失或插入不存在于本文提供的CDR中。

[0074] 如本文中所使用的术语“与……组合”意指所描述的剂可以混合物形式一起、作为单一剂同时或作为单一剂按任何次序依序施用至动物或受试者。

[0075] 产生针对小肽序列的抗体的技术是本领域中熟知的,所述小肽序列识别并且结合至呈游离或缀合形式或在较大蛋白质的情况下呈现为天然序列的那些序列。此类抗体包括通过本领域中已知的杂交瘤或重组技术产生的鼠、鼠-人和人-人抗体。也可在人、小鼠、绵羊、大鼠、家兔、鲨鱼、美洲驼或鸡中产生抗体。在一些实施方案中,在鸡中产生抗体。也可在其他小动物中产生抗体。

[0076] 术语“表位”意指任何分子的能够由抗体在Ab的抗原结合区中的一者或多者处识别并且结合的部分。表位通常由分子的如氨基酸或糖侧链的化学活性表面基团组成,并且

具有特定三维结构特征以及特定的电荷特征。表位的实例包括(但不限于)本文中描述的形成IGF-1R表位的残基。在一些实施方案中,表位仅存在于非变性蛋白质中。在一些实施方案中,表位仅存在于变性蛋白质中。

[0077] 在一些实施方案中,编码非人抗体的DNA的来源包括产生抗体的细胞系,如通常已知为杂交瘤的杂交细胞系。

[0078] 杂交细胞是通过非人抗体产生细胞(通常为对天然或重组抗原、或抗原蛋白序列的肽片段免疫的动物的脾脏细胞)的融合形成的。替代地,非人抗体产生细胞可为从经抗原免疫的动物的血液、脾脏、淋巴结或其他组织获得的B淋巴细胞。

[0079] 提供永生功能的第二融合搭配物可为类淋巴母细胞或浆细胞瘤或骨髓瘤细胞,其本身不是产生抗体的细胞,但为恶性的。融合搭配物细胞包括(但不限于)杂交瘤SP2/0-Ag14,缩写为SP2/0(ATCC CRL1581)和骨髓瘤P3X63Ag8(ATCC TIB9)或其衍生物。参见例如下文的Ausubel、下文的Harlow和下文的Colligan,所述参考文献的内容以全文引用的方式并入本文中。

[0080] 可根据本文所提供的实施例产生抗体。一旦已知序列,也可根据已知方法产生抗体。抗体也可转化成不同类型,如转化成人IgG等。通过将抗体转化成人抗体,人受试者应该不会将所述抗体鉴别为外来抗体。非人IgG抗体转换成人IgG抗体是熟知的,一旦已知天然序列,可按常规进行转换。如本文所论述,抗体可根据已知方法进行修饰。此类方法描述于例如Riechmann L,Clark M,Waldmann H,Winter G(1988).Reshaping human antibodies for therapy.Nature 332(6162):332-323;Tsurushita N,Park M,Pakabunto K,Ong K,Avdalovic A,Fu H,Jia A,Vásquez M,Kumar S.(2004)中。促成编码嵌合抗体的抗原结合区的核苷酸序列的抗体产生细胞也可通过转化非人(如灵长类)或人细胞来产生。例如,产生抗体的B淋巴细胞可用如埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)的病毒感染并转化,得到永生抗体产生细胞(Kozbor等人,Immunol.Today 4:72-79(1983))。替代地,B淋巴细胞可通过提供转化基因或转化基因产物而转化,如本领域中熟知。参见例如下文的Ausubel、下文的Harlow和下文的Colligan,所述参考文献的内容以全文引用的方式并入本文中。通过免疫学领域的技术人员熟知的标准程序来实现细胞融合。用于融合和选择杂交瘤以及筛选mAb的融合搭配物细胞系和方法是本领域中熟知的。参见例如,下文的Ausubel、下文的Harlow和下文的Colligan,所述参考文献的内容以全文引用的方式并入本文中。

[0081] 在一些实施方案中,抗体是结合至IGF-1R的MAb。在一些实施方案中,抗体结合至IGF-1R的表位的氨基酸。

[0082] 在一些实施方案中,抗体包含如本文所提供的序列。

[0083] 抗体的序列可经修饰以产生人IgG抗体。本文所提供的序列的转化可经修饰以产生其他类型的抗体。CDR也可连接至其他抗体、蛋白质、或分子以产生结合至IGF-1R的抗体片段。其可呈抗体药物缀合物(“ADC”)、多特异性分子或嵌合抗原受体的形式。本文所提供的CDR和抗体序列还根据已知方法人源化或制成全人的。序列也可制成如本文所描述的嵌合抗体。

[0084] 在一些实施方案中,抗体包含包括本文提供的序列的氨基酸序列或其片段。在一些实施方案中,抗体包含如本文所提供的一种或多种氨基酸序列、其抗原结合片段或其人IgG变体。“其人IgG变体”是指在起始抗体并非人IgG抗体时已经修饰为人IgG的抗体。

[0085] 如本文所描述,产生具有已知序列的抗体为常规的并且可通过任何方法进行。因此,在一些实施方案中,提供编码抗体或其片段的核酸。在一些实施方案中,核酸编码本文提供的序列。抗体也可经修饰为嵌合抗体或人抗体。抗体也可以可注射药物组合物形式使用。同样如本文所描述,抗体可为分离的抗体或工程化抗体。

[0086] 在一些实施方案中,提供抗体、其片段、区或衍生物的“衍生物”,所述术语包括由截短或修饰以产生功能上类似于免疫球蛋白片段的分子物种的基因编码的那些蛋白质。修饰包括(但不限于)添加编码细胞毒性蛋白质(如植物和细菌毒素)的遗传序列。修饰也可包括报告蛋白,如荧光或化学发光标签。片段和衍生物可以任何方式产生。

[0087] 鉴别由本文中描述的Ab识别的这些抗原结合区和/或表位提供产生与本申请的实施方案相比具有类似结合特征和治疗或诊断效用的额外单克隆抗体所需要的信息。

[0088] 编码本文中描述的抗体的核酸序列可为编码本文所描述的可变区中的至少一者的基因组DNA或cDNA,或RNA(例如,mRNA)。使用染色体基因片段作为编码V区抗原结合片段的DNA来源的适宜替代例为使用构建嵌合免疫球蛋白基因的cDNA,例如如Liu等人(Proc.Natl.Acad.Sci.,USA 84:3439(1987)和J.Immunology 139:3521(1987))所报告,所述参考文献以全文引用的方式并入本文中。使用cDNA需要适合于宿主细胞的基因表达元件与基因组合以便合成所需蛋白质。使用cDNA序列优于基因组序列(其含有内含子),因为cDNA序列可在缺乏适合的RNA剪接系统的细菌或其他宿主中表达。

[0089] 例如,编码能够检测、结合或中和IGF-1R抗原的V区抗原结合片段的cDNA可使用已知方法基于使用本文所提供的氨基酸序列来提供。因为遗传密码是简并的,所以可使用超过一个密码子编码特定氨基酸(Watson等人,见下文)。使用遗传密码可鉴别出一种或多种不同的寡核苷酸,其中的每一者将能够编码氨基酸。特定寡核苷酸实际上将构成实际XXX编码序列的机率可通过考虑表达抗体或片段的真核或原核细胞中的异常碱基配对关系和实际上使用特定密码子(编码特定氨基酸)的频率来估计。Lathe等人,J.Molec.Biol.183:112(1985)公开了此类“密码子使用规则”。利用Lathe的“密码子使用规则”,鉴别出含有能够编码抗体可变或恒定区序列的理论上“最可能”核苷酸序列的单一寡核苷酸或寡核苷酸集合。

[0090] 本文所描述的可变区可与任何类型的恒定区(包括人恒定区或鼠恒定区)组合。编码抗体的恒定(C)区、片段和区的人基因可通过已知方法衍生自人胎肝库。人C区基因可衍生自任何人细胞,包括表达并产生人免疫球蛋白的人细胞。人C_H区可衍生自人H链的已知类别或同种型中的任一者,包括 γ 、 μ 、 α 、 δ 或 ϵ ,和其亚型,如G1、G2、G3和G4。因为H链同种型负责抗体的各种效应功能,故C_H区的选择将由所要效应功能(如补体固定)或抗体依赖性细胞毒性(ADCC)中的活性引导。优选地,C_H区衍生自 γ 1(IgG1)、 γ 3(IgG3)、 γ 4(IgG4)或 μ (IgM)。人C_L区可衍生自人L链同种型, κ 或 λ 。在一些实施方案中,抗体包含Fc结构域。在一些实施方案中,Fc结构域包含延长抗体的半衰期的突变。在一些实施方案中,Fc结构域包含突变,如美国专利第7,670,600号中所描述的那些,所述专利以全文引用的方式并入本文中。在一些实施方案中,恒定区包含相对于野生型人IgG恒定结构域在氨基酸残基428位置处的突变,所述位置是根据Kabat的EU编号索引进行编号。不受任何特定理论束缚的情况下,相比于具有野生型人IgG恒定结构域的IgG的半衰期,包含对应于残基428的突变的抗体可具有延长的半衰期。在一些实施方案中,突变为用苏氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸或丝氨酸取代天

然残基。在一些实施方案中,抗体在氨基酸残基251-256、285-290、308-314、385-389和429-436中的一者或多者处进一步包含一个或多个相对于对应野生型人IgG恒定结构域的氨基酸取代,所述氨基酸残基是根据Kabat EU编号索引进行编号。这些位置处的特定突变或取代描述于美国专利第7,670,600号中,所述专利以全文引用的方式并入本文中。

[0091] 编码人免疫球蛋白C区的基因可通过标准克隆技术从人细胞获得(Sambrook等人(Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y.) (1989)和Ausubel等人编Current Protocols in Molecular Biology (1987 1993))。人C区基因易于从含有代表两个类别的L链、五个类别的H链和其子类别的基因的已知克隆获得。如F(ab')₂和Fab的嵌合抗体片段可通过设计恰当截短的嵌合H链基因来制备。例如,编码F(ab')₂片段的H链部分的嵌合基因将包括编码H链的CH₁结构域和铰链区的DNA序列,随后为翻译终止密码子,由此得到截短分子。

[0092] 在一些实施方案中,本文所描述的抗体,鼠、人、人源化或嵌合抗体,抗体的片段和区通过克隆编码IGF-1R抗原特异性抗体的H和L链抗原结合区的DNA片段,以及将这些DNA片段接合至分别编码C_H和C_L区的DNA片段以产生鼠、人或嵌合免疫球蛋白编码基因而产生。

[0093] 因此,在一些实施方案中,形成融合嵌合基因,其包含至少编码非人来源的抗原结合区(如功能上重排V区)的第一DNA片段,通过接合(J)片段连接至编码人C区的至少一部分的第二DNA片段。

[0094] 因此,编码抗体V和C区的cDNA、产生根据本文所描述的一些实施方案的抗体的方法涉及若干步骤,如以下所例证:1. 从产生抗IGF-1R抗原抗体的细胞系和从供应重链和轻链恒定区的任选额外抗体分离信使RNA(mRNA);由其克隆和产生cDNA;2. 由纯化mRNA制备全长cDNA库,其中L和H链基因的适合的V和/或C区基因片段可:(i)用适合的探针鉴别,(ii)测序和(iii)使与来自嵌合抗体的另一抗体的C或V基因片段相容;3. 如上文所描述,通过克隆的特异性V区基因片段连接至克隆的C区基因来构建完整H或L链编码序列;4. 在所选宿主(包括原核和真核细胞)中表达和产生L和H链以提供鼠-鼠、人-鼠、人-人-鼠抗体。

[0095] 如果连接产生连续可翻译序列而无三重阅读框架的变化或中断,则两个编码DNA序列称为“可操作地连接”。如果连接产生基因表达元件的恰当功能以引起DNA编码序列的表达,则所述编码序列可操作地连接于所述基因表达元件。

[0096] 如本文所使用并且除非另外指明,否则术语“约”意图表示其修饰的值的±5%。因此,约100意指95至105。

[0097] 在一些实施方案中,使用本文所描述的抗体检测抗原的存在。本发明抗体可在任何装置或方法中用以检测抗原的存在。

[0098] 提及抗体的术语“纯化的”是指基本上不含与其天然环境中的分子缔合的其他材料的抗体。例如,纯化的蛋白质基本上不含细胞材料或其所源自的细胞或组织的其他蛋白质。所述术语是指其中分离的蛋白质的纯度足以进行分析或为至少70%至80%(w/w)纯、至少80%-90%(w/w)纯、90-95%纯;和至少95%、96%、97%、98%、99%或100%(w/w)纯的制剂。在一些实施方案中,抗体是纯化的。

[0099] 作为制备单克隆抗体分泌性杂交瘤的替代例,可通过用本文所描述的多肽筛选重组组合免疫球蛋白库(例如抗体噬菌体呈现库),由此分离出结合所述多肽的免疫球蛋白库成员来鉴别并分离针对所述多肽的单克隆抗体。用于产生和筛选噬菌体呈现库的技术和可

商购试剂盒为本领域技术人员所熟知。另外,尤其适用于产生和筛选抗体或抗原结合蛋白呈现库的方法和试剂的实例可见于文献中。因此,本文所描述的表位可用于筛选可在治疗上、诊断上或作为研究工具使用的其他抗体。

[0100] 抗体缀合物

[0101] 本文所提供的抗体也可与化学部分缀合。所述化学部分可尤其为聚合物、放射性核素或细胞毒性因子。在一些实施方案中,此可称作抗体药物缀合物。在一些实施方案中,化学部分是增加抗体分子在受试者体内的半衰期的聚合物。适合的聚合物包括(但不限于)聚乙二醇(PEG)(例如分子量为2kDa、5kDa、10kDa、12kDa、20kDa、30kDa或40kDa的PEG)、葡聚糖和单甲氧基聚乙二醇(mPEG)。Lee,等人,(1999)(Bioconj.Chem.10:973-981)公开了与PEG缀合的单链抗体。Wen等人,(2001)(Bioconj.Chem.12:545-553)公开了具有PEG附接至放射金属螯合剂(二亚乙基三胺五乙酸(DTPA))的缀合抗体。化学部分的实例包括(但不限于)抗有丝分裂剂,如卡奇霉素(例如,奥佐米星(ozogamicin))、单甲基奥瑞他汀E、美登素(mertansine)等。其他实例包括(但不限于)生物活性抗微管剂、烷基化剂和DNA小沟结合剂。其他实例提供于本文和下文中。化学部分可通过连接基团(马来酰亚胺)、可裂解接头(如组织蛋白酶可裂解接头(缬氨酸-瓜氨酸))和在一些实施方案中一个或多个间隔子(例如,对氨基苯甲基氨甲酸酯)连接至抗体。不受任何特定理论束缚的情况下,一旦抗体缀合物结合IGF-1R,其可内化并且化学部分可杀灭细胞或以其他方式抑制其生长。在一些实施方案中,细胞为甲状腺细胞。

[0102] 本发明的抗体和抗体片段也可与如以下的标记缀合:⁹⁹Tc、⁹⁰Y、¹¹¹In、³²P、¹⁴C、¹²⁵I、³H、¹³¹I、¹¹C、¹⁵O、¹³N、¹⁸F、³⁵S、⁵¹Cr、⁵⁷To、²²⁶Ra、⁶⁰Co、⁵⁹Fe、⁵⁷Se、¹⁵²Eu、⁶⁷CU、²¹⁷Ci、²¹¹At、²¹²Pb、⁴⁷Sc、¹⁰⁹Pd、²³⁴Th和⁴⁰K、¹⁵⁷Gd、⁵⁵Mn、⁵²Tr和⁵⁶Fe。

[0103] 抗体和抗体片段也可与荧光或化学发光标记缀合,所述标记包括荧光团,如稀土螯合剂、荧光素和其衍生物、若丹明(rhodamine)和其衍生物、异硫氰酸酯、藻红素、藻蓝蛋白、别藻蓝蛋白、邻苯二甲醛、荧光胺(fluorescamine)、¹⁵²Eu、丹酰基(dansyl)、伞酮(umbelliferone)、荧光素(luciferin)、鲁米诺标记(luminal label)、异鲁米诺标记(isoluminal label)、芳族吖啶酯(aromatic acridinium ester)标记、咪唑标记、吖啶盐(acridinium salt)标记、草酸酯标记、水母素标记(aequorin label)、2,3-二氢酞嗪二酮、生物素/抗生物素蛋白、自旋标记和稳定自由基。

[0104] 抗体分子也可缀合至细胞毒性因子,如白喉毒素、绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)外毒素A链、蓖麻毒素A链、相思子毒素A链、莫迪素(modeccin)A链、 α -帚曲菌素(alpha-sarcin)、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白和化合物(例如,脂肪酸)、石竹蛋白、美洲商陆蛋白(*Phytolacca americana* protein)PAPI、PAPII和PAP-S、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制剂、麻疯树毒蛋白、巴豆毒素、肥皂草(*Saponaria officinalis*)抑制剂、有丝分裂素、局限曲菌素、酚霉素和伊诺霉素(enomycin)。

[0105] 可采用本领域中已知的任何用于将本发明的抗体分子缀合至各种部分的方法,包括由Hunter等人,(1962)*Nature* 144:945;David等人,(1974)*Biochemistry* 13:1014;Pain等人,(1981)*J.Immunol.Meth.*40:219;和Nygren,J.,(1982)*Histochem.and Cytochem.*30:407所述的那些方法。使抗体缀合的方法为本领域中常规和极熟知的。

[0106] 嵌合抗原受体

[0107] 本文所提供的抗体也可并入至例如可用于CAR-T细胞中的嵌合抗原受体(“CAR”)中。在一些实施方案中,CAR的胞外结构域可为如本文所提供的抗体。在一些实施方案中,抗体呈scFv形式。CAR-T细胞是一种治疗类型,其中患者的T细胞经过修饰,使得其将攻击表达IGF-1R的细胞。T细胞获自患者的血液。接着,在实验室中添加结合至患者细胞上的某种蛋白质的特殊受体的基因。在一些实施方案中,所述受体使用本文提供抗体的结合区结合至IGF-1R。包含IGF-1R抗体的CAR-T细胞随后即可用以治疗病状,如本文提供的那些病状。

[0108] 在一些实施方案中,本文提供抗体(例如,抗IGF-1R抗体)。在一些实施方案中,抗体为结合至IGF-1R蛋白质的重组抗体。在一些实施方案中,IGF-1R蛋白质为人IGF-1R蛋白质。在一些实施方案中,被所述抗体识别的IGF-1R蛋白质呈其天然构象(非变性)构象。在一些实施方案中,抗体不会特异性结合至变性IGF-1R蛋白质。如本文中所使用,术语“重组抗体”是指并非天然存在的抗体。在一些实施方案中,术语“重组抗体”是指并非从人受试者分离的抗体。

[0109] 在一些实施方案中,该抗体包含重链和轻链,其中重链包含以下的序列:

[0110] QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWFYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:216);并且轻链包含以下的序列:

[0111] DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSI VHSNVTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:219)。

[0112] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:216的重链包含添加到SEQ ID NO:216的C端的C端赖氨酸残基。

[0113] 在一些实施方案中,该抗体包含重链和轻链,其中重链包含以下的序列:

[0114] QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWFYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO:217);并且轻链包含SEQ ID NO:219的序列。

[0115] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:217的重链包含添加到SEQ ID NO:217的C端的C端赖氨酸残基。

[0116] 在一些实施方案中,该抗体包含重链和轻链,其中重链包含以下的序列:

[0117] QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWFYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG

GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG (SEQ ID NO:218) ;并且轻链包含SEQ ID NO:219的序列。

[0118] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:218的重链包含添加到SEQ ID NO:218的C端的C端赖氨酸残基。

[0119] 在一些实施方案中,该抗体可以包含重链(HC)或轻链(LC)序列,或HC和LC序列的组合,或其变体,如下表所提供的:

[0120]

AB ID	LC 和 HC 序列	LC 序列	HC 序列
VRDN -03100	EIVLTQSPATLSL SPGERATLSCRA SQSVSSYLAWY QKPGQAPRLLI YDASKRATGIPA RFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAV YYCQQRSKWPP WTFGQGTKVES KRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTA SVCCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQES VTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEV THQGLSSPVTKS FNRGEC QVELVESGGGV VQPGRSQRLSC AASGFTFSSYG MHWVRQAPGK GLEWVAIIWFD GSSTYYADSVR GRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRA EDTAVYFCARE LGRRYFDLWGR GTLVSVSSASTK GPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCL VKDYFPEPVTV SWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKK	EIVLTQSPATLSL SPGERATLSCRA SQSVSSYLAWY QKPGQAPRLLI YDASKRATGIPA RFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAV YYCQQRSKWPP WTFGQGTKVES KRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTA SVCCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQES VTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEV THQGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO: 222)	QVELVESGGGV VQPGRSQRLSC AASGFTFSSYG MHWVRQAPGK GLEWVAIIWFD GSSTYYADSVR GRFTISRDN SK NTLYLQMNSLR AEDTAVYFCAR ELGRRYFDLW GRGTLVSVSSA STKGPSVFPLA PSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGT QTYICNVNHKP SNTKVDKKEP KSCDKTHTCPP CPAPELGGPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTV

[0121]

	VEPKSCDKTHT CPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNG QPENNYKTPP VLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 224)		DKSRWQQGNV FSCSVMHEALH NHYTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO: 223)
VRDN -02100	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCR SSQSIVHSNGNT YLQWYLQKPG QSPQLLIYKVS RLYGVPDRFSGS GSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYC FQGSHPWTFG QGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDE LKSGTASVVCL LNNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQD SKDSTYLSSTL TLSKADYEKHK VYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGE C QVQLQESGPGL	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCR SSQSIVHSNGNT YLQWYLQKPG QSPQLLIYKVS RLYGVPDRFSGS GSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYC FQGSHPWTFG QGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDE QLKSGTASVVC LLNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTEQ DSKDSTYLSST LTLKADYEKH KUYACEVTHQG LSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 225)	QVQLQESGPGL VKPSETLSLTCT VSGYSITGGYL WNWIRQPPGK GLEWIGYISYD GTNNYKPSLKD RVTISRDTSKN QFSLKLSSVTA ADTAVYYCAR YGRVFFDYWG QGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPE PVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPC

[0122]

	VKPSETLSLTCT VSGYSITGGYL WNWIRQPPGKG LEWIGYISYDGT NNYKPSLKDRV TISRDTSKNQFS LKLSSVTAADTA VYYCARYGRVF FDYWGQGLVT VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDY FPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDRVEPK SCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFL FPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPS REEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPE NNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 227)		PAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSREEMT KNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEW ESNQOPENNYK TTPVLDSGDS FFLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 226)
VRDN -02200	SSELTQDPAVSV ALGQTVRITCQ GDSLRSYYATW	SSELTQDPAVSV ALGQTVRITCQ GDSLRSYYATW	EVQLVQSGAEV KKPSSSVKQVSC KASGGTFSSYAI

[0123]

<p>YQQKPGQAPIL VIYGENKRPSGI PDRFSGSSSGNT ASLTITGAQAED EADYYCKSRDG SGQHLLVFGGGT KLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLIS DFYPGAFTVAW KADSSPVKAGV ETTTSPKQSNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPAEC EVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGL EWMGGIPIFGT ANYAQKFQGRV TITADKSTSTAY MELSSLRSEDTA VYYCARAPLRF LEWSTQDHYYY YYMDVWGKGT TVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKST SGGTAALGCLV KDYFPEPVTVS WNSGALTSQVH TFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSS LGTQTYICNVN HKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHT CPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE</p>	<p>YQQKPGQAPIL VIYGENKRPSGI PDRFSGSSSGNT ASLTITGAQAED EADYYCKSRDG SGQHLLVFGGGT KLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLIS DFYPGAFTVAW KADSSPVKAGV ETTTSPKQSNK YAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKT VAPAEC (SEQ ID NO: 228)</p>	<p>SWVRQAPGQG LEWMGGIPIFG TANYAQKFQGR VTITADKSTSTA YMELSSLRSED TAVYYCARAPL RFLEWSTQDH YYYYYMDVW GKGTTVTVSSA STKGPSVFPLA PSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSQVHTFPA VLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGT QTYICNVNHKP SNTKVDKKEP KSCDKTHTCPP CPAPPELLGGPS VFLFPPKPKDT LTMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPSREEM TKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALH NHYTQKSLSL PGK (SEQ ID NO: 229)</p>
---	--	--

[0124]

	EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYT LPPSREEMTKN QVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESN GQPENNYKTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 230)		
VRDN -02300	DIQMTQFPSSLS ASVGDRVTITCR ASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKR LIYAASRLHRGV PSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDF ATYYCLQHNSY PCSFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQES VTEQDSKDSTY SLSSTLTLKAD YEKHKVYACEV THQGLSSPVTKS FNRGEC EVQLLES GGGL VQPGGSLRLSCT ASGFTFSSYAM NWVRQAPGKG LEWVSAISGSG GTTFYADSVKG RFTISRDNSTTL YLQMNSLRAED TAVYYCAKDLG	DIQMTQFPSSLS ASVGDRVTITCR ASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKR LIYAASRLHRGV PSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDF ATYYCLQHNSY PCSFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQES VTEQDSKDSTY SLSSTLTLKAD YEKHKVYACEV THQGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO: 231)	EVQLLES GGGL VQPGGSLRLSC TASGFTFSSYA MNWVRQAPGK GLEWVSAISGS GGTTYADSVK GRFTISRDNST TLYLQMNSLRA EDTAVYYCAK DLGWSDSYYY YYGMDVWGQ GTTVTVSSAST KGPSVFPLAPC SRSTSESTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALTS GVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTY TCNVDHKPSNT KVDKTVERKC CVECPCPAPPV AGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNST

[0125]

	WSDSYYYYYG MDVWGQGTTV TVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSE STAALGCLVKD YFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKP SNTKVDKTVR KCCVECPCPAP PVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRV VSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVS NKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQV YTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTT PPMLDSDGSFFL YSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVM HEALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO: 233)		FRVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQP REPQVYTLPPS REEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPE NNYKTTTPML DSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO: 232)
VRDN -02400	DVVMTQSPLSL PVTPGEPASISC RSSQSLLHSNGY NYLDWYLQKP GQSPQLLIYLG NRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVY YCMQGTHWPLT FGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSD	DVVMTQSPLSL PVTPGEPASISC RSSQSLLHSNGY NYLDWYLQKP GQSPQLLIYLG NRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVY YCMQGTHWPLT FGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSD	QVQLQESGPGL VKPSGTLSTLC AVSGGSISSSN WWSWVRQPPG KGLEWIGEIYH SGSTNYNPSLK SRVTISVDKSK NQFSLKLSSVT AADTAVYYCA RWTGRTDAFDI WGQGTMTVTS

[0126]

<p>EQLKSGTASVV CLLNNFYPREA KVQWKVDNAL QSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSS TLTLKADYEK HKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNR GEC QVQLQESGPG VKPSGTLSTCA VSGGSISSSNW WSWVRQPPGK GLEWIGEYHSG STNYPNPSLKS RV TISVDKSKN QFS LKLSSVTA ADTA VYYCARW TGRT DAFDIWG QGTM VTVSSA STKGPS VFPLA PSSKSTS GGTAAL GCLVK DYFPEP VTVSW NSGALT SGVHT FPAVLQ SSGLYS LSSVV TVPSSSL GTQTY ICNVNH KPSNTK VDKKV EPKSCD KTHTCP PCPAP ELLGGPS VFLFP PKPKDTL MISRT PEVTCVV VDVSH EDPEVK FNWYV DGVEV HNAKTK PREEQ YNSTYR VVSVL TVLHQD WLNG KEYKCK VSNKA LPAPIE KTISKAK GQPRE PQVYTL PPSRDE LTKNQV SLTCL VKGFYPS DIAVE WESNGQ</p>	<p>EQLKSGTASVV CLLNNFYPREA KVQWKVDNAL QSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSS TLTLKADYEK HKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 234)</p>	<p>SASTKGPSVFP LAPSSKSTSGG TAALGCLVKDY FPEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSL GTQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTHT CPPCPAPPELLG GPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPS RDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPE NNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 235)</p>
--	--	---

[0127]

	PENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 236)		
VRDN -02500	EIVLTQSPGTLS VSPGERATLSCR ASQSIGSSLHWY QQKPGQAPRLLI KYASQSLSGIPD RFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAV YYCHQSSRLPH TFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASV VCLLNNFYPRE AKVQWKVDNA LQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSS TLTLKADYEK HKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNR GEC EVQLVQSGGGL VKPGGSLRLSC AASGFTFSSFAM HWVRQAPGKG LEWISVIDTRGA TYYADSVKGRF TISRDNANKNSLY LQMNSLRAEDT AVYYCARLGNF YYGMDVWGQG TTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCL VKDYFPEPVTV SWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPS	EIVLTQSPGTLS VSPGERATLSCR ASQSIGSSLHWY QQKPGQAPRLLI KYASQSLSGIPD RFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAV YYCHQSSRLPH TFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASV VCLLNNFYPRE AKVQWKVDNA LQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSS TLTLKADYEK HKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 237)	EVQLVQSGGGL VKPGGSLRLSC AASGFTFSSFA MHWVRQAPGK GLEWISVIDTR GATYYADSVK GRFTISRDNAAK NSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR LGNFYGMDV WGQGTAVTVS SASTKGPSVFP LAPSSKSTSGG TAALGCLVKDY FPEPVTWNS GALTSGLVHTFP AVLQSSGLYS SSVTVPS GTQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCKDHT CPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEV TCVVVDVSH DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPS RDELTKNQVSL TCLVKGFIYPSDI AVEWESNGQPE

[0128]

	SLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHT CPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNG QPENNYKTPP VLDSGDFFLYS KLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 239)		NNYKTPPVLD SDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 238)
VRDN -02700	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCR SSQSIVHSNGNT YLQWYLQKPG QSPQLLIYKVS RLYGVPDRFSGS GSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYC FQGSHPWTFG QGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCL LNNFYPRKAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQD SKDSTYLSSTL TLSKADYKHK VYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGE	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCR SSQSIVHSNGNT YLQWYLQKPG QSPQLLIYKVS RLYGVPDRFSGS GSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYC FQGSHPWTFG QGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDE QLKSGTASVVC LLNNFYPRKAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTEQ DSKDSTYLSST LTLKADYKHK KVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRG	QVQLQESGPG VKPSETLSLTCT VSGYSITGGYL WNWIRQPPGK GLEWIGYISYD GTNNYKPSLKD RVTISRDTSKN QFSLKLSSVTA ADTAVYYCAR YGRVFFDYWG QGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPE PVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQ TYICNVNHKPS

[0129]

<p>C QVQLQESGPGL VKPSETLSLTCT VSGYSITGGYL WNWIRQPPGKG LEWIGYISYDGT NNYKPSLKDRV TISRDTSKNQFS LKLSSVTAADTA VYYCARYGRVF FDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDY FPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFL FPPKPKDTLYIT REPEVTCVVVD VSHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPS REEMTKNQVSL TCLVKGIFYPSDI AVEWESNGQPE NNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO: 242)</p>	<p>EC (SEQ ID NO: 240)</p>	<p>NTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLYI TREPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVH NAKTKPREEQY NSTYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTISKA KGQPREPQVYT LPPSREEMTKN QVSLTCLVKGF YPSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGDSF FLYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 241)</p>
---	---	--

[0130] 在一些实施方案中,抗体可以包含重链可变区 (VH) 或轻链可变区 (VL) 序列,或VH和VL序列的组合,或变体,如下表所提供的:

[0131]

AB ID	VH 和 VL 序列	VH 序列	VL 序列
VRDN-0 2100	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 66)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISR DTS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2001	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS HYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSHYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISR DTS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 3)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)

	AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 67)		
VRDN-0 2002	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GHSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 68)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGHSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 4)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2003	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYHITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYHI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 5)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)

[0132]

[0133]

	GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 69)		
VRDN-0 2004	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSHTGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 70)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYS HTGGYLWN WIRQPPGKG LEWIGYISYD GTNNYKPSL KDRVTISRDT SKNQFSLKL SSVTAADTA VYYCARYGR VFFDYWGQ GTLTVTVSS (SEQ ID NO: 6)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2005	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSIHGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI HGGYLWNW IRQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 7)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)

[0134]

	TKVEIK (SEQ ID NO: 71)		
VRDN-0 2006	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITHGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 72)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI THGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 8)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2007	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGHY LWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGHY LWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 9)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)

[0135]

	(SEQ ID NO: 73)		
VRDN-0 2008	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGHLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 74)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGHLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 10)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2009	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYHWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 75)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYHWNW IRQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 11)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)

[0136]

VRDN-0 2010	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLHN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 76)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLHNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 12)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2011	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWH WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 77)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLHWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 13)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0	QVQLQESGPGLV	QVQLQESGP	DIVMTQSPLSLP

[0137]

<p>2012</p>	<p>KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGHISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGT LVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 78)</p>	<p>GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGHISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 14)</p>	<p>VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)</p>
<p>VRDN-0 2013</p>	<p>QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYHSYDGTN NYKPSLKDRVTI SRDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVY YCARYGRVFFD YWGQGT LVTVS S DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 79)</p>	<p>QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYHSYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 15)</p>	<p>DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)</p>
<p>VRDN-0</p>	<p>QVQLQESG PGLV</p>	<p>QVQLQESGP</p>	<p>DIVMTQSPLSLP</p>

[0138]

<p>2014</p>	<p>KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYIHYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 80)</p>	<p>GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYIHYDG TN NYKPSLK DRVTISR DTS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 16)</p>	<p>VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)</p>
<p>VRDN-0 2015</p>	<p>QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISHDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 81)</p>	<p>QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISHDG TN NYKPSLK DRVTISR DTS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 17)</p>	<p>DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)</p>
<p>VRDN-0 2016</p>	<p>QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS</p>	<p>QVQLQESGP GLVKPSETLS</p>	<p>DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS</p>

[0139]

	GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYHGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 82)	LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYHG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 18)	SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2017	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDHTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 83)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDH TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 19)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2018	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY

[0140]

	WIRQPPGKGLE WIGYISYDGHNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 84)	TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG HNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 20)	LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2019	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGHNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 85)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG THNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 21)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2020	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS

[0141]

	WIGYISYDGTNH YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 86)	RQPPGKGLE WIGYISYDG TNHYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 22)	PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2021	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARHGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 87)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARHGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 23)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2022	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL

[0142]

	YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYHRVFFDY WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 88)	WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYHRV FFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 24)	YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2023	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGHVFFDY WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 89)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGH VFFDYWGQ GTLTVSS (SEQ ID NO: 25)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2024	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS

[0143]

	RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRHFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 90)	TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRH FFDYWGQGT LTVVSS (SEQ ID NO: 26)	GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2025	QVQLQESGGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVHFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 91)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV HFDYWGQG TLTVVSS (SEQ ID NO: 27)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2026	QVQLQESGGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE

[0144]

	SSVTAADTAVYY CARYGRVFHDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 92)	DRVTISR DTS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FHDYWGQG TLTVTVSS (SEQ ID NO: 28)	AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2027	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFHY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 93)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISR DTS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFHYWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 29)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2028	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISR DTS	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ

	CARYGRVFFDH WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 94)	KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDHWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 30)	GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-0 2029	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCHS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 95)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCHS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 31)
VRDN-0 2030	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCR HSQSIVHSNGNT YLQWYLQKPGQ SPQLLIYKVS NR LYGV PDRFSGSG SGTDFTLKISR V EAEDVGVYYCF QGSHVPWTFGQ

[0145]

	WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRH SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 96)	SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVVSS (SEQ ID NO: 1)	GTKVEIK (SEQ ID NO: 32)
VRDN-0 2031	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 97)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 33)
VRDN-0 2032	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SHSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK

[0146]

	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SHSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 98)	YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	(SEQ ID NO: 34)
VRDN-0 2033	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQHIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 99)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQHIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 35)
VRDN-0 2034	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSHVHSNGNT YLQWYLQKPGQ SPQLLIYKVS NR LYGV PDR FSGSG SGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCF QGSHVPWTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 36)

[0147]

	VTPGEPASISCRS SQSHVHSNGNT YLQWYLQKPGQ SPQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 100)	FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	
VRDN-0 2035	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIHHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 101)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIHHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 37)
VRDN-0 2036	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHHNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 38)

[0148]

	SQSIVHHNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 102)	LTVSS (SEQ ID NO: 1)	
VRDN-0 2037	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGT LTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSHGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 103)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSHGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 39)
VRDN-0 2038	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGT LTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNHNTY	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNHNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 40)

[0149]

[0150]

	LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 104)	(SEQ ID NO: 1)	
VRDN-0 2039	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGHTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 105)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISR DTS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGHTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 41)
VRDN-0 2040	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNHY LQWYLQKPGQS	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISR DTS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNHY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 42)

[0151]

	PQLLIYKVS NRL YGV PDRFS GSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 106)	1)	
VRDN-0 2041	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTH LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFS GSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 107)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTH LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFS GSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 43)
VRDN-0 2042	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY HQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY HQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFS GSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 44)

[0152]

	YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 108)		
VRDN-0 2043	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LHWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 109)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LHWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 45)
VRDN-0 2044	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYHVS NRL YGVDPDRFSGSGS	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYHVS NRL YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 46)

[0153]

	<p>GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 110)</p>		
<p>VRDN-0 2045</p>	<p>QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKHSNRL YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 111)</p>	<p>QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNINYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)</p>	<p>DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKHSNRL YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 47)</p>
<p>VRDN-0 2046</p>	<p>QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVHNRL YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE</p>	<p>QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNINYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)</p>	<p>DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVHNRL YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 48)</p>

[0154]

	AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 112)		
VRDN-0 2047	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVSHRL YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 113)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVSHRL YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 49)
VRDN-0 2048	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NHL YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NHL YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 50)

[0155]

	GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 114)		
VRDN-0 2049	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVSNRH YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 115)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVSNRH YGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ (SEQ ID NO: 51)
VRDN-0 2050	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL HGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL HGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ (SEQ ID NO: 52)

[0156]

	TKVEIK (SEQ ID NO: 116)		
VRDN-0 2051	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCHQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 117)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCHQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 53)
VRDN-0 2052	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 54)

[0157]

	NO: 118)		
VRDN-0 2053	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ HSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 119)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ HSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 55)
VRDN-0 2054	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GHHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 120)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GHHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 56)

[0158]

VRDN-0 2055	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHHPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 121)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHHPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 57)
VRDN-0 2056	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 122)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 58)
VRDN-0	QVQLQESGPGLV	QVQLQESGP	DIVMTQSPLSLP

2057	KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 123)	GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQGT TKVEIK (SEQ ID NO: 59)
[0159] VRDN-0 2058	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWHFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 124)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 1)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWHFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 60)
VRDN-0 2059	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS	QVQLQESGP GLVKPSETLS	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS

[0160]

	GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYIHYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 125)	LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYIHYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 16)	HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 33)
VRDN-0 2060	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYHG TNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 126)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYHG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 18)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 33)
VRDN-0 2061	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY

[0161]

	WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARHGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 127)	TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARHGRV FFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 23)	LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 33)
VRDN-0 2062	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYIHYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGTLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 128)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYIHYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 16)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 54)
VRDN-0 2063	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS

[0162]

	WIGYISYHGTTN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 129)	RQPPGKGLE WIGYISYHG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 18)	PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 54)
VRDN-0 2064	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARHGRVFFDY WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 130)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARHGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 23)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 54)
VRDN-0 2065	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYIHYDGTNN	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL

[0163]

	YKPSLKDRVITIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 131)	WIGYIHYDG TNNYKPSLK DRVTISRDTIS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 16)	YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 58)
VRDN-0 2066	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYHGTTN YKPSLKDRVITIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 132)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYHG TNNYKPSLK DRVTISRDTIS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 18)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 58)
VRDN-0 2067	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVITIS	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS QSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS

[0164]

	RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARHGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 133)	TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARHGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 23)	GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 58)
VRDN-0 2068	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYIHYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 134)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYIHYDG TNNYKPSLK DRVTISRDT KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 16)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQGT TKVEIK (SEQ ID NO: 59)
VRDN-0 2069	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYHGTTN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYHG TNNYKPSLK	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE

[0165]

	SSVTAADTAVYY CARYGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 135)	DRVTISR DTS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARYGRV FFDYWGQGT LTVVSS (SEQ ID NO: 18)	AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQGT TKVEIK (SEQ ID NO: 59)
VRDN-0 2070	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARHGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 136)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYDG TN NYKPSLK DRVTISR DTS KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARHGRV FFDYWGQGT LTVVSS (SEQ ID NO: 23)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQGT TKVEIK (SEQ ID NO: 59)
VRDN-0 2071	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYIHYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYIHYDG TN NYKPSLK DRVTISR DTS	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH

[0166]

	CARHGRVFFDY WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 137)	KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARHGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 61)	GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 62)
VRDN-0 2072	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYIHYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARHGRVFFDY WGQGLVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 138)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYIHYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARHGRV FFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 61)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 63)
VRDN-0 2073	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYIHYDGTNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARHGRVFFDY	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYIHYDG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQG

[0167]

	WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 139)	SVTAADTAV YYCARHGRV FFDYWGQGT LTVVSS (SEQ ID NO: 61)	TKVEIK (SEQ ID NO: 64)
VRDN-0 2074	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYHG TNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARHGRVFFDY WGQGLTVTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 140)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYHG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARHGRV FFDYWGQGT LTVVSS (SEQ ID NO: 65)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFH GSHVPWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 62)
VRDN-0 2075	QVQLQESG PGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYHG TNN YKPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARHGRVFFDY WGQGLTVTVSS	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYHG TN NYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK

	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVHWTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 141)	YYCARHGRV FFDYWGQGT LDTVSS (SEQ ID NO: 65)	(SEQ ID NO: 63)
[0168] VRDN-0 2076	QVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVS GYSITGGYLWN WIRQPPGKGLE WIGYISYHG TNN YKPSLKDRVTIS RDT SKNQFSLKL SSVTAADTAVYY CARHGRVFFDY WGQGT LDTVSS DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 142)	QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSGYSI TGGYLWNWI RQPPGKGLE WIGYISYHG TNNYKPSLK DRVTISRDT S KNQFSLKLS SVTAADTAV YYCARHGRV FFDYWGQGT LDTVSS (SEQ ID NO: 65)	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS HQSIVHSNGNTY LQWYLQKPGQS PQLLIYKVS NRL YGV PDR FSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ GSHVPHTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 64)

[0169] 如本文所提供,重链可连接至Fc区,包括具有可影响抗体的半衰期的突变的那些。本文提供Fc区中的非限制性突变。

[0170] 在一些实施方案中,LC和HC可以与本文提供的具有或不具有恒定区的VH和VL结构域组合。可如本文所提供替换恒定区。VH区和VL区可用以形成如本文所提供的抗体。VH和VL序列可呈任何形式,包括(但不限于)其中VH和VL区通过肽接头连接的scFv形式。可用于连接本文提供的各种肽的肽接头的实例包括(但不限于):(GGGGS)_n(SEQ ID NO:220);(GGGGA)_n(SEQ ID NO:221)或其任何组合,其中每个n独立地为1-5。在一些实施方案中,可变区不通过肽接头连接。

[0171] 在一些实施方案中,提供抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗体片段包含

选自下表的肽。在一些实施方案中,下表中提供来自VH和VL区的CDR。

[0172]

类型	序列	ID
VH CDR 1		
	GYSITGGYLWN	SEQ ID NO: 143
	HYSITGGYLWN	SEQ ID NO: 144
	GHSITGGYLWN	SEQ ID NO: 145
	GYHITGGYLWN	SEQ ID NO: 146
	GYSHTGGYLWN	SEQ ID NO: 147
	GYSIHGGYLWN	SEQ ID NO: 148
	GYSITHGYLWN	SEQ ID NO: 149
	GYSITGHYLWN	SEQ ID NO: 150
	GYSITGGHLWN	SEQ ID NO: 151
	GYSITGGYHWN	SEQ ID NO: 152
	GYSITGGYLHN	SEQ ID NO: 153
	GYSITGGYLWH	SEQ ID NO: 154
VH CDR2		
	YISYDGTNN	SEQ ID NO: 155
	HISYDGTNN	SEQ ID NO: 156
	YHSYDGTNN	SEQ ID NO: 157
	YIHYDGTNN	SEQ ID NO: 158
	YISHDGTNN	SEQ ID NO: 159
	YISYHGTNN	SEQ ID NO: 160
	YISYDHTNN	SEQ ID NO: 161
	YISYDGHNN	SEQ ID NO: 162
	YISYDGTHN	SEQ ID NO: 163
	YISYDGTNH	SEQ ID NO: 164
VH CDR3		
	YGRVFFDY	SEQ ID NO: 165
	HGRVFFDY	SEQ ID NO: 166
	YHRVFFDY	SEQ ID NO: 167

[0173]

	YGHVFFDY	SEQ ID NO: 168
	YGRHFFDY	SEQ ID NO: 169
	YGRVHFDY	SEQ ID NO: 170
	YGRVFHDY	SEQ ID NO: 171
	YGRVFFHY	SEQ ID NO: 172
	YGRVFFDH	SEQ ID NO: 173
VL CDR1		
	RSSQSIVHSNGNTYLQ	SEQ ID NO: 174
	HSSQSIVHSNGNTYLQ	SEQ ID NO: 176
	RHSQSIVHSNGNTYLQ	SEQ ID NO: 177
	RSHQSIVHSNGNTYLQ	SEQ ID NO: 178
	RSSHIVHSNGNTYLQ	SEQ ID NO: 179
	RSSQHIVHSNGNTYLQ	SEQ ID NO: 180
	RSSQSHVHSNGNTYLQ	SEQ ID NO: 181
	RSSQSIHHSNGNTYLQ	SEQ ID NO: 182
	RSSQSIVHHNGNTYLQ	SEQ ID NO: 183
	RSSQSIVHSHGNTYLQ	SEQ ID NO: 184
	RSSQSIVHSNHNTYLQ	SEQ ID NO: 185
	RSSQSIVHSNGHTYLQ	SEQ ID NO: 186
	RSSQSIVHSNGNHYLQ	SEQ ID NO: 187
	RSSQSIVHSNGNTHLQ	SEQ ID NO: 188
	RSSQSIVHSNGNTYHQ	SEQ ID NO: 189
	RSSQSIVHSNGNTYLH	SEQ ID NO: 190
VL CDR2		
	KVSNRLY	SEQ ID NO: 191
	HVSNRLY	SEQ ID NO: 192
	KHSNRLY	SEQ ID NO: 193
	KVHNRLY	SEQ ID NO: 194
	KVSHRLY	SEQ ID NO: 195
	KVSNHLY	SEQ ID NO: 196
	KVSNRHY	SEQ ID NO: 197
	KVSNRLH	SEQ ID NO: 198
VL CDR3		
	FQGSHVPWT	SEQ ID NO: 199
	HQGSHVPWT	SEQ ID NO: 200
	FHGSHVPWT	SEQ ID NO: 201
	FQSHVPWT	SEQ ID NO: 202
	FQGHVPWT	SEQ ID NO: 203
	FQSHHPWT	SEQ ID NO: 204
	FQSHVHWT	SEQ ID NO: 205

[0174]	FQGSHPHT	SEQ ID NO: 206
	FQGSHPWH	SEQ ID NO: 207

[0175] 在一些实施方案中,提供抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗体片段包含下表中提供的重链可变区和相应的重链可变区CDR。

VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:144	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:145	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:146	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:147	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:148	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:149	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:150	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:151	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:152	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:153	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:154	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:156	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:157	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:158	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:159	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:160	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:161	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:162	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:163	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:22	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:164	SEQ ID NO:165
SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:166
SEQ ID NO:24	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:167
SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:168
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:169
SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:170
SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:171
SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:172
SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:155	SEQ ID NO:173
SEQ ID NO:61	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:158	SEQ ID NO:166
SEQ ID NO:65	SEQ ID NO:143	SEQ ID NO:160	SEQ ID NO:166

[0177] 在一些实施方案中,提供抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗体片段包含下表中提供的轻链可变区和相应的轻链可变区CDR。

[0178]

VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:176	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:32	SEQ ID NO:177	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:178	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:179	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:180	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:181	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:37	SEQ ID NO:182	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:38	SEQ ID NO:183	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:39	SEQ ID NO:184	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:40	SEQ ID NO:185	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:186	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:187	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:188	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:44	SEQ ID NO:189	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:45	SEQ ID NO:190	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:46	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:192	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:193	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:48	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:194	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:195	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:196	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:197	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:198	SEQ ID NO:199
SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:200
SEQ ID NO:54	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:201
SEQ ID NO:55	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:202
SEQ ID NO:56	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:203
SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:204
SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:205
SEQ ID NO:59	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:206
SEQ ID NO:60	SEQ ID NO:174	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:207
SEQ ID NO:62	SEQ ID NO:178	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:201
SEQ ID NO:63	SEQ ID NO:178	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:205
SEQ ID NO:64	SEQ ID NO:178	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:206

[0179] 在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含选自自由以下组成的组的重链可变区 (VH) 序列:SEQ ID NO:1、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、61和65。

[0180] 在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含选自自由以下组成的组的轻链可变

区 (VL) 序列:SEQ ID NO:2、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63和64。

[0181] 在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含VH和VL对,所述VH和VL对包含SEQ ID NO:66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141或142的氨基酸序列或其变体。

[0182] 在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:1的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:3的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:4的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:5的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:6的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:7的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:8的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:9的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:10的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:11的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:12的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:13的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:14的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:15的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:16的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:17的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:18的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:19的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:20的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:21的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:22的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:23的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:24的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:25的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:26的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:27的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:28的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:29的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:30的VH序列和SEQ ID NO:2的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包

NO:16的VH序列和SEQ ID NO:54的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:18的VH序列和SEQ ID NO:54的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:23的VH序列和SEQ ID NO:54的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:16的VH序列和SEQ ID NO:58的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:18的VH序列和SEQ ID NO:58的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:23的VH序列和SEQ ID NO:58的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:16的VH序列和SEQ ID NO:59的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:18的VH序列和SEQ ID NO:59的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:23的VH序列和SEQ ID NO:59的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:61的VH序列和SEQ ID NO:62的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:61的VH序列和SEQ ID NO:63的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:61的VH序列和SEQ ID NO:64的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:65的VH序列和SEQ ID NO:62的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:65的VH序列和SEQ ID NO:63的VL序列。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含SEQ ID NO:65的VH序列和SEQ ID NO:64的VL序列。

[0185] 在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含选自SEQ ID NO:143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172和173组成的组的VH互补决定区(CDR)序列。

[0186] 在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含选自SEQ ID NO:174、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206和207组成的组的VL CDR序列。

[0187] 在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含重链可变区,该重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中HCDR1序列具有SEQ ID NO:143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153或154的氨基酸序列;HCDR2具有SEQ ID NO:155、156、157、158、159、160、161、162、163或164的氨基酸序列;并且HCDR3序列具有SEQ ID NO:165、166、167、168、169、170、171、172或173的氨基酸序列;或前述中的任一者的变体。

[0188] 在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中LCDR1序列具有SEQ ID NO:174、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189或190的氨基酸序列;LCDR2序列具有SEQ ID NO:191、192、193、194、195、196、197或198的氨基酸序列;并且LCDR3序列具有SEQ ID NO:199、200、201、202、203、204、205、206或207的氨基酸序列;或前述中的任一者的变体。

[0189] 在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含具有SEQ ID NO:143的CDR1、SEQ ID NO:155的CDR2和SEQ ID NO:165的CDR3的重链可变区;以及具有SEQ ID NO:174的CDR1、SEQ ID NO:191的CDR2和SEQ ID NO:199的CDR3的轻链可变区。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含具有SEQ ID NO:144的CDR1、SEQ ID NO:155的CDR2和SEQ ID NO:165的CDR3的重链可变区;以及具有SEQ ID NO:174的CDR1、SEQ ID NO:191的CDR2和SEQ ID NO:199的CDR3的轻链可变区。在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含具有SEQ ID NO:145的CDR1、SEQ ID NO:155的CDR2和SEQ ID NO:165的CDR3的重链可变区;以及具有SEQ

[0201] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH肽,所述VH肽包含如SEQ ID NO:1、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、61或65所示的氨基酸序列或其任何变体。

[0202] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含VL肽,所述VL肽包含如SEQ ID NO:2、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63或64所示的氨基酸序列或其任何变体。

[0203] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含与SEQ ID NO:1-65的序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源性的序列。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含与SEQ ID NO:66-142的序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源性的序列。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含与SEQ ID NO:143-174和176-207的序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源性的序列。

[0204] 除了这些特定组合以外, V_H 肽和 V_L 肽中的任一者可彼此组合。

[0205] 除了这些特定组合以外,HC肽和LC肽中的任一者可彼此组合。

[0206] 在一些实施方案中,抗体包含ATCC克隆PTA-7444的序列或抗原结合片段。通过ATCC克隆PTA-7444产生的抗体序列以全文引用的方式并入本文中,所述抗体序列包括其抗原结合片段。

[0207] 另外,如本文所提供,抗体可为多特异性抗体,原因在于所述抗体具有多个靶向不同蛋白质或不同表位处的同一蛋白质的结合区。在一些实施方案中,抗体为双特异性抗体。

[0208] 如本文所提供,本文所描述的不同肽(V_H 或 V_L)可通过肽接头连接或不通过肽接头连接并且替代地为连续序列。在一些实施方案中,肽接头包含以下的序列:(GGGGS)_n(SEQ ID NO:220);(GGGGA)_n(SEQ ID NO:221),或其任何组合,其中各n独立地为1-5。连接的肽形式可由 V_H -Z- V_L 或 V_L -Z- V_H 的式子表示,其中Z为肽接头。在一些实施方案中,Z为(GGGGS)_n(SEQ ID NO:220);(GGGGA)_n(SEQ ID NO:221)或其任何组合,其中各n独立地为1-5。

[0209] 如本文所提供,抗体或其抗原结合片段可为序列的变体。

[0210] 抗体的其他实例包括(但不限于)以下中提供的那些抗体:US20160096894A1、EP1399483B1、EP2194067B1、US20040202651A1、US20110229933A1、US8137933B2、US8951790B2、US20190270820A1、US7572897B2、US20090275126A1、EP1959014B1、US20080014203A1、US20080226635A1、US20120076778A1、US20190153071A1、W02011161119A1、US10611825B2、US20120237507A1、EP2681240B1、US9982036B2、US20180312573A1、EP2681239B1、US20160151487A1、US20190225696A1、W02017011773A2、US20200023076A1、US20190153471A1、US20190194713A1、W02020006486A1、US20080112888A1、US20150168424A1、EP2032989B2、US9045536B2,其中的每一者以全文引用的方式并入本文中。抗体的其他实例包括(但不限于)以下中提供的那些抗体:US8153121B2、EP1469879B1、W02016064716A1、US20190270820A1、US20180280527A1、US20190225696A1、US7998681B2、US20040202651A1、US20050136063A1、US20090285824A1、US20150274829A1、EP2322550B1、US20060286103A1、US20070071675A1、US20100047239A1、US20130004416A1、US20080112888A1、US20150168424A1、US20100143340A1、US20110014117A1、US20100260668A1、US20100074900A1、US20150017168A1、

US20110044980A1、US20130330323A1、US20120263722A1、US20120201746A1、US10519245B2、US20180243432A1、US20170218091A1、US20200115460A1、US20100104645A1、US20120065380A1、EP2970433B1、US20160289341A1、US20160289343A1、US20190293656A1，其中的每一者以全文引用的方式并入本文中。

[0211] 药物组合物

[0212] 在一些实施方案中，为制备本文所提供的抗IGF-1R抗体或其他蛋白质的药物组合物或无菌组合物，将本文提供的抗体或其抗原结合片段或其他蛋白质与药学上可接受的载剂或赋形剂掺合。参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S.Pharmacopeia:National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)。

[0213] 治疗剂和诊断剂的制剂可通过与可接受的载剂、赋形剂或稳定剂混合来制备成例如冻干粉末、浆液、水溶液或悬浮液的形式(参见，例如，Hardman, 等人 (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams和Wilkins, New York, NY; Avis, 等人 (编) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, 等人 (编) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, 等人 (编) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner和Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NY)。在一些实施方案中，将抗体在乙酸钠溶液pH 5至6中稀释至适合的浓度，并且添加NaCl或蔗糖以用于张力。可添加如聚山梨酯20或聚山梨酯80的额外剂以增强稳定性。

[0214] 单独或与另一剂组合施用的抗体组合物的毒性和治疗功效可在细胞培养物或实验性动物中通过例如用于确定LD₅₀ (50%群体致死的剂量)和ED₅₀ (50%群体治疗有效的剂量)的标准制药程序来确定。毒性作用与治疗作用之间的剂量比率为治疗指数(LD₅₀/ED₅₀)。在特定方面，表现出高治疗指数的抗体是合乎需要的。从这些细胞培养物测定和动物研究中获得的数据可用于调配一系列用于人的剂量。此类化合物的剂量优选在循环浓度的范围内，该循环浓度包括毒性很小或无毒性的ED₅₀。该剂量可取决于所采用剂型和施用途径而在此范围内变化。

[0215] 在一些实施方案中，根据Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 第57版(2002年11月1日))向受试者施用本发明的组合物。

[0216] 施用方式可变化。合适的施用途径包括口服、经直肠、经黏膜、经肠、不经肠；肌内、皮下、皮内、髓内、鞘内、直接室内、静脉内、腹膜内、鼻内、眼内、吸入、吹入、局部、皮肤、透皮或动脉内。

[0217] 在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段可通过侵入性途径如通过注射施用。在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段或其药物组合物经静脉内、皮下、肌内、动脉内、关节内(例如，在关节炎关节中)或通过吸入、气溶胶递送施用。通过非侵入性途径(例如口服；例如在丸剂、胶囊或片剂中)施用也在本发明实施方案的范围内。

[0218] 在一些实施方案中，抗体或其抗原结合片段可直接施用至眼、眼的前房、眼的玻璃体腔室、脉络膜上腔或眶后窝。在一些实施方案中，通过注射向眼、眼的前房、眼的玻璃体腔室、脉络膜上腔或眶后窝施用。在一些实施方案中，注射为玻璃体内注射、眶内注射、眶后注

射、脉络膜上注射或前房内注射。在一些实施方案中,注射为玻璃体内注射。在一些实施方案中,注射为眶内注射。在一些实施方案中,注射为眶后注射。在一些实施方案中,注射为脉络膜上注射。在一些实施方案中,注射为前房内注射。

[0219] 在一些实施方案中,抗IGF-1R抗体或其抗原结合片段与至少一种额外治疗剂(如(但不限于)用以治疗甲状腺眼病的任何治疗剂)组合施用。例如,在一些实施方案中,抗IGF-1R抗体或其抗原结合片段与至少一种额外治疗剂(如(但不限于)用以治疗甲状腺眼病或与其相关的病状的治疗剂)组合施用。此类治疗和治疗剂的实例包括(但不限于)抗甲状腺药物、糖尿病药物、 β 阻断剂、丙硫氧嘧啶(propylthiouracil)、甲巯咪唑(methimazole)、普萘洛尔(propranolol)、阿替洛尔(atenolol)、美托洛尔(metoprolol)、纳多洛尔(nadolol)、皮质类固醇、二甲双胍、磺酰脲、美格列奈(meglitinide)、噻唑烷二酮、DPP-4抑制剂、GLP-1受体激动剂、SGLT2抑制剂、常规胰岛素、门冬胰岛素、赖谷胰岛素、赖脯胰岛素、精蛋白胰岛素(insulin isophane)、德谷胰岛素、地特胰岛素、甘精胰岛素、阿卡波糖(acerbose)、米格列醇(miglitol)、醋丁洛尔(acebutolol)、阿替洛尔(atenolol)、倍他洛尔(betaxolol)、比索洛尔(bisoprolol)、卡替洛尔(cartelol)、卡维地洛(carvedilol)、艾司洛尔(esmolol)、拉贝洛尔(labetalol)、美托洛尔(metoprolol)、纳多洛尔(nadolol)、奈必洛尔(nebivolol)、喷布洛尔(penbutolol)、吲哚洛尔(pindolol)、普萘洛尔(propranolol)、索他洛尔(sotalol)、噻吗洛尔(timolol)、特吗洛尔(tomolol)眼用溶液、西格列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、杜拉鲁肽(dulaglutide)、艾塞那肽(exenatide)、司美格鲁肽(semaglutide)、利拉鲁肽(liraglutide)、利司那肽(lixisenatide)、卡格列净(canagliflozin)、达格列净(dapagliflozin)、恩格列净(empagliflozin)或其任何组合。

[0220] 组合物可由本领域中已知的医学装置施用。例如,本发明的药物组合物可通过用皮下注射针(包括例如预充式注射器或自动注射器)注射来施用。

[0221] 药物组合物还可用无针皮下注射装置;如美国专利第6,620,135号;第6,096,002号;第5,399,163号;第5,383,851号;第5,312,335号;第5,064,413号;第4,941,880号;第4,790,824号或第4,596,556号中所公开的装置施用。

[0222] 药物组合物还可通过输注施用。施用药物组合物的熟知植入物和模块形式的实例包括:美国专利第4,487,603号,其公开以控制速率分配药物的可植入微输注泵;美国专利第4,447,233号,其公开以精确输注速率递送药物的药物输注泵;美国专利第4,447,224号,其公开用于连续药物递送的可变流量的可植入输注设备;美国专利第4,439,196号,其公开具有多腔室隔室的渗透药物递送系统。许多其他此类植入物、递送系统和模块是本领域技术人员熟知的。

[0223] 可替代地,可以局部而非全身性方式施用抗体,例如通过通常以储槽或持续释放制剂形式将抗体直接注射到以免疫病理为特征的关节炎关节或病原体诱导性病灶中。此外,可以靶向例如以免疫病理为特征的关节炎关节或病原体诱导性病灶的靶向药物递送系统形式(例如以涂布有组织特异性抗体的脂质体形式)施用抗体。脂质体将靶向患病组织,并且由患病组织选择性吸收。

[0224] 施用方案取决于若干因素,包括治疗性抗体的血清或组织转换率、症状的程度、治疗性抗体的免疫原性和目标细胞在生物基质中的可接近性。优选地,施用方案递送足够治

疗性抗体以实现目标疾病病况的改善,同时最小化不希望的副作用。因此,所递送的生物制剂量部分取决于特定治疗性抗体和所治疗的病状的严重程度。选择治疗性抗体的适当剂量的指南是可获得的(参见,例如,Wawrzynczak(1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub.Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina(编)(1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY; Bach(编)(1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, NY; Baert, 等人(2003) *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgrom等人(1999) *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973; Slamon等人(2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitz等人(2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghosh等人.(2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipsky等人.(2000) *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602)。

[0225] 临床医师,例如使用本领域中已知或怀疑影响治疗的参数或因素确定适当剂量。一般而言,初始剂量是略小于最佳剂量的量,随后以较小增量递增,直至达到所期望或最佳作用(相对于任何负面的副作用而言)。重要诊断量度包括例如炎症的症状或所产生炎症细胞因子的水平的那些量度。一般而言,希望将要使用的生物制剂衍生自与靶向治疗的动物相同的物种,由此使对试剂的任何免疫反应降至最低。在人受试者的情况下,例如嵌合抗体、人源化抗体和全人抗体可为合乎需要的。

[0226] 可通过连续输注或通过例如,每天一次、每周1次至7次、每周一次、每两周一次、每月一次、两月一次、每季度一次、每半年一次、每年一次等施用的剂量提供抗体或其抗原结合片段。剂量可例如静脉内、皮下、局部、口服、经鼻、经直肠、肌内、颅内、脊椎内或通过吸入提供。在一些实施方案中,抗体是每三周、每四周、每五周、每六周、每七周或每八周施用。在一些实施方案中,抗体是每四周施用。在一些实施方案中,抗体是每五周施用。在一些实施方案中,抗体是每七周施用。在一些实施方案中,抗体是每六周施用。在一些实施方案中,抗体是每八周施用。在一些实施方案中,抗体施用至少21--52周或更长时间。在一些实施方案中,抗体以此时间表施用至少21周。在一些实施方案中,抗体以此时间表施用至少24周。在一些实施方案中,抗体以此时间表施用至少32周。在一些实施方案中,抗体以此时间表施用至少36周。在一些实施方案中,抗体以此时间表施用至少40周。在一些实施方案中,抗体以此时间表施用至少42周。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)一次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)两次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)三次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)四次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)五次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)六次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)七次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)八次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)九次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)10次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)11次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)12次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)13次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)14次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)15次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)16次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)17次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)18次。在一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)19次。在

一些实施方案中,抗体施用(例如,输注或皮下注射)20次。当抗体施用超过一次时,可根据如本文提供的时间表等时间表施用抗体。

[0227] 可如本文提供每周总剂量。在一些实施方案中,每周总剂量为至少0.05 μ g/kg体重,更一般而言至少0.2 μ g/kg、0.5 μ g/kg、1 μ g/kg、10 μ g/kg、100 μ g/kg、0.25mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg、5.0mg/ml、10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg或更多(参见例如Yang等人(2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold等人(2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu等人(1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji等人(20003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144)。也可提供剂量以在受试者血清中达到抗体的预定目标浓度,如0.1 μ g/ml、0.3 μ g/ml、1 μ g/ml、3 μ g/ml、10 μ g/ml、30 μ g/ml、100 μ g/ml、300 μ g/ml或更大。

[0228] 在一些实施方案中,在施用之后的至少1、2或3周,抗体在受试者中的血清浓度为至少或约10 μ g/ml或20 μ g/ml或50 μ g/ml、70 μ g/ml、75 μ g/ml、80 μ g/ml、85 μ g/ml、90 μ g/ml、95 μ g/ml、100 μ g/ml,或105 μ g/ml。

[0229] 在一些实施方案中,施用20mg/kg IV的剂量。在一些实施方案中,使用一种给药在约5周之后提供133 μ g/mL的C_{min}。在一些实施方案中,施用的抗体剂量在6周之后提供102 μ g/mL的C_{min}。在一些实施方案中,抗体的剂量如本文所提供,如10mg/mg作为载入剂量,后续剂量相同或更低。在一些实施方案中,抗体如本文所提供以达到至少或约100 μ g/mL的C_{min}的剂量施用。

[0230] 如本文中所使用,“抑制”或“治疗(treat/treatment)”包括推迟与病症相关的症状的发展和/或减轻此类病症的症状的严重程度。所述术语进一步包括改善现有不受控制或不需要的症状,预防额外症状并且改善或预防此类症状的根本病因。因此,所述术语指示有益结果已赋予有病症、疾病或症状或有可能罹患此类病症、疾病或症状的脊椎动物受试者。

[0231] 如本文中所使用,术语“治疗有效量”、“治疗有效剂量”和“有效量”是指当单独或与额外治疗剂组合施用至细胞、组织或受试者时有效引起疾病或病状的一种或多种症状或此类疾病或病状的进展的可测量改善的抗体或其抗原结合片段的量。治疗有效剂量进一步是指足以引起症状的至少部分改善,例如治疗、治愈、预防或改善相关医学病状或增加治疗、治愈、预防或改善此病状的速率的结合化合物的量。当应用于单独施用的单个活性成分时,治疗有效剂量指单独的该成分。当应用于组合时,治疗有效剂量是指产生治疗作用的活性成分的组合量,无论是以组合形式、连续还是同时施用。有效量的治疗剂将改善诊断量度或参数至少10%;通常至少20%;优选至少约30%;更优选至少40%,最优选至少50%。在主观量度用于评估疾病严重程度的情况下,有效量还可引起主观量度的改善。在一些实施方案中,如果量为可用于治疗或改善如本文所提供的病状的量,则所述量为治疗有效量。

[0232] 如通篇使用的术语“受试者”包括任何生物体,如动物,包括哺乳动物(例如,大鼠、小鼠、狗、猫、家兔)和例如人。受试者也可称作患者。在一些实施方案中,受试者为有需要的受试者。“有需要的”受试者是指已鉴别为需要针对待治疗的病状进行治疗并且在治疗此病状的特定意图下治疗的受试者。例如,该病状可为本文所描述的病状中的任一种。

[0233] 鉴于分离的抗体结合IGF-1R蛋白质或本文所描述的其他蛋白质上的表位,并且呈现体外和/或体内IGF-1R抑制或治疗活性,能够抑制IGF-1R功能的抗体或其抗原结合片段

适合用作治疗人和动物中IGF-1R相关病状的治疗剂。这些病状包括甲状腺眼病。因此,还提供治疗此类病状的方法,其中所述方法包括向患有此类病状的受试者施用抗体或其抗原结合片段。

[0234] 在一些实施方案中,方法包括向易患病受试者或表现出其中IGF-1R已知或疑似已引起所观察病理的病状的受试者施用治疗或预防有效量的一种或多种单克隆抗体或本文所描述的抗体的抗原结合片段。可施用抗体的任何活性形式,包括(但不限于)scFv、Fab和(ab')₂片段和本文提供的抗体的其他形式。

[0235] 如本文中所使用,IGF-1R相关病理是指由调节IGF-1R引起的病状。这些病状包括(但不限于)甲状腺眼病和本文提供的其他病状。

[0236] 在一些实施方案中,所使用的抗体与接受者物种相容使得针对MAb的免疫反应不会产生不可接受地短循环半衰期或诱导针对受试者的MAb的免疫反应。

[0237] 个体的治疗可包括施用治疗有效量的本文所描述的抗体。抗体可以试剂盒形式提供,如本文所提供的那些。可单独或与如本文提供的另一治疗剂、镇痛剂或诊断剂掺合使用或施用抗体。在向患者提供能够结合至IGF-1R的抗体或其片段或能够防止接受者患者的IGF-1R病理的抗体中,所施用剂的剂量将取决于如患者的年龄、体重、身高、性别、一般医学病状、既往病史等的因素而变化。

[0238] 能够治疗与IGF-1R活性相关的病状或用以治疗IGF-1R相关病理的抗体意图以足以影响IGF-1R相关症状或病理的减轻、消退或改善的量提供至受试者。此类病理包括甲状腺眼病等。

[0239] 因此,在一些实施方案中,提供治疗患有IGF-1R介导的病症的受试者的方法。在一些实施方案中,该方法包括施用如本文所提供的包含抗体或其抗原结合片段的药物组合物。在一些实施方案中,病症为甲状腺眼病。如本文所提供,抗体或其抗原结合片段可与其他治疗剂一起施用。这些治疗剂可同时或依序施用。

[0240] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段可用于治疗甲状腺眼病。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段可用于治疗甲状腺相关眼病(TAO)或其症状或者减轻甲状腺相关眼病(TAO)或其症状的严重程度。

[0241] 在一些实施方案中,提供用于减少患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的眼睛的眼球突出的方法或用途。

[0242] 在一些实施方案中,受试者为先前已用与本文所提供的那些不同的抗体治疗的受试者。

[0243] 在一些实施方案中,提供针对患有或疑似患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的临床活动性评分(CAS)的方法或用途。

[0244] 在一些实施方案中,提供用于使患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的眼球突出减少至少2mm并且b)降低所述受试者的临床活动性评分(CAS)的方法或用途。

[0245] 如本文中所使用,术语临床活动性评分(CAS)是指根据表2描述和进行评分的方案。根据此方案,存在下表中评估的每一个参数给出一分。所有分的总和定义临床活动性并且提供CAS,其中0或1构成非活动性疾病并且7为严重活动性眼病。

表 2	
计算临床活动性评分的参数	
项目编号	参数
1	自发性眼球后疼痛
2	尝试移动眼睛(向上、左右和向下凝视)时的疼痛; 有时称为凝视诱发的眼眶疼痛
3	眼睑肿胀
4	眼睑红斑(发红)
5	结膜发红
6	球结膜水肿(结膜的肿胀/水肿)
7	泪阜或皱襞(pila)肿胀

[0247] 如表2所提供,CAS由七个组成部分组成:自发性眼球后疼痛、尝试移动眼睛(向上、左右和向下凝视)时的疼痛、结膜发红、眼睑发红、球结膜水肿、泪阜/皱襞肿胀和眼睑肿胀。各组成部分以存在(1分)或不存在(0分)进行评分。各功效评估的评分为所有存在项目的总和;得到0至7的范围,其中0或1构成非活动性疾病并且7为严重活动性眼病。>2分的变化被认为是临床上有意义的。

[0248] 第1项,自发性眼眶疼痛可为球体上或后方的疼痛感或压迫感。当眼眶组织体积通过过量合成胞外基质、流体积聚以及细胞浸润和扩增而增加时,此疼痛可由眶内压力升高引起。第2项,凝视诱发的眼眶疼痛可为在观看或尝试向上、向下或侧向观看时的眼睛疼痛,也就是眼睛向上、向下或侧向移动时或在尝试移动眼睛时的疼痛。此类疼痛可由炎症肌肉拉伸引起,尤其在尝试向上凝视时。‘拉伸疼痛(stretching pain)’不会由手指按压在眼球上所引起,如果其为眶内压力升高的表现时则将会预测到。这两种类型的疼痛可在抗炎治疗之后减小。因此,认为这些类型的疼痛与眼眶的自身免疫性炎症直接相关,因此适用于评估TAO活动。

[0249] TAO中的肿胀视为表1中的第6项球结膜水肿(结膜的水肿),和泪阜和/或半月皱襞肿胀。两者皆为TAO活动的体征。眼睑肿胀可由水肿、整个眼眶隔膜的脂肪脱垂或纤维化变性引起。除了肿胀,指示活动性TAO的其他症状包括结膜、眼睑、泪阜和/或半月皱襞的发红和/或疼痛。

[0250] 在一些实施方案中,受治疗的受试者的眼球突出减少了至少2mm。在一些实施方案中,受治疗的受试者的眼球突出减少了至少3mm。在一些实施方案中,受治疗的受试者的眼球突出减少了至少4mm。

[0251] 在一些实施方案中,在受治疗的受试者中,受试者的临床活动性评分(CAS)降低了至少2分。在一些实施方案中,受试者的临床活动性评分(CAS)降低至一(1)。在一些实施方案中,受试者的临床活动性评分(CAS)降低至零(0)。

[0252] 在一些实施方案中,提供治疗受试者的甲状腺相关眼病(TAO)或者减轻受试者的甲状腺相关眼病(TAO)的严重程度的方法,其中用所述抗体的治疗(i)使一只眼的眼球突出减少至少2mm;(ii)不伴有另一只眼(或对侧眼)劣化2mm或更多;和(iii)使所述受试者的

CAS降低至一(1)或零(0)。

[0253] 在一些实施方案中,提供改善患有甲状腺相关眼病(TAO,也称为格雷夫斯眼病/格雷夫斯眶病)的受试者的生活质量的方法。在一些实施方案中,生活质量是通过格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)评估法或其视力功能或外观分量表来测量。在一些实施方案中,治疗使得GO-QoL改善大于或等于8分。在一些实施方案中,治疗使得GO-QoL的功能分量表得到改善。在一些实施方案中,治疗使GO-QoL的外观分量表得到改善。

[0254] 在一些实施方案中,提供治疗患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的复视或减轻患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的复视的严重程度的方法。在一些实施方案中,复视为恒定性复视。在一些实施方案中,复视为非恒定性复视。在一些实施方案中,复视为间歇性复视。在一些实施方案中,在停止抗体施用之后,复视的改善或其严重程度减轻持续至少20周。在一些实施方案中,在停止抗体施用之后,复视的改善或其严重程度减轻持续至少50周。

[0255] 疾病的严重程度可在以下非限制性实施方案中进行测量。例如,对于眼睑孔,在患者以第一眼位、坐姿放松并注视远处观看时,测量眼睑边缘之间的距离(以mm为单位)。对于眼睑的肿胀,量度/评价为“不存在/不明确”、“中度”或“重度”。眼睑发红不存在或存在。结膜发红不存在或存在。在一些实施方案中,结膜水肿不存在或存在。在一些实施方案中,泪阜或皱襞炎症不存在或存在。针对单个患者使用相同的Hertel眼球突出计和相同的眼角间距测量突眼,以毫米为单位。主观复视评分为0至3(0=无复视;1=间歇性,也就是在疲倦时或在第一次醒来时,第一凝视位置中的复视;2=非恒定性,也就是极端凝视时的复视;3=恒定性,也就是第一眼位或阅读位置中的连续复视)。对于眼肌受累,测量单眼运动(duction),以度数表示。角膜受累是不存在/点状或角膜病变/溃疡。对于视神经受累,也就是最佳矫正视力、色觉、视神经盘、相对性瞳孔传入缺陷,所述病状不存在或存在。另外,在怀疑视神经压迫时,检测视野。在一些实施方案中,患者可根据以下严重程度分类进行分类。例如,危及视力的甲状腺眼病:具有甲状腺功能障碍视神经病变(DON)和/或角膜破裂的患者。此类别需要立即干预。中度至重度甲状腺眼病:没有危及视力的疾病的患者,但其眼病足以影响日常生活而证明免疫抑制(如果为活动性)或手术干预(如果为非活动性)的风险为合理的。具有中度至重度甲状腺眼病的患者通常具有以下任一者或多者:眼睑退缩大于或等于2mm、中度或重度软组织受累、突眼比人种和性别的正常值高出3mm以上或高出3mm、非恒定性或恒定性复视。轻度甲状腺眼病:其甲状腺眼病的特征仅对日常生活具有轻微影响,不足以证明免疫抑制或手术治疗为合理的患者。他们通常仅具有以下一者或多者:轻微眼睑退缩(<2mm)、轻度软组织受累、突眼比人种和性别的正常值高出<3mm、暂时性复视或无复视,和角膜暴露对润滑剂有反应。

[0256] 在一些实施方案中,患者可通过格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)评分来表征。除了眼球突出(或突眼)和CAS,还使用GO生活质量(GO-QoL)调查问卷来评价生活质量。此调查问卷被设计来测定采用本文所公开的方法治疗后改善的生活质量。在一些实施方案中,调查问卷可测定在根据本文所公开的方法使用抗体或其抗原结合片段治疗后的副作用比使用糖皮质激素治疗时降低或没有副作用。GO-QoL是一份16项自填调查问卷,分成2个子集,并且用以评估受试者的TED对(i)其与视力功能相关的日常身体活动和(ii)社会心理功能的感知影响。使用GO-QoL调查问卷评价生活质量。在治疗期内的第1天和第6周、第12周和第

24周(或PW)和在随访期内的第7个月和第12个月(或PW)完成G0-QoL调查问卷[C.B.Terwee等人,1998]。G0-QoL是一份16项自填调查问卷,分成两个自评估分量表;一个分量表覆盖视力功能对日常活动的影响,另一个分量表评估自感知外观的影响。视力功能分量表涵盖如驾驶、户外行走、阅读、观看电视的活动。外观分量表询问受试者以下问题:如眼病是否改变受试者的外观,使其他人对受试者具有负面反应,引起社会分离和使受试者试图遮蔽其外观。各分量表具有8个问题,以是--非常如此;是--一点;或否--一点也不来回答所述问题。各问题分别评分为0至2,并且随后将总原始评分在数学上转换成0至100量表,其中0表示对生活质量的重大负面影响,并且100表示无影响。在0至100量表上>或大于等于8分的变化显示为临床上有意义。合并的评分采用来自两个分量表的原始评分并且再将其转换成单一的0-100量表。调查问卷具有两个自评估分量表。各分量表具有8个问题,以(i)是--非常如此;(ii)是--一点;或(iii)否--一点也不来回答所述问题。各问题分别评分为0至2,并且随后将总原始评分在数学上转换成0至100量表,其中0表示对生活质量的重大负面影响,并且100表示无影响。0至100量表上>8分的变化视为在临床上有意义。合并的评分采用来自两个分量表的原始评分并且再将其转换成单一的0-100量表。

[0257] 还可通过复视的Gorman分级的存在或不存在来评估患者。主观复视的Gorman评估包括四个类别:无复视(不存在)、患者疲倦或醒来时的复视(间歇性)、极端凝视时的复视(非恒定性)和第一眼位或阅读位置中的连续复视(恒定性)。根据其经历的复视等级对患者进行评分。大于或等于1级的改善视为在临床上有意义。

[0258] 在一些实施方案中,方法包括施用抗体,如本文所提供的那些抗体。在一些实施方案中,抗体以约1mg/kg至约5mg/kg抗体的剂量作为第一剂量施用。在一些实施方案中,抗体以约5mg/kg至约10mg/kg抗体的剂量作为第一剂量施用。在一些实施方案中,抗体以约5mg/kg至约20mg/kg抗体的剂量作为后续剂量施用。在一些实施方案中,抗体按以下量施用:约10mg/kg抗体作为第一剂量;和约20mg/kg抗体作为后续剂量。在一些实施方案中,后续剂量是每三周施用,持续至少21周。

[0259] 在一些实施方案中,抗体是以药物组合物形式,如本文所提供的那些药物组合物形式施用。在一些实施方案中,药物组合物进一步包含一种或多种用于治疗TAO的药学活性化合物。在一些实施方案中,药物组合物进一步包含皮质类固醇;利妥昔单抗或其他抗CD20抗体;托珠单抗或其他抗IL-6抗体;或硒、英夫利昔单抗或其他抗TNF α 抗体或促甲状腺激素受体(TSHR)抑制剂。

[0260] 在一些实施方案中,本文所提供的方法包括向受试者施用特异性结合并抑制IGF-1R的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗体如本文所提供。

[0261] 还提供可用于实施本文所描述的实施方案的试剂盒。本发明试剂盒包括含有上文所描述的抗体或与所述抗体联合包装的第一容器。试剂盒还可包括含有对于实施实施方案所必需或适宜的溶液或与所述溶液联合包装的另一容器。所述容器可由玻璃、塑料或箔片制成,可为小瓶、瓶子、小袋、管、袋子等。试剂盒还可含有书面信息,如用于实施实施方案的程序;或分析信息,如第一容器构件中含有的试剂的量。所述容器可与书面信息一起位于另一容器设备(例如,盒子或袋子)中。

[0262] 本文提供的又一方面为一种检测生物样品中的IGF-1R蛋白质的试剂盒。所述试剂盒包括容纳一种或多种结合IGF-1R蛋白质的表位的抗体的容器和出于以下目的使用所述

抗体的说明书:使抗体结合至IGF-1R蛋白质以形成免疫复合物和检测免疫复合物的形成使得免疫复合物的存在或不存在与样品中IGF-1R蛋白质的存在或不存在相关联。容器的实例包括允许同时检测多个样品中的IGF-1R蛋白质的多孔培养板。

[0263] 在一些实施方案中,提供结合至IGF-1R蛋白质的抗体。在一些实施方案中,抗体为分离的。在一些实施方案中,抗体特异性地结合。在一些实施方案中,抗体结合至适当折叠的IGF-1R蛋白质。在一些实施方案中,抗体对特定IGF-1R构象状态(开放或闭合)具有特异性。在一些实施方案中,抗体结合至细胞膜中的IGF-1R蛋白质。在一些实施方案中,抗体结合至在完整细胞中的细胞膜中的IGF-1R蛋白质。在一些实施方案中,抗体抑制或中和IGF-1R蛋白质的功能。如本文中所使用,术语“中和”意指蛋白质的活性或功能受到抑制。抑制可为完全的或部分的。在一些实施方案中,蛋白质的活性或功能被抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。抑制百分比可基于在不存在抗体的情况下蛋白质的功能或活性。在一些实施方案中,抗体抑制通过IGF-1R促进的葡萄糖转运。在一些实施方案中,抗体抑制IGF-1R蛋白质的内化。

[0264] 在一些实施方案中,抗体包含如本文所提供的序列或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗体包含本文所描述的重链CDR或其抗原结合片段。重链可为本文所描述的重链中的一种或多种。在一些实施方案中,抗体包含如本文所描述的轻链或其抗原结合片段。

[0265] 在一些实施方案中,提供治疗、抑制或改善IGF-1R相关病理的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用本文所描述的抗体或本文所描述的药物组合物以治疗、抑制或改善IGF-1R相关病理。在一些实施方案中,病理如本文所描述。

[0266] 在一些实施方案中,提供检测样品中的IGF-1R的存在或不存在的方法,所述方法包括使样品与本文所描述的一种或多种抗体接触,从而检测抗体与IGF-1R抗原的结合。在一些实施方案中,结合的检测指示存在IGF-1R抗原;或未检测到与IGF-1R抗原的结合指示不存在IGF-1R抗原。检测可通过任何已知方法,如使用生物传感器、ELISA、夹心式测定等进行。然而,在一些实施方案中,所述方法包括检测非变性条件中蛋白质的存在。可使用非变性条件,使得检测到呈其天然或适当折叠形式的所关注蛋白质。

[0267] 在一些实施方案中,提供一种鉴别结合至IGF-1R蛋白质上的表位的测试抗体的方法,所述方法包括使测试抗体与IGF-1R蛋白质上的表位接触和确定测试抗体是否结合至表位。在一些实施方案中,该确定包含确定测试抗体是否结合至蛋白质并且由包含如本文所提供的序列的抗体竞争性地抑制。在一些实施方案中,确定包括使表位或蛋白质的一个或多个残基突变并确定测试抗体与突变表位的结合,其中如果与未突变表位相比,突变降低了测试抗体的结合,则认为测试抗体与该表位结合。

[0268] 在一些实施方案中,提供监测IGF-1R从细胞表面内化的方法。在一些实施方案中,所述方法包括使细胞与如本文所提供的抗IGF-1R抗体接触和检测细胞中或细胞表面上IGF-1R的存在。可测量细胞表面表达的差异并且可监测和测量内化。例如,此可用于测量另一分子(如测试剂)调节IGF-1R蛋白质的内化的作用。因此,本文提供的抗体可用于鉴别出调节(增加或减少)IGF-1R蛋白质的内化的测试剂。可根据本文所提供的方法鉴别出增加内化的测试分子,所述内化增加将测量为抗IGF-1R抗体与细胞表面上IGF-1R蛋白质的结合减少。可根据本文所提供的方法鉴别出减少内化的测试分子,所述内化减少将测量为抗IGF-1R抗体与细胞表面上IGF-1R蛋白质的结合增加。可通过荧光测量表面表达,其可通过识别

IGF-1R抗体的二级抗体或通过标记本文所提供的抗IGF-1R抗体进行。

[0269] 在一些实施方案中,提供抑制细胞上的IGF-1刺激的受体磷酸化的方法。在一些实施方案中,所述方法包括使细胞与如本文所提供的抗体或包含其的药物组合物接触。在一些实施方案中,该接触包括向受试者施用抗体或包含其的药物组合物。在一些实施方案中,细胞为眼睛中的细胞。在一些实施方案中,受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于其风险下。在一些实施方案中,抗体具有低于或等于约0.2nm、0.15nm、0.10nm、0.09nm的IC50。在一些实施方案中,IC50是在体外测定,如本文所提供的测定中进行测量,如实施例说明。在一些实施方案中,在细胞中测量IC50,所述细胞为A549细胞或HOCF细胞。

[0270] 在一些实施方案中,提供治疗受试者的甲状腺眼病的方法,所述方法包括向受试者施用如本文所提供的抗体或包含其的药物组合物,其中在施用之后至少1、2或3周,抗体在受试者中的血清浓度为至少或约70 μ g/ml、75 μ g/ml、80 μ g/ml、85 μ g/ml、90 μ g/ml、95 μ g/ml、100 μ g/ml,或105 μ g/ml。在一些实施方案中,在向受试者施用一个、两个或三个剂量的抗体或包含其的药物组合物之后,测量血清浓度。

[0271] 在一些实施方案中,提供抑制有需要的受试者的IGF-1诱导的受体自磷酸化至少95%、96%、97%、98%或99%或100%的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用如本文所提供的抗体或包含其的药物组合物。在一些实施方案中,抑制受试者的眼睛或眼眶区中的IGF-1诱导的受体自磷酸化。在一些实施方案中,抑制IGF-1诱导的受体自磷酸化,由此治疗受试者的甲状腺眼病或改善如本文所描述的症状。

[0272] 所列举实施方案

[0273] 在一些实施方案中,本文提供的实施方案还包括但不限于:

[0274] 1.一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0275] 选自由SEQ ID NO:143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172和173组成的组的重链互补决定区(HCDR)序列;以及

[0276] 选自由SEQ ID NO:174、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206和207组成的组的轻链CDR(LCDR)序列。

[0277] 2.一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0278] 选自由SEQ ID NO:1、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、61和65组成的组的重链可变区(VH)序列;以及

[0279] 选自由SEQ ID NO:2、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63和64组成的组的轻链可变区(VL)序列。

[0280] 3.如实施方案1或2中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体与胰岛素样生长因子I受体(IGF-1R)结合。

[0281] 4.如实施方案1-3中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。

[0282] 5.如实施方案1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体是人源化抗体。

[0283] 6.如实施方案1-5中任一项所述的抗体,其中所述抗体是scFv抗体。

[0284] 7.如实施方案1-6中任一项所述的抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含VH肽,所述VH肽包含如SEQ ID NO:1、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、

22、23、24、25、26、27、28、29、30、61或65所示的氨基酸序列或其任何变体。

[0285] 8. 如实施方案1-7中任一项所述的抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含VL肽,所述VL肽包含如SEQ ID NO:2、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、62、63或64所示的氨基酸序列或其任何变体。

[0286] 9. 一种抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3序列,其中所述HCDR1序列具有SEQ ID NO:143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153或154的氨基酸序列;所述HCDR2具有SEQ ID NO:155、156、157、158、159、160、161、162、163或164的氨基酸序列;并且所述HCDR3序列具有SEQ ID NO:165、166、167、168、169、170、171、172或173的氨基酸序列;或前述中的任一者的变体;以及(ii)轻链可变区,所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3序列,其中所述LCDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:174、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189或190;所述LCDR2序列具有SEQ ID NO:191、192、193、194、195、196、197或198的氨基酸序列;并且所述LCDR3序列具有SEQ ID NO:199、200、201、202、203、204、205、206或207的氨基酸序列;或前述中的任一者的变体。

[0287] 10. 一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含VH和VL对,所述VH和VL对包含SEQ ID NO:66-142的氨基酸序列,或其变体。

[0288] 11. 如实施方案1-10中任一项所述的抗体,其中所述重链可变区和所述轻链可变区不通过接头连接。

[0289] 12. 如实施方案1-10中任一项所述的抗体,其中所述重链可变区和所述轻链可变区用肽接头连接。

[0290] 13. 如实施方案12所述的抗体,其中所述肽接头包含以下的序列:(GGGGS)_n(SEQ ID NO:220)(GGGGA)_n(SEQ ID NO:221),或其任何组合,其中各n独立地为1-5。

[0291] 14. 如实施方案1-13中任一项所述的抗体,其中所述变体具有1-10个取代、缺失或插入。

[0292] 15. 如实施方案1-14中任一项所述的抗体,其中所述变体具有1-10个保守取代。

[0293] 16. 如实施方案1-15中任一项所述的抗体,其中所述变体与SEQ ID NO:1-65的序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同源性。

[0294] 17. 如实施方案1-15中任一项所述的抗体,其中所述变体与SEQ ID NO:66-142的序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同源性。

[0295] 18. 如实施方案1-15中任一项所述的抗体,其中所述变体与SEQ ID NO:143-174和176-207的序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性。

[0296] 19. 如实施方案1-18中任一项所述的抗体,其中所述抗体是scFv抗体。

[0297] 20. 如实施方案1-19中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。

[0298] 21. 如实施方案1-20中任一项所述的抗体,其中所述抗体是人源化抗体。

[0299] 22. 如实施方案1-21中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含Fc区。

[0300] 23. 如实施方案22所述的抗体,其中所述Fc区选自SEQ ID NO:208、209、210、211、212、213、214和215组成的组。

- [0301] 24. 如实施方案1-23中任一项所述的抗体,其中所述Fc区包含在连接至所述Fc区时延长所述抗体的半衰期的突变。
- [0302] 25. 如实施方案24所述的抗体,其中所述Fc区包含S228P、L235E、M252Y、S254T、T256E、M428L、N434S、L234F、P331S突变或其任何组合。
- [0303] 26. 如实施方案24所述的抗体,其中所述Fc区包含M252Y、S254T和T256E突变。
- [0304] 27. 如实施方案24所述的抗体,其中所述Fc区包含S228P和L235E突变。
- [0305] 28. 如实施方案24所述的抗体,其中所述Fc区包含L234F、L235E和P331S突变。
- [0306] 29. 如实施方案24所述的抗体,其中所述Fc区包含M252Y、S254T、T256E、S228P和L235E突变。
- [0307] 30. 如实施方案24所述的抗体,其中所述Fc区包含S228P、L235E、M428L和N434S突变。
- [0308] 31. 如实施方案24所述的抗体,其中所述Fc区包含M428L和N434S突变。
- [0309] 32. 如实施方案24所述的抗体,其中所述Fc区包含L234F、L235E、P331S、M252Y、S254T和T256E突变。
- [0310] 33. 如实施方案1-32中任一项所述的抗体,其中所述抗体是分离的抗体。
- [0311] 34. 一种核酸分子,其编码实施方案1-33中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。
- [0312] 35. 一种载体,其包含实施方案34所述的核酸分子。
- [0313] 36. 一种细胞,其包含实施方案34所述的核酸分子或实施方案35所述的载体。
- [0314] 37. 一种药物组合物,其包含实施方案1-33中任一项所述的抗体或编码所述抗体的核酸分子。
- [0315] 38. 如实施方案37所述的药物组合物,其中所述组合物为可注射药物组合物。
- [0316] 39. 如实施方案37或38所述的药物组合物,其中所述药物组合物通过静脉内或皮下施用。
- [0317] 40. 一种治疗甲状腺相关眼病(TAO)或其症状或者减轻甲状腺相关眼病(TAO)或其症状的严重程度的方法,所述方法包括向受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物。
- [0318] 41. 一种减少患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的眼睛的眼球突出的方法,所述方法包括向受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物。
- [0319] 42. 一种治疗受试者的甲状腺眼病的方法,所述方法包括向受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体,或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物。
- [0320] 43. 一种降低受试者的甲状腺相关眼病(TAO)的临床活动性评分(CAS)的方法,所述方法包括向受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体,或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物。
- [0321] 44. 一种a)使患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的眼球突出减少至少2mm并且b)降低所述受试者的临床活动性评分(CAS)的方法,所述方法包括向受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物。
- [0322] 45. 如实施方案40-44中任一项所述的方法,其中眼球突出减少至少2mm。
- [0323] 46. 如实施方案40-44中任一项所述的方法,其中眼球突出减少至少3mm。

- [0324] 47. 如实施方案40-44中任一项所述的方法,其中眼球突出减少至少4mm。
- [0325] 48. 如实施方案40-44中任一项所述的方法,其中所述受试者的临床活动性评分(CAS)降低至少2分。
- [0326] 49. 如实施方案40-44中任一项所述的方法,其中所述受试者的临床活动性评分(CAS)降低至-1。
- [0327] 50. 如实施方案40-44中任一项所述的方法,其中所述受试者的临床活动性评分(CAS)降低至0。
- [0328] 51. 一种治疗受试者的甲状腺相关眼病(TAO)或者减轻受试者的甲状腺相关眼病(TAO)的严重程度的方法,所述方法包括向受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案36-38中任一项所述的药物组合物,其中用所述抗体的治疗(i)使一只眼的眼球突出减少至少2mm;(ii)不伴有另一只眼(或对侧眼)劣化2mm或更多;和(iii)使所述受试者的CAS降低至-1或0。
- [0329] 52. 一种改善患有甲状腺相关眼病(TAO,也称为格雷夫斯眼病/格雷夫斯眶病)的受试者的生活质量的方法,所述方法包括向受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体,或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物。
- [0330] 53. 如实施方案52所述的方法,其中所述生活质量是通过格雷夫斯眼病生活质量(GO-QoL)评估或其视力功能或外观分量表来测量。
- [0331] 54. 如实施方案53所述的方法,其中所述治疗使得所述GO-QoL改善大于或等于8分。
- [0332] 55. 如实施方案53所述的方法,其中所述治疗使所述GO-QoL的功能分量表得到改善。
- [0333] 56. 如实施方案53所述的方法,其中所述治疗使所述GO-QoL的外观分量表得到改善。
- [0334] 57. 一种治疗患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者中的复视或者减轻患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者中的复视的严重程度的方法,所述方法包括向受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物。
- [0335] 58. 如实施方案57所述的方法,其中所述复视为恒定性复视。
- [0336] 59. 如实施方案57所述的方法,其中所述复视为非恒定性复视。
- [0337] 60. 如实施方案57所述的方法,其中所述复视为间歇性复视。
- [0338] 61. 如实施方案57所述的方法,其中在停止抗体施用之后,复视的改善或其严重程度减轻持续至少20周。
- [0339] 62. 如实施方案57所述的方法,其中在停止抗体施用之后,复视的改善或其严重程度减轻持续至少50周。
- [0340] 63. 如实施方案40-62中任一项所述的方法,其中所述抗体以约1mg/kg至约5mg/kg抗体的剂量作为第一剂量施用。
- [0341] 64. 如实施方案40-62中任一项所述的方法,其中所述抗体以约5mg/kg至约10mg/kg抗体的剂量作为第一剂量施用。
- [0342] 65. 如实施方案40-62中任一项所述的方法,其中所述抗体以约5mg/kg至约20mg/kg抗体的剂量作为后续剂量施用。

- [0343] 66. 如实施方案40-62中任一项所述的方法,其中所述抗体按以下量施用:约10mg/kg抗体作为第一剂量;和约20mg/kg抗体作为后续剂量。
- [0344] 67. 如实施方案66所述的方法,其中所述后续剂量是每三周施用,持续至少21周。
- [0345] 68. 如实施方案40-67中任一项所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段为人抗体、单克隆抗体、人单克隆抗体、纯化的抗体、双抗体、单链抗体、多特异性抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv或scFv。
- [0346] 69. 如实施方案40-68中任一项所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段是以另外包含药学上可接受的稀释剂或赋形剂或载剂的药物组合物形式施用。
- [0347] 70. 如实施方案69所述的方法,其中药物组合物进一步包含一种或多种用于治疗TAO的药学活性化合物。
- [0348] 71. 如实施方案69或70所述的方法,其中所述药物组合物进一步包含皮质类固醇;利妥昔单抗或其他抗CD20抗体;托珠单抗或其他抗IL-6抗体;或硒、英夫利昔单抗或其他抗TNF α 抗体或促甲状腺激素受体(TSHR)抑制剂。
- [0349] 72. 如实施方案4-71中任一项所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段直接施用至眼、眼的前房、眼的玻璃体腔室、脉络膜上腔或眶后窝。
- [0350] 73. 如实施方案72所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段是经由注射施用。
- [0351] 74. 如实施方案73所述的方法,其中所述注射为玻璃体内注射、眶内注射、眶后注射、脉络膜上注射或前房内注射。
- [0352] 75. 一种增加细胞上的IGF-1R内化的方法,所述方法包括使所述细胞与实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物接触。
- [0353] 76. 如实施方案74所述的方法,其中所述接触包括向受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物。
- [0354] 77. 如实施方案76所述的方法,其中所述受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于患甲状腺眼病(TED)的风险下。
- [0355] 78. 一种抑制细胞上的IGF-1刺激的受体磷酸化的方法,所述方法包括使所述细胞与实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物接触。
- [0356] 79. 如实施方案78所述的方法,其中所述接触包括向受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案36-38中任一项所述的药物组合物。
- [0357] 80. 如实施方案79所述的方法,其中所述受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于患甲状腺眼病(TED)的风险下。
- [0358] 81. 如实施方案78-80中任一项所述的方法,其中所述抗体具有低于或等于约0.2nm、0.15nm、0.10nm、0.09nm的IC₅₀。
- [0359] 82. 如实施方案81所述的方法,其中所述IC₅₀是在体外测定,如本文所提供的测定中测量的。
- [0360] 83. 如实施方案78-82中任一项所述的方法,其中所述细胞为A549细胞或HOCF细胞。
- [0361] 84. 一种治疗受试者的甲状腺眼病的方法,所述方法包括向所述受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物,其中在施用之后至少1、2或3周,所述抗体在所述受试者中的血清浓度为至少或约70 μ g/ml、75 μ g/ml、80

$\mu\text{g/ml}$ 、 $85\mu\text{g/ml}$ 、 $90\mu\text{g/ml}$ 、 $95\mu\text{g/ml}$ 、 $100\mu\text{g/ml}$ 或 $105\mu\text{g/ml}$ 。

[0362] 85. 如实施方案84所述的方法,其中所述抗体或药物组合物是通过静脉内施用。

[0363] 86. 如实施方案84-85中任一项所述的方法,其中所述抗体或药物组合物以约 20mg/kg 的剂量施用。

[0364] 87. 如实施方案84-86中任一项所述的方法,其中所述抗体或药物组合物是至少或约一周一次、每两周一次、每3周一次或每4周一次进行施用。

[0365] 88. 一种将细胞中的IGF-1诱导的受体自磷酸化抑制至少95%、96%、97%、98%或99%或100%的方法,所述方法包括使所述细胞与实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物接触。

[0366] 89. 如实施方案88所述的方法,其中对所述IGF-1诱导的受体自磷酸化的所述抑制是相较于不存在所述抗体或所述药物组合物的情况下诱导的受体自磷酸化进行测量。

[0367] 90. 如实施方案88或89所述的方法,其中所述接触包括向受试者施用所述抗体或包含其的药物组合物。

[0368] 91. 如实施方案90所述的方法,其中所述受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于患甲状腺眼病(TED)的风险下。

[0369] 92. 一种将有需要的受试者的IGF-1诱导的受体自磷酸化抑制至少95%、96%、97%、98%或99%或100%的方法,所述方法包括向所述受试者施用实施方案1-33中任一项所述的抗体或实施方案37-39中任一项所述的药物组合物。

[0370] 93. 如实施方案92所述的方法,其中所述受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于患甲状腺眼病(TED)的风险下。

[0371] 94. 如实施方案92或93中任一项所述的方法,其中所述抗体或所述药物组合物通过静脉内施用。

[0372] 95. 如实施方案88-94中任一项所述的方法,其中所述抗体包含VRDN-1100的CDR。

[0373] 96. 如实施方案88-95中任一项所述的方法,其中所述抗体包含VRDN-1100的抗体的CDR或VRDN-2700的CDR。

[0374] 现参考以下实施例描述主题。仅出于说明的目的提供这些实施例,并且权利要求决不应解释为限于这些实施例,而应解释为涵盖由于本文所提供的教导而变得显而易见的任何和所有变化形式。本领域技术人员将容易地认识到可以被改变或修改成产生本质上相似的结果的多种非关键性参数。

[0375] 实施例

[0376] 实施例1: IGF-1R抗体阻断IGF-1刺激。

[0377] 通过在存在IGF-1R抗体VRDN-2700、VRDN-03100、VRDN-02100、VRDN-02200、VRDN-02300、VRDN-02400和VRDN-02500(所有这些抗体都在本文中被公开)的情况下的透明质烷(hyaluronan)分泌来测量IGF-1刺激的阻断。从格雷夫斯眼病(GO)患者的血清中纯化免疫球蛋白,并测试其在GO成纤维细胞原代培养物中直接活化TSHR和/或IGF-1R以及活化TSHR/IGF-1R串扰的能力。用具有或不具有IGF-1R抑制抗体的M22或GO-Ig处理细胞,该抗体为诸如本文所提供的那些,包括但不限于VRDN-2700、VRDN-03100、VRDN-02100、VRDN-02200、VRDN-02300、VRDN-02400和VRDN-02500,所有这些都都在本文中被公开。透明质烷(透明质酸;HA)分泌是作为GO成纤维细胞刺激的主要生物反应测量的。IGF-1R自磷酸化用作直接IGF-

1R活化的量度。通过环状AMP (cAMP) 的产生来确定TSHR活化。发现如本文所公开的IGF-1R抗体有效地阻断HA分泌,因此发现其阻断IGF刺激。

[0378] 实施例2:患有甲状腺眼病的患者的治疗和对甲状腺眼病进行的IGF-1R抗体临床评估。

[0379] 向受试者提供IGF-1R抑制抗体的输注,该抗体为诸如本文所提供的那些,包括但不限于VRDN-2700、VRDN-03100、VRDN-02100、VRDN-02200、VRDN-02300、VRDN-02400和VRDN-02500,所有这些都在这篇文章中被公开。输注次数是针对各受试者进行个性化的并且基于研究者的临床判断。第1天访视发生在先前试验的最终访视后的14天内。第1周和第4周的访视窗为±1天,第3周、第6周、第9周、第12周、第15周、第18周、第21周和第24周的访视窗为±3天。随访期仅针对在先前试验中为眼球突出无反应者的受试者;先前试验中复发的受试者并不参与随访期。随访期内的访视窗为±7天。

[0380] 治疗期为24周(6个月),在此期间施用8次替妥木单抗输注。

[0381] 作为眼球突出无反应者的受试者被安排来参与本扩展研究中的6个月随访期;在导入研究中复发并且在本扩展研究中被再治疗的受试者将不参与随访期。

[0382] 在各评估时间点对两只眼睛进行功效评估。“研究眼睛”(也就是,即受影响更严重的眼睛)将保持与先前研究的基线(第1天)访视时鉴别的眼球突出相同。评估两只眼睛的功效,但使用研究眼睛评估主要结局量度。

[0383] 通过眼球突出(使用Hertel仪器测量为对临床严重程度量度的突眼评价以确保测量的一致性)、CAS(7-项量表)、复视(测量为临床严重程度量度的部分)和临床严重程度量度(包括运动限制评估)评估功效。

[0384] 使用GQ-QoL调查问卷评估生活质量。

[0385] 通过AE和伴随药物使用监测、免疫原性测试、体检和眼科检查、生命体征、临床安全实验室评价(全血细胞计数、化学(包括甲状腺组和HbA1C)和尿分析)、妊娠试验(如果适用)和心电图(ECG)评估安全性。还由数据安全监察委员会(DSMB)监测研究。

[0386] 使用Hertel眼球突出计进行眼球突出评估以确保测量的一致性,并且在研究的完整持续时间中的每次评价时使用同一个Hertel仪器和同一个观察者(除非不可避免)。另外,在各情况下使用相同的眼角间距(ICD)。

[0387] 在治疗期内的第1天和第6周、第12周、第18周和第24周(或过早停药(PW))和随访期内的第7个月、第9个月和第12个月(或PW)测量每只眼睛的眼球突出。记录关于突眼的临床严重程度量度eCRF的测量值。

[0388] 如本文所提供,发现抗体在治疗甲状腺眼病以及改善生活质量中有效。

[0389] 实施例3:具有增加pK的抗体

[0390] 通过静脉内或皮下途径向食蟹猴给予量为10mg/kg的包含Fc结构域中具有YTE突变的VRDN-2700的CDR的抗体,并且在0.5小时、2小时、8小时和第1天、第3天、第7天、第10天、第14天、第21天和第28天的时间点收集样品以用于通过ELISA进行PK分析。还以10mg/kg IV施用替妥木单抗作为比较剂。图1中所示出的结果表明抗体相较于替妥木单抗具有显著较高的PK。此结果表明相较于替妥木单抗,包含VRDN-2700的CDR的抗体即使在皮下施用时也有可能以较低剂量给予。尚未预测到这些结果。

[0391] 实施例4:VRDN-2700

[0392] 在Fc结构域中具有M252Y、S254T和T256E突变的VRDN-2700为新颖的如本文所描述的抗IGF-1R抗体,该抗体的Fc区中并入有半衰期延长修饰,并且可用于治疗甲状腺眼病(TED)。相对于市售IGF-1R抗体替妥木单抗,在食蟹猴中测量具有此类Fc突变的VRDN-2700的药代动力学(PK)参数,并且构建PK模型来预测可能的人给药方案。

[0393] TED为最通常与格雷夫斯病和甲状腺功能亢进相关的自身免疫性病状,但也可见于甲状腺功能正常或甲状腺功能减退患者中。TED中的眼病是由促甲状腺激素受体(TSHR)激动性自身抗体和TSHR与IGF-1R之间的串扰驱动的。眼眶和眶周组织的病理性重构产生不同表现,其可包括干眼、流泪增加、局部刺激、眼睑退缩和最终眼球突出、复视和视神经压迫,伴有随之而来的视力下降。

[0394] TED的根本病理是主要因纤维细胞和免疫细胞的募集而导致眼眶内炎性级联反应的活化。IGF-1R的过度表达已在TED患者的眼眶内证实,并且推测IGF-1R抑制抗体可破坏IGF-1R和TSHR串扰并减弱炎性级联反应。实际上,已证实IGF-1R拮抗作用稳固地缓解影响TED患者的许多炎性症状。

[0395] VRDN-2700为通过IGF-1R以次纳摩尔效价抑制IGF-1介导的信号传导并且并入临床上经验证的延长半衰期的Fc修饰(M252Y、S254T和T256E)的单克隆抗体。发现此抗体相较于常规的IgG治疗性抗体具有更有利的PK特征,其有可能为患者提供负担更少的治疗模式。

[0396] 通过30min静脉内(IV)输注以2、10和50mg/kg,和通过皮下(SC)注射以2和10mg/kg向食蟹猴施用具有Fc突变的VRDN-2700。同样地通过30min IV输注施用10mg/kg的替妥木单抗。使用人IgG特异性ELISA测定来测量血清中的VRDN-2700和替妥木单抗水平。使用WinNonlin非隔室模型分析数据。使用可用的人和食蟹猴数据构建并入有靶介导的药物处置的半机械模型。数据说明于下文中。

[0397] 图2的表格和图示出了更有利的PK特征。

[0398] 该表格展示PK参数+/-SD。在2mg/kg下观察到靶介导的药物处置(TMDD)的证据,但在10和50mg/kg剂量下未观察到,与报告在较高剂量下的TMDD饱和的替妥木单抗和其他IGF-1R抗体一致。

[0399] VRDN-2700半衰期延长修饰延长暴露。在等效剂量下,SC给药的具有YTE突变的VRDN-2700具有比静脉内输注的替妥木单抗更大的暴露,并且在NHP中达到替妥木单抗的半衰期的约2倍,使用初步发现阶段制剂SC给药的VRDN-2700的生物利用度(F)估计为62%。参数估计值+/-SD示于图3中。

[0400] 模型模拟预测,每3周以10mg/kg或每6周以20mg/kg给予VRDN-2700将产生>100ug/mL的C_{min},类似于审批通过的替妥木单抗方案(10mg/kg第一剂量接着七次20mg/kg剂量q3w)。10mg/kg q3w方案将具有较低C_{max}值。较长的给药时间间隔将增加患者便利性并降低治疗成本,而较低剂量和C_{max}值可潜在地减轻毒性。此外,所述模型预测,每周皮下给予300mg固定剂量的VRDN-2700可达到约130ug/mL的稳态C_{min},从而能够在家自施用。在较低C_{min}值有效的情况下,预测每隔一周皮下施用300mg固定剂量的VRDN-2700达到约50ug/mL稳态C_{min}水平。总之,预测VRDN-2700的延长半衰期为患者提供更适宜给药时间间隔和施用途径的更宽选择范围。

[0401] 在评价抗体期间,将VRDN-2700的表达与Fc结构域中具有突变(如本文所描述的L/S突变)的其他抗体进行比较。出乎意料地,Fc结构域中具有YTE突变的抗体(VRDN2700)的产

率比具有L/S突变的类似抗体的产率高大致80%。这是令人惊讶和出乎意料的,因为已经被测试的具有YTE或LS突变的靶向IGF-1R的其他抗体无论Fc突变如何仍具有类似的表达。YTE型式具有与LS型式相比更少的低分子量物质。因此,表明YTE抗体具有更少的杂质并且为更均质的组合物,其提供优于具有LS突变的抗体的优势。这也是不可预测的,因为被评价的另一抗体展示对此类物种的相反作用。此外,在纯化期间,发现LS突变体在阳离子交换柱上纯化时形成比VRDN-2700更多的聚集物。LS突变体的聚集将引起大量制造问题,对于VRDN-2700未观察到此类问题。因此,针对此抗体的Fc突变体的这种差异可能尚未预测或预期到并且对本文称为VRDN-2700的抗体产生大量和未预期到的优势。

[0402] VRDN-2700 (YTE) 的延长半衰期证实,对比常规的治疗性IgG抗体,它可用于便利的SC注射,或作为IV输注,需要更少和/或不太频繁的治疗,并且具有相较于同一抗体的其他Fc突变型式(相同的可变区)更优的特性。

[0403] 实施例5:变体IGF-1R抗体阻断IGF-1刺激(预示性)。

[0404] 通过在存在具有SEQ ID NO:67-142的VH和VL序列的IGF-1R抗体(所有这些抗体均在本文中被公开)的情况下的透明质酸的分泌来测量IGF-1刺激的阻断。从格雷夫斯眼病(GO)患者的血清中纯化免疫球蛋白,并测试其在GO成纤维细胞原代培养物中直接活化TSHR和/或IGF-1R以及活化TSHR/IGF-1R串扰的能力。用具有或不具有IGF-1R抑制抗体的M22或GO-Ig处理细胞,该抗体为诸如本文所提供的那些,包括但不限于具有SEQ ID NO:66-142的VH和VL序列的抗体,所有这些抗体均在本文中被公开。透明质酸(透明质酸;HA)分泌是作为GO成纤维细胞刺激的主要生物反应测量的。IGF-1R自磷酸化用作直接IGF-1R活化的量度。通过环状AMP(cAMP)的产生来确定TSHR活化。发现如本文所公开的IGF-1R抗体有效地阻断HA分泌,因此发现其阻断IGF刺激。

[0405] 实施例6:患有甲状腺眼病的患者的治疗和对甲状腺眼病进行的IGF-1R抗体临床评估(预示性)。

[0406] 向受试者提供IGF-1R抑制抗体的输注,该抗体为诸如本文所提供的那些,包括但不限于具有SEQ ID NO:67-142的VH和VL序列的抗体,所有这些抗体均在本文中被公开。输注次数是针对各受试者进行个性化的并且基于研究者的临床判断。第1天访视发生在先前试验的最终访视后的14天内。第1周和第4周的访视窗为±1天,第3周、第6周、第9周、第12周、第15周、第18周、第21周和第24周的访视窗为±3天。随访期仅针对在先前试验中为眼球突出无反应者的受试者;先前试验中复发的受试者并不参与随访期。随访期内的访视窗为±7天。

[0407] 治疗期为24周(6个月),在此期间施用8次替妥木单抗输注。

[0408] 作为眼球突出无反应者的受试者被安排来参与本扩展研究中的6个月随访期;在导入研究中复发并且在本扩展研究中被再治疗的受试者将不参与随访期。

[0409] 在各评估时间点对两只眼睛进行功效评估。“研究眼睛”(也就是,即受影响更严重的眼睛)将保持与先前研究的基线(第1天)访视时鉴别的眼睛相同。评估两只眼睛的功效,但使用研究眼睛评估主要结局量度。

[0410] 通过眼球突出(使用Hertel仪器测量为对临床严重程度量度的突眼评价以确保测量的一致性)、CAS(7-项量表)、复视(测量为临床严重程度量度的部分)和临床严重程度量度(包括运动限制评估)评估功效。

[0411] 使用G0-QoL调查问卷评估生活质量。

[0412] 通过AE和伴随药物使用监测、免疫原性测试、体检和眼科检查、生命体征、临床安全实验室评价(全血细胞计数、化学(包括甲状腺组和HbA1C)和尿分析)、妊娠试验(如果适用)和心电图(ECG)评估安全性。还由数据安全监察委员会(DSMB)监测研究。

[0413] 使用Hertel眼球突出计进行眼球突出评估以确保测量的一致性,并且在研究的完整持续时间中的每次评价时使用同一个Hertel仪器和同一个观察者(除非不可避免)。另外,在各情况下使用相同的眼角间距(ICD)。

[0414] 在治疗期内的第1天和第6周、第12周、第18周和第24周(或过早停药(PW))和随访期内的第7个月、第9个月和第12个月(或PW)测量每只眼睛的眼球突出。记录关于突眼的临床严重程度度量eCRF的测量值。

[0415] 如本文所提供,发现抗体在治疗甲状腺眼病以及改善生活质量中有效。

[0416] 实施例7:具有增加的pK的抗体(预示性)。

[0417] 通过静脉内或皮下途径向食蟹猴给予量为10mg/kg的具有SEQ ID NO:67-142的VH和VL序列的抗体(所有这些抗体均在本文中被公开),并在0.5小时、2小时、8小时和第1、3、7、10、14、21和28天的时间点收集样品以通过ELISA进行PK分析。还以10mg/kg IV施用VRDN-02700和SEQ ID NO:66作为比较剂。包含SEQ ID NO:67-142的VH和VL序列的抗体被证明与对照相比具有明显更高的PK。

[0418] 实施例8:IGF-1R抗体结合亲和力

[0419] 通过表面等离子体共振(SPR)确定IGF-1R抗体结合亲和力。在25°C下在Biacore 8K+仪器(Cytiva)上进行SPR测量。在所有Biacore实验中,HBS-EP+(Cytiva)和NaOH 10mM分别用作运行缓冲液和再生缓冲液。将抗huIgG(Fc γ 特异性)单克隆抗体固定在CM5系列SBiacore芯片上以用于抗体捕获。使用胺偶联试剂盒按照Biacore提供的方法进行固定化。芯片活化后,注入捕获抗体,使表面密度达到约10,000个共振单位(RU)。将抗IGF-1R抗体以在1xHBS-EP+测定缓冲液中稀释的10nM的浓度以30 μ L/min的流速注射一分钟,随后是一分钟的稳定期。通过将在1xHBS-EP+pH 7.4中两倍连续稀释的五个连续浓度(范围为从6.3nM至100nM)以30 μ L/min注射一分钟进行单循环分析来确定重组人his标记的IGF 1R胞外结构域蛋白结合。随后在HBS pH 7.4或pH 6缓冲液中监测解离情况十分钟。通过以30 μ L/min两次注射1mM甘氨酸(pH 1.5)来使流动池表面再生。使用Biacore Insight Evaluation软件(Cytiva)并使用1:1结合动力学拟合模型进行动力学参数分析。结果显示在下表中:

[0420]

抗体 ID	pH 7.4 时的 SPR			pH 6 时的 SPR		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
VRDN-02100	1.06E+05	4.85E-05	4.56E-10	8.68E+04	9.16E-05	1.05E-09
VRDN-02001	1.03E+05	5.10E-05	4.95E-10	9.60E+04	1.15E-04	1.20E-09
VRDN-02002	1.05E+05	1.04E-04	9.92E-10	8.30E+04	9.22E-05	1.11E-09
VRDN-02003	1.12E+05	4.72E-05	4.23E-10	9.43E+04	9.44E-05	1.00E-09
VRDN-02004	8.78E+04	6.84E-04	7.78E-09	9.57E+04	5.93E-04	6.19E-09
VRDN-02005	8.58E+04	6.09E-05	7.10E-10	1.02E+05	1.19E-04	1.16E-09
VRDN-02006	7.85E+04	8.49E-05	1.08E-09	9.23E+04	1.01E-04	1.10E-09
VRDN-02007	5.80E+04	7.43E-04	1.28E-08	1.84E+05	1.88E-03	1.02E-08
VRDN-02008	1.24E+06	2.06E-02	1.66E-08	1.09E+05	1.43E-03	1.31E-08
VRDN-02009	9.00E+04	3.98E-05	4.42E-10	8.69E+04	8.40E-05	9.67E-10
VRDN-02010	4.47E+05	3.11E-03	6.95E-09	9.72E+04	7.40E-04	7.61E-09
VRDN-02011	1.05E+05	4.55E-05	4.32E-10	9.34E+04	7.81E-05	8.36E-10
VRDN-02012	9.18E+04	5.41E-05	5.89E-10	1.02E+05	1.03E-04	1.01E-09
VRDN-02013	8.08E+04	5.45E-05	6.74E-10	9.32E+04	1.09E-04	1.17E-09
VRDN-02014	8.87E+04	6.19E-05	6.97E-10	1.38E+05	1.53E-04	1.11E-09
VRDN-02015	8.95E+04	4.57E-05	5.10E-10	9.14E+04	8.79E-05	9.61E-10
VRDN-02016	9.80E+04	3.39E-05	3.46E-10	8.43E+04	1.11E-04	1.31E-09
VRDN-02017	9.70E+04	1.18E-04	1.22E-09	9.60E+04	1.10E-04	1.14E-09
VRDN-02018	1.06E+05	7.79E-05	7.34E-10	8.54E+04	1.08E-04	1.26E-09
VRDN-02019	1.01E+05	5.53E-05	5.49E-10	8.58E+04	1.01E-04	1.18E-09
VRDN-02020	9.48E+04	5.16E-05	5.44E-10	9.32E+04	9.56E-05	1.03E-09
VRDN-02021	6.73E+04	5.84E-05	8.68E-10	9.92E+04	1.37E-04	1.38E-09
VRDN-02022	9.41E+04	7.75E-04	8.23E-09	NA	NA	NA
VRDN-02023	4.26E+05	1.87E-03	4.40E-09	7.27E+04	8.97E-05	1.23E-09
VRDN-02024	1.13E+05	5.06E-05	4.49E-10	1.01E+05	7.99E-05	7.93E-10
VRDN-02025	6.80E+04	1.41E-04	2.08E-09	6.30E+04	9.50E-05	1.51E-09
VRDN-02026	4.15E+04	9.99E-05	2.40E-09	4.08E+04	6.71E-05	1.64E-09
VRDN-02027	1.42E+05	9.57E-04	6.73E-09	4.26E+04	1.21E-04	2.85E-09
VRDN-02028	1.03E+05	5.40E-05	5.25E-10	9.70E+04	1.07E-04	1.11E-09
VRDN-02029	9.24E+04	5.53E-05	5.99E-10	8.56E+04	9.38E-05	1.10E-09
VRDN-02030	8.48E+04	5.48E-05	6.46E-10	8.89E+04	9.65E-05	1.09E-09
VRDN-02031	9.73E+04	4.56E-05	4.68E-10	9.44E+04	1.15E-04	1.22E-09
VRDN-02032	9.31E+04	7.16E-05	7.69E-10	9.63E+04	9.61E-05	9.98E-10
VRDN-02033	9.85E+04	8.10E-05	8.22E-10	9.27E+04	1.10E-04	1.19E-09
VRDN-02034	1.01E+05	1.05E-04	1.03E-09	8.50E+04	1.07E-04	1.26E-09
VRDN-02035	9.78E+04	6.32E-05	6.46E-10	8.76E+04	1.07E-04	1.22E-09
VRDN-02036	9.95E+04	4.42E-05	4.44E-10	9.42E+04	1.02E-04	1.08E-09

[0421]

VRDN-02037	7.62E+04	6.43E-05	8.44E-10	7.00E+04	1.01E-04	1.44E-09
VRDN-02038	8.26E+04	5.36E-05	6.49E-10	8.48E+04	1.11E-04	1.31E-09
VRDN-02039	8.98E+04	5.26E-05	5.86E-10	7.98E+04	1.09E-04	1.36E-09
VRDN-02040	8.54E+04	1.04E-04	1.22E-09	8.70E+04	9.07E-05	1.04E-09
VRDN-02041	9.55E+04	7.59E-05	7.95E-10	8.78E+04	1.02E-04	1.16E-09
VRDN-02042	1.04E+05	7.31E-05	7.04E-10	9.41E+04	1.01E-04	1.08E-09
VRDN-02043	8.34E+04	6.22E-05	7.46E-10	8.04E+04	9.08E-05	1.13E-09
VRDN-02044	8.52E+04	4.69E-05	5.51E-10	8.26E+04	6.27E-05	7.59E-10
VRDN-02045	5.92E+04	6.49E-05	1.10E-09	5.19E+04	8.63E-05	1.66E-09
VRDN-02046	9.20E+04	5.23E-05	5.69E-10	7.99E+04	1.03E-04	1.29E-09
VRDN-02047	8.59E+04	5.34E-05	6.22E-10	6.66E+04	9.84E-05	1.48E-09
VRDN-02048	7.57E+04	4.17E-05	5.50E-10	7.88E+04	8.10E-05	1.03E-09
VRDN-02049	8.37E+04	7.92E-05	9.46E-10	7.95E+04	9.15E-05	1.15E-09
VRDN-02050	1.11E+05	6.70E-05	6.03E-10	8.20E+04	9.87E-05	1.20E-09
VRDN-02051	7.40E+04	7.59E-05	1.03E-09	6.66E+04	8.62E-05	1.30E-09
VRDN-02052	1.01E+05	5.70E-05	5.64E-10	1.17E+05	1.56E-04	1.33E-09
VRDN-02053	3.38E+05	2.43E-03	7.18E-09	5.56E+04	1.93E-04	3.48E-09
VRDN-02054	7.39E+04	6.19E-05	8.38E-10	7.07E+04	8.07E-05	1.14E-09
VRDN-02055	9.66E+04	4.92E-05	5.09E-10	9.18E+04	1.01E-04	1.10E-09
VRDN-02056	8.35E+04	1.98E-05	2.37E-10	8.60E+04	9.75E-05	1.13E-09
VRDN-02057	9.58E+04	6.90E-05	7.20E-10	1.18E+05	1.65E-04	1.40E-09
VRDN-02058	1.02E+05	8.50E-05	8.36E-10	8.08E+04	9.52E-05	1.18E-09
VRDN-02059	NA	NA	NA	1.94E+05	4.43E-05	2.28E-10
VRDN-02060	1.11E+05	2.77E-05	2.49E-10	1.54E+05	6.07E-05	3.94E-10
VRDN-02061	9.47E+04	2.65E-05	2.80E-10	1.45E+05	4.34E-05	2.99E-10
VRDN-02062	9.43E+04	2.13E-05	2.25E-10	1.70E+05	2.82E-05	1.66E-10
VRDN-02063	1.11E+05	2.11E-05	1.90E-10	1.40E+05	3.97E-05	2.84E-10
VRDN-02064	1.06E+05	2.48E-05	2.35E-10	1.57E+05	2.27E-05	1.45E-10
VRDN-02065	1.16E+05	2.54E-05	2.20E-10	2.08E+05	4.83E-05	2.32E-10
VRDN-02066	1.12E+05	3.12E-05	2.78E-10	1.74E+05	5.14E-05	2.96E-10
VRDN-02067	1.10E+05	2.75E-05	2.50E-10	1.75E+05	5.44E-05	3.10E-10
VRDN-02068	1.15E+05	2.87E-05	2.49E-10	1.74E+05	6.53E-05	3.76E-10
VRDN-02069	1.11E+05	1.52E-05	1.37E-10	1.72E+05	5.59E-05	3.25E-10
VRDN-02070	1.05E+05	3.38E-05	3.22E-10	1.58E+05	5.29E-05	3.35E-10
VRDN-02071	1.05E+05	1.09E-05	1.03E-10	1.89E+05	6.64E-05	3.52E-10
VRDN-02072	1.27E+05	3.57E-05	2.81E-10	1.97E+05	5.30E-05	2.69E-10
VRDN-02073	1.20E+05	3.13E-05	2.61E-10	1.79E+05	4.77E-05	2.67E-10
VRDN-02074	1.32E+05	3.98E-05	3.01E-10	2.32E+05	5.81E-05	2.50E-10
VRDN-02075	1.16E+05	2.76E-05	2.37E-10	2.94E+05	5.52E-05	1.88E-10
VRDN-02076	1.17E+05	2.46E-05	2.10E-10	3.81E+05	6.76E-05	1.78E-10

[0422] 本文所提供的这些实施例和实施方案中的每一者证实本文所提供的抗体可用于治疗TED和其相关症状。

[0423] 本文中引用的所有参考文献均以引用的方式并入,如同每个单个出版物、数据库条目(例如Genbank序列或GeneID条目)、专利申请或专利具体并且单个地被指示以引用的方式并入一般。申请人遵循37C.F.R.§1.57(b)(1),此以引用方式并入的表述是关于每个单个出版物、数据库条目(例如,Genbank序列或GeneID条目)、专利申请或专利,其中每一者均依照37C.F.R.§1.57(b)(2)明确鉴别,即使此类引用不接近以引用方式并入的专用表述。以引用的方式并入的专用表述(如果有的话)包括于本说明书内不会以任何方式弱化此以引用的方式并入的一般表述。在本文中引用参考文献不意图承认所述参考文献为相关背景

技术,也不构成对这些出版物或文献的内容或日期的任何承认。

[0424] 本发明实施方案的范围不受本文所描述的特定实施方案限制。实际上,本领域技术人员根据前述说明书将显而易见除本文所述的那些修改以外的各种修改。这些修改意图属于实施方案和任何随附权利要求的范围内。

[0425] 认为本说明书足以使本领域技术人员实践实施方案。本领域技术人员根据前述说明书将显而易见除本文所示和所述的那些修改以外的各种修改,并且所述修改属于本公开和任何随附权利要求的范围内。

VRDN-2700和替妥木单抗NHP血清浓度

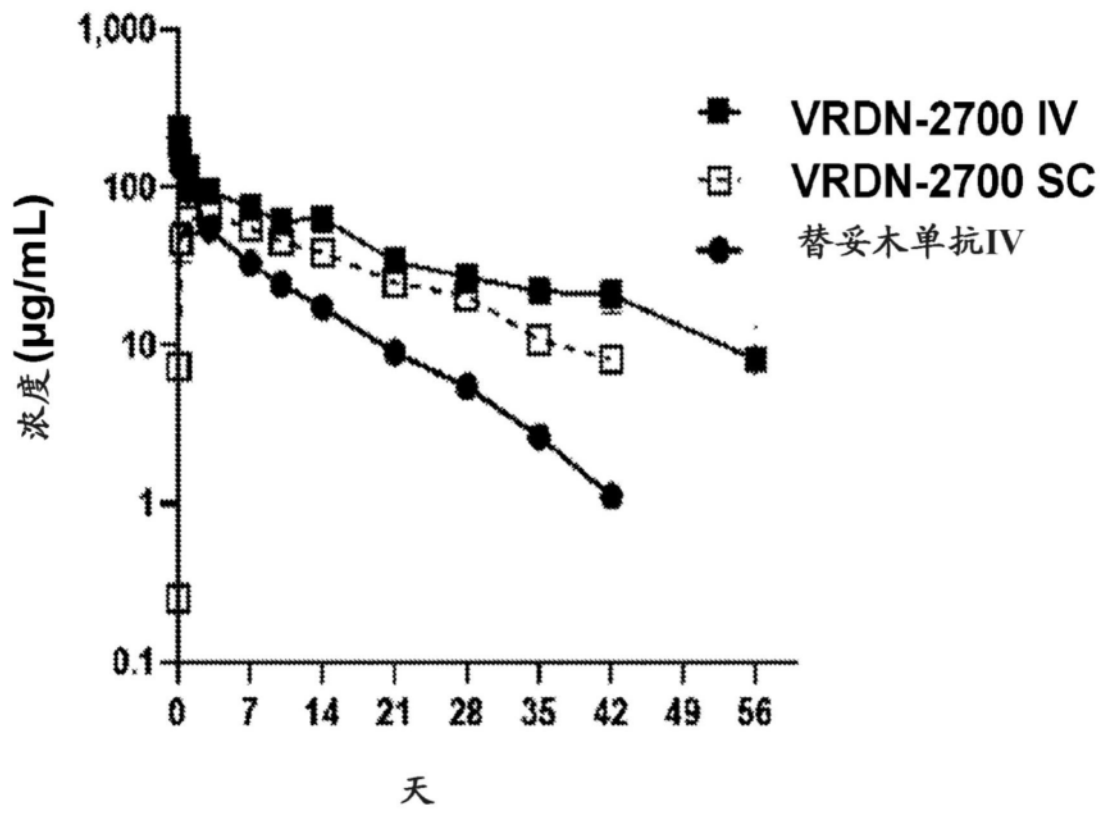


图1

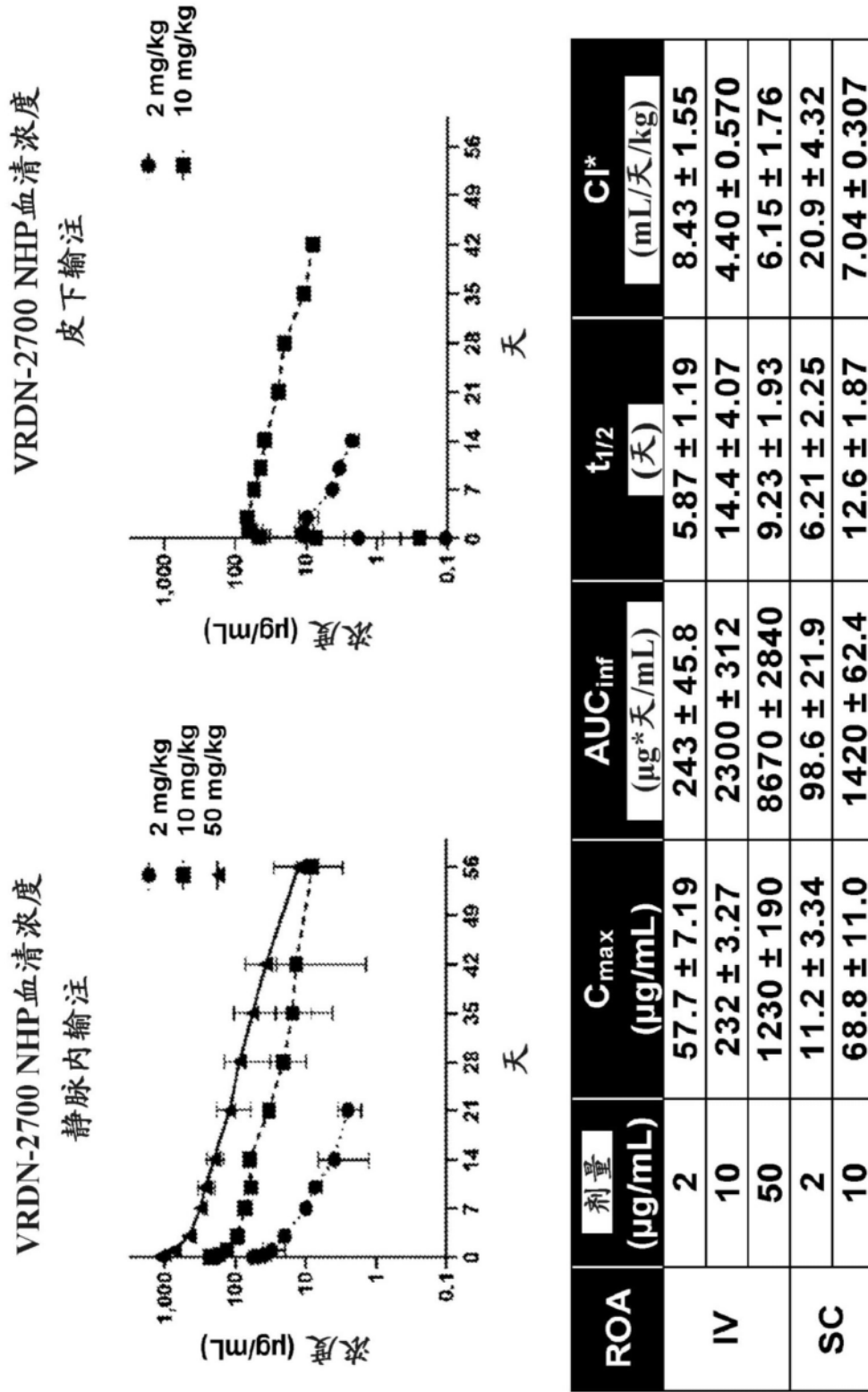
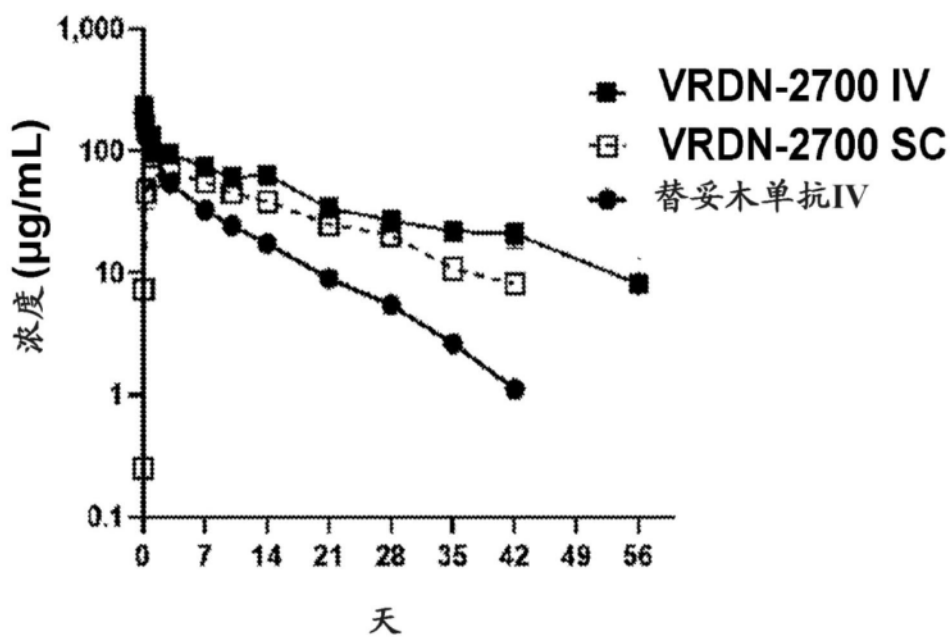


图2

VRDN-2700和替妥木单抗NHP血清浓度



化合物	剂量和ROA	AUC _{inf} (µg*天/mL)	相对暴露	t _{1/2} (天)
VRDN-2700 (YTE)	10 mg/kg, IV	2300 ± 312	2.9X	14.4 ± 4.07
VRDN-007 (YTE)	10 mg/kg, SC	1420 ± 62.4	1.8X	12.6 ± 1.87
替妥木单抗	10 mg/kg, IV	779 ± 79.4	1.0X	6.35 ± 0.322

图3