(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119792512 A
(43)申请公布日 2025.04.11

(21)申请号 202411943834.6

(22)申请日 2021.10.14

(30)优先权数据
63/091,839 2020.10.14 US
63/201,978 2021.05.21 US
63/260,130 2021.08.10 US
63/261,742 2021.09.28 US

(62)分案原申请数据
202180084040.7 2021.10.14

(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 P·哈尔文 T·基塞拉克 A·佘 J·维奥林 Y·赵

(74)专利代理机构 深圳永慧知识产权代理事务所(普通合伙) 44378
专利代理师 黄鑫

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 5/14(2006.01)

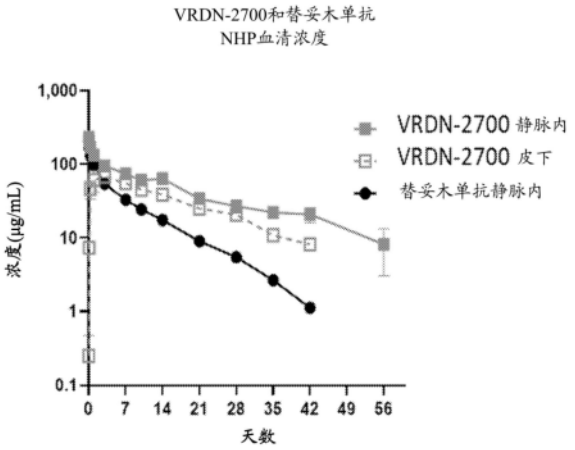
权利要求书1页 说明书62页
序列表（电子公布） 附图8页

(54)发明名称

用于治疗甲状腺眼病的组合物和方法

(57)摘要

本发明提供用于治疗甲状腺眼病的组合物和方法。具体提供一种药物组合物,其包含用于治疗受试者甲状腺眼病的抗体,其中所述抗体包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的轻链可变区和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的重链可变区。另提供了一种治疗受试者甲状腺眼病的方法,包括施用所述的药物组合物。本发明为治疗甲状腺眼病提供了替代疗法。



CN 119792512 A

1.一种药物组合物,其包含用于治疗受试者甲状腺眼病的抗体,其中所述抗体包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的轻链可变区和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的重链可变区。

2.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述抗体包含具有M428L和N434S取代的Fc区。

3.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述抗体包含具有M428L、N434S、M252Y、S254T和T256E取代的Fc区。

4.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述抗体包含具有M252Y、S254T和T256E取代的Fc区。

5.如权利要求1所述的药物组合物,其中抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:92的重链氨基酸序列。

6.如权利要求1所述的药物组合物,其中抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:94的重链氨基酸序列。

7.如权利要求1所述的药物组合物,其中抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:95的重链氨基酸序列。

8.一种治疗受试者甲状腺眼病的方法,所述方法包括施用如权利要求1至7中任一项所述的包含抗体的药物组合物。

9.如权利要求8所述的方法,其中所述药物组合物是静脉内施用。

10.如权利要求8所述的方法,其中所述药物组合物是皮下施用。

用于治疗甲状腺眼病的组合物和方法

背景技术

[0001] 甲状腺相关眼病(TAO)(又称为甲状腺眼病(TED)、格雷夫斯眼病或眶病(GO)、甲状腺毒性突眼、甲状腺机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至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/炎性反应。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/炎性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机能亢进相关,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(胫前黏液性水肿)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)的发炎和扩张,迫使眼球向前(鼓起)离开其眼窝-称为凸眼(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)和压迫性甲状腺机能障碍视神经病变。TAO可在甲状腺机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)、结膜炎和鼓起的眼睛(突眼或凸眼)、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(包括凸眼和眼部充血)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-1β、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。

[0002] 还检测到激活类胰岛素生长因子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。

[0003] 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-IRα含有配体结合结构域,而IGF-IRβ参与信号传导并含有酪氨酸磷酸化位点。

[0004] 针对由格雷夫斯病引起的甲状腺机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

[0005] 实施方案总体与IGF-1R抗体和其抗原结合片段相关。某些IGF-1R抗体和抗原结合片段抑制IGF-1R功能或阻断IGF-I介导的IGF-1R信号传导的生物功能。另外,本发明总体涉及用于治疗甲状腺相关眼病(TAO)的方法,所述甲状腺相关眼病又称为甲状腺眼病(TED)、格雷夫斯眼病或眶病(GO)、甲状腺毒性突眼、甲状腺机能障碍眼病和其他与IGF-1R信号传导相关的甲状腺眼病。

[0006] 在一些实施方案中,提供包含如本文所提供的序列的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗体包含如SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、79或86中所阐述的VL序列;和如SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、80或83中所阐述的VH序列。在一些实施方案中,抗体包含如SEQ ID NO:17、18、19、23、24、25、29、30、31、35、36、37、41、42、43、47、48、49、53、54、55、59、60、61或81中所阐述的LCDR序列,和如SEQ ID NO:20、21、22、26、27、28、32、33、34、38、39、40、44、45、46、50、51、52、56、57、58、62、63或64中所阐述的HCDR序列;或其任何组合或变体。

[0007] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、79或86中所阐述的V_L肽,或其任何变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、80或83中所阐述的V_H肽,或其任何变体。

[0008] 在一些实施方案中,抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:20、26、32、38、44、50或56的氨基酸序列;重链CDR2具有SEQ ID NO:21、27、33、39、45、51或57的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:22、28、34、40、46、52或58的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:17、23、29、35、41、47或53;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:18、24、30、36、42、48或54的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:19、25、31、37、43、49、55或81的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0009] 在一些实施方案中,抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列;重链CDR2具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:17;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0010] 在一些实施方案中,抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列;重链CDR2具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:23;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0011] 在一些实施方案中,抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2

和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;重链CDR2具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:29;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0012] 在一些实施方案中,抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;重链CDR2具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:35;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0013] 在一些实施方案中,抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;重链CDR2具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:41;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0014] 在一些实施方案中,抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;重链CDR2具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:47;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0015] 在一些实施方案中,抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;重链CDR2具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:53;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0016] 在一些实施方案中,抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;重链CDR2具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:59;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0017] 在一些实施方案中,抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;重链CDR2具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有氨基

酸序列SEQ ID NO:35;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0018] 在一些实施方案中,抗体包含如SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、79或86中所阐述的V_L序列,或其变体。在一些实施方案中,抗体包含如SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、80或83中所阐述的V_H序列,或其变体。

[0019] 在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:65至72、78、82或85的序列,或其变体。

[0020] 在一些实施方案中,抗体包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链和包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,抗体包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的轻链可变区和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的重链可变区。

[0021] 在一些实施方案中,抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:92的重链氨基酸序列。

[0022] 在一些实施方案中,抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:94的重链氨基酸序列。

[0023] 在一些实施方案中,抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:95的重链氨基酸序列。

[0024] 在一些实施方案中,提供本文所提供的任何抗体的变体,只要CDR相比于本文所提供的亲本(非变体)序列保持恒定即可。

[0025] 在一些实施方案中,抗体包含Fc区。在一些实施方案中,Fc区如SEQ ID NO:75至77、84、87、88、89或90中所阐述。在一些实施方案中,Fc区如SEQ ID NO:75中所阐述。在一些实施方案中,Fc区如SEQ ID NO:76中所阐述。在一些实施方案中,Fc区如SEQ ID NO:77中所阐述。在一些实施方案中,Fc区如SEQ ID NO:84中所阐述。在一些实施方案中,Fc区如SEQ ID NO:87中所阐述。在一些实施方案中,Fc区如SEQ ID NO:88中所阐述。在一些实施方案中,Fc区如SEQ ID NO:89中所阐述。在一些实施方案中,Fc区如SEQ ID NO:90中所阐述。

[0026] 在一些实施方案中,提供包含如本文所提供的抗体的药物组合物。

[0027] 在一些实施方案中,提供治疗甲状腺相关眼病(TAO)或其症状或减轻其严重程度的方法,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。

[0028] 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。

[0029] 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如本文所提供的抗体或包含其的药物组合物。

[0030] 在一些实施方案中,提供使患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的a)凸眼减少至少2mm和b)临床活动性评分(CAS)降低的方法,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。

[0031] 在一些实施方案中,提供治疗受试者的甲状腺相关眼病(TAO)或减轻其严重程度的方法,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,其中用所述抗体治疗(i)使一只眼的凸眼减少至少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)。

[0032] 在一些实施方案中,提供改善患有甲状腺相关眼病(TAO,又称为格雷夫斯眼病/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如本文所提供的抗

体或包含其的药物组合物。

[0033] 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其严重程度的方法,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。

[0034] 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如本文所提供的抗体或包含其的药物组合物接触。

[0035] 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如本文所提供的抗体或包含其的药物组合物接触。

[0036] 在一些实施方案中,提供治疗受试者的甲状腺眼病的方法,所述方法包括向所述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,所述抗体在所述受试者中的血清浓度为至少或约70μg/ml、75μg/ml、80μg/ml、85μg/ml、90μg/ml、95μg/ml、100μg/ml或105μg/ml。

[0037] 在一些实施方案中,提供抑制细胞中的IGF-1诱导的受体自磷酸化至少95%、96%、97%、98%或99%或100%的方法,所述方法包括使所述细胞与如本文所提供的抗体或包含其的药物组合物接触。

[0038] 在一些实施方案中,提供针对本文提供的方法中的任一者的实施方案,其中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。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(rituximab)或其他抗CD20抗体;托珠单抗(tocilizumab)或其他抗IL-6抗体;或硒、英夫利昔单抗(infliximab)或其他抗TNFα抗体或甲状腺刺激激素受体(TSHR)抑制剂。

附图说明

[0039] 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。

[0040] 图2示出如本文所提供的抗体的各种特性。

[0041] 图3示出如本文所提供的抗体的各种特性。

[0042] 图4示出如本文所提供的抗体的各种特性。

[0043] 图5示出如本文所提供的抗体的各种特性。

[0044] 图6示出如本文所提供的抗体的各种特性。

[0045] 图7示出如本文所提供的抗体的各种特性。

[0046] 图8示出如本文所提供的抗体的各种特性。

具体实施方式

[0047] 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。

[0048] 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。

[0049] 术语“凸眼(proptosis)”和“突眼(exophthalmos)”(又称为眼球凸出

(exophthalmos/exophthalmia/exorbitism))是指器官向前突出、移位、鼓起或突起。如本文中所使用,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。一些所属领域的技术人员认为凸眼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凸眼;或指代内分泌相关的凸眼。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凸眼时使用术语突眼。

[0050] 如本文所使用,术语“凸眼”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。凸眼或突眼可为若干疾病过程的结果,所述疾病过程包括感染、发炎、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凸眼病因。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)。

[0051] 可使用例如突眼计(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)也可用于评估突眼或凸眼的程度。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。眼眶超声波检查也可用于诊断和评估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以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,所属领域的技术人员将能够确定用于诊断和评估凸眼或突眼的程度的最佳模式。

[0052] 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。

[0053] 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;双特异抗体;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。

[0054] “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。

[0055] “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。

[0056] 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。

[0057] 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。

[0058] 在一些实施方案中,Fc区包含选自以下的序列:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:
75);

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:
76)或

APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTV
VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:
77)或

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 84)

[0059]

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 87)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 88)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC

SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 89)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 90)

[0060] "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。

[0061] “F(ab')$_2$片段”含有两条轻链和两条含有C_H1与C_H^2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。

[0062] “Fv区”包含来自重链与轻链的可变区,但缺乏恒定区。

[0063] 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)PHARMACOLOGY OF MONOCLONAL ANTIBODIES,第113卷,Rosenburg和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。

[0064] “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。

[0065] “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)。

[0066] 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。参见例如Muyldermans等人.(2001)Trends Biochem.Sci.26:230;Reichmann等人.(1999)J.Immunol.Methods 231:25;WO 94/04678;WO 94/25591;美国专利第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。

[0067] 如本文所用,术语“双特异抗体”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。双特异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。关于工程抗体变体的综述,通常参见Holliger和Hudson(2005)Nat.Biotechnol.23:1126-1136。

[0068] 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”。

[0069] “分离的抗体”是指结合化合物的纯化状态,在此上下文中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。

[0070] 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一致。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和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。

[0071] 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。

[0072] 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构架(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。

[0073] 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。

[0074] 通常,基本抗体结构单元包含四聚体。各四聚体包括两对相同的多肽链,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FundamentalImmunology第7章(Paul,W.,编,第2版.Raven Press,N.Y.(1989))。

[0075] 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。

[0076] 通常,重链与轻链的可变结构域包含三个高变区,又称为互补决定区(CDR),其位于相对保守构架区(FR)内。所述CDR通常通过所述构架区对齐,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Sequencesof Proteinsof ImmunologicalInterest,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。

[0077] 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“构架”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。

[0078] 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)、犰狳重复蛋白、Kunitz结构域、阿维体(avimer)、阿里体(atrimer)、普罗体(probody)、免疫体、曲奥单抗(triomab)、特洛伊体(troybody);佩普体(pepbody);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。

[0079] 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。

[0080] 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。本发明可参考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)结合的亲和力是与任何其他抗原的亲和力的至少两倍、至少十倍、至少20倍或至少100倍。

[0081] 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.92:589 601(1983),所述文献以全文引用的方式并入本文中。

[0082] 术语"同源物"意指与参考序列具有40%与100%之间序列同源性或一致性的蛋白质序列。两条肽链之间的一致性百分比可通过使用Vector NTIv.9.0.0(Invitrogen Corp.,Carslbad,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%同源性或一致性。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。保守取代可存在于构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的分子。示例性氨基酸取代展示于下表中。

[0083]

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

[0084] 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至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至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至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。

[0085] 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。

[0086] 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、骆马或鸡中产生抗体。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。

[0087] 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。

[0088] 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。

[0089] 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。

[0090] 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。

[0091] 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,人受试者不应将所述抗体识别为外来抗体。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。

[0092] 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。

[0093] 在一些实施方案中,抗体包含如本文所提供的序列。

[0094] 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。

[0095] 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。

[0096] 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抗体。

[0097] 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。

[0098] 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。

[0099] 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。

[0100] 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。

[0101] 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γ1(IgG1)、γ3(IgG3)、γ4(IgG4)或μ(IgM)。人C_L区可衍生自人L链同型,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。

[0102] 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CH_1结构域和铰链区的DNA序列,随后为翻译终止密码子,由此得到截短的分子。

[0103] 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。

[0104] 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。

[0105] 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-人或人-鼠抗体。

[0106] 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。

[0107] 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。

[0108] 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。

[0109] 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。

[0110] 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所属领域的技术人员所熟知。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。

[0111] 抗体缀合物

[0112] 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。

[0113] 本发明的抗体和抗体片段也可与如以下的标记缀合:^{99}Tc、^{90}Y、^{111}In、^{32}P、^{14}C、^{125}I、^{3}H、^{131}I、^{11}C、^{15}O、^{13}N、^{18}F、^{35}S、^{51}Cr、^{57}To、^{226}Ra、^{60}Co、^{59}Fe、^{57}Se、^{152}Eu、^{67}CU、^{217}Ci、^{211}At、^{212}Pb、^{47}Sc、^{109}Pd、^{234}Th和^{40}K、^{157}Gd、^{55}Mn、^{52}Tr和^{56}Fe。

[0114] 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)、^{152}Eu、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(acridimium 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。

[0115] 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(Phytoiacca 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)。

[0116] 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。

[0117] 嵌合抗原受体

[0118] 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。

[0119] 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。

[0120] 在一些实施方案中,抗体包含一个或多个具有以下序列的肽或其变体:

[0121]

AB ID NO.	AB LC和HC序列	LC序列	HC序列
VRDN-03100	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASKRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRS KWPPWTFGQGTKVESKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC QVELVESGGGVVQPGRSQRLSCA ASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAIIWFDGSSTYYADSVRGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYFCARELGRRYFDLWGRGTLVS VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 65)	EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSVS SYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASKRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQ RSKWPPWTFGQGTKV ESKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 1)	QVELVESGGGVVQPGRSQRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVAIIWFDGSSTYYADSVRG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYFCARELGRRYFDLWGR GTLVSVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-02100	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC RSSQSIVHSNGNTYLQWYLQKPG QSPQLLIYKVSNRLYGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CFQGSHVPWTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGYSITGGYLWNWIRQPPGKGL EWIGYISYDGTNNYKPSLKDRVT	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSIV HSNGNTYLQWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRL YGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYCFQGSHVPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPV	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTC TVSGYSITGGYLWNWIRQPPGK GLEWIGYISYDGTNNYKPSLKD RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARYGRVFFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV

[0122]

	ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARYGRVFFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 66)	TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 3)	LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 4)
VRDN-02200	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQ GDSLRSYYATWYQQKPGQAPILV IYGENKRPSGIPDRFSGSSSGNT ASLTITGAQAEDEADYYCKSRDG SGQHLVFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGV ETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPAECS EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARAPLRFLEWSTQDHYYYY YMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 67)	SSELTQDPAVSVALG QTVRITCQGDSLRSY YATWYQQKPGQAPIL VIYGENKRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTIT GAQAEDEADYYCKSR DGSGQHLVFGGGTKL TVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAP AECS (SEQ ID NO: 5)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARAPLRFLEWSTQD HYYYYYMDVWGKGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 6)
VRDN-02300	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITC RASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKR LIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCLQHN SYPCSFGQGTKLEIKRTVAAPSV	DIQMTQFPSSLSASV GDRVTITCRASQGIR NDLGWYQQKPGKAPK RLIYAASRLHRGVPS RFSGSGSGTEFTLTI	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC TASGFTFSSYAMNWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGTTFYADSVKG RFTISRDNSRTTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYY

		FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCT ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGTTFYADSVKGRFT ISRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 68)	SSLQPEDFATYYCLQ HNSYPCSFGQGTKLE IKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 7)	GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVERKCCVECPPCPAPPVAGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPAPIEKTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 8)
[0123]	VRDN-02400	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC RSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CMQGTHWPLTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCA VSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGL EWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVT ISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARWTGRTDAFDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN	DVVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSLL HSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9)	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTC AVSGGSISSSNWWSWVRQPPGK GLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKS RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARWTGRTDAFDIWG QGTMVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 10)

[0124]

	NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 69)		
VRDN-02500	EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSC RASQSIGSSLHWYQQKPGQAPRL LIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSS RLPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLE WISVIDTRGATYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARLGNFYYGMDVWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 70)	EIVLTQSPGTLSVSP GERATLSCRASQSIG SSLHWYQQKPGQAPR LLIKYASQSLSGIPD RFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCHQ SSRLPHTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 11)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSC AASGFTFSSFAMHWVRQAPGKG LEWISVIDTRGATYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARLGNFYYGMDVWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)
VRDN-02700	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC RSSQSIVHSNGNTYLQWYLQKPG QSPQLLIYKVSNRLYGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CFQGSHVPWTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGYSITGGYLWNWIRQPPGKGL EWIGYISYDGTNNYKPSLKDRVT ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARYGRVFFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSIV HSNGNTYLQWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRL YGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYCFQGSHVPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 3)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTC TVSGYSITGGYLWNWIRQPPGK GLEWIGYISYDGTNNYKPSLKD RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARYGRVFFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

	VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYI TREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 82)		QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO: 83)

[0125] 在一些实施方案中,抗体包含一个或多个具有以下序列的肽或其变体:

[0126]

AB ID NO.	AB LC和HC序列	VL序列	VH序列
VRDN-01100	DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISC RSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPG QSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYY CFQGSHVPPTFGGGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCK ASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLE WIGEINPSNGRTNYNQKFQGKAT LTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 71)	DVVMTQTPLSLPVSL GDPASISCRSSQSIV HSNVNTYLEWYLQKP GQSPRLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGAGTD FTLRISRVEAEDLGI YYCFQGSHVPPTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 13)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSC KASGYTFTSYWMHWVKQRPGQG LEWIGEINPSNGRTNYNQKFQG KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYFARGRPDYYGSSKWY FDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 14)
VRDN-02600	DIQMTQSPLSLSASVGDRVTITC QASRDIRNYLNWYQQKPGKAPKL LIYDASSLQTGVPSRFGGSGSGT	DIQMTQSPLSLSASV GDRVTITCQASRDIR NYLNWYQQKPGKAPK	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSIYRMQWVRQAPGKG LEWVSGISPSGGTTWYADSVKG

	DFSFTIGSLQPEDIATYYCQQFD SLPHTFGQGTKLEIK EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSIYRMQWVRQAPGKGLE WVSGISPSGGTTWYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWSGGSGYAFDIWGQGTM VTVSS (SEQ ID NO: 72)	LLIYDASSLQTGVPS RFGGSGSGTDFSFTI GSLQPEDIATYYCQQ FDSLPHTFGQGTKLE IK (SEQ ID NO: 15)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARWSGGSGYAFDIW GQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 16)
VRDN-02301	DIQMTQFPSSLSASVGDRVTITC RASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKR LIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCLQHN SYPSSFGQGTKLEIKEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSS YAMNWVRQAPGKGLEWVSAISGS GGTTFYADSVKGRFTISRDNSRT TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDL GWSDSYYYYYGMDVWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO: 78)	DIQMTQFPSSLSASV GDRVTITCRASQGIR NDLGWYQQKPGKAPK RLIYAASRLHRGVPS RFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFATYYCLQ HNSYPSSFGQGTKLE IK (SEQ ID NO: 79)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC TASGFTFSSYAMNWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGTTFYADSVKG RFTISRDNSRTTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYY GMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 80)
VRDN-01101	DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISC RSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPG QSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYY CFQGSHVPPTFGGGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (轻链) QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCK ASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLE WIGEINPSNGRTNYNQKFQGKAT LTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 85;重链)	DVVMTQTPLSLPVSL GDPASISCRSSQSIV HSNVNTYLEWYLQKP GQSPKLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGAGTD FTLRISRVEAEDLGI YYCFQGSHVPPTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 86)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSC KASGYTFTSYWMHWVKQRPGQG LEWIGEINPSNGRTNYNQKFQG KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYFARGRPDYYGSSKWY FDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 14)
VRDN-2700	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	DIVMTQSPLSLPVTP	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTC

[0127]

[0128]

	RSSQSIVHSNGNTYLQWYLQKPG QSPQLLIYKVSNRLYGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CFQGSHVPWTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (轻链) QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGYSITGGYLWNWIRQPPGKGL EWIGYISYDGTNNYKPSLKDRVT ISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARYGRVFFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLYI TREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (重链) (SEQ ID NO: 82)	GEPASISCRSSQSIV HSNGNTYLQWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRL YGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYCFQGSHVPWTFGQ GTKVEIKR (SEQ ID NO: 98)	TVSGYSITGGYLWNWIRQPPGK GLEWIGYISYDGTNNYKPSLKD RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARYGRVFFDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 99)

[0129] 指示为抗体序列的列包含抗体的VH和VL链。在用Fc序列说明VH链的情况下,Fc序列可经修饰或取代用于如本文所提供的不同Fc区。然而,在一些实施方案中,抗体可包含如本文提供的各表中所提供的VH和VL序列。例如,在一些实施方案中,抗体包含一个或多个具有以下序列的VH、HC、LC或VL(具有恒定结构域的那些序列为完整轻链或重链)或其变体:

[0130]

AB ID NO.	VL或LC 序列	VH或HC序列
VRDN-03100	EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSVS SYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASKRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQ	QVELVESGGGVVQPGRSQRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVAIIWFDGSSTYYADSVRG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYFCARELGRRYFDLWGR GTLVSVSSASTKGPSVFPLAPS

[0131]

	RSKWPPWTFGQGTKV ESKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 1)	SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 2)
VRDN-02100	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSIV HSNGNTYLQWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRL YGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYCFQGSHVPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 3)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTC TVSGYSITGGYLWNWIRQPPGK GLEWIGYISYDGTNNYKPSLKD RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARYGRVFFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 4)
VRDN-02200	SSELTQDPAVSVALG QTVRITCQGDSLRSY YATWYQQKPGQAPIL VIYGENKRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTIT GAQAEDEADYYCKSR DGSGQHLVFGGGTKL TVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAP AECS (SEQ ID NO: 5)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARAPLRFLEWSTQD HYYYYYMDVWGKGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

		NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 6)
VRDN-02300	DIQMTQFPSSLSASV GDRVTITCRASQGIR NDLGWYQQKPGKAPK RLIYAASRLHRGVPS RFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFATYYCLQ HNSYPCSFGQGTKLE IKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 7)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC TASGFTFSSYAMNWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGTTFYADSVKG RFTISRDNSRTTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYY GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVERKCCVECPPCPAPPVAGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPAPIEKTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 8)
VRDN-02400	DVVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSLL HSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9)	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTC AVSGGSISSSNWWSWVRQPPGK GLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKS RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARWTGRTDAFDIWG QGTMVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 10)
VRDN-02500	EIVLTQSPGTLSVSP GERATLSCRASQSIG SSLHWYQQKPGQAPR LLIKYASQSLSGIPD RFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCHQ SSRLPHTFGQGTKVE	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSC AASGFTFSSFAMHWVRQAPGKG LEWISVIDTRGATYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARLGNFYYGMDVWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP

[0132]

[0133]

	IKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 11)	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)
VRDN-02700	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSIV HSNGNTYLQWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRL YGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYCFQGSHVPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 3)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTC TVSGYSITGGYLWNWIRQPPGK GLEWIGYISYDGTNNYKPSLKD RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARYGRVFFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLYITREPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO: 83)
VRDN-01100	DVVMTQTPLSLPVSL GDPASISCRSSQSIV HSNVNTYLEWYLQKP GQSPRLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGAGTD FTLRISRVEAEDLGI YYCFQGSHVPPTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 13)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSC KASGYTFTSYWMHWVKQRPGQG LEWIGEINPSNGRTNYNQKFQG KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYFARGRPDYYGSSKWY FDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 14)
VRDN-02600	DIQMTQSPLSLSASV GDRVTITCQASRDIR NYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASSLQTGVPS RFGGSGSGTDFSFTI GSLQPEDIATYYCQQ FDSLPHTFGQGTKLE IK (SEQ ID NO: 15)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSIYRMQWVRQAPGKG LEWVSGISPSGGTTWYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARWSGGSGYAFDIW GQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 16)
VRDN-02301	DIQMTQFPSSLSASV	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC

[0134]

	GDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPSSFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 79)	TASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 80)
VRDN-01101	DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 86)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 14)
VRDN-01100A 或 01110B	DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO: 86)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSSKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 91)

[0135] 在一些实施方案中,如SEQ ID NO:13中所阐述的可变轻链不具有C端精氨酸残基。此情况说明于例如以下序列中:

[0136] DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 97)。

[0137] 因此,在一些实施方案中,在可变轻链包含SEQ ID NO:13的序列的情况下,其可经SEQ ID NO:97的序列取代。

[0138] 在一些实施方案中,如SEQ ID NO:14中所阐述的重链可变区可包含C22S取代。此情况说明于以下序列中:

[0139] QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSSKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 96)。

[0140] 因此,在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:96的VH序列和SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:97的VL序列。

[0141] 在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:14的VH和SEQ ID NO:97的VL序列。

[0142] 在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:98的VL和SEQ ID NO:99的VH。在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:98的VL和SEQ ID NO:99的VH,其具有包含M252Y、S254T和T256E突变的Fc区。在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:98的VL和SEQ ID NO:99的VH,其具有包含M428L和N434S突变的Fc区。

[0143] 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。

[0144] 在本文提供的表中,LC和HC可用具有或不具有恒定区的VH和VL结构域说明。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:73);$(GGGGA)_n$(SEQ ID NO:74)或其任何组合,其中各n独立地为1至5。在一些实施方案中,可变区不通过肽接头连接。在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2,或其CDR区。在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4,或其CDR区。在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6,或其CDR区。在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8,或其CDR区。在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10,或其CDR区。在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12,或其CDR区。在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:14,或其CDR区。在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16,或其CDR区。

[0145] 在一些实施方案中,提供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选自下表的肽。

[0146]

Ab ID No	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
VRDN-03100	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 17)	DASKRAT (SEQ ID NO: 18)	QQRSKWPPWT (SEQ ID NO: 19)	SYGMH (SEQ ID NO: 20)	IIWFDGSSTYYADSVRG (SEQ ID NO: 21)	ELGRRYFDL (SEQ ID NO: 22)
VRDN-02100/2700	RSSQSIVHSNGNTYLQWYLQ (SEQ ID NO: 23)	KVSNRLY (SEQ ID NO: 24)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO: 25)	GGYLWN (SEQ ID NO: 26)	YISYDGTNNYKPSLKD (SEQ ID NO: 27)	YGRVFFDY (SEQ ID NO: 28)
VRDN-02200	QGDSLRSYYAT (SEQ ID NO: 29)	GENKRPS (SEQ ID NO: 30)	KSRDGSGQHLV (SEQ ID NO: 31)	SYAIS (SEQ ID NO: 32)	GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO: 33)	APLRFLEWSTQDHYYYYYMDV (SEQ ID NO: 34)
VRDN-02300	RASQGIRNDLG (SEQ ID NO: 35)	AASRLHR (SEQ ID NO: 36)	LQHNSYPCS (SEQ ID NO: 37)	SYAMN (SEQ ID NO: 38)	AISGSGGTTFYADSVKG (SEQ ID NO: 39)	DLGWSDSYYYYYGMDV (SEQ ID NO: 40)
VRDN-02400	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 41)	LGSNRA (SEQ ID NO: 42)	MQGTHWPLT (SEQ ID NO: 43)	SSSNWWS (SEQ ID NO: 44)	EIYHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 45)	WTGRTDAFDI (SEQ ID NO: 46)
VRDN-02500	RASQSIGSSLH (SEQ ID NO: 47)	YASQSLS (SEQ ID NO: 48)	HQSSRLPHT (SEQ ID NO: 49)	SFAMH (SEQ ID NO: 50)	VIDTRGATYYADSVKG (SEQ ID NO: 51)	LGNFYYGMDV (SEQ ID NO: 52)
VRDN-1100/1100A/1100B	RSSQSIVHSNVNTYLE (SEQ ID NO: 53)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 54)	FQGSHVPPT (SEQ ID NO: 55)	SYWMH (SEQ ID NO: 56)	GEINPSNGRTNYNQKFQG (SEQ ID NO: 57)	GRPDYYGSSKWYFDV (SEQ ID NO: 58)
VRDN-2600	QASRDIRNYLN (SEQ ID NO: 59)	DASSLQT (SEQ ID NO: 60)	QQFDSLPHT (SEQ ID NO: 61)	IYRMQ (SEQ ID NO: 62)	GISPSGGTTWYADSVK (SEQ ID NO: 63)	WSGGSGYAFDI (SEQ ID NO: 64)
VRDN-2301	RASQGIRNDLG (SEQ ID NO: 35)	AASRLHR (SEQ ID NO: 36)	LQHNSYPSS (SEQ ID NO: 81)	SYAMN (SEQ ID NO: 38)	AISGSGGTTFYADSVKG (SEQ ID NO: 39)	DLGWSDSYYYYYGMDV (SEQ ID NO: 40)

[0147] 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:17至64和81的序列的重链或轻链CDR。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:17、18、19、23、24、25、29、30、31、35、36、37、41、42、43、47、48、49、53、54、55、59、60、61或81的序列的轻链CDR。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:20、21、22、26、27、28、32、33、34、38、39、40、44、45、46、50、51、52、56、57、58、62、63或64的序列的重链CDR。

[0148] 在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含具有LCDR1、LCDR2和LCDR3的轻链,其中LCDR1具有SEQ ID NO:17、23、29、35、41、47、53或59的序列,LCDR2具有SEQ ID NO:18、24、30、36、42、48、54或60的序列,并且LCDR3具有SEQ ID NO:19、25、31、37、43、49、55、61或81的序列。

[0149] 在一些实施方案中,抗体或其抗体结合片段包含具有HCDR1、HCDR2和HCDR3的重链,其中HCDR1具有SEQ ID NO:20、26、32、38、44、50、56或62的序列,HCDR2具有SEQ ID NO:21、27、33、39、45、51、57或63的序列,并且HCDR3具有SEQ ID NO:22、28、34、40、46、52、58或64的序列。

[0150] 不同CDR基序可以任何组合形式组合,包括上表中未描绘的那些组合。例如,以下实施方案提供为此类组合的非限制性实例。

[0151] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(i)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列;轻链CDR2具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0152] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(i)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列;轻链CDR2具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(ii)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0153] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(i)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;轻链CDR2具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;和(ii)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0154] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(i)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列;轻链CDR2具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和(ii)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID

NO:40的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0155] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(i)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;轻链CDR2具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;和(ii)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0156] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(i)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列;轻链CDR2具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;和(ii)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0157] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(i)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列;轻链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;和(ii)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0158] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(i)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;轻链CDR2具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列;和(ii)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0159] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:(i)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列;轻链CDR2具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;和(ii)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0160] 在一些实施方案中,轻链可变区CDR1经其他轻链CDR1序列中的任一者替换。在一些实施方案中,轻链可变区CDR2经其他轻链CDR2序列中的任一者替换。在一些实施方案中,轻链可变区CDR3经其他轻链CDR3序列中的任一者替换。在一些实施方案中,重链可变区CDR1经其他轻链CDR1序列中的任一者替换。在一些实施方案中,重链可变区CDR2经其他轻链CDR2序列中的任一者替换。在一些实施方案中,重链可变区CDR3经其他轻链CDR3序列中的任一者替换。

[0161] 在一些实施方案中,提供抗体或其抗原结合片段或蛋白质,其包含具有如SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、79或86,和2、4、6、8、10、12、14、16、80或83中的任一者中所阐述的

序列的肽。

[0162] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含前述任一者的序列或变体。

[0163] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:65的序列或前述任一者的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:66的序列或前述任一者的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:67的序列或前述任一者的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:68的序列或前述任一者的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:69的序列或前述任一者的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:70的序列或前述任一者的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:71的序列或前述任一者的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:72的序列或前述任一者的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:78的序列或前述任一者的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:82的序列或前述任一者的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:85的序列或前述任一者的变体。

[0164] 在一些实施方案中,V_L和/或V_H序列如本文所提供。在一些实施方案中,V_L序列提供为轻链(LC)的元件。在一些实施方案中,提供为轻链(LC)的元件的V_L序列在LC序列中带下划线。在一些实施方案中,提供为重链(LC)的元件的V_H序列在HC序列中带下划线。

[0165] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、79或86中所阐述的V_L肽,或其任何组合。V_L肽可包含如本文所提供的这些序列中的任一者的变体。

[0166] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、80或83中所阐述的V_H肽,或其任何组合。V_H肽可包含如本文所提供的这些序列中的任一者的变体。

[0167] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽。其中V_H肽包含如SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、80或83中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、79或86中所阐述的序列。

[0168] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽,其中V_H肽包含如SEQ ID NO:2中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:1中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽,其中V_H肽包含如SEQ ID NO:4中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:3中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽,其中V_H肽包含如SEQ ID NO:6中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:5中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽,其中V_H肽包含如SEQ ID NO:8中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:7中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽,其中V_H肽包含如SEQ ID NO:10中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:9中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽,其中V_H肽包含如SEQ ID NO:12中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:11中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽,其中V_H肽包含如SEQ ID NO:14中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:13中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽,其中V_H肽包含如SEQ ID

NO:16中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:15中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽,其中V_H肽包含如SEQ ID NO:80中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:79中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽,其中V_H肽包含如SEQ ID NO:83中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:3中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含V_H肽和V_L肽,其中V_H肽包含如SEQ ID NO:14中所阐述的序列并且V_L肽包含如SEQ ID NO:86中所阐述的序列。

[0169] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:1、3、5、7、9或11中所阐述的LC肽,或其任何组合。LC肽可包含如本文所提供的这些序列中的任一者的变体。

[0170] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12或83中所阐述的HC肽,或其任何组合。HC肽可包含如本文所提供的这些序列中的任一者的变体。

[0171] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含HC肽和LC肽,其中HC肽包含如SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12或83中所阐述的序列并且LC肽包含如SEQ ID NO:1、3、5、7、9或11中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含HC肽和LC肽,其中HC肽包含如SEQ ID NO:2中所阐述的序列并且LC肽包含如SEQ ID NO:1中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含HC肽和LC肽,其中HC肽包含如SEQ ID NO:4中所阐述的序列并且LC肽包含如SEQ ID NO:3中所阐述的序列。在一些实施方案中,包含如SEQ ID NO:4中所阐述的序列的HC肽具有额外的C端赖氨酸(K)残基。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含HC肽和LC肽,其中HC肽包含如SEQ ID NO:6中所阐述的序列并且LC肽包含如SEQ ID NO:5中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含HC肽和LC肽,其中HC肽包含如SEQ ID NO:8中所阐述的序列并且LC肽包含如SEQ ID NO:7中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含HC肽和LC肽,其中HC肽包含如SEQ ID NO:10中所阐述的序列并且LC肽包含如SEQ ID NO:9中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含HC肽和LC肽,其中HC肽包含如SEQ ID NO:12中所阐述的序列并且LC肽包含如SEQ ID NO:11中所阐述的序列。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含HC肽和LC肽,其中HC肽包含如SEQ ID NO:83中所阐述的序列并且LC肽包含如SEQ ID NO:3中所阐述的序列。

[0172] 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。

[0173] 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。

[0174] 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。

[0175] 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。

[0176] 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:73);$(GGGGA)_n$(SEQ ID NO:74),或其任何组合,其中各n独立地为1至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:73);$(GGGGA)_n$(SEQ ID NO:74)或其任何组合,其中各n独立地为1至5。

[0177] 如本文所提供,抗体或其抗原结合片段可为序列的变体。

[0178] 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、U S20110229933A1、US8137933B2、US8951790B2、US20190270820A1、US7572897B2、US20090275126A1、EP1959014B1、US20080014203A1、US20080226635A1、US20120076778A1、US20190153071A1、WO2011161119A1、US10611825B2、US20120237507A1、EP2681240B1、US9982036B2、US20180312573A1、EP2681239B1、US20160151487A1、US20190225696A1、WO2017011773A2、US20200023076A1、US20190153471A1、US20190194713A1、WO2020006486A1、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、WO2016064716A1、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、U S20170218091A1、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。

[0179] 在一些实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中重链包含以下的序列:

[0180] QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSS TAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID

[0181] NO: 92);并且轻链包含以下的序列:

[0182] DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFT LRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)。

[0183] 在一些实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中重链包含以下的序列:

[0184] QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSS TAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 94);

[0185] 并且轻链包含以下的序列:

[0186] DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFT LRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93)。

[0187] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:94的重链包含添加至SEQ ID NO:94的C端的C端赖氨酸残基。

[0188] 在一些实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中重链包含以下的序列:

[0189] QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSSKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSS TAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 95);

[0190] 并且轻链包含SEQ ID NO:93的序列。

[0191] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:95的重链包含添加至SEQ ID NO:95的C端的C端赖氨酸残基。

[0192] 在一些实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中重链包含SEQ ID NO:83的序列并且轻链包含SEQ ID NO:3的序列。

[0193] 在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:96的VH序列和SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:97的VL序列。在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:14的VH和SEQ ID NO:97的VL序列。

[0194] 药物组合物

[0195] 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)。

[0196] 治疗剂和诊断剂的制剂可通过将其与呈例如冻干粉末、浆液、水溶液或悬浮液形式的可接受的载剂、赋形剂或稳定剂混合来制备(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,and 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。可添加如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80的额外剂以增强稳定性。

[0197] 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标准制药程序确定,例如确定LD_{50}(50%群体致死的剂量)和ED_{50}(50%群体治疗有效的剂量)。毒性作用与治疗作用之间的剂量比率为治疗指数(LD_{50}/ED_{50})。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,包括毒性很小或无毒性的ED_{50}。剂量可取决于所采用剂型和施用途径而在此范围内变化。

[0198] 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。

[0199] 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。

[0200] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段可通过如注射的侵入性途径施用。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。

[0201] 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、脉络膜上腔或眶后窦。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、脉络膜上腔或眶后窦施用。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。

[0202] 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其他治疗剂(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。

[0203] 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(包括例如预填充注射器或自动注射器)注射来施用。

[0204] 药物组合物还可用无针皮下注射装置施用;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。

[0205] 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、递送系统和模块是所属领域的技术人员熟知的。

[0206] 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。

[0207] 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。选择适当剂量的治疗性抗体的指南是可获得的(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)。

[0208] 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发炎的症状或所产生发炎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。

[0209] 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至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。

[0210] 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0.05μg/kg体重,更一般而言至少0.2μg/kg、0.5μg/kg、1μg/kg、10μg/kg、100μg/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0.1μg/ml、0.3μg/ml、1μg/ml、3μg/ml、10μg/ml、30μg/ml、100μg/ml、300μg/ml或大于300μg/ml。

[0211] 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10μg/ml或20μg/ml或50μg/ml、70μg/ml、75μg/ml、80μg/ml、85μg/ml、90μg/ml、95μg/ml、100μg/ml或105μg/ml。

[0212] 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133ug/mL的Cmin。在一些实施方案中,施用的抗体剂量在6周之后提供102ug/mL的Cmin。在一些实施方案中,抗体的剂量如本文所提供,如10mg/mg作为起始剂量,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100ug/mL的Cmin的剂量施用。

[0213] 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。

[0214] 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个别活性成分时,治疗有效剂量仅指所述成分。当应用于组合时,治疗有效剂量是指无论以组合形式、连续或同时施用时,产生治疗作用的活性成分的组合量。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。

[0215] 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,病状可为本文所描述的病状中的任一者。

[0216] 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。

[0217] 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F(ab')2片段和本文提供的抗体的其他形式。

[0218] 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。

[0219] 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。

[0220] 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。

[0221] 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。

[0222] 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,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。

[0223] 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)或其症状或减轻其严重程度。

[0224] 在一些实施方案中,提供方法或用途以减少患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者眼的凸眼。

[0225] 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。

[0226] 在一些实施方案中,为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)提供方法或用途。

[0227] 在一些实施方案中,提供使患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者眼的凸眼减少至少2mm和b)降低临床活动性评分(CAS)的方法或用途。

[0228] 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。

[0229]

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

[0230] 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。

[0231] 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。此类疼痛可由发炎肌肉拉伸引起,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。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发炎直接相关,因此适用于评估TAO活动。

[0232] 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。

[0233] 在一些实施方案中,受治疗的受试者的凸眼减少了至少2mm。在一些实施方案中,受治疗的受试者的凸眼减少了至少3mm。在一些实施方案中,受治疗的受试者的凸眼减少了至少4mm。

[0234] 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)。

[0235] 在一些实施方案中,提供治疗受试者的甲状腺相关眼病(TAO)或减轻其严重程度的方法,其中用所述抗体治疗(i)使一只眼的凸眼减少至少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)。

[0236] 在一些实施方案中,提供改善患有甲状腺相关眼病(TAO,又称为格雷夫斯眼病/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子量表来测量。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的功能子量表得到改善。在一些实施方案中,治疗使GO-QoL的外观子量表得到改善。

[0237] 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其严重程度的方法。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。

[0238] 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,测量/评估为“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,泪阜或皱襞发炎不存在或存在。针对个别患者使用相同的Hertel突眼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:具有甲状腺机能障碍视神经病变(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。

[0239] 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。除了凸眼(或突眼)和CAS,还使用GO生活质量(GO-QoL)调查表来评估生活质量。此调查表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,调查表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项自填调查表,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调查表评估生活质量。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GO-QoL调查表[C.B.Terwee等人,1998]。GO-QoL是一份16项自填调查表,分成两个自评估子量表;一个子量表覆盖视力功能对日常活动的影响,另一个子量表评估自感知外观的影响。视力功能子量表涵盖如驾驶、户外行走、阅读、观看电视的活动。外观子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。各子量表具有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表示对生活质量的最大负面影响,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。合并评分采用来自两个子量表的原始评分并且再将其转换成单一的0-100量表。调查表具有两个自评估子量表。各子量表具有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,随后将总原始评分在数学上转换成0-100量表,其中0表示对生活质量的最大负面影响,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。合并评分采用来自两个子量表的原始评分,再将其转变成单一的0-100量表。

[0240] 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。

[0241] 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。

[0242] 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TNFα抗体或甲状腺刺激激素受体(TSHR)抑制剂。

[0243] 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-IR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。

[0244] 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。

[0245] 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。

[0246] 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。

[0247] 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者或多者。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。

[0248] 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。

[0249] 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。

[0250] 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,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,确定包含使表位或蛋白质的一个或多个残基突变和确定测试抗体与突变表位的结合,其中相较于非突变表位,如果所述突变减少测试抗体的结合,则认为测试抗体结合至那个表位。

[0251] 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。

[0252] 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,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,如实施例中说明。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。

[0253] 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70μg/ml、75μg/ml、80μg/ml、85μg/ml、90μg/ml、95μg/ml、100μg/ml或105μg/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。

[0254] 在一些实施方案中,提供抑制有需要受试者的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。

[0255] 所列举实施方案

[0256] 在一些实施方案中,本文所提供的实施方案还包括(但不限于):

[0257] 1.一种抗体或其抗原结合片段,其包含:

[0258] 如SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、79或86中所阐述的VL序列;

[0259] 如SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、80或83中所阐述的VH序列;

[0260] 如SEQ ID NO:17、18、19、23、24、25、29、30、31、35、36、37、41、42、43、47、48、49、53、54、55、59、60、61或81中所阐述的LCDR序列,或

[0261] 如SEQ ID NO:20、21、22、26、27、28、32、33、34、38、39、40、44、45、46、50、51、52、56、57、58、62、63或64中所阐述的HCDR序列;和

[0262] 其任何组合或变体。

[0263] 2.如实施方案1所述的抗体或其抗原结合片段,其中抗体结合至IGF-1R。

[0264] 3.如实施方案1所述的抗体,其中抗体为单克隆抗体。

[0265] 4.如实施方案1所述的抗体,其中抗体为人源化抗体。

[0266] 5.如实施方案1所述的抗体,其中抗体为scFv抗体。

[0267] 6.如实施方案1至5中任一项所述的抗体,其中抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、79或86中所阐述的V_L肽,或其任何变体。

[0268] 7.如实施方案1至6中任一项所述的抗体,其中抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、80或83中所阐述的V_H肽,或其任何变体。

[0269] 8.一种抗体或其抗原结合片段,其中抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:20、26、32、38、44、50或56

的氨基酸序列;重链CDR2具有SEQ ID NO:21、27、33、39、45、51或57的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:22、28、34、40、46、52或58的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有氨基酸序列SEQ ID NO:17、23、29、35、41、47或53;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:18、24、30、36、42、48或54的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:19、25、31、37、43、49、55或81的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0270] 9.一种抗体或其抗原结合片段,其中抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0271] 10.一种抗体或其抗原结合片段,其中抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0272] 11.一种抗体或其抗原结合片段,其中抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0273] 12.一种抗体或其抗原结合片段,其中抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0274] 13.一种抗体或其抗原结合片段,其中抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0275] 14.一种抗体或其抗原结合片段,其中抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸

序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0276] 15.一种抗体或其抗原结合片段,其中抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0277] 16.一种抗体或其抗原结合片段,其中抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0278] 17.一种抗体或其抗原结合片段,其中抗体或抗体片段包含:(i)重链可变区,其包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中重链CDR1序列具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;重链CDR2序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且重链CDR3序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;或前述任一者的变体;和(ii)轻链可变区,其包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列;轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列;并且轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;或前述任一者的变体。

[0279] 18.如实施方案6至17中任一项所述的抗体,其中重链可变区和轻链可变区不通过接头连接。

[0280] 19.如实施方案6至17中任一项所述的抗体,其中重链可变区和轻链可变区通过肽接头连接。

[0281] 20.如实施方案19所述的抗体,其中肽接头包含以下的序列:$(GGGGS)_n$(SEQ ID NO:73);$(GGGGA)_n$(SEQ ID NO:74),或其任何组合,其中各n独立地为1至5。

[0282] 21.如实施方案1至20中任一项所述的抗体,其中抗体包含SEQ ID NO:65至72、78、82或85的序列,或其变体。

[0283] 22.如实施方案1至21中任一项所述的抗体,其中抗体包含如中所阐述的V_L序列:SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、79或86,或其变体。

[0284] 23.如实施方案1至21中任一项所述的抗体,其中抗体包含如SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、80或83中所阐述的V_H序列,或其变体。

[0285] 24.如实施方案1至21中任一项所述的分离的抗体,其中抗体包含SEQ ID NO:65至72、78、82或85的序列,或其变体。

[0286] 25.如实施方案1至24中任一项所述的抗体,其中变体具有1至10个取代、缺失或插入。

[0287] 26.如实施方案1至24中任一项所述的抗体,其中变体具有1至10个保守性取代。

[0288] 27.如实施方案1至26中任一项所述的抗体,其中变体与SEQ ID NO:1至72、78至83

或85至86的序列具有至少85%同源性。

[0289] 28.如实施方案1至26中任一项所述的抗体,其中变体与SEQ ID NO:1至72、78至83或85至86的序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源性。

[0290] 29.如实施方案1至26中任一项所述的抗体,其中变体与SEQ ID NO:1至72、78至83或85至86的序列具有至少85%一致性。

[0291] 30.如实施方案1至26中任一项所述的抗体,其中变体与SEQ ID NO:1至72、78至83或85至86的序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。

[0292] 31.如实施方案1至26中任一项所述的抗体,其中抗体为scFv抗体。

[0293] 32.如实施方案1至26中任一项所述的抗体,其中抗体为单克隆抗体。

[0294] 33.如实施方案1至26中任一项所述的抗体,其中抗体为人源化抗体。

[0295] 34.如前述实施方案中任一项所述的抗体,其中抗体包含Fc区。

[0296] 35.如实施方案34所述的抗体,其中Fc区如SEQ ID NO:75至77或84中所阐述。

[0297] 36.如前述实施方案中任一项所述的抗体,其中Fc区包含在连接至Fc区时延长抗体的半衰期的突变。

[0298] 37.如实施方案36所述的抗体,其中Fc区包含S228P、L235E、M252Y、S254T、T256E、M428L、N434S、L234F、P331S突变或其任何组合。

[0299] 38.如实施方案36所述的抗体,其中Fc区包含M252Y、S254T和T256E突变。

[0300] 39.如实施方案36所述的抗体,其中Fc区包含S228P和L235E突变。

[0301] 40.如实施方案36所述的抗体,其中Fc区包含L234F、L235E和P331S突变。

[0302] 41.如实施方案36所述的抗体,其中Fc区包含M252Y、S254T、T256E、S228P和L235E突变。

[0303] 42.如实施方案36所述的抗体,其中Fc区包含S228P、L235E、M428L和N434S突变。

[0304] 43.如实施方案36所述的抗体,其中Fc区包含M428L和N434S突变。

[0305] 44.如实施方案36所述的抗体,其中Fc区包含L234F、L235E、P331S、M252Y、S254T和T256E突变。

[0306] 45.一种核酸分子,其编码如前述实施方案中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

[0307] 46.一种载体,其包含如实施方案45所述的核酸分子。

[0308] 47.一种细胞,其包含如实施方案45所述的核酸分子或如实施方案46所述的载体。

[0309] 48.一种药物组合物,其包含如实施方案1至44中任一项所述的抗体或编码其的核酸分子。

[0310] 49.如实施方案48所述的药物组合物,其中组合物为可注射药物组合物。

[0311] 50.一种治疗甲状腺相关眼病(TAO)或其症状或减轻其严重程度的方法,所述方法包括向受试者施用如实施方案1至44中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0312] 51.一种减少患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者眼的凸眼的方法,其包括向受试者施用如实施方案1至44中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0313] 52.一种治疗受试者的甲状腺眼病的方法,其包括向受试者施用如实施方案1至44

中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0314] 53.一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,其包括向受试者施用如实施方案1至44中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0315] 54.一种使患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的a)凸眼减少至少2mm和b)临床活动性评分(CAS)降低的方法,其包括向受试者施用如实施方案1至44中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0316] 55.如实施方案50至54中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少2mm。

[0317] 56.如实施方案50至54中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少3mm。

[0318] 57.如实施方案50至54中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少4mm。

[0319] 58.如实施方案50至54中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至少2分。

[0320] 59.如实施方案50至54中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至一(1)。

[0321] 60.如实施方案50至54中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至零(0)。

[0322] 61.一种治疗受试者的甲状腺相关眼病(TAO)或减轻其严重程度的方法,其包括向受试者施用如实施方案1至44中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物,其中用所述抗体治疗(i)使一只眼的凸眼减少至少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)。

[0323] 62.一种改善患有甲状腺相关眼病(TAO,又称为格雷夫斯眼病/格雷夫斯眶病)的受试者的生活质量的方法,其包括向受试者施用如实施方案1至44中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0324] 63.如实施方案62所述的方法,其中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子量表来测量。

[0325] 64.如实施方案63所述的方法,其中所述治疗使得GO-QoL改善大于或等于8分。

[0326] 65.如实施方案63所述的方法,其中所述治疗使得GO-QoL的功能子量表得到改善。

[0327] 66.如实施方案63所述的方法,其中所述治疗使GO-QoL的外观子量表得到改善。

[0328] 67.一种治疗患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的复视或减轻其严重程度的方法,其包括向受试者施用如实施方案1至44中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0329] 68.如实施方案67所述的方法,其中复视为恒定性复视。

[0330] 69.如实施方案67所述的方法,其中复视为非恒定性复视。

[0331] 70.如实施方案67所述的方法,其中复视为间歇性复视。

[0332] 71.如实施方案67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。

[0333] 72.如实施方案67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。

[0334] 73.如实施方案50至72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。

[0335] 74.如实施方案50至72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。

[0336] 75.如实施方案50至72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。

[0337] 76.如实施方案50至72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。

[0338] 77.如实施方案76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。

[0339] 78.如实施方案50至77中任一项所述的方法,其中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、纯化抗体、双特异抗体、单链抗体、多特异性抗体、Fab、Fab'、F(ab')2、Fv或scFv。

[0340] 79.如实施方案50至78中任一项所述的方法,其中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。

[0341] 80.如实施方案79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。

[0342] 81.如实施方案79或80所述的方法,其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TNFα抗体或甲状腺刺激激素受体(TSHR)抑制剂。

[0343] 82.如前述实施方案中任一项所述的方法,其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、脉络膜上腔或眶后窦。

[0344] 83.如实施方案82所述的方法,其中抗体或其抗原结合片段是通过注射施用。

[0345] 84.如实施方案83所述的方法,其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。

[0346] 85.一种增加细胞上的IGF-1R内化的方法,所述方法包括使细胞与如实施方案1至44中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物接触。

[0347] 86.如实施方案85所述的方法,其中接触包括向受试者施用如实施方案1至44中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0348] 87.如实施方案86所述的方法,其中受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于其风险下。

[0349] 88.一种抑制细胞上的IGF-1刺激的受体磷酸化的方法,所述方法包括使细胞与如实施方案1至44中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物接触。

[0350] 89.如实施方案88所述的方法,其中接触包括向受试者施用如实施方案1至44中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0351] 90.如实施方案89所述的方法,其中受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于其风险下。

[0352] 91.如实施方案88至90中任一项所述的方法,其中抗体具有低于或等于约0.2nm、0.15nm、0.10nm、0.09nm的IC50。

[0353] 92.如实施方案91所述的方法,其中IC50是在体外测定,如本文所提供的测定中进行测量。

[0354] 93.如实施方案88至92中任一项所述的方法,其中细胞为A549细胞或HOCF细胞。

[0355] 94.一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如实施方

案1至44中任一项所述或如本文其他地方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70μg/ml、75μg/ml、80μg/ml、85μg/ml、90μg/ml、95μg/ml、100μg/ml或105μg/ml。

[0356] 95.如实施方案94所述的方法,其中抗体或药物组合物是静脉内施用。

[0357] 96.如实施方案94或96所述的方法,其中抗体或药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。

[0358] 97.如实施方案94至96中任一项所述的方法,其中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。

[0359] 98.一种将细胞中的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,所述方法包括使细胞与如实施方案1至44中任一项所述或如本文其他地方所提供的抗体或包含其的药物组合物接触。

[0360] 99.如实施方案98所述的方法,其中对IGF-1诱导的受体自磷酸化的抑制是相较于不存在抗体或药物组合物的情况下诱导的受体自磷酸化进行测量。

[0361] 100.如实施方案98或99所述的方法,其中接触包括向受试者施用抗体或包含其的药物组合物。

[0362] 101.如实施方案100所述的方法,其中受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于其风险下。

[0363] 102.一种将有需要受试者的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,所述方法包括向受试者施用如实施方案1至44中任一项所述或如本文其他地方所提供的抗体或包含其的药物组合物。

[0364] 103.如实施方案102所述的方法,其中受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于其风险下。

[0365] 104.如实施方案102或103中任一项所述的方法,其中抗体或药物组合物是静脉内施用。

[0366] 105.如实施方案98至104中任一项所述的方法,其中抗体包含VRDN-1100的CDR。

[0367] 106.如实施方案98至104中任一项所述的方法,其中抗体包含VRDN-1100的抗体的CDR或VRDN-2700的CDR。

[0368] 107.一种分离的抗体,其包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链和包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的重链。

[0369] 108.一种分离的抗体,其包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的轻链可变区和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的重链可变区。

[0370] 109.如实施方案108所述的分离的抗体,其中抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:92的重链氨基酸序列。

[0371] 110.如实施方案108所述的分离的抗体,其中抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:94的重链氨基酸序列。

[0372] 111.如实施方案108所述的分离的抗体,其中抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:95的重链氨基酸序列。

[0373] 112.一种药物组合物,其包含如实施方案107至111中任一项所述的抗体。

[0374] 113.一种适用于静脉内施用的药物组合物,其包含如实施方案107至111中任一项

所述的抗体。

[0375] 114.一种适用于皮下施用的药物组合物,其包含如实施方案107至111中任一项所述的抗体。

[0376] 115.一种治疗受试者的甲状腺眼病的方法,所述方法包括施用包含如实施方案107至111中任一项所述的抗体的药物组合物。

[0377] 116.如实施方案115所述的方法,其中药物组合物是静脉内施用。

[0378] 117.如实施方案115所述的方法,其中药物组合物是皮下施用。

[0379] 118.一种治疗甲状腺相关眼病(TAO)或其症状或减轻其严重程度的方法,所述方法包括向受试者施用如实施方案107至111中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0380] 119.一种减少患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者眼的凸眼的方法,其包括向受试者施用如实施方案107至111中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0381] 120.一种治疗受试者的甲状腺眼病的方法,其包括向受试者施用如实施方案107至111中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0382] 121.一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,其包括向受试者施用如实施方案107至111中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0383] 122.一种使患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的a)凸眼减少至少2mm和b)临床活动性评分(CAS)降低的方法,其包括向受试者施用如实施方案107至111中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0384] 123.如实施方案118至122中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少2mm。

[0385] 124.如实施方案118至122中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少3mm。

[0386] 125.如实施方案118至122中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少4mm。

[0387] 126.如实施方案118至122中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至少2分。

[0388] 127.如实施方案118至122中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至一(1)。

[0389] 128.如实施方案118至122中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至零(0)。

[0390] 129.一种治疗受试者的甲状腺相关眼病(TAO)或减轻其严重程度的方法,其包括向受试者施用如实施方案107至111中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物,其中用所述抗体治疗(i)使一只眼的凸眼减少至少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)。

[0391] 130.一种改善患有甲状腺相关眼病(TAO,又称为格雷夫斯眼病/格雷夫斯眶病)的受试者的生活质量的方法,其包括向受试者施用如实施方案107至111中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0392] 131.如实施方案130所述的方法,其中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子量表来测量。

[0393] 132.如实施方案130所述的方法,其中所述治疗使得GO-QoL改善大于或等于8分。

[0394] 133.如实施方案130所述的方法,其中所述治疗使得GO-QoL的功能子量表得到改善。

[0395] 134.如实施方案130所述的方法,其中所述治疗使GO-QoL的外观子量表得到改善。

[0396] 135.一种治疗患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的复视或减轻其严重程度的方法,其包括向受试者施用如实施方案107至111中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0397] 136.如实施方案135所述的方法,其中复视为恒定性复视。

[0398] 137.如实施方案135所述的方法,其中复视为非恒定性复视。

[0399] 138.如实施方案135所述的方法,其中复视为间歇性复视。

[0400] 139.如实施方案135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。

[0401] 140.如实施方案135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。

[0402] 141.如实施方案115至140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。

[0403] 142.如实施方案115至140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。

[0404] 143.如实施方案115至140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。

[0405] 144.如实施方案115至140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。

[0406] 145.如实施方案144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。

[0407] 146.如实施方案115至140中任一项所述的方法,其中抗体是以包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载剂的药物组合物形式施用。

[0408] 147.如实施方案146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。

[0409] 148.如实施方案146或147所述的方法,其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TNFα抗体或甲状腺刺激激素受体(TSHR)抑制剂。

[0410] 149.一种增加细胞上的IGF-1R内化的方法,所述方法包括使细胞与如实施方案107至111中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物接触。

[0411] 150.如实施方案149所述的方法,其中接触包括向受试者施用抗体或包含其的药物组合物。

[0412] 151.如实施方案150所述的方法,其中受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于其风险下。

[0413] 152.一种抑制细胞上的IGF-1刺激的受体磷酸化的方法,所述方法包括使细胞与如实施方案107至111中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物接触。

[0414] 153.如实施方案152所述的方法,其中接触包括向受试者施用如实施方案1至44中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0415] 154.如实施方案153所述的方法,其中受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于其风险

下。

[0416] 155.如实施方案153或154所述的方法,其中抗体具有低于或等于约0.2nm、0.15nm、0.10nm、0.09nm的IC50。

[0417] 156.如实施方案155所述的方法,其中IC50是在体外测定,如本文所提供的测定中进行测量。

[0418] 157.如实施方案152至157中任一项所述的方法,其中细胞为A549细胞或HOCF细胞。

[0419] 158.一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如实施方案107至111中任一项所述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70μg/ml、75μg/ml、80μg/ml、85μg/ml、90μg/ml、95μg/ml、100μg/ml或105μg/ml。

[0420] 159.如实施方案158所述的方法,其中抗体或药物组合物是静脉内施用。

[0421] 160.如实施方案158或159所述的方法,其中抗体或药物组合物以约1mg/kg至约5mg/kg(mg抗体/kg受试者)、约5mg/kg至约10mg/kg抗体或约5mg/kg至约20mg/kg的剂量作为第一剂量或后续剂量进行施用。

[0422] 161.如实施方案158至160中任一项所述的方法,其中所述抗体按以下量施用:约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10mg/kg抗体作为第一剂量;和约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg/kg抗体作为后续剂量。

[0423] 162.如实施方案158至161中任一项所述的方法,其中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。

[0424] 163.一种将有需要受试者的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,所述方法包括向受试者施用如实施方案107至111中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0425] 164.一种药物组合物,其包含用于治疗受试者甲状腺眼病的抗体,其中所述抗体包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的轻链可变区和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的重链可变区。

[0426] 165.如实施方案164所述的药物组合物,其中所述抗体包含具有M428L和N434S取代的Fc区。

[0427] 166.如实施方案164所述的药物组合物,其中所述抗体包含具有M428L、N434S、M252Y、S254T和T256E取代的Fc区。

[0428] 167.如实施方案164所述的药物组合物,其中所述抗体包含具有M252Y、S254T和T256E取代的Fc区。

[0429] 168.如实施方案164所述的药物组合物,其中所述抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:92的重链氨基酸序列。

[0430] 169.如实施方案164所述的药物组合物,其中所述抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:94的重链氨基酸序列。

[0431] 170.如实施方案164所述的药物组合物,其中所述抗体包含具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链和SEQ ID NO:95的重链氨基酸序列。

[0432] 171.一种治疗受试者甲状腺眼病的方法,所述方法包括施用如实施方案164至170

中任一项所述的包含抗体的药物组合物。

[0433] 172.如实施方案171所述的方法,其中所述药物组合物是静脉内施用。

[0434] 173.如实施方案171所述的方法,其中所述药物组合物是皮下施用。

[0435] 174.一种治疗受试者的甲状腺相关眼病(TAO)或其症状或减轻其严重程度的方法,所述方法包括向受试者施用如实施方案164至170中任一项所述的药物组合物。

[0436] 175.一种减少患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者眼的凸眼的方法,所述方法包括向受试者施用如实施方案164至170中任一项所述的药物组合物。

[0437] 176.一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如实施方案2至4中任一项所述的药物组合物。

[0438] 177.一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如实施方案164至170中任一项所述的药物组合物。

[0439] 178.一种使患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的a)凸眼减少至少2mm和b)临床活动性评分(CAS)降低的方法,所述方法包括向受试者施用如实施方案164至170中任一项所述的药物组合物。

[0440] 179.如实施方案174至178中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少2mm。

[0441] 180.如实施方案174至178中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少3mm。

[0442] 181.如实施方案174至178中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少4mm。

[0443] 182.如实施方案174至178中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至少2分。

[0444] 183.如实施方案174至178中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至一(1)。

[0445] 184.如实施方案174至178中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至零(0)。

[0446] 185.一种治疗受试者的甲状腺相关眼病(TAO)或减轻其严重程度的方法,其包括向受试者施用如实施方案164至170中任一项所述的药物组合物,其中用所述抗体治疗(i)使一只眼的凸眼减少至少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)。

[0447] 186.一种改善患有甲状腺相关眼病(TAO,又称为格雷夫斯眼病)的受试者的生活质量的方法,所述方法包括向受试者施用如实施方案164至170中任一项所述的药物组合物。

[0448] 187.如实施方案186所述的方法,其中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子量表来测量。

[0449] 188.如实施方案186所述的方法,其中所述治疗使得GO-QoL改善大于或等于8分。

[0450] 189.如实施方案186所述的方法,其中所述治疗使得GO-QoL的功能子量表得到改善。

[0451] 190.如实施方案186所述的方法,其中所述治疗使得GO-QoL的外观子量表得到改善。

[0452] 191.一种治疗患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的复视或减轻其严重程度的方法,所述方法包括向受试者施用如实施方案164至170中任一项所述的药物组合物。

[0453] 192.如实施方案191所述的方法,其中复视为恒定性复视。

[0454] 193.如实施方案191所述的方法,其中复视为非恒定性复视。

[0455] 194.如实施方案191所述的方法,其中复视为间歇性复视。

[0456] 195.如实施方案191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。

[0457] 196.如实施方案191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。

[0458] 197.如实施方案171至196中任一项所述的方法,其中所述药物组合物以约1mg/kg至约5mg/kg、约5mg/kg至约10mg/kg、约10mg/kg至约20mg/kg、约20mg/kg至约30mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg,或约30mg/kg抗体的剂量作为第一剂量施用。

[0459] 198.如实施方案171至196中任一项所述的方法,其中所述药物组合物以约10mg/kg至约20mg/kg抗体的剂量作为第一剂量施用。

[0460] 199.如实施方案171至196中任一项所述的方法,其中所述药物组合物以约1mg/kg至约10mg/kg、约2mg/kg至约5mg/kg,或约5mg/kg至约20mg/kg抗体的剂量作为后续剂量施用。

[0461] 200.如实施方案171至196中任一项所述的方法,其中所述药物组合物按以下量施用:约10mg/kg抗体作为第一剂量;和约20mg/kg抗体作为后续剂量。

[0462] 201.如实施方案200所述的方法,其中所述后续剂量是每三周、每四周、每五周、每六周、每七周或每八周施用,持续至少21至52周或更长时间。

[0463] 202.一种增加细胞上的IGF-1R内化的方法,所述方法包括使所述细胞与如实施方案164至170中任一项所述的药物组合物接触。

[0464] 203.如实施方案202所述的方法,其中接触包括向受试者施用如实施方案164至170中任一项所述的药物组合物。

[0465] 204.如实施方案203所述的方法,其中所述受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于其风险下。

[0466] 205.一种抑制细胞上的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如实施方案164至170中任一项所述的药物组合物接触。

[0467] 206.如实施方案205所述的方法,其中接触包括向受试者施用如实施方案164至170中任一项所述的药物组合物。

[0468] 207.如实施方案206所述的方法,其中所述受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于其风险下。

[0469] 208.如实施方案205至207中任一项所述的方法,其中抗体具有低于或等于约0.2nm、0.15nm、0.10nm、0.09nm的IC50。

[0470] 209.一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如实施方案164至170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,抗体在受试者中的血清浓度为至少或约10μg/ml或20μg/ml或50μg/ml、70μg/ml、75μg/ml、80μg/ml、85μg/ml、90μg/ml、95μg/ml、100μg/ml或105μg/ml。

[0471] 210.如实施方案209所述的方法,其中所述药物组合物是静脉内或皮下施用。

[0472] 211.一种分离的抗体,其包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链和包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的重链。

[0473] 212.一种分离的抗体,其包含有包含SEQ ID NO:98序列的可变轻链和包含SEQ ID NO:99序列的可变重链以及包含M252Y、S254T和T256E突变的Fc区。

[0474] 213.一种分离的抗体,其包含有包含SEQ ID NO:98序列的可变轻链和包含SEQ ID NO:99序列的可变重链以及包含M428L和N434S突变的Fc区。

[0475] 214.一种药物组合物,其包含如实施方案211至213中任一项所述的抗体。

[0476] 215.一种适用于静脉内施用的药物组合物,其包含如实施方案211至213中任一项所述的抗体。

[0477] 216.一种适用于皮下施用的药物组合物,其包含如实施方案211至213中任一项所述的抗体。

[0478] 217.一种治疗受试者的甲状腺眼病的方法,所述方法包括施用包含如实施方案211至213中任一项所述的抗体的药物组合物。

[0479] 218.如实施方案217所述的方法,其中药物组合物是静脉内施用。

[0480] 219.如实施方案217所述的方法,其中药物组合物是皮下施用。

[0481] 220.一种治疗甲状腺相关眼病(TAO)或其症状或减轻其严重程度的方法,所述方法包括向受试者施用如实施方案211至213中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0482] 221.一种减少患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者眼的凸眼的方法,其包括向受试者施用如实施方案211至213中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0483] 222.一种治疗受试者的甲状腺眼病的方法,其包括向受试者施用如实施方案211至213中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0484] 223.一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,其包括向受试者施用如实施方案211至213中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0485] 224.一种使患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的a)凸眼减少至少2mm和b)临床活动性评分(CAS)降低的方法,其包括向受试者施用如实施方案211至213中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0486] 225.如实施方案220至224中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少2mm。

[0487] 226.如实施方案220至224中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少3mm。

[0488] 227.如实施方案220至224中任一项所述的方法,其中凸眼减少至少4mm。

[0489] 228.如实施方案220至224中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至少2分。

[0490] 229.如实施方案220至224中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至一(1)。

[0491] 230.如实施方案220至224中任一项所述的方法,其中受试者的临床活动性评分(CAS)降低至零(0)。

[0492] 231.一种治疗受试者的甲状腺相关眼病(TAO)或减轻其严重程度的方法,其包括向受试者施用如实施方案1至3中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物,其中用所述抗体治疗(i)使一只眼的凸眼减少至少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)。

[0493] 232.一种改善患有甲状腺相关眼病(TAO,又称为格雷夫斯眼病/格雷夫斯眶病)的受试者的生活质量的方法,其包括向受试者施用如实施方案211至213中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0494] 233.如实施方案232所述的方法,其中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子量表来测量。

[0495] 234.如实施方案232所述的方法,其中所述治疗使得GO-QoL改善大于或等于8分。

[0496] 235.如实施方案232所述的方法,其中所述治疗使得GO-QoL的功能子量表得到改善。

[0497] 236.如实施方案232所述的方法,其中所述治疗使GO-QoL的外观子量表得到改善。

[0498] 237.一种治疗患有甲状腺相关眼病(TAO)的受试者的复视或减轻其严重程度的方法,其包括向受试者施用如实施方案211至213中任一项所述的抗体,或包含其的药物组合物。

[0499] 238.如实施方案237所述的方法,其中复视为恒定性复视。

[0500] 239.如实施方案237所述的方法,其中复视为非恒定性复视。

[0501] 240.如实施方案237所述的方法,其中复视为间歇性复视。

[0502] 241.如实施方案237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。

[0503] 242.如实施方案237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。

[0504] 243.如实施方案217至242中任一项所述的方法,其中所述抗体以约1mg/kg至约5mg/kg、约5mg/kg至约10mg/kg、约10mg/kg至约20mg/kg、约20mg/kg至约30mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg,或约30mg/kg抗体的剂量作为第一剂量施用。

[0505] 244.如实施方案217至242中任一项所述的方法,其中所述抗体以约10mg/kg至约20mg/kg抗体的剂量作为第一剂量施用。

[0506] 245.如实施方案217至242中任一项所述的方法,其中所述抗体以约1mg/kg至约10mg/kg、约2mg/kg至约5mg/kg,或约5mg/kg至约20mg/kg抗体的剂量作为后续剂量施用。

[0507] 246.如实施方案217至242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。

[0508] 247.如实施方案246所述的方法,其中所述后续剂量是每三周、每四周、每五周、每六周、每七周或每八周施用,持续至少21至52周或更长时间。

[0509] 248.一种增加细胞上的IGF-1R内化的方法,所述方法包括使所述细胞与如实施方案211至213中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物接触。

[0510] 249.如实施方案248所述的方法,其中接触包括向受试者施用抗体或包含其的药物组合物。

[0511] 250.如实施方案249所述的方法,其中受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于其风险下。

[0512] 251.一种抑制细胞上的IGF-1刺激的受体磷酸化的方法,所述方法包括使细胞与如实施方案211至213中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物接触。

[0513] 252.如实施方案251所述的方法,其中接触包括向受试者施用如实施方案211至213中任一项所述的抗体或包含其的药物组合物。

[0514] 253.如实施方案252所述的方法,其中受试者患有甲状腺眼病(TED)或处于其风险下。

[0515] 254.如实施方案251至253中任一项所述的方法,其中抗体具有低于或等于约0.2nm、0.15nm、0.10nm、0.09nm的IC50。

[0516] 255.一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如实施方案211至213中任一项所述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10μg/ml或20μg/ml或50μg/ml、70μg/ml、75μg/ml、80μg/ml、85μg/ml、90μg/ml、95μg/ml、100μg/ml或105μg/ml。

[0517] 256.如实施方案255所述的方法,其中所述抗体或所述药物组合物是静脉内或皮下施用。

[0518] 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。所属领域的技术人员将容易地认识到可以改变或修改以产生本质上相似结果的多种非关键性参数。

[0519] 实施例

[0520] 实施例1:IGF-1R抗体阻断IGF-1刺激。

[0521] IGF-1刺激的阻断是通过在存在IGF-1R抗体VRDN-2700、VRDN-03100、VRDN-02100、VRDN-02200、VRDN-02300、VRDN-02400、VRDN-02500、VRDN-01100、VRDN-02600和VRDN-02301的情况下的透明质酸分泌来测量,所有抗体皆为本文所公开。从患有格雷夫斯眼病(GO)的患者血清纯化免疫球蛋白并且测试其直接活化TSHR和/或IGF-1R以及GO成纤维细胞的原代培养物中的TSHR/IGF-1R串扰(cross talk)的能力。用具有或不具有IGF-1R抑制抗体(如本文所提供的那些)的M22或GO-Ig处理细胞,所述抗体包括(但不限于)VRDN-2700、VRDN-03100、VRDN-02100、VRDN-02200、VRDN-02300、VRDN-02400、VRDN-02500、VRDN-01100、VRDN-02600和VRDN-02301,其皆为本文所公开。透明质酸(hyaluronan)(透明质酸;HA)分泌测量为GO成纤维细胞刺激的主要生物反应。IGF-1R自磷酸化用作直接IGF-1R活化的量度。通过环状AMP(cAMP)的产生来测定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。

[0522] 实施例2:患有甲状腺眼病的患者的治疗和IGF-1R抗体对甲状腺眼病的临床评估。

[0523] 向受试者提供IGF-1R抑制抗体(如本文所提供的那些)的输注,所述抗体包括(但不限于)VRDN-2700、VRDN-03100、VRDN-02100、VRDN-02200、VRDN-02300、VRDN-02400、VRDN-02500、VRDN-01100、VRDN-02600和VRDN-02301,其皆为本文所公开。输注次数针对各受试者进行个性化并且基于研究者的临床判断。第1天问诊发生在先前试验的最终问诊后的14天内。第1周和第4周的问诊窗为±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周为±3天。随访期仅针对在先前试验中为凸眼无反应者的受试者;先前试验中复发的受试者并不参与随访期。随访期内的问诊窗为±7天。

[0524] 治疗期为24周(6个月),在此期间施用8次替妥木单抗输注。

[0525] 作为凸眼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再治疗的受试者将不参与随访期。

[0526] 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,更重度受影响的眼睛)将保持与先前研究的基线(第1天)问诊时鉴别的眼睛相同。评估两只眼睛的功效,但使用研究眼睛评估主要结果量度。

[0527] 通过凸眼(使用Hertel仪器测量为对临床严重程度量度的突眼评估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。

[0528] 使用GO-QoL调查表评估生活质量。

[0529] 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、临床安全实验室评估(全血细胞计数、化学(包括甲状腺检查和HbA1C)和尿分析)、妊娠测试(如果适用)和心电图(ECG)评估安全性。还由数据安全监控委员会(DSMB)监测研究。

[0530] 使用Hertel突眼计进行凸眼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估时使用同一个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)。

[0531] 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)测量每只眼睛的凸眼。记录关于突眼的临床严重程度量度eCRF的测量值。

[0532] 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。

[0533] 实施例3:具有增加pK的抗体

[0534] 通过静脉内或皮下途径向食蟹猕猴给予量为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。

[0535] 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。

[0536] 实施例4:

[0537] VRDN-1100为正在研发用于治疗甲状腺眼病(TED)的针对类胰岛素生长因子-1受体(IGF-1R)的拮抗剂抗体。TED是通过促甲状腺激素受体(TSHR)激动性自身抗体和TSHR与IGF-1R之间的串扰驱动的。TED的特征在于表达IGF-1R和TSHR的纤维细胞募集于眼眶组织中,在这里,纤维细胞介导透明质酸的沉积和眼眶肌肉和脂肪的扩增1。发现IGF-1R拮抗作用逆转此眼眶组织扩增并且稳固地缓解TED患者的症状2。

[0538] VRDN-1100为靶向IGF-1R的人源化单克隆抗体。分析VRDN-1100的IGF-1R结合和拮抗剂特征。

[0539] 方法

[0540] 表面等离子体共振(SPR):通过固定抗Fc捕获抗体,并且重组IGF-1R胞外结构域(ECD)作为分析物流动。通过数据与单定点模型的全局拟合推导出缔合和解离速率常数(分别为ka和kd),以及平衡解离常数KD。

[0541] 表位分组(epitope binning):VRDN-1100通过胺偶合固定于芯片表面上并且用以

捕获IGF-1R-ECD,之后使替妥木单抗在芯片上流动。

[0542] 细胞结合:将A549人肺腺癌细胞或原发性人眼脉络膜成纤维细胞(HOCF)与不同浓度的VRDN-1100或替妥木单抗一起培育。使用单剂量50nM IgG1同型对照作为阴性对照。通过洗涤去除未结合抗体,并且将细胞与Alexa Fluor 488-山羊抗人抗体和细胞不可渗透染料一起培育以门控活细胞。通过流式细胞术测量活细胞的中值荧光强度(MFI)并且使用FlowJo软件分析数据。使用非线性回归模型拟合剂量曲线;log(激动剂)对比反应-可变斜率(四个参数)。

[0543] 内化:将细胞与不同浓度的所关注抗体在4℃和37℃下一起培育60分钟。随后将细胞洗涤3次并且与FITC标记的山羊抗人Fc二级抗体在4℃下一起培育30分钟。通过流式细胞术测量活细胞的MFI并且使用FlowJo软件分析数据。

[0544] 细胞表面标志物表达:将HOCF细胞与10ug/mL的直接标记的抗体或IgG同型对照一起培育。通过流式细胞术测量中值荧光强度(MFI)并且使用FlowJo软件分析数据。

[0545] 拮抗作用:将血清饥饿A549或HOCF细胞与不同浓度的测试抗体在37℃下一起预培育一小时,随后在37℃下通过添加100ng/mL(A549)或200ng/mL(HOCF)IGF-1刺激7分钟。使用R&D Systems pIGF-1R ELISA根据制造商的方案测量生物复制品的磷酸化IGF-1R(pIGF1R),并且相对于最低测试抗体浓度将pIGF-1R浓度归一化。使用非线性回归模型拟合剂量曲线;log(抑制剂)对比反应-可变斜率(四个参数)。

[0546] 结果

[0547] VRDN-1100以次纳摩尔亲和力结合IGF-1R。图2的A图示出结合至抗FC捕获的VRDN-1100或替妥木单抗的IGF-1R-ECD的浓度增加揭示了SPR信号的逐步增加,从而能够与结合模型全局拟合。在IGF-1R清除之后,VRDN-1100展示更持续的结合相互作用。图2的B图示出IGF-1R-ECD稳固地结合至固定的VRDN-1100。替妥木单抗未展示与IGF-1R:VRDN-1100复合物结合,表明替妥木单抗和VRDN-1100具有重叠的表位。数据还在如图2中所示的表格中说明。

[0548] VRDN-1100以高亲和力结合至A549细胞上的IGF-1R。如图3中所示,通过流式细胞术评估VRDN-1100与A549细胞的结合并且发现在三种不同浓度下具有与替妥木单抗类似的结合分布。还如图3中所示,结合剂量反应曲线显示VRDN-1100EC50=0.1nM。如图3中所示,VRDN-1100、Fc结构域中具有M252Y、S254T和T256E突变的VRDN-2700,和替妥木单抗展示在阻断IGF-1R受体内化的温度下类似的结合。D图示出VRDN-1100、Fc结构域中具有M252Y、S254T和T256E突变的VRDN-2700,和替妥木单抗引起类似的内化水平(约50%),通过在37℃对比4℃下膜IGF-1R受体水平的降低所测量。在图3的条形图中,最左侧条形图为同型对照,左二条形图集合为替妥木单抗,右二条形图集合为VRDN-1100并且最右侧条形图集合为VRDN-2700。

[0549] 作为TED病理的体外模型的HOCF。

[0550] CD34+、Thy-1+眼眶成纤维细胞牵涉到TED5中的胞外基质沉积和病原性纤维化。如图4中所示,显示HOFC表达(A图)IGF-1R和(B图)TSHR,以及(C图)CD34和Thy-1,这证实其用作TED中的IGF-1R功能的体外模型系统的能力。

[0551] VRDN-1100以高亲和力结合至HOCF细胞上的IGF-1R。

[0552] 图5说明VRDN-1100结合至HOCF细胞,其通过流式细胞术评估并且发现在三种不同

浓度下具有与替妥木单抗在很大程度上类似的结合。图5的右下角中的图示出结合剂量反应曲线,这证实VRDN-1100的EC50＝0.4nM。

[0553] VRDN-1100为次纳摩尔IGF-1R拮抗剂。VRDN-1100强效抑制A549细胞(IC50＝0.09nM)和HOCF细胞(IC50＝0.09nM)上的IGF-1刺激的受体磷酸化,这在图6的A图和B图中示出。

[0554] 这些结果证实IGF-1R上的VRDN-1100和替妥木单抗表位重叠,VRDN-1100以次纳摩尔EC50结合至细胞上的IGF-1R,VRDN-1100促进IGF-1R内化,并且VRDN-1100以次纳摩尔IC50抑制IGF-1R磷酸化。因此,VRDN-1100以次纳摩尔浓度结合、拮抗和内化IGF-1R,表明VRDN-1100应该能够用于潜在强效地抑制驱动TED的病理生理。

[0555] 实施例4.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,所述抗体的Fc区中并入半衰期延长修饰,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,在食蟹猕猴中测量具有此类Fc突变的VRDN-2700的药物动力学(PK)参数,并且构建PK模型以计划可能的人给药方案。

[0556] TED为最通常与格雷夫斯病和甲状腺机能亢进相关的自身免疫性病状,但也可见于甲状腺机能正常或甲状腺机能衰退患者中。TED中的眼病是通过促甲状腺激素受体(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、眼睑退缩和最终凸眼、复视和视神经压迫,伴有随之而来的视力下降。

[0557] 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。

[0558] 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。相较于常规的IgG治疗性抗体,发现此抗体具有更有利的PK概况,可能为用于患者的负担较轻的治疗模式。

[0559] 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向食蟹猕猴施用具有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猕猴数据构建并入靶介导的药物处置的半机制模型。数据说明于下文中。

[0560] 图7的表格和图式说明更有利的PK概况。

[0561] 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。

[0562] VRDN-2700半衰期延长修饰延长暴露

[0563] 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8中。

[0564] 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Cmin,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Cmax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Cmax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Cmin,从而能够在家自施用。在较低Cmin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Cmin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。

[0565] 实施例5:VRDN2700特性在评估抗体期间,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种。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,因为评估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。

[0566] VRDN-2700(YTE)的延长半衰期证实,对比常规的治疗性IgG抗体,其可用于便利的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。

[0567] 实施例6:具有YTE或YTE/C22S突变的VRDN-1100结合至IGF-1R并抑制IGF-1R自磷酸化。在基于细胞的结合测定(A549细胞)中评估重链(SEQ ID NO:94)中具有Fc YTE突变或重链(SEQ ID NO:95)中具有C22S突变和Fc YTE突变的VRDN-1100与IGF-1R的结合。轻链具有SEQ ID NO:93的序列。发现VRDN1100的YTE Fc突变型式以0.30nm的EC50结合至A549细胞并且C22S和Fc YTE突变体具有0.36nm的EC50。还评估抗体抑制IGF-1R自磷酸化的能力。仅YTE突变体具有0.40nm的IC50并且C22S加YTE突变具有0.37nm的IC50。因此,发现抗体既能与IGF-1R结合,又抑制其自磷酸化。

[0568] 实施例7:具有C22S突变的VRDN-1100结合至IGF-1R。评估具有重链(SEQ ID NO:96)中的C22S突变和包含SEQ ID NO:97序列的VL的VRDN-1100的突变体在表面等离子体共振测定中与IGF-1R的结合。使用此测定,发现抗体在pH 7.4下以1.04×10^{5}的k_a(1/Ms)、2.18×10^{-5}的k_d(1/s)和2.10×10^{-10}的K_D(M)结合至IGF-1R。

[0569] 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。

[0570] 本文中所引用的所有参考文献均以引用的方式并入,如同每个个别出版物、数据库条目(例如Genbank序列或GeneID条目)、专利申请或专利特定并且个别地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个别出版物、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。

[0571] 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,所属领域的技术人员根据前述说明书将显而易知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。

[0572] 认为本说明书足以使所属领域的技术人员实践实施方案。所属领域的技术人员根据前述说明书将显而易知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。

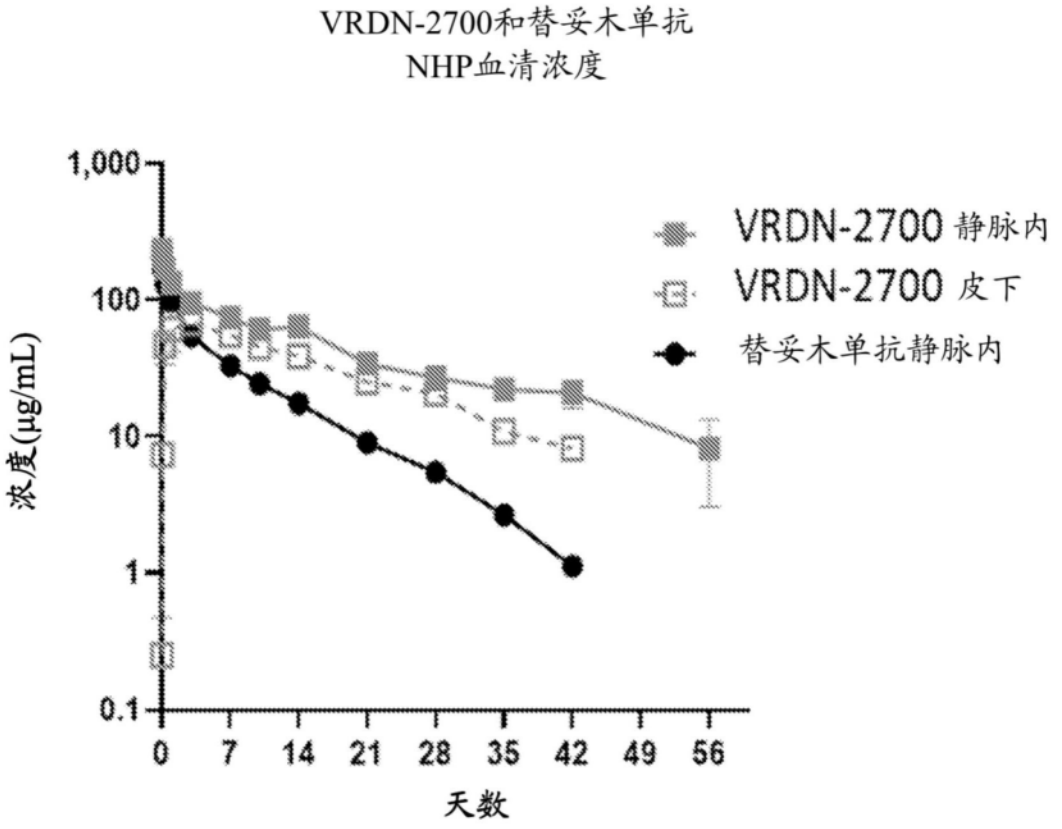
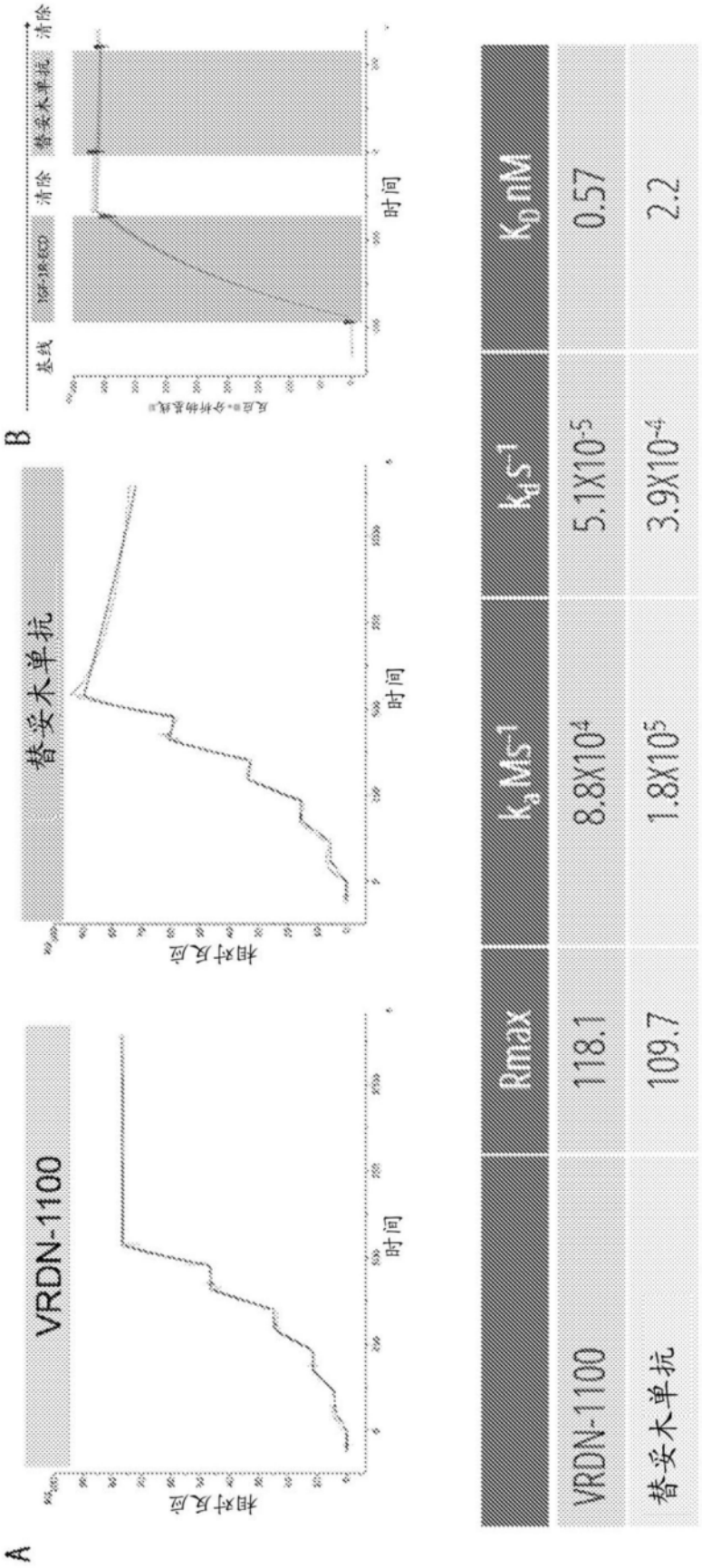

VRDN-2700和替妥木单抗
NHP血清浓度
1,000
100
10
1
0.1
浓度(μg/mL)
0
7
14
21
28
35
42
49
56
天数
VRDN-2700 静脉内
VRDN-2700 皮下
替妥木单抗静脉内

图1



	Rmax	$k_a M^{-1}s^{-1}$	$k_d s^{-1}$	K_D nM
VRDN-1100	118.1	$8.8X10^4$	$5.1X10^{-5}$	0.57
替妥木单抗	109.7	$1.8X10^5$	$3.9X10^{-4}$	2.2

图2

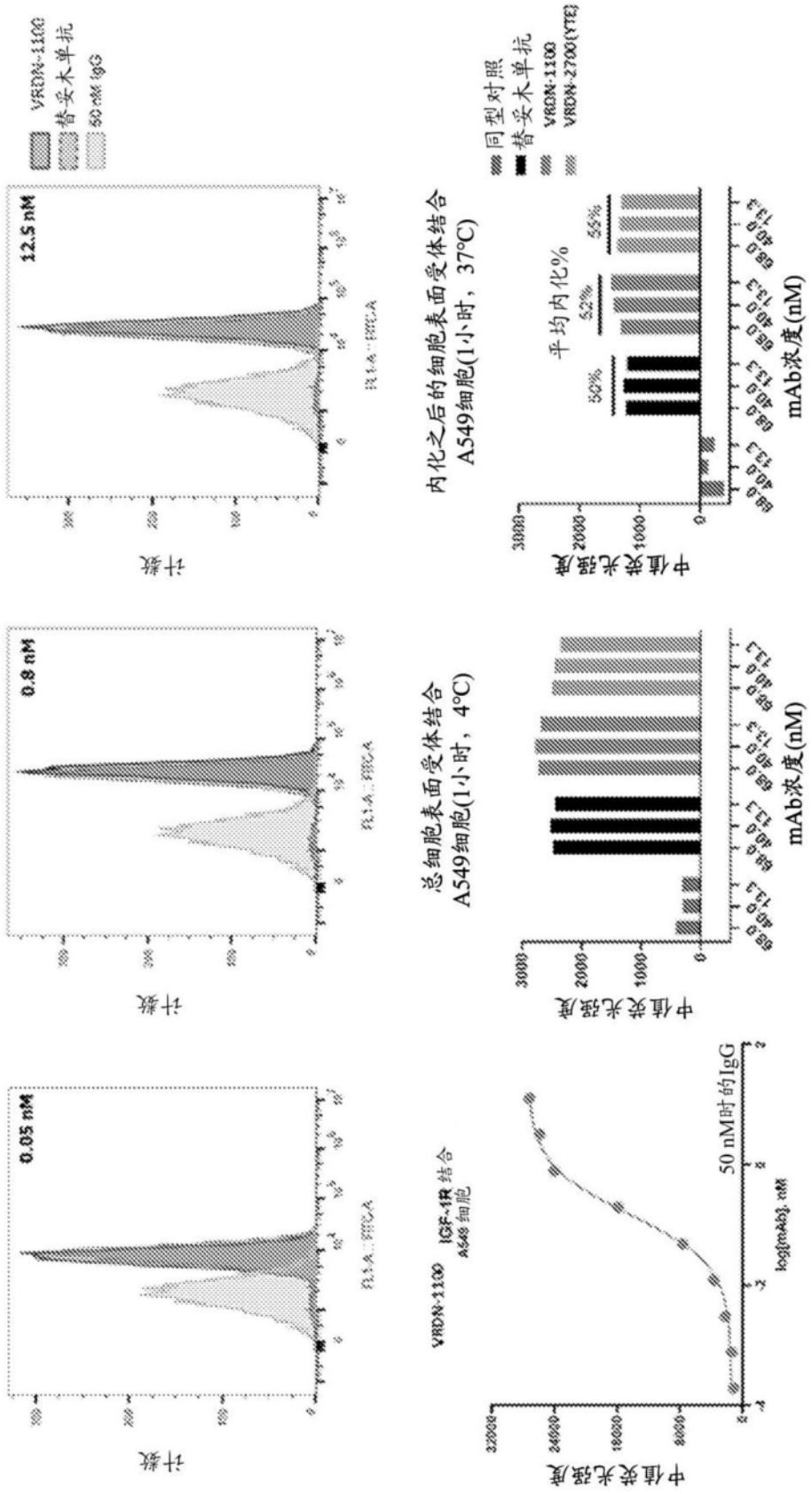

VRDN-1100
替妥木单抗
50 nM IgG
12.5 nM
0.8 nM
0.05 nM
计数
PE-A :: FITC-A
总细胞表面受体结合
A549细胞(1小时，4°C)
内化之后的细胞表面受体结合
A549细胞(1小时，37°C)
同型对照
替妥木单抗
VRDN-1100
VRDN-2700(YTE)
平均内化%
52%
52%
55%
中值荧光强度
mAb浓度(nM)
VRDN-1100 IGF-1R 结合
A549 细胞
50 nM时的IgG
log[mAb], nM

图3

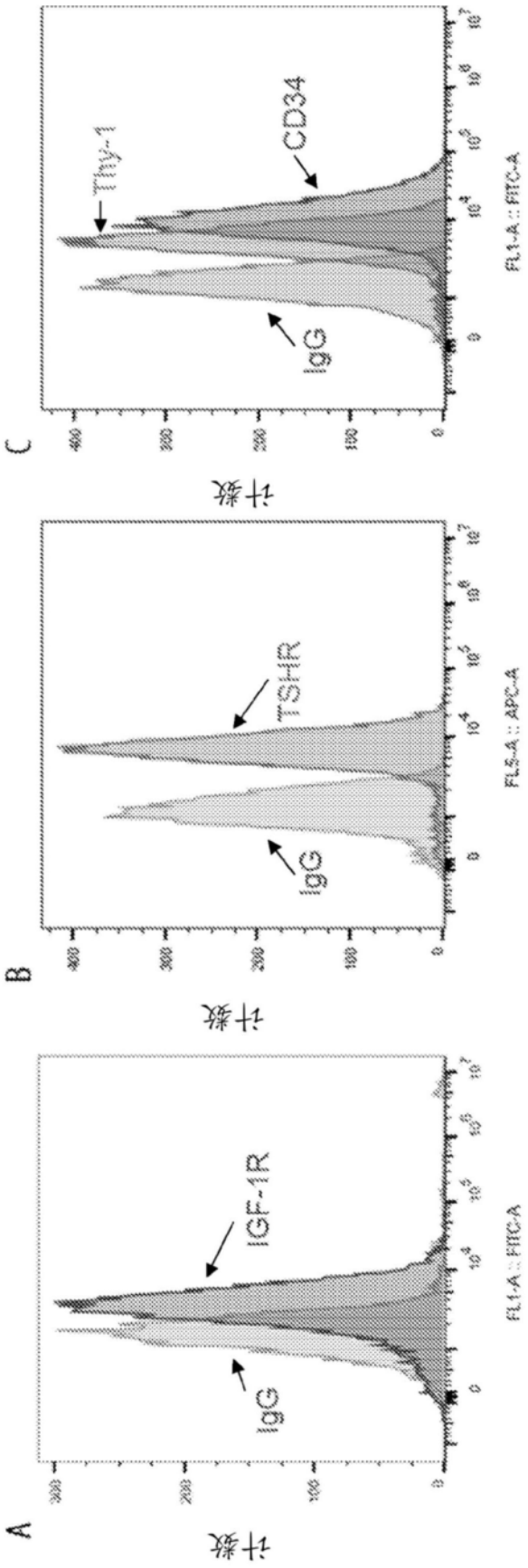

A
计数
IGF-1R
IgG
FL1-A :: FITC-A
B
计数
TSHR
IgG
FL5-A :: APC-A
C
计数
Thy-1
CD34
IgG
FL1-A :: FITC-A

图4

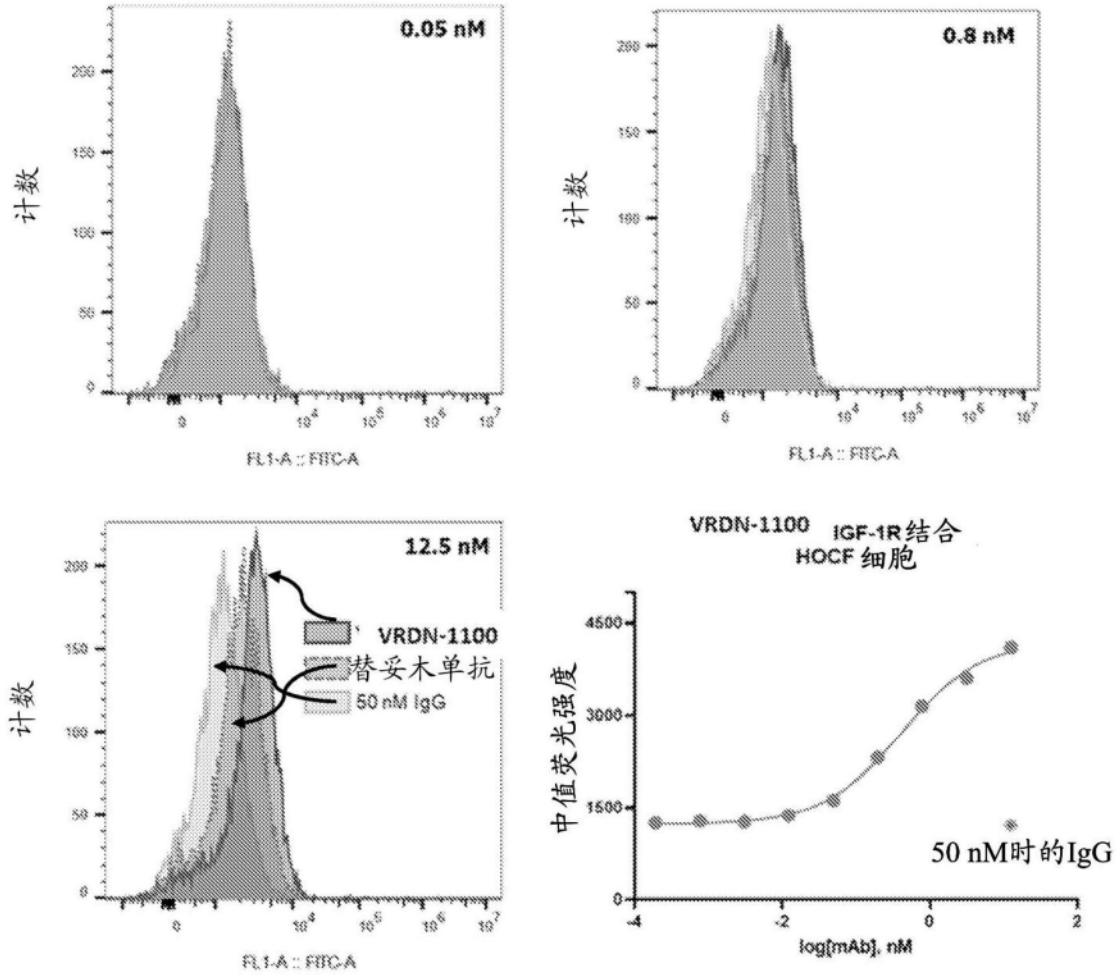

0.05 nM
0.8 nM
12.5 nM
计数
FL1-A :: FITC-A
VRDN-1100
替妥木单抗
50 nM IgG
VRDN-1100 IGF-1R结合
HOCF 细胞
中值荧光强度
50 nM时的IgG
log[mAb], nM

图5

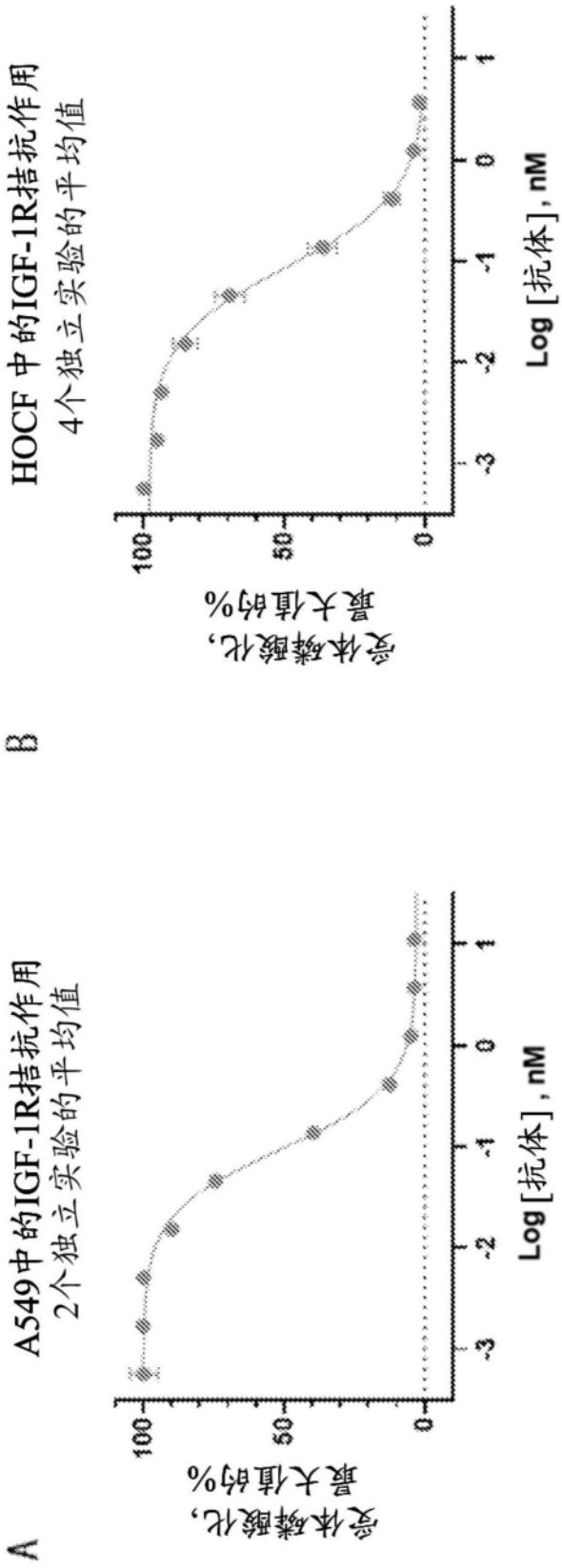
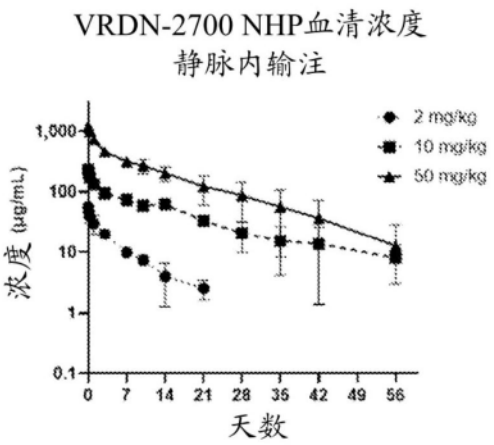
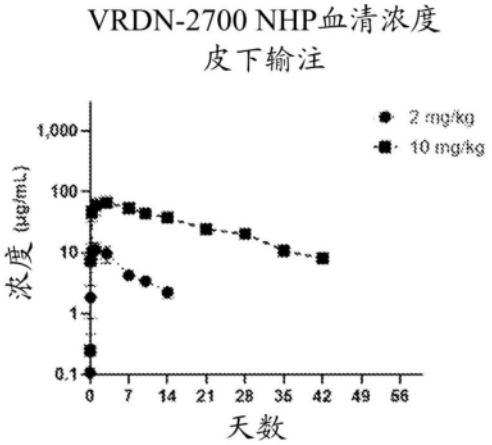

A
A549中的IGF-1R拮抗作用
2个独立实验的平均值
受体磷酸化，
最大值的%
100
50
0
-3
-2
-1
0
1
Log [抗体], nM
B
HOCF 中的IGF-1R拮抗作用
4个独立实验的平均值
受体磷酸化，
最大值的%
100
50
0
-3
-2
-1
0
1
Log [抗体], nM

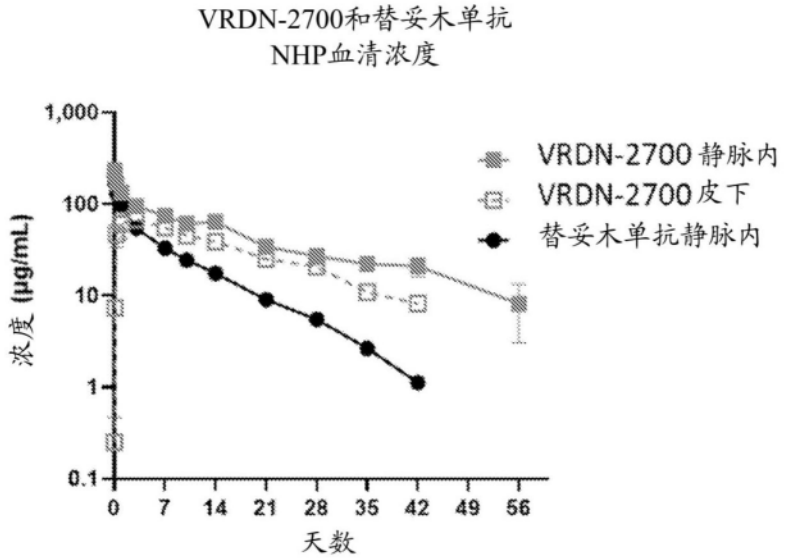
图6





ROA	剂量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg*天/mL)	$t_{1/2}$ (天)	Cl* (mL/天/kg)
静脉内	2	57.7 ± 7.19	243 ± 45.8	5.87 ± 1.19	8.43 ± 1.55
	10	232 ± 3.27	2300 ± 312	14.4 ± 4.07	4.40 ± 0.570
	50	1230 ± 190	8670 ± 2840	9.23 ± 1.93	6.15 ± 1.76
皮下	2	11.2 ± 3.34	98.6 ± 21.9	6.21 ± 2.25	20.9 ± 4.32
	10	68.8 ± 11.0	1420 ± 62.4	12.6 ± 1.87	7.04 ± 0.307

图7



化合物	剂量和ROA	AUC_{inf} (µg*天/mL)	相对暴露	$t_{1/2}$
VRDN-2700 (YTE)	10 mg/kg静脉内	2300 ± 312	2.9X	14.4 ± 4.07
VRDN-2700 (YTE)	10 mg/kg皮下	1420 ± 62.4	1.8X	12.6 ± 1.87
替妥木单抗	10 mg/kg静脉内	779 ± 79.4	1.0X	6.35 ± 0.322

图8