



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113384693 B

(45) 授权公告日 2025. 07. 04

(21) 申请号 202110605791.0

(22) 申请日 2016.01.29

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113384693 A

(43) 申请公布日 2021.09.14

(30) 优先权数据  
62/110071 2015.01.30 US  
62/258082 2015.11.20 US

(62) 分案原申请数据  
201680008485.6 2016.01.29

(73) 专利权人 动量制药公司  
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 M·克里 D·J·金 L·E·凌  
J·米多尔三世 S·罗伊  
A·曼宁

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001  
专利代理师 李唐 黄希贵

(51) Int. Cl.  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 19/08 (2006.01)  
A61P 37/04 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 9/04 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 5/40 (2006.01)  
A61P 7/04 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01)  
A61P 17/14 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 3/14 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)  
A61P 21/04 (2006.01)  
A61P 3/02 (2006.01)  
A61P 7/06 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)  
A61P 27/16 (2006.01)

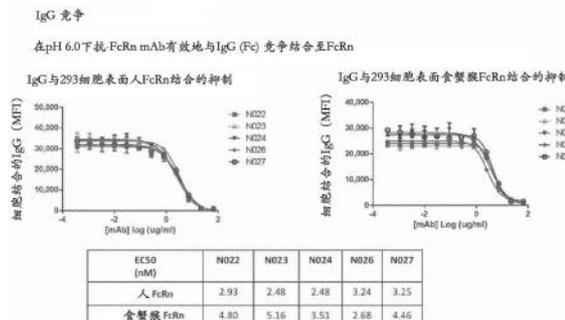
(56) 对比文件  
CN 107567460 B, 2021.04.23

审查员 刘晓晨

权利要求书1页 说明书38页  
序列表15页 附图11页

(54) 发明名称  
FCRN抗体及其使用方法

(57) 摘要  
本发明涉及FCRN抗体及其使用方法。本发明的特征在于对人类新生儿Fc受体(FcRn)具有高结合亲和力的抗体。这些抗-FcRn抗体可用于例如促进受试者中自身抗体的清除,抑制受试者中的抗原呈递,阻断受试者中免疫应答例如阻断基于免疫复合体的免疫应答激活,以及治疗受试者中的免疫性疾病(例如自身免疫疾病)。



CN 113384693 B

1. 与人FcRn结合的分离的抗体在制备用于减少受试者中由自身抗体引起的免疫应答的药物中的用途,其中所述免疫应答是在所述受试者中的急性或慢性免疫应答,其中所述急性或慢性免疫应答被选自以下的医学病症激活:重症肌无力、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经疾病(CIDP)、全身性狼疮、溶血性贫血、大疱性类天疱疮、类风湿关节炎和肖格伦综合征,其中所述药物包括治疗有效量的分离的抗体,所述分离的抗体包含:(1)轻链可变区,其包含CDR L1、CDR L2、和CDR L3,以及(2)重链可变区,其包含CDR H1、CDR H2、和CDR H3,其中

CDR L1的序列是TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO: 1),

CDR L2的序列是GDSERPS (SEQ ID NO: 2),

CDR L3的序列是SSYAGSGIYV (SEQ ID NO: 3),

CDR H1的序列是TYAMG (SEQ ID NO: 4),

CDR H2的序列是SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO: 8),并且

CDR H3的序列是LAIGDSY (SEQ ID NO: 11);以及

其中所述药物呈静脉内、皮下、肌内、动脉内、鞘内或腹膜内剂型。

2. 权利要求1的用途,其中所述药物呈静脉内或皮下剂型。

3. 权利要求1的用途,其中所述分离的抗体包含SEQ ID NO: 24的重链。

4. 权利要求1的用途,其中所述分离的抗体包含SEQ ID NO: 19的轻链。

5. 权利要求1的用途,其中所述与人FcRn结合的分离的抗体包含SEQ ID NO: 19的轻链和SEQ ID NO: 24的重链。

6. 权利要求1的用途,其中所述治疗有效量为1 mg/kg至50 mg/kg。

7. 权利要求2的用途,其中所述药物呈静脉内剂型。

8. 权利要求2的用途,其中所述药物呈皮下剂型。

9. 权利要求1的用途,其中所述药物每日一次、每周一次、每月一次、每半年一次或每年一次施用。

10. 权利要求1的用途,其中所述医学病症是重症肌无力。

11. 权利要求1的用途,其中所述溶血性贫血是自身免疫性溶血性贫血(AIHA)。

12. 权利要求1的用途,其中所述医学病症是慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经疾病(CIDP)。

13. 权利要求1的用途,其中所述医学病症是全身性狼疮。

14. 权利要求1的用途,其中所述医学病症是溶血性贫血。

15. 权利要求1的用途,其中所述医学病症是大疱性类天疱疮。

16. 权利要求1的用途,其中所述医学病症是类风湿关节炎。

17. 权利要求1的用途,其中所述医学病症是肖格伦综合征。

## FCRN抗体及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为2016年1月29日的中国专利申请201680008485.6“FCRN抗体及其使用方法”的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及治疗性抗体领域。

### 背景技术

[0003] 治疗性蛋白质(例如治疗性抗体)已快速成为用于免疫性疾病患者的临床上重要的药物类别。

### 发明内容

[0004] 本发明特征在于针对人新生儿Fc受体(FcRn)的新颖抗体。这些抗-FcRn抗体可用于(例如)促进受试者中自身抗体的清除,抑制受试者中的抗原呈递,阻止受试者中的免疫应答例如阻断基于免疫复合体的免疫应答激活,或治疗受试者中的免疫疾病(例如自身免疫疾病)。

[0005] 在一个方面,本发明特征在于与人FcRn结合的分离的抗体。该分离的抗体包含:(1)轻链可变区(其包括CDR L1、CDR L2、和CDR L3)以及(2)重链可变区(其包括CDR H1、CDR H2、和CDR H3),其中该CDR L1具有一种序列,该序列相对于TGTGSDVGSYNLVS(SEQ ID NO:1)的序列具有不超过两个氨基酸取代;该CDR L2具有一种序列,该序列相对于GDSERPS(SEQ ID NO:2)的序列具有不超过一个氨基酸取代;该CDR L3具有一种序列,该序列相对于SSYAGSGIYV(SEQ ID NO:3)的序列具有不超过一个氨基酸取代;该CDR H1具有一种序列,该序列相对于TYAMG(SEQ ID NO:4)、DYAMG(SEQ ID NO:5)、或NYAMG(SEQ ID NO:6)的序列具有不超过一个氨基酸取代;该CDR H2具有一种序列,该序列相对于SIGSSGAQTRYADS(SEQ ID NO:7)、SIGASGSQTRYADS(SEQ ID NO:8)、SIGASGAQTRYADS(SEQ ID NO:9)、或SIGASGGQTRYADS(SEQ ID NO:10)的序列具有不超过两个氨基酸取代;并且该CDR H3具有一种序列,该序列相对于LAIGDSY(SEQ ID NO:11)的序列具有不超过一个氨基酸取代。

[0006] 在一些实施例中,该抗体以低于200、150、100、50、或40pM的 $K_D$ 结合人FcRn。

[0007] 在一些实施例中,该抗体结合人FcRn的 $K_D$ 小于或等于一种抗体(其具有N022、N023、N024、N026、或N027的轻链可变区和重链可变区,并且进一步具有与其正在比较的抗体相同的Fc区)的 $K_D$ 。

[0008] 在另一个方面,本发明特征在于分离的抗体,该分离的抗体包含:(1)轻链可变区(其包括CDR L1、CDR L2、和CDR L3)以及(2)重链可变区(其包括CDR H1、CDR H2、和CDR H3),其中该CDR L1具有 $X_1$ TGTGSDVGSYN $X_2$ VS(SEQ ID NO:12)的序列,该CDR L2具有GD $X_3$  $X_4$ RPS(SEQ ID NO:13)的序列,该CDR L3具有 $X_5$ SY $X_6$ GSGIYV(SEQ ID NO:14)的序列,该CDR H1具有 $Z_1$ YAMG(SEQ ID NO:15)的序列,该CDR H2具有SIG $Z_2$ SG $Z_3$ QT $Z_4$ YADS(SEQ ID NO:16)的序列,并且该CDR H3具有LAZ $Z_5$  $Z_6$ DSY(SEQ ID NO:17)的序列,其中 $X_1$ 是极性或非极性氨基酸, $X_2$ 是极性或疏水性氨基酸, $X_3$ 是极性或非极性氨基酸, $X_4$ 是极性或非极性氨基酸, $X_5$ 是极性或非极性氨基酸, $X_6$ 是极性或非极性氨基酸, $Z_1$ 是极性或非极性氨基酸, $Z_2$ 是极性或非极性氨基酸, $Z_3$ 是极性或非极性氨基酸, $Z_4$ 是极性或非极性氨基酸, $Z_5$ 是极性或非极性氨基酸, $Z_6$ 是极性或非极性氨基酸。

疏水性氨基酸,  $X_3$ 是极性氨基酸,  $X_4$ 是极性或酸性氨基酸,  $X_5$ 是极性或疏水性氨基酸,  $X_6$ 是疏水性氨基酸,  $Z_1$ 是极性或酸性氨基酸,  $Z_2$ 是极性或疏水性氨基酸,  $Z_3$ 是G、S或A,  $Z_4$ 是碱性氨基酸,  $Z_5$ 是疏水性或碱性氨基酸, 并且 $Z_6$ 是G、S、D、Q或H, 并且其中该抗体结合人FcRn的 $K_D$ 小于或等于一种抗体(其具有N026的轻链可变区和重链可变区, 并且进一步具有与其正在比较的抗体相同的Fc区)的 $K_D$ 。在一些实施例中,  $X_1$ 是T、A、S或I。在其他实施例中,  $X_2$ 是L或I。在一些实施例中,  $X_3$ 是S、N或T。在又其他实施例中,  $X_4$ 是Q、E或N,  $X_5$ 是C、S、I或Y。在一些实施例中,  $X_6$ 是A或V,  $Z_1$ 是E、T、D或N。在另外的实施例中,  $Z_2$ 是S或A。在一些实施例中,  $Z_4$ 是K或R。在又其他实施例中,  $Z_5$ 是I、L或H。

[0009] 在另一个方面, 本发明特征在于分离的抗体, 该分离的抗体包含轻链可变区和重链可变区, 该轻链可变区包括具有TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1) 的序列的CDR L1、具有GDSESRPS (SEQ ID NO:2) 的序列的CDR L2、以及具有SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3) 的序列的CDR L3, 并且该重链可变区包括具有 $Z_1$ YAMG (SEQ ID NO:15) 的序列的CDR H1、具有SIG $Z_2$ SG $Z_3$ QTRYADS (SEQ ID NO:18) 的序列的CDR H2、以及具有LAIGDSY (SEQ ID NO:11) 的序列的CDR H3, 其中 $Z_1$ 是T、D或N,  $Z_2$ 是S或A, 并且 $Z_3$ 是G、S或A。

[0010] 在一些实施例中, 该分离的抗体包含具有TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1) 的序列的CDR L1、具有GDSESRPS (SEQ ID NO:2) 的序列的CDR L2、具有SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3) 的序列的CDR L3、具有TYAMG (SEQ ID NO:4) 的序列的CDR H1、具有SIGSSGAQTRYADS (SEQ ID NO:7) 的序列的CDR H2、以及具有LAIGDSY (SEQ ID NO:11) 的序列的CDR H3。

[0011] 在一些实施例中, 该分离的抗体包含具有TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1) 的序列的CDR L1、具有GDSESRPS (SEQ ID NO:2) 的序列的CDR L2、具有SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3) 的序列的CDR L3、具有DYAMG (SEQ ID NO:5) 的序列的CDR H1、具有SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO:8) 的序列的CDR H2、以及具有LAIGDSY (SEQ ID NO:11) 的序列的CDR H3。

[0012] 在一些实施例中, 该分离的抗体包含具有TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1) 的序列的CDR L1、具有GDSESRPS (SEQ ID NO:2) 的序列的CDR L2、具有SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3) 的序列的CDR L3、具有NYAMG (SEQ ID NO:6) 的序列的CDR H1、具有SIGASGAQTRYADS (SEQ ID NO:9) 的序列的CDR H2、以及具有LAIGDSY (SEQ ID NO:11) 的序列的CDR H3。

[0013] 在其他实施例中, 该分离的抗体包含具有TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1) 的序列的CDR L1、具有GDSESRPS (SEQ ID NO:2) 的序列的CDR L2、具有SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3) 的序列的CDR L3、具有TYAMG (SEQ ID NO:4) 的序列的CDR H1、具有SIGASGGQTRYADS (SEQ ID NO:10) 的序列的CDR H2、以及具有LAIGDSY (SEQ ID NO:11) 的序列的CDR H3。

[0014] 在又其他实施例中, 该分离的抗体包含具有TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1) 的序列的CDR L1、具有GDSESRPS (SEQ ID NO:2) 的序列的CDR L2、具有SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3) 的序列的CDR L3、具有TYAMG (SEQ ID NO:4) 的序列的CDR H1、具有SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO:8) 的序列的CDR H2、以及具有LAIGDSY (SEQ ID NO:11) 的序列的CDR H3。

[0015] 在一些实施例中, 本发明的分离的抗体的轻链具有一种序列, 该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0016] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYIGDSERPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYICSSYAGSGIYVFGTGTQVTLVGLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ

ID NO:19)。

[0017] 在一些实施例中,本发明的分离的抗体的重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0018] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:20)。

[0019] 在其他实施例中,本发明的分离的抗体的重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0020] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:21)。

[0021] 在其他实施例中,本发明的分离的抗体的重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0022] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:22)。

[0023] 在一些实施例中,本发明的分离的抗体的重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0024] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:23)。

[0025] 在其他实施例中,本发明的分离的抗体的重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0026] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:24)。

[0027] 在另一个方面,本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链  
具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0028] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
ID NO:19);并且该重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0029] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:20)。

[0030] 在另一个方面,本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链  
具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0031] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
ID NO:19);并且该重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0032] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:21)。

[0033] 在另一个方面,本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链  
具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0034] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
ID NO:19);并且该重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0035] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:22)。

[0036] 在另一个方面,本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0037] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTQVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
ID NO:19);并且该重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0038] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:23)。

[0039] 在又另一个方面中,本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0040] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTQVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
ID NO:19);并且该重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0041] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:24)。

[0042] 在一些实施例中,本发明的分离的抗体的重链具有一种序列,该序列与SEQ ID NO:20-24中任一个的序列具有至少95%、97%、99%、或100%同一性。在其他实施例中,本发明的分离的抗体的轻链具有一种序列,该序列与SEQ ID NO:19的序列具有至少95%、97%、99%、或100%同一性。

[0043] 在一些实施例中,本发明的分离的抗体进一步包括氨基酸取代N297A(相对于SEQ ID NO:20-24中任一个的序列)。

[0044] 在其他实施例中,该分离的抗体进一步包括氨基酸取代D355E和L357M(相对于SEQ ID NO:20-24中任一个的序列)。

[0045] 在其他实施例中,本发明的分离的抗体进一步包括以下氨基酸取代中的任何一个或多个:A23V、S30R、L80V、A84T、E85D、A93V(相对于SEQ ID NO:20-24中任一个的序列)以及Q38H、V58I、和G99D(相对于SEQ ID NO:19的序列)。

[0046] 在又其他实施例中,本发明的分离的抗体在残基446处不含有C末端赖氨酸(相对于SEQ ID NO:20-24中任一个的序列)。

[0047] 在一些实施例中,以上方面中任何一项所述的抗体与人FcRn结合的 $K_D$ 小于或等于以下抗体的 $K_D$ :该抗体具有N022、N023、N024、N026、或N027的轻链可变区和重链可变区并且还还具有与其正在比较的抗体相同的Fc区。例如,在特定的 $K_D$ 测定中,抗体的 $K_D$ 小于200、150、100、50、或40pM。

[0048] 分配给本文所述的任何分离的抗体的互补决定区(CDR)和框架区(FR)的氨基酸位置根据Kabat(Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学意义的蛋白质的序列],第5版,Public Health Service,National Institutes of Health[美国国立卫生研究院公共卫生服务部门],Bethesda,MD[马里兰州贝塞斯达](1991))的EU指数来定义。

[0049] 在另一个方面,本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有以下序列

[0050] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且该重链具有以下序列

[0051] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:20)。

[0052] 在另一个方面,本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有以下序列

[0053] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且该重链具有以下序列

[0054] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:21)。

[0055] 在另一个方面,本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有以下序列

[0056] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且该重链具有以下序列

[0057] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:22)。

[0058] 在另一个方面,本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有以下序列

[0059] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且该重链具有以下序列

[0060] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:23)。

[0061] 在又另一个方面,本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有以下序列

[0062] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且该重链具有以下序列

[0063] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:23)。

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:24)。

[0064] 在以上方面中任一项所述的一些实施例中,本发明的分离的抗体是单克隆抗体。在一些实施例中,该分离的抗体是IgG1。在一些实施例中,该分离的抗体包括 $\lambda$ 轻链。在一些实施例中,该分离的抗体包括 $\kappa$ 轻链。在一些实施例中,该分离的抗体的Fc区上的糖基化位点是唾液酸化的(例如二唾液酸化的)。

[0065] 在以上方面中任一项所述的一些实施例中,本发明的分离的抗体是人源化抗体或完全人源抗体。

[0066] 在一些实施例中,该分离的抗体以1-100、5-150、5-100、5-75、5-50、10-50、或10-40pM的 $K_D$ 结合至人FcRn。

[0067] 在一些实施例中,本发明的分离的抗体结合啮齿动物(例如小鼠或大鼠)的FcRn。在一些实施例中,本发明的分离的抗体以小于200、150、100、50、或40pM的 $K_D$ 结合啮齿动物(例如小鼠或大鼠)的FcRn。

[0068] 在另一个方面,本发明特征在于编码本文所述的任何分离的抗体的核酸分子。

[0069] 在又另一个方面,本发明特征在于含有编码本文所述的任何抗体的核酸分子的载体。

[0070] 在另一个方面,本发明特征在于表达本文所述的任何分离的抗体的宿主细胞。该宿主细胞包括编码本文所述的任何分离的抗体的核酸分子或含有编码本文所述的任何分离的抗体的核酸分子的载体,其中该核酸分子或载体由该宿主细胞表达。

[0071] 在一些实施例中,该宿主细胞是中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。在一些实施例中,该宿主细胞是Sp2细胞或NS0细胞。

[0072] 在另一个方面,本发明特征在于制备本文所述的任何分离的抗体的方法。该方法包括:a)提供宿主细胞,其包括编码本文所述的任何分离的抗体的核酸分子或含有编码本文所述的任何分离的抗体的核酸分子的载体,并且b)在允许形成抗体的条件下在该宿主细胞中表达该核酸分子或载体。

[0073] 在一些实施例中,该方法包括从宿主细胞中回收抗体的步骤,例如浓度为约1-100、1-50、1-25、2-50、5-50、或2-20mg/ml。

[0074] 在其他实施例中,该方法中使用的宿主细胞是CHO细胞。

[0075] 在另一个方面,本发明特征在于包含本文所述的任何分离的抗体和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0076] 在一些实施例中,药物组合物包含治疗有效剂量的量的抗体。

[0077] 在另一个方面,本发明特征在于增加受试者中IgG分解代谢的方法。在另一个方面,本发明特征在于减少受试者中的自身抗体的方法。在又另一个方面,本发明特征在于治疗或减少受试者中基于免疫复合体的免疫应答激活的方法。这些方法包括向受试者给予本文所述的任何分离的抗体或包含本文所述的任何分离的抗体的药物组合物。

[0078] 在一些实施例中,受试者中的免疫应答是急性或慢性免疫应答。

[0079] 在一些实施例中,受试者具有选自下组的医学病症或者急性免疫应答被选自下组的医学病症激活,该组由以下各项组成:寻常天疱疮、狼疮肾炎、重症肌无力、格-巴二氏综

合征、抗体介导的排斥、重大抗磷脂抗体综合征、免疫复合体介导的血管炎、肾小球炎、离子通道病、视神经脊髓炎、自身免疫性听力损失、特发性血小板减少性紫癜 (ITP)、自身免疫性溶血性贫血 (AIHA)、免疫性嗜中性粒细胞减少症、扩张型心肌病、以及血清病。

[0080] 在一些实施例中,受试者具有选自下组的医学病症或者慢性免疫应答被选自下组的医学病症激活,该组由以下各项组成:慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经疾病 (CIPD)、全身性狼疮、适用于急性治疗的慢性疾病形式、反应性关节炎、原发性胆汁性肝硬化、溃疡性结肠炎、以及抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎。

[0081] 在一些实施例中,受试者具有自身免疫疾病或免疫应答被自身免疫疾病激活。具体地,该自身免疫疾病选自下组,该组由以下各项组成:斑秃、强直性脊柱炎、抗磷脂综合征、青铜色皮肤病 (Addison's disease)、溶血性贫血、自身免疫性肝炎、肝炎、白塞氏病 (Behcets disease)、大疱性类天疱疮、心肌病、口炎性腹泻-皮炎、慢性疲劳免疫功能障碍综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经疾病、变应性肉芽肿性血管炎 (Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性类天疱疮、局限性硬皮病 (CREST综合征)、冷凝集素病、克罗恩氏病、皮炎、盘状狼疮、原发性混合型冷球蛋白血症、纤维肌痛、纤维肌炎、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、甲状腺功能减退症、炎症性肠病、自身免疫性淋巴增生综合征、特发性肺纤维化、IgA 肾病、胰岛素依赖性糖尿病、幼年型关节炎、扁平苔藓、狼疮、美尼尔氏病 (Ménière's Disease)、混合性结缔组织病、多发性硬化症、恶性贫血、结节性多动脉炎、多软骨炎、多腺性综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎、原发性无丙种球蛋白血症、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、雷诺氏现象、莱特尔氏综合征、风湿热、类风湿关节炎、结节病、硬皮病、肖格伦综合征、僵人综合征、大动脉炎、颞动脉炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、以及韦格纳氏肉芽肿病。

[0082] 定义

[0083] 本文中的术语“抗体”以最广泛的含义使用,并且涵盖各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体 (例如双特异性抗体) 和抗体片段,只要它们表现出FcRn抗原结合活性即可。

[0084] “抗体片段”包含完整抗体的一部分,优选完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>和Fv片段、双抗体、线性抗体、单链抗体分子和多特异性抗体。

[0085] 如本文所用,术语“分离的抗体”是指已经从其生产性宿主细胞环境的组分中分离和/或回收的抗体。其生产性宿主细胞环境的污染物组分是会干扰抗体的研究、诊断或治疗用途的物质。污染物组分可以包括酶、激素和其他蛋白质或非蛋白质溶质。在一些实施例中,将抗体纯化 (1) 至大于95重量%的抗体 (如通过例如Lowry方法确定的),并且在一些实施例中大于99重量%; (2) 至足以通过使用例如旋转杯式测序仪获得N末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度,或 (3) 至同质,在还原或非还原条件下使用例如考马斯蓝或银染通过SDS-PAGE确定的。分离的抗体包含重组细胞内的原位抗体。然而,通常通过至少一个纯化步骤制备分离的抗体。如按照FDA“工业指导 (Guidance for Industry)”文件推荐进行的基于ELISA的HCP测定法确定的,分离的抗体的药物制剂通常具有小于250ppm (例如,小于200ppm、150ppm、100ppm) 的宿主细胞蛋白 (HCP)。

[0086] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体,即群

体中的各个抗体具有相同的一级序列,除了可能以少量存在的天然发生的突变。单克隆抗体是高度特异性的并针对单个抗原位点(即人FcRn上的表位)。与通常包括针对不同表位的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,每个单克隆抗体针对抗原上的单个表位。修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得,并且不被解释为需要通过任何特定方法产生抗体。

[0087] 如本文所用,术语“可变区”和“可变结构域”是指抗体的轻链和重链的部分,包括互补决定区(CDR,例如CDR L1、CDR L2、CDR L3、CDR H1、CDR H2和CDR H3)和框架区(FR)的氨基酸序列。根据本发明使用的方法,分配给CDR和FR的氨基酸位置根据Kabat (Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学意义的蛋白质的序列],第5版,Public Health Service,National Institutes of Health[美国国立卫生研究院公共卫生服务部门],Bethesda,MD[马里兰州贝塞斯达],(1991))来定义。使用该编号系统,实际的线性氨基酸序列可以包含与可变区的CDR(在此进一步定义的)或FR(在此进一步定义的)的缩短或插入对应的更少或另外的氨基酸。例如,重链可变区可以在CDR H2的残基52后包括单个插入残基(即,根据Kabat的残基52a)以及在重链FR的残基82后包括插入残基(即,根据Kabat的残基82a、82b、82c等)。可以通过在抗体序列与“标准的”Kabat编号序列同源的区域进行比对来确定给定抗体的残基Kabat编号。

[0088] 如本文所用,术语“互补决定区”和“CDR”是指抗体可变结构域的区域,其可以是序列上高变的和/或形成结构上定义的环。CDR也被称为高变区。轻链可变区和重链可变区各具有三个CDR。轻链可变区包含CDR L1、CDR L2、和CDR L3。重链可变区包含CDR H1、CDR H2、和CDR H3。每个CDR可以包括来自Kabat定义的互补决定区的氨基酸残基(即在轻链可变区中的大约残基24-34(CDR L1)、50-56(CDR L2)和89-97(CDR L3)以及在重链可变区中的大约残基31-35(CDR H1)、50-65(CDR H2)和95-102(CDRH3))。

[0089] 如本文所用,术语“FcRn”是指结合IgG抗体(例如,IgG1抗体)的Fc区的新生儿Fc受体。示例性FcRn是具有UniProt ID No.P55899的人FcRn。据信人FcRn负责通过将组成型内化的IgG结合并转运到细胞表面以进行IgG的再循环来保持IgG的半衰期。

[0090] 如本文所用,术语“亲和力”和“结合亲和力”是指两个分子之间的结合相互作用的强度。通常,结合亲和力是指分子的单个结合位点与其结合配偶体(例如分离的抗体及其靶标(例如,本发明的分离的抗-FcRn抗体和人FcRn))之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另有说明,结合亲和力是指内在结合亲和力,其反映了结合对成员之间的1:1相互作用。两个分子之间的结合亲和力通常通过解离常数( $K_D$ )或亲和常数( $K_A$ )来描述。彼此之间具有低结合亲和力的两个分子通常缓慢结合,容易趋向于解离,并表现出较大的 $K_D$ 。彼此之间具有高亲和力的两个分子通常容易结合,趋向于保持结合更长久,并表现出较小的 $K_D$ 。在实例2(“SPR方法”)中描述了确定人FcRn抗体的 $K_D$ 的一种方法。使用这种方法,N022、N023、N024、N026、和N027的 $K_D$ 分别为31、31.4、35.5、36.5、和19.3pM。

[0091] 如本文所用,术语“抑制IgG结合FcRn”是指本发明的抗-FcRn抗体阻断或抑制IgG(例如IgG1)与人FcRn结合的能力。在一些实施例中,本发明的抗-FcRn抗体(例如)在IgG结合的人FcRn上的位点处结合FcRn。因此,本发明的抗-FcRn抗体能够抑制IgG(例如,受试者的自身抗体)与FcRn的结合。在一些实施例中,分子(例如,本发明的抗-FcRn抗体)基本上或完全抑制与IgG的结合。在一些实施例中,IgG的结合降低10%、20%、30%、50%、70%、

80%、90%、95%或甚至100%。

[0092] 如本文所用,术语“疏水性氨基酸”是指具有相对低水溶性的氨基酸。疏水性氨基酸包括但不限于亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸和脯氨酸。本发明中特别优选的疏水性氨基酸是丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。

[0093] 如本文所用,术语“极性氨基酸”是指在其侧链中具有由带不同电负性的原子诱导的化学极性的氨基酸。极性氨基酸的极性取决于氨基酸侧链中原子之间的电负性和侧链结构的不对称性。极性氨基酸包括但不限于丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸、色氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺。本发明特别优选的极性氨基酸是丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸和酪氨酸。

[0094] 如本文所用,术语“酸性氨基酸”是指其侧链含有pKa在3.5和4.5之间的羧基团的氨基酸。酸性氨基酸包括但不限于天冬氨酸和谷氨酸。

[0095] 如本文所用,术语“碱性氨基酸”是指其侧链含有pKa在9.5和13之间的氨基的氨基酸。碱性氨基酸包括但不限于组氨酸、赖氨酸和精氨酸。

[0096] 如本文所用,术语“同一性百分比(%)”是指候选序列(例如本发明的抗-FcRn抗体)的氨基酸(或核酸)残基与参比序列(例如野生型抗-FcRn抗体)的氨基酸(或核酸)残基在比对这些序列和引入缺口(如果必要的话)后的同一性百分比,引入缺口是为了实现最大同一性百分比(即,缺口可以在候选序列和参比序列中的一者或两者中引入用于最佳比对并且出于比较目的可以忽略非同源序列)。出于确定序列同一性百分比的目的的比对可以用本领域技术中的多种方式来实现,例如使用公众可得的计算机软件,如BLAST、ALIGN或Megaalign(DNASTAR)软件。本领域的技术人员可以确定用于测量比对的适当参数,包括为了实现在被比较的序列的全长上进行最大比对所需要的任何算法。在一些实施例中,给定候选序列对、与、或针对给定参比序列的氨基酸(或核酸)序列同一性百分比(可替代地被描述为具有或包含对、与、或针对给定参比序列的某一氨基酸(或核酸)序列同一性百分比的给定候选序列)计算如下:

[0097]  $100 \times (A/B \text{ 的分数})$

[0098] 其中A是在候选序列和参比序列的比对中记为相同的氨基酸(或核酸)残基的数目,并且其中B是参比序列中的氨基酸(或核酸)残基的总数。在候选序列的长度不等于参比序列的长度的一些实施例中,候选序列相对于参比序列的氨基酸(或核酸)序列同一性百分比不等于参比序列相对于候选序列的氨基酸(或核酸)序列同一性百分比。

[0099] 在具体实施例中,出于比较参比序列与候选序列的比对可以显示该候选序列在该候选序列的全长或该候选序列的连续氨基酸(或核酸)残基的选定部分上表现出50%至100%同一性。出于比较目的而比对的候选序列的长度为参比序列长度的至少30%,例如至少40%,例如至少50%、60%、70%、80%、90%或100%。当候选序列中的位置被与参比序列中的相应位置相同的氨基酸(或核酸)残基占据时,则分子在该位置处是相同的。

[0100] 如本文所用,术语“宿主细胞”是指包含从其相应的核酸表达蛋白质所需要的必要细胞组件(例如,细胞器)的一种运载体。这些核酸通常包含在核酸载体中,这些核酸载体可以通过本领域已知的常规技术(例如转化、转染、电穿孔、磷酸钙沉淀、直接显微注射等)引入到宿主细胞中。宿主细胞可以是原核细胞(例如细菌细胞),或真核细胞(例如哺乳动物细胞(例如,CHO细胞))。如本文所述,宿主细胞用于表达编码本发明的抗-FcRn抗体的一种或

多种多肽。

[0101] 如本文所用,术语“载体”是指一种核酸分子,该核酸分子能够转运它已经连接上的另一种核酸。一种类型的载体是“质粒”,其是指可以连接另外的DNA片段的环状双链DNA环。另一种类型的载体是噬菌体载体。另一种类型的载体是病毒载体,其中另外的DNA区段可以连接到病毒基因组中。某些载体能够在引入它们的宿主细胞中自主复制(例如,具有细菌复制起点的细菌载体和附加型哺乳动物载体)。其他载体(例如非附加型哺乳动物载体)可以在引入宿主细胞后整合到宿主细胞的基因组中,从而与宿主基因组一起复制。此外,某些载体能够指导它们可操作地连接的基因的表达。此类载体在本文中被称为“重组表达载体”(或简称为“重组载体”)。通常,在重组DNA技术中有用的表达载体通常是以质粒的形式。

[0102] 如本文所用,术语“受试者”是指哺乳动物,例如优选人类。哺乳动物包括但不限于人类和家畜和农场动物,例如猴子(例如食蟹猴)、小鼠、狗、猫、马和牛等。

[0103] 如本文所用,术语“药物组合物”是指含有活性成分以及一种或多种赋形剂和稀释剂以使得该活性成分适用于给予方法的一种药学或药物配制品。本发明的药物组合物包含与抗-FcRn抗体相容的药学上可接受的组分。药物组合物可以是处于水性形式用于静脉内或皮下给予或处于片剂或胶囊形式用于口服给予。

[0104] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指药物组合物中的一种赋形剂或稀释剂。药学上可接受的载体必须与配制品的其他成分相容并且对接受者无害。在本发明中,药学上可接受的载体必须为Fc构建体提供适当的药物稳定性。载体的性质由于给予模式而不同。例如,对于静脉内给予,通常使用水性溶液载体;对于口服给予,优选固体载体。

[0105] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指有效诱导受试者或患者所希望的生物效应或有效治疗具有在此描述的病症或失调的患者的量,例如药物剂量。在此还应理解的是“治疗有效量”可以解释为以一个剂量或以任何剂量或途径使用,单独使用或与其他治疗剂组合使用产生所希望的治疗效果的量。

## 附图说明

[0106] 图1包括显示在pH 6.0下抗体N022-N024、N026和N027与人或食蟹猴FcRn的IgG竞争性结合的两个图和一个表。

[0107] 图2包括显示抗体N023、N024、N026和N027对小鼠中IgG分解代谢的影响的图。

[0108] 图3包括显示抗体N027对小鼠中IgG水平和靶标占用的剂量依赖性作用的图。

[0109] 图4包括显示在给予不同剂量的抗体N027后食蟹猴中IgG分解代谢和靶标占用的选择性诱导的图。

[0110] 图5包括显示小鼠中N027的生物分布的图。

[0111] 图6包括实验时间线和显示N027在小鼠胶原抗体诱导的关节炎模型中的功效的图。

[0112] 图7包括实验时间线和显示N027在小鼠慢性特发性血小板减少性紫癜(ITP)模型中的功效的两个图。

[0113] 发明详细说明

[0114] 本发明特征在于以高亲和力结合人新生儿Fc受体(FcRn)的分离的抗体。本发明特征在于抗-FcRn抗体,用于制备抗-FcRn抗体的方法和组合物,以及阻断FcRn活性、减少基于

免疫复合体的免疫应答激活和治疗免疫性疾病的方法。

[0115] I. 抗-FcRn抗体

[0116] 总体上,本发明特征在于以高亲和力结合人FcRn的分离的抗体。本发明的抗-FcRn抗体是指可以结合人FcRn并抑制IgG(例如IgG自身抗体)与FcRn结合的抗体。在一些实施例中,该抗体是单克隆抗体。在其他实施例中,该抗体是多克隆抗体。在一些实施例中,该抗体选自下组,该组由以下各项组成:嵌合抗体、亲和力成熟的抗体、人源化抗体和人源抗体。在某些实施例中,抗体是抗体片段,例如Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>或scFv。

[0117] 在一些实施例中,该抗体是嵌合抗体。例如,抗体含有来自接合到异源非人源序列、人源序列或人源化序列(例如框架序列和/或恒定结构域序列)的非人供体的抗原结合序列。在一个实施例中,非人供体是小鼠。在另一个实施例中,抗原结合序列是合成的,例如通过诱变(例如,噬菌体展示筛选等)获得。在另一个实施例中,嵌合抗体具有非人(例如,小鼠)可变区和人恒定区。在一个实例中,将小鼠轻链可变区与人κ轻链融合。在另一个实例中,小鼠重链可变区与人IgG1恒定区融合。

[0118] 在一个方面,本发明特征在于能够结合人FcRn的分离的抗体。该分离的抗体包含:(1)轻链可变区(其包括CDR L1、CDR L2、和CDR L3)以及(2)重链可变区(其包括CDR H1、CDR H2、和CDR H3),其中该CDR L1具有一种序列,该序列与TGTGSDVGSYNLVS(SEQ ID NO:1)的序列具有至少92%同一性;该CDR L2具有一种序列,该序列与GDSERPS(SEQ ID NO:2)的序列具有至少85%同一性;该CDR L3具有一种序列,该序列与SSYAGSGIYV(SEQ ID NO:3)的序列具有至少90%同一性;该CDR H1具有一种序列,该序列与以下序列具有至少80%同一性:TYAMG(SEQ ID NO:4)、DYAMG(SEQ ID NO:5)、或NYAMG(SEQ ID NO:6);该CDR H2具有一种序列,该序列与以下序列具有至少92%同一性:SIGSSGAQTRYADS(SEQ ID NO:7)、SIGASGSQTRYADS(SEQ ID NO:8)、SIGASGAQTRYADS(SEQ ID NO:9)、或SIGASGGQTRYADS(SEQ ID NO:10);并且该CDR H3具有一种序列,该序列与LAIGDSY(SEQ ID NO:11)的序列具有至少85%同一性。在一些实施例中,该抗体以低于200、150、100、50、或40pM的K<sub>D</sub>结合人FcRn。在一些实施例中,该抗体结合人FcRn的K<sub>D</sub>小于或等于一种抗体(其具有N022、N023、N024、N026、或N027的轻链可变区和重链可变区,并且进一步具有与其正在比较的抗体相同的Fc区)的K<sub>D</sub>。

[0119] 在一些实施例中,本发明的分离的抗体具有:CDR L1,其具有X<sub>1</sub>GTGSDVGSYNX<sub>2</sub>VS(SEQ ID NO:12)的序列;CDR L2,其具有GDX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>RPS(SEQ ID NO:13)的序列;CDR L3,其具有X<sub>5</sub>SYX<sub>6</sub>GSGIYV(SEQ ID NO:14)的序列;CDR H1,其具有Z<sub>1</sub>YAMG(SEQ ID NO:15)的序列;CDR H2,其具有SIGZ<sub>2</sub>SGZ<sub>3</sub>QTZ<sub>4</sub>YADS(SEQ ID NO:16)的序列;以及CDR H3,其具有LAZ<sub>5</sub>Z<sub>6</sub>DSY(SEQ ID NO:17)的序列;其中X<sub>1</sub>是极性或疏水性氨基酸(例如,优选是T、A、S或I),X<sub>2</sub>是疏水性氨基酸(例如,优选是L或I),X<sub>3</sub>是极性氨基酸(例如,优选是S、N或T),X<sub>4</sub>是极性或酸性氨基酸(例如,优选是Q、E或N),X<sub>5</sub>是极性或疏水性氨基酸(例如,优选是C、S、I或Y),X<sub>6</sub>是疏水性氨基酸(例如,优选是A或V),Z<sub>1</sub>是极性或酸性氨基酸(例如,优选是E、T、D或N),Z<sub>2</sub>是极性或疏水性氨基酸(例如,优选是S或A),Z<sub>3</sub>是G、S或A,Z<sub>4</sub>是碱性氨基酸(例如,优选是K或R),Z<sub>5</sub>是疏水性或碱性氨基酸(例如,优选是I、L或H),并且Z<sub>6</sub>是G、S、D、Q或H,并且其中该抗体以小于200、150、100、50、或40pM的K<sub>D</sub>结合人FcRn。

[0120] 在其他实施例中,本发明的分离的抗体具有:CDR L1,其具有TGTGSDVGSYNLVS(SEQ

ID NO:1)的序列;CDR L2,其具有GDSERPS (SEQ ID NO:2)的序列;CDR L3,其具有SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3)的序列;CDR H1,其具有Z<sub>1</sub>YAMG (SEQ ID NO:15)的序列;CDR H2,其具有SIGZ<sub>2</sub>SGZ<sub>3</sub>QTRYADS (SEQ ID NO:18)的序列;以及CDR H3,其具有LAIGDSY (SEQ ID NO:11)的序列;其中Z<sub>1</sub>是T、D或N,Z<sub>2</sub>是S或A,并且Z<sub>3</sub>是G、S或A。

[0121] 表1显示了本发明的一些示例性抗-FcRn抗体的轻链和重链互补决定区(CDR)的氨基酸序列。

[0122] 表1

抗-FcRn抗体	CDR L1	CDR L2	CDR L3	CDR H1	CDR H2	CDR H3
[0123] N022	TGTGSDVG SYNLVS (SEQ ID NO: 1)	GDSERP S (SEQ ID NO: 2)	SSYAGS GIYV (SEQ ID NO: 3)	TYAMG (SEQ ID NO: 4)	SIGSSGAQT RYADS (SEQ ID NO: 7)	LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)
N023	TGTGSDVG SYNLVS (SEQ ID NO: 1)	GDSERP S (SEQ ID NO: 2)	SSYAGS GIYV (SEQ ID NO: 3)	DYAMG (SEQ ID NO: 5)	SIGASGSQT RYADS (SEQ ID NO: 8)	LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)
N024	TGTGSDVG SYNLVS	GDSERP S	SSYAGS GIYV	NYAMG (SEQ ID	SIGASGAQT RYADS	LAIGDSY (SEQ ID
	(SEQ ID NO: 1)	(SEQ ID NO: 2)	(SEQ ID NO: 3)	NO: 6)	(SEQ ID NO: 9)	NO: 11)
[0124] N026	TGTGSDVG SYNLVS (SEQ ID NO: 1)	GDSERP S (SEQ ID NO: 2)	SSYAGS GIYV (SEQ ID NO: 3)	TYAMG (SEQ ID NO: 4)	SIGASGGQT RYADS (SEQ ID NO: 10)	LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)
N027	TGTGSDVG SYNLVS (SEQ ID NO: 1)	GDSERP S (SEQ ID NO: 2)	SSYAGS GIYV (SEQ ID NO: 3)	TYAMG (SEQ ID NO: 4)	SIGASGSQT RYADS (SEQ ID NO: 8)	LAIGDSY (SEQ ID NO: 11)

[0125] 表2显示了本发明的这些示例性抗-FcRn抗体的轻链和重链的SEQ ID NO。

[0126] 表2

	抗-FcRn 抗体	轻链	重链
[0127]	N022	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 20
	N023		SEQ ID NO: 21
	N024		SEQ ID NO: 22
	N026		SEQ ID NO: 23
	N027		SEQ ID NO: 24

[0128] 在一些实施例中,本发明的分离的抗体的轻链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0129] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19)。

[0130] 在一些实施例中,本发明的分离的抗体的重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0131] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:20)。

[0132] 在一些实施例中,本发明的分离的抗体的重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0133] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:21)。

[0134] 在一些实施例中,本发明的分离的抗体的重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0135] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL

VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
 KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
 STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
 ID NO:22)。

[0136] 在其他实施例中,本发明的分离的抗体的重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0137] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRF  
 TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
 VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
 KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
 STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
 ID NO:23)。

[0138] 在又其他实施例中,本发明的分离的抗体的重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0139] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF  
 TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
 VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
 KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
 STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
 ID NO:24)。

[0140] 本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0141] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMIIYGDSEKPSVSNRFSGSK  
 SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLPSSSEELQANKATLVCLISDFY  
 PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
 ID NO:19);并且该重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0142] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRF  
 TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
 VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
 KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
 STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY  
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
 ID NO:20)。

[0143] 本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0144] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMIIYGDSEKPSVSNRFSGSK

SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPECS (SEQ  
ID NO:19);并且该重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0145] EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:21)。

[0146] 本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有一种序列,  
该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0147] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPECS (SEQ  
ID NO:19);并且该重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0148] EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:22)。

[0149] 本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有一种序列,  
该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0150] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPECS (SEQ  
ID NO:19);并且该重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0151] EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:23)。

[0152] 本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有一种序列,  
该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0153] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGK

SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
ID NO:19);并且该重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0154] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWQGGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKLSLSLSPG (SEQ  
ID NO:24)。

[0155] 此外,在本文所述的任何抗-FcRn抗体中,抗体的重链具有一种序列,该序列与SEQ  
ID NO:20-24中任一个的序列具有至少95%、97%、99%、或100%同一性。在本文所述的任  
何抗-FcRn抗体中,轻链具有一种序列,该序列与SEQ ID NO:19的序列具有至少95%、97%、  
99%、或100%同一性。

[0156] 本发明的抗体可以在CDR之外(即在框架区(FR)中)进一步包含氨基酸取代、添加  
和/或缺失。在一些实施例中,本发明的抗体可以进一步包括以下氨基酸取代中的任何一个  
或多个:A23V、S30R、L80V、A84T、E85D、A93V(相对于SEQ ID NO:20-24中任一个的序列)以及  
Q38H、V58I、和G99D(相对于SEQ ID NO:19的序列)。

[0157] 在一些实施例中,本发明的抗体可以包括抗体的恒定区(例如,Fc区)中的氨基酸  
取代、添加和/或缺失,这些氨基酸取代、添加和/或缺失例如导致降低的效应子功能,例如  
减少的补体依赖性细胞溶解(CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞溶解(ADCC)、和/或抗体依  
赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP)、和/或减少的B细胞杀伤。恒定区不直接参与抗体与其靶  
标的结合,而是表现出各种效应子功能,例如抗体参与抗体依赖性细胞毒性。在一些实施  
例中,本发明的抗体的特征在于在天然杀伤(NK)细胞上减少与人补体因子C1q和/或人Fc受  
体的结合(即不结合)。在其他实施例中,本发明的抗体的特征在于减少与人Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RIIA  
和/或Fc $\gamma$ RIIIA的结合(即不结合)。为了改变或减少抗体依赖性效应子功能,例如CDC、  
ADCC、ADCP和/或B细胞杀伤,本发明的抗体可以是IgG类并且含有一个或多个氨基酸取代  
E233、L234、G236、D265、D270、N297、E318、K320、K322、A327、A330、P331、和/或P329(根据  
Kabat(Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学意义的蛋白质的  
序列],第5版,Public Health Service,National Institutes of Health[美国国立卫生  
研究院公共卫生服务部门],Bethesda,MD[马里兰州贝塞斯达],(1991))的EU指数来编号)。  
在一些实施例中,抗体含有突变L234A/L235A或D265A/N297A。优选地,本发明的抗-FcRn抗  
体相对于SEQ ID NO:20-24中任一个的序列含有氨基酸取代N297A,这样使得本发明的抗体  
变为糖基化形式。所得到的非效应子抗体显示与补体或Fc受体(即,补体C1q结合)非常小的  
结合,表明低的CDC潜能。

[0158] 在其他实施例中,本发明的抗体可以包括具有提高抗体稳定性的特异性氨基酸变  
化的抗体。

[0159] 此外,在其他实施例中,为了最小化潜在的免疫原性,本发明的一些抗体(例如  
N024、N026和N027)可以通过将氨基酸D355和L357替代(相对于SEQ ID NO:20-24中任一个

的序列)为谷氨酸和甲硫氨酸而经历从G1m17.1至G1m17的同种异型改变。

[0160] 在其他实施例中,本发明的抗体(例如N022-N024、N026和N027)相对于SEQ ID NO: 20-24中任一个的序列在残基446处不包含C-末端赖氨酸。

[0161] 本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有以下序列

[0162] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLPFSSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且该重链具有以下序列

[0163] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG (SEQ ID NO:20)。

[0164] 本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有以下序列

[0165] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLPFSSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且该重链具有以下序列

[0166] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG (SEQ ID NO:21)。

[0167] 本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有以下序列

[0168] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLPFSSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且该重链具有以下序列

[0169] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG (SEQ ID NO:22)。

[0170] 本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有以下序列

[0171] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTQVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且该重链具有以下序列

[0172] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:23)。

[0173] 本发明特征在于一种包含轻链和重链的分离的抗体,其中该轻链具有以下序列

[0174] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTQVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且该重链具有以下序列

[0175] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:24)。

[0176] 在又其他实施例中,本发明的抗体是唾液酸化的抗体。

[0177] 在本文所述的任何抗-FcRn抗体中,在一些实施例中,抗体以小于200、150、100、50、或40pM的 $K_D$ 结合小鼠或大鼠FcRn。

[0178] 在本文所述的任何抗-FcRn抗体中,在一些实施例中,抗体以1-100、5-150、5-100、5-75、5-50、10-50、或10-40pM的亲和力结合人FcRn。

[0179] 本发明的抗-FcRn抗体可以是免疫球蛋白抗体同种型IgG、IgE、IgM、IgA或IgD。优选地,抗-FcRn抗体是免疫球蛋白抗体同种型IgG。抗-FcRn抗体也可以是任何免疫球蛋白抗体同种型亚型。例如,抗-FcRn抗体可以是IgG亚型IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4。优选地,抗-FcRn抗体是IgG1亚型。特别地,本发明的抗-FcRn抗体含有IgG G1m17或G1m17.1同种异型重链。在一些实施例中,抗-FcRn抗体的轻链可以是 $\kappa$ 轻链、 $\lambda$ 轻链、或 $\kappa$ - $\lambda$ 嵌合轻链。在优选的实施例中,本发明的抗-FcRn抗体含有全长 $\lambda$ 轻链。

[0180] 在一些实施例中,本发明的抗体是单克隆的。本发明的抗体也可以是多克隆的、嵌合的、人源化的或完全人源的。在一些实施例中,本发明的抗体可以是亲和力成熟的。在其他实施例中,本发明的抗体可以是抗体片段。

[0181] 不受理论的约束,据信本发明的抗-FcRn抗体与IgG竞争结合人FcRn并抑制IgG与

人FcRn的结合。通过本发明的抗体的氢氘交换的表位定位表明抗体结合FcRn上位于Fc-FcRn相互作用界面中和/或与其邻近的表位,这表明本发明的抗体通过直接抑制阻断IgG与FcRn的结合。此外,表位定位的结合位点远离FcRn的白蛋白结合位点。因此,不应当抑制血清白蛋白结合,并且不应当降低血清白蛋白水平。事实上,实验证据表明抗-FcRn抗体给予后小鼠白蛋白水平保持不变,表明白蛋白再循环不被抗体与FcRn的结合干扰。

#### [0182] II. 唾液酸化的抗-FcRn抗体

[0183] 在一些实施例中,本发明的抗-FcRn抗体的Fc区的糖基化位点以摩尔计至少25%、50%、75%或更多被唾液酸化。本发明的抗体可以用唾液酸转移酶(ST6 Gal-I)进行唾液酸化,该唾液酸转移酶以有序的方式使底物唾液酸化。具体来说,在某些条件下,ST6唾液酸转移酶催化在抗-FcRn抗体的Fc区上的聚糖的 $\alpha$ 1,3臂上添加唾液酸,然后在 $\alpha$ 1,6臂上添加第二个唾液酸,随后从 $\alpha$ 1,3臂上去除唾液酸。

[0184] 本发明的分离的抗-FcRn抗体可以在生产性宿主细胞(例如哺乳动物细胞,例如共转染-或过表达-ST6唾液酸转移酶的哺乳动物细胞)的生产过程中进行唾液酸化。在其他实施例中,本发明的分离的抗-FcRn抗体可以在体外从生产性宿主细胞纯化后例如酶促地或通过化学共轭进行唾液酸化。生产唾液酸化的抗-FcRn抗体的方法描述于PCT公开W0 2014/179601中。

#### [0185] III. FcRn抑制

[0186] FcRn是I型跨膜蛋白,其作为结合IgG和结合血清白蛋白的、细胞内囊运输蛋白起作用。FcRn在内皮细胞、腔内上皮细胞、肝细胞、足细胞、粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和NK细胞中表达,但在B细胞或T细胞上表达。FcRn通过将组成型内化的IgG结合并转运回到细胞表面来维持IgG的半衰期。FcRn与Fc和血清白蛋白两者的结合在pH 6.0的早期体内中发生,随后将FcRn分选到囊泡中,该囊泡将FcRn结合的IgG或白蛋白转运回到细胞表面,其中FcRn在pH 7.4下快速释放IgG或白蛋白。这种转运周期通过将循环中IgG和白蛋白循环利用并阻止转运到溶酶体降解来维持两者的半衰期。FcRn还捕获上皮细胞中内化的IgG Fc并将其双向地转运至相对的顶端或基底外侧膜。该功能允许IgG转运至诸如胃肠道的器官的内腔或将IgG或IgG-抗原复合物从内腔转运到基质层中的脉管系统或淋巴组织。

[0187] 为了研究FcRn对IgG体内平衡的贡献,已经对小鼠进行了工程化使得FcRn的轻链和重链的部分被“敲除”,这样使得这些蛋白质不被表达(Junghans等人,Proc Natl Acad Sci USA[美国国家科学院院刊]93:5512,1996)。在这些小鼠中,血清半衰期和IgG浓度显著降低,表明IgG体内平衡的FcRn依赖性机制。对啮齿动物模型(例如上述讨论的啮齿动物模型)的研究表明,FcRn的阻断可以增加IgG分解代谢,包括致病性自身抗体的分解代谢,从而抑制疾病(例如自身免疫性疾病)发展。FcRn还可以通过将免疫复合体转运到抗原降解和MHC加载区室来促成抗原呈递。

[0188] 本发明提供了以高亲和力结合人FcRn的分离的抗-FcRn抗体。本发明的抗-FcRn抗体与其他抗-FcRn抗体(例如,IgG、IgG自身抗体)竞争结合至FcRn并对其进行有效的抑制,从而增加其他抗-FcRn抗体(例如,IgG、IgG自身抗体)的分解代谢并减少其半衰期。本发明的抗-FcRn抗体可以用于治疗或减少受试者中免疫应答(例如由自身免疫疾病中的自身抗体引起的免疫应答)的基于免疫复合体的激活的方法中。

#### [0189] IV. 载体、宿主细胞和抗体产生

[0190] 本发明的抗-FcRn抗体可以由宿主细胞产生。该宿主细胞是指包含从其相应的核酸表达在此描述的多肽和构建体所需要的必要细胞组件(例如,细胞器)的运载体。这些核酸可以被包含在可以通过本领域已知的常规技术(例如转化、转染、电穿孔、磷酸钙沉淀、直接显微注射、感染等)引入到宿主细胞中的核酸载体中。核酸载体的选择部分取决于待使用的宿主细胞。通常,优选的宿主细胞是原核(例如细菌)或真核(例如哺乳动物)来源的。

[0191] 核酸载体构建和宿主细胞

[0192] 可以通过本领域已知的各种方法制备编码本发明的抗-FcRn抗体的氨基酸序列的核酸序列。这些方法包括但不限于寡核苷酸介导的(或定点)诱变和PCR诱变。编码本发明的抗-FcRn抗体的核酸分子可以使用标准技术(例如基因合成)来获得。可替代地,可以使用本领域的标准技术(例如QuikChange™诱变)使编码野生型抗-FcRn抗体的核酸分子突变以含有特异性氨基酸取代。可以使用核苷酸合成仪或PCR技术合成核酸分子。

[0193] 可以将编码本发明的抗-FcRn抗体的核酸序列插入到能够在原核或真核宿主细胞中复制和表达核酸分子的载体中。许多载体可用于本领域中,并且可用于本发明的目的。每种载体可以包含可以针对与特定宿主细胞的相容性进行调整和优化的各种组分。例如,载体组分可以包括但不限于复制起点、选择标记基因、启动子、核糖体结合位点、信号序列、编码感兴趣蛋白质的核酸序列、和转录终止序列。

[0194] 在一些实施例中,将哺乳动物细胞用作本发明的宿主细胞。哺乳动物细胞类型的实例包括但不限于:人胚肾(HEK)(例如HEK293、HEK 293F)、中国仓鼠卵巢(CHO)、HeLa、COS、PC3、Vero、MC3T3、NS0、Sp2/0、VERY、BHK、MDCK、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT20、T47D、NS0(不内源产生任何免疫球蛋白链的鼠骨髓瘤细胞系)、CRL7030和HsS78Bst细胞。在其他实施例中,将大肠杆菌(E.coli)细胞用作本发明的宿主细胞。大肠杆菌菌株的实例包括但不限于大肠杆菌294(ATCC® 31,446)、大肠杆菌λ1776(ATCC® 31,537)、大肠杆菌BL21(DE3)(ATCC® BAA-1025)和大肠杆菌RV308(ATCC® 31,608)。不同的宿主细胞对于蛋白质产物的翻译后加工和修饰具有特征性和特殊性机制。可以选择适当的细胞系或宿主系统以确保所表达的抗-FcRn抗体的正确修饰和加工。可以使用本领域的常规技术(例如转化、转染、电穿孔、磷酸钙沉淀和直接显微注射),将上述表达载体引入适当的宿主细胞中。一旦将载体引入用于蛋白质产生的宿主细胞中,宿主细胞在适合于诱导启动子、选择转化体或扩增编码所希望的序列的基因而改良的常规营养培养基中培养。用于治疗性蛋白质的表达的方法是本领域已知的,参见,例如,Paulina Balbas、Argelia Lorence(编辑)Recombinant Gene Expression:Reviews and Protocols(Methods in Molecular Biology)[重组基因表达:回顾和协议(分子生物学方法)],Humana Press[胡马纳出版社];2004年第二版(2004年7月20日);以及Vladimir Voynov和Justin A.Caravella(编辑)Therapeutic Proteins:Methods and Protocols(Methods in Molecular Biology)[治疗性蛋白质:方法和协议(分子生物学方法)],Humana Press[胡马纳出版社];2012年第二版(2012年6月28日)。

[0195] 蛋白质生产、回收和纯化

[0196] 用于生产本发明的抗-FcRn抗体的宿主细胞可以在本领域已知的培养基中生长并适合于培养所选择的宿主细胞。用于哺乳动物宿主细胞的合适培养基的实例包括最低基础

培养基 (MEM)、杜氏改良伊戈尔培养基 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM)、Expi293™ 表达培养基、补充胎牛血清 (FBS) 的 DMEM、和 RPMI-1640。用于细菌宿主细胞的合适培养基的实例包括 Luria 肉汤 (LB) 加必需的补充剂, 例如选择试剂, 例如氨苄青霉素。在合适的温度 (例如从约 20°C 至约 39°C, 例如从 25°C 至约 37°C, 优选 37°C) 下, 并且在如 5% 至 10% (优选 8%) 的 CO<sub>2</sub> 水平下培养宿主细胞。培养基的 pH 通常为从约 6.8 至 7.4, 例如 7.0, 主要取决于宿主生物体。如果在本发明的表达载体中使用诱导型启动子, 则在适合于激活启动子的条件下诱导蛋白质表达。

[0197] 蛋白质回收通常涉及破坏宿主细胞, 通常通过例如渗透压休克、超声处理或裂解这样的手段。一旦细胞被破坏, 可以通过离心或过滤除去细胞碎片。可以将蛋白质进一步纯化。本发明的抗-FcRn 抗体可以通过蛋白质纯化领域中已知的任何方法纯化, 例如通过蛋白 A 亲和力、其他色谱法 (例如离子交换、亲和力和尺寸排阻柱色谱)、离心、差异溶解度、或通过用于纯化蛋白质的任何其他标准技术。(参见 Process Scale Purification of Antibodies [抗体的工艺规模纯化], Uwe Gottschalk (编辑), John Wiley & Sons, Inc. [约翰威利父子公司], 2009)。在一些情况下, 抗-FcRn 抗体可以偶联至标记物序列, 例如有助于纯化的肽。标记物氨基酸序列的实例是结合具有微摩尔亲和力的镍功能化琼脂糖亲和柱的六组氨酸肽 (His-标签)。适用于纯化的其他肽标签包括但不限于, 对应于来源于流感血球凝集素蛋白的表位的血球凝集素“HA”标签。

[0198] 可替代地, 可以通过受试者 (例如人) 的细胞, 例如在治疗的情景中, 通过给予包含编码本发明的抗-FcRn 抗体的核酸分子的载体 (例如逆转录病毒载体、腺病毒载体、痘病毒载体 (例如, 牛痘病毒载体, 例如改良的牛痘安卡拉 (Modified Vaccinia Ankara, MVA))、腺相关病毒载体和  $\alpha$  病毒载体来生产本发明的抗-FcRn 抗体。载体一旦在受试者的细胞内 (例如通过转化、转染、电穿孔、磷酸钙沉淀、直接显微注射、感染等) 将促进抗-FcRn 抗体的表达, 该抗-FcRn 抗体然后从细胞分泌。如果疾病或失调的治疗是希望的结果, 则不需要进一步的行动。如果希望收集蛋白质, 则可以从受试者收集血液, 并通过本领域已知的方法从血液中纯化蛋白质。

[0199] V. 药物组合物和制剂

[0200] 本发明特征在于包含本文所述的一种或多种抗-FcRn 抗体的药物组合物。在一些实施例中, 本发明的药物组合物含有一种或多种本发明的抗体 (例如 N022-N024、N026、和 N027) 作为治疗性蛋白质。在其他实施例中, 含有一种或多种本发明的抗体 (例如 N022-N024、N026、和 N027) 的本发明的药物组合物在治疗中可以与其他试剂 (例如治疗性生物制剂和/或小分子) 或组合物组合使用。除了治疗有效量的抗体之外, 药物组合物可以含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂, 其可以通过本领域技术人员已知的方法配制。

[0201] 药物组合物中可接受的载体和赋形剂在使用的剂量和浓度下对接受者无毒性。可接受的载体和赋形剂可以包括缓冲剂、抗氧化剂、防腐剂、聚合物、氨基酸和碳水化合物。本发明的药物组合物能以可注射制品的形式肠胃外给予。可以使用无菌溶液或任何药学上可接受的液体作为媒介物来配制用于注射 (即静脉内注射) 的药物组合物。药学上可接受的媒介物包括但不限于无菌水、生理盐水和细胞培养基 (例如, 杜氏改良伊戈尔培养基 (DMEM)、 $\alpha$ -改良的伊戈尔培养基 ( $\alpha$ -MEM)、F-12 培养基)。配制方法是本领域已知的, 参见例如, Banga (编辑) Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing and

Delivery Systems [治疗性肽和蛋白质:配制、加工和递送系统] (第二版), Taylor&Francis Group, CRC Press [泰勒-弗朗西斯集团CRC出版社] (2006)。

[0202] 可以根据需要以单位剂量形式产生药物组合物。包含在药物制剂中的活性成分(例如一种或多种本发明的抗-FcRn抗体(例如, N022-N024、N026、和N027, 优选N027和/或N024))的量是使得提供在指定的范围内的合适剂量(例如, 在0.01-500mg/kg体重范围内的剂量)的量。

[0203] VI. 途径、剂量和给予

[0204] 可以将含有一种或多种抗-FcRn抗体(例如, N022-N024、N026、和N027, 优选N027和/或N024)作为治疗性蛋白质的本发明的药物组合物配制用于静脉内给予、肠胃外给予、皮下给予、肌内给予、动脉内给予、鞘内给予或腹膜内给予。具体地, 优选是静脉内给予。还可以将药物组合物配制用于口服、鼻腔、喷雾、气溶胶、直肠或阴道给予或经由口服、鼻腔、喷雾、气溶胶、直肠或阴道进行给予。对于可注射配制品, 各种有效的药物载体是本领域已知的。

[0205] 本发明的药物组合物的剂量取决于以下因素: 包括给予途径、待治疗的疾病以及受试者的身体特征(例如年龄、体重、一般健康状况)。通常, 在单次剂量中包含的本发明的抗-FcRn抗体(例如, N022-N024、N026、和N027中的任何一个, 优选N027或N024)的量可以是有效预防、延迟或治疗该疾病而不引起显著毒性的量。本发明的药物组合物可以包括本发明的抗-FcRn抗体的剂量范围为从0.01至500mg/kg(例如, 0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、150、200、250、300、350、400、450、或500mg/kg), 并且在更具体的实施例中, 为约1至约100mg/kg, 并且在更具体的实施例中为约1至约50mg/kg。剂量可以由医师根据常规因素(例如疾病的程度和受试者的不同参数)进行调节。

[0206] 该药物组合物以与剂量配制品相容的方式并且以产生症状的改善或好转的治疗有效的这样的量来给予。药物组合物以各种剂型(例如静脉内剂型、皮下剂型和口服剂型(例如, 可吸收溶液、药物释放胶囊))给予。通常, 治疗性蛋白质以1-100mg/kg(例如1-50mg/kg)给予。含有抗-FcRn抗体(例如, N022-N024、N026、和N027中任一个, 优选N027或N024)的本发明的药物组合物可以例如每日、每周、每月、每半年、每年一次或多次(例如, 1-10次或更多次), 或者视医学需要向对其有需要的受试者进行给予。剂量能以单剂量或多剂量方案提供。随着患者的健康状况下降, 医学病症改善或增加, 给药之间的时间可以减少。

[0207] VII. 适应症

[0208] 通过本发明的抗-FcRn抗体阻断人FcRn在由IgG自身抗体驱动的疾病中具有治疗益处。FcRn阻断诱导整体IgG分解代谢和去除多种自身抗体而不扰乱血清白蛋白、小的循环代谢物或脂蛋白的能力提供了将自身抗体去除策略的效用和可及性扩大到自身抗体驱动的自身免疫疾病病理患者的方法。虽然本发明不受理论束缚, 但是本发明的抗-FcRn抗体的主要作用机制可以是增加循环中致病性自身抗体的分解代谢, 并且减少受影响组织中的自身抗体和免疫复合体沉积。

[0209] 含有一种或多种抗-FcRn抗体(例如, N022-N024、N026、和N027, 优选N027和/或N024)的本发明的药物组合物和方法可用于促进致病性抗体(例如受试者中的IgG和IgG自身抗体)的分解代谢和清除, 减少免疫应答, 例如阻断受试者中基于免疫复合体的免疫应答激活, 以及治疗受试者的免疫学病症或疾病。具体地, 本发明的药物组合物和方法可用于减

少或治疗基于免疫复合体的急性或慢性免疫应答激活。急性免疫应答可以被选自下组的医学病症激活,该组由以下各项组成:寻常天疱疮、狼疮肾炎、重症肌无力、格-巴二氏综合征、抗体介导的排斥、重大抗磷脂抗体综合征、免疫复合体介导的血管炎、肾小球炎、离子通道病、视神经脊髓炎、自身免疫性听力损失、特发性血小板减少性紫癜 (ITP)、自身免疫性溶血性贫血 (AIHA)、免疫性嗜中性粒细胞减少症、扩张型心肌病、以及血清病。慢性免疫应答可以被选自下组的医学病症激活,该组由以下各项组成:慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经疾病 (CIDP)、全身性狼疮、适用于急性治疗的慢性疾病形式、反应性关节炎、原发性胆汁性肝硬化、溃疡性结肠炎、以及抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎。

[0210] 在一些实施例中,本发明的药物组合物和方法可用于减少或治疗由自身免疫性疾病激活的免疫应答。自身免疫疾病可以选自下组,该组由以下各项组成:斑秃、强直性脊柱炎、抗磷脂综合征、青铜色皮肤病 (Addison's disease)、溶血性贫血、自身免疫性肝炎、肝炎、白塞氏病 (Behcets disease)、大疱性类天疱疮、心肌病、口炎性腹泻-皮炎、慢性疲劳免疫功能障碍综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经疾病、变应性肉芽肿性血管炎 (Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性类天疱疮、局限性硬皮病 (CREST综合征)、冷凝集素病、克罗恩氏病、皮炎、盘状狼疮、原发性混合型冷球蛋白血症、纤维肌痛、纤维肌炎、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、甲状腺功能减退症、炎症性肠病、自身免疫性淋巴增生综合征、特发性肺纤维化、IgA肾病、胰岛素依赖性糖尿病、幼年型关节炎、扁平苔藓、狼疮、美尼尔氏病 (Ménière's Disease)、混合性结缔组织病、多发性硬化症、恶性贫血、结节性多动脉炎、多软骨炎、多腺性综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎、原发性无丙种球蛋白血症、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、雷诺氏现象、莱特尔氏综合征、风湿热、类风湿关节炎、结节病、硬皮病、肖格伦综合征、僵人综合征、大动脉炎、颞动脉炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、以及韦格纳氏肉芽肿病。

[0211] 具体地,本发明的药物组合物和方法可用于减少或治疗由全身性红斑狼疮、抗磷脂综合征、寻常天疱疮/大疱性类天疱疮、抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎、重症肌无力或视神经脊髓炎激活的免疫应答。

### 具体实施方式

[0212] 1. 一种与人FcRn结合的分离的抗体,该分离的抗体包含:(1)轻链可变区,其包含CDR L1、CDR L2、和CDR L3,以及(2)重链可变区,其包含CDR H1、CDR H2、和CDR H3,其中

[0213] 所述CDR L1具有一种序列,该序列相对于TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1)的序列具有不超过两个氨基酸取代,

[0214] 所述CDR L2具有一种序列,该序列相对于GDSEKPS (SEQ ID NO:2)的序列具有不超过一个氨基酸取代,

[0215] 所述CDR L3具有一种序列,该序列相对于SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3)的序列具有不超过一个氨基酸取代,

[0216] 所述CDR H1具有一种序列,该序列相对于TYAMG (SEQ ID NO:4)、DYAMG (SEQ ID NO:5)、或NYAMG (SEQ ID NO:6)的序列具有不超过一个氨基酸取代,

[0217] 所述CDR H2具有一种序列,该序列相对于SIGSSGAQTRYADS (SEQ ID NO:7)、SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO:8)、SIGASGAQTRYADS (SEQ ID NO:9)、或SIGASGGQTRYADS (SEQ

ID NO:10)的序列具有不超过两个氨基酸取代,并且

[0218] 所述CDR H3具有一种序列,该序列相对于LAIGDSY (SEQ ID NO:11)的序列具有不超过一个氨基酸取代。

[0219] 2.如实施方案1所述的分离的抗体,其中所述抗体结合人FcRn的 $K_D$ 小于或等于抗体N026的 $K_D$ 。

[0220] 3.如实施方案1所述的分离的抗体,其中

[0221] 所述CDR L1具有序列TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1),

[0222] 所述CDR L2具有序列GDSERPS (SEQ ID NO:2),

[0223] 所述CDR L3具有序列SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3),

[0224] 所述CDR H1具有序列TYAMG (SEQ ID NO:4),

[0225] 所述CDR H2具有序列SIGSSGAQTRYADS (SEQ ID NO:7),并且

[0226] 所述CDR H3具有序列LAIGDSY (SEQ ID NO:11)。

[0227] 4.如实施方案1所述的分离的抗体,其中

[0228] 所述CDR L1具有序列TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1),

[0229] 所述CDR L2具有序列GDSERPS (SEQ ID NO:2),

[0230] 所述CDR L3具有序列SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3),

[0231] 所述CDR H1具有序列DYAMG (SEQ ID NO:5),

[0232] 所述CDR H2具有序列SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO:8),并且

[0233] 所述CDR H3具有序列LAIGDSY (SEQ ID NO:11)。

[0234] 5.如实施方案1所述的分离的抗体,其中

[0235] 所述CDR L1具有序列TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1),

[0236] 所述CDR L2具有序列GDSERPS (SEQ ID NO:2),

[0237] 所述CDR L3具有序列SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3),

[0238] 所述CDR H1具有序列NYAMG (SEQ ID NO:6),

[0239] 所述CDR H2具有序列SIGASGAQTRYADS (SEQ ID NO:9),并且

[0240] 所述CDR H3具有序列LAIGDSY (SEQ ID NO:11)。

[0241] 6.如实施方案1所述的分离的抗体,其中

[0242] 所述CDR L1具有序列TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1),

[0243] 所述CDR L2具有序列GDSERPS (SEQ ID NO:2),

[0244] 所述CDR L3具有序列SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3),

[0245] 所述CDR H1具有序列TYAMG (SEQ ID NO:4),

[0246] 所述CDR H2具有序列SIGASGGQTRYADS (SEQ ID NO:10),并且

[0247] 所述CDR H3具有序列LAIGDSY (SEQ ID NO:11)。

[0248] 7.如实施方案1所述的分离的抗体,其中

[0249] 所述CDR L1具有序列TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1),

[0250] 所述CDR L2具有序列GDSERPS (SEQ ID NO:2),

[0251] 所述CDR L3具有序列SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3),

[0252] 所述CDR H1具有序列TYAMG (SEQ ID NO:4),

[0253] 所述CDR H2具有序列SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO:8),并且

- [0254] 所述CDR H3具有序列LAIGDSY (SEQ ID NO:11)。
- [0255] 8. 一种与人FcRn结合的分离的抗体,该分离的抗体包含:(1)轻链可变区,其包含CDR L1、CDR L2、和CDR L3,以及(2)重链可变区,其包含CDR H1、CDR H2、和CDR H3,其中
- [0256] 所述CDR L1具有序列X<sub>1</sub>GTGSDVGSYNX<sub>2</sub>VS (SEQ ID NO:12),
- [0257] 所述CDR L2具有序列GDX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>RPS (SEQ ID NO:13),
- [0258] 所述CDR L3具有序列X<sub>5</sub>SYX<sub>6</sub>GSGIYV (SEQ ID NO:14),
- [0259] 所述CDR H1具有序列Z<sub>1</sub>YAMG (SEQ ID NO:15),
- [0260] 所述CDR H2具有序列SIGZ<sub>2</sub>SGZ<sub>3</sub>QTZ<sub>4</sub>YADS (SEQ ID NO:16),
- [0261] 所述CDR H3具有序列LAZ<sub>5</sub>Z<sub>6</sub>DSY (SEQ ID NO:17),其中
- [0262] X<sub>1</sub>是极性或疏水性氨基酸,
- [0263] X<sub>2</sub>是疏水性氨基酸,
- [0264] X<sub>3</sub>是极性氨基酸,
- [0265] X<sub>4</sub>是极性 or 酸性氨基酸,
- [0266] X<sub>5</sub>是极性 or 疏水性氨基酸,
- [0267] X<sub>6</sub>是疏水性氨基酸,
- [0268] Z<sub>1</sub>是极性 or 酸性氨基酸,
- [0269] Z<sub>2</sub>是极性 or 疏水性氨基酸,
- [0270] Z<sub>3</sub>是G、S、或A,
- [0271] Z<sub>4</sub>是碱性氨基酸,
- [0272] Z<sub>5</sub>是疏水性 or 碱性氨基酸,并且
- [0273] Z<sub>6</sub>是G、S、D、Q或H,并且
- [0274] 其中所述抗体以小于200pM、150pM、100pM、50pM、或40pM的K<sub>D</sub>结合人FcRn。
- [0275] 9. 如实施方案8所述的分离的抗体,其中
- [0276] 所述CDR L1具有序列X<sub>1</sub>GTGSDVGSYNX<sub>2</sub>VS (SEQ ID NO:12),
- [0277] 所述CDR L2具有序列GDX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>RPS (SEQ ID NO:13),
- [0278] 所述CDR L3具有序列X<sub>5</sub>SYX<sub>6</sub>GSGIYV (SEQ ID NO:14),
- [0279] 所述CDR H1具有序列Z<sub>1</sub>YAMG (SEQ ID NO:15),
- [0280] 所述CDR H2具有序列SIGZ<sub>2</sub>SGZ<sub>3</sub>QTZ<sub>4</sub>YADS (SEQ ID NO:16),
- [0281] 所述CDR H3具有序列LAZ<sub>5</sub>Z<sub>6</sub>DSY (SEQ ID NO:17),其中
- [0282] X<sub>1</sub>是T、A、S或I,
- [0283] X<sub>2</sub>是L或I,
- [0284] X<sub>3</sub>是S、N或T,
- [0285] X<sub>4</sub>是Q、E或N,
- [0286] X<sub>5</sub>是C、S、I或Y,
- [0287] X<sub>6</sub>是A或V,
- [0288] Z<sub>1</sub>是E、T、D或N,
- [0289] Z<sub>2</sub>是S或A,
- [0290] Z<sub>3</sub>是G、S或A,
- [0291] Z<sub>4</sub>是K或R,

[0292]  $Z_5$ 是I、L或H,并且

[0293]  $Z_6$ 是G、S、D、Q或H。

[0294] 10. 如实施方案8或9所述的分离的抗体,其中

[0295] 所述CDR L1具有一种序列,该序列相对于TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1)的序列具有不超过两个氨基酸取代,

[0296] 所述CDR L2具有一种序列,该序列相对于GDSERPS (SEQ ID NO:2)的序列具有不超过一个氨基酸取代,

[0297] 所述CDR L3具有一种序列,该序列相对于SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3)的序列具有不超过一个氨基酸取代,

[0298] 所述CDR H1具有一种序列,该序列相对于TYAMG (SEQ ID NO:4)、DYAMG (SEQ ID NO:5)、或NYAMG (SEQ ID NO:6)的序列具有不超过一个氨基酸取代,

[0299] 所述CDR H2具有一种序列,该序列相对于SIGSSGAQTRYADS (SEQ ID NO:7)、SIGASGSQTRYADS (SEQ ID NO:8)、SIGASGAQTRYADS (SEQ ID NO:9)、或SIGASGGQTRYADS (SEQ ID NO:10)的序列具有不超过两个氨基酸取代,并且

[0300] 所述CDR H3具有一种序列,该序列相对于LAIGDSY (SEQ ID NO:11)的序列具有不超过一个氨基酸取代。

[0301] 11. 一种分离的抗体,该分离的抗体包含轻链可变区和重链可变区,该轻链可变区包含具有序列TGTGSDVGSYNLVS (SEQ ID NO:1)的CDR L1、具有序列GDSERPS (SEQ ID NO:2)的CDR L2、和具有序列SSYAGSGIYV (SEQ ID NO:3)的CDR L3,并且该重链可变区包含CDR H1、CDR H2、和CDR H3,其中

[0302] 所述CDR H1具有序列 $Z_1$ YAMG (SEQ ID NO:15),

[0303] 所述CDR H2具有序列 $SIGZ_2SGZ_3QTRYADS$  (SEQ ID NO:18),并且

[0304] 所述CDR H3具有序列LAIGDSY (SEQ ID NO:11),并且其中

[0305]  $Z_1$ 是T、D或N,

[0306]  $Z_2$ 是S或A,并且

[0307]  $Z_3$ 是G、S或A。

[0308] 12. 如实施方案1-11中任一项所述的分离的抗体,其中所述轻链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0309] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVS~~WY~~QHPGKAPKLM~~IY~~GDSERPSGVS~~NR~~FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY~~YC~~SSYAGSGIYVFGTGT~~KV~~TLV~~GQ~~PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQW~~Q~~SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19)。

[0310] 13. 如实施方案1-12中任一项所述的分离的抗体,其中所述重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0311] EVQLLES~~GG~~LVQPGGSLRLS~~CA~~ASGFTFSTYAMGWVRQAPGK~~GL~~EWSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDN~~S~~KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLCVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV~~VP~~SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK~~KK~~VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI~~S~~KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY

PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:20)。

[0312] 14.如实施方案1-12中任一项所述的分离的抗体,其中所述重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0313] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:21)。

[0314] 15.如实施方案1-12中任一项所述的分离的抗体,其中所述重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0315] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:22)。

[0316] 16.如实施方案1-12中任一项所述的分离的抗体,其中所述重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0317] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:23)。

[0318] 17.如实施方案1-12中任一项所述的分离的抗体,其中所述重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0319] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:24)。

[0320] 18.一种分离的抗体,该分离的抗体包含轻链和重链,其中所述轻链具有一种序

列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0321] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTQVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAFTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
ID NO:19);并且

[0322] 所述重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0323] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:20)。

[0324] 19.一种分离的抗体,该分离的抗体包含轻链和重链,其中所述轻链具有一种序  
列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0325] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTQVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAFTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
ID NO:19);并且

[0326] 所述重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0327] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:21)。

[0328] 20.一种分离的抗体,该分离的抗体包含轻链和重链,其中所述轻链具有一种序  
列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0329] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSKSGK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTQVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAFTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
ID NO:19);并且

[0330] 所述重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0331] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRF  
TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY

PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:22)。

[0332] 21.一种分离的抗体,该分离的抗体包含轻链和重链,其中所述轻链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0333] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且

[0334] 所述重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0335] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:23)。

[0336] 22.一种分离的抗体,该分离的抗体包含轻链和重链,其中所述轻链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0337] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且

[0338] 所述重链具有一种序列,该序列与以下序列具有至少90%同一性

[0339] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:24)。

[0340] 23.如实施方案13-22中任一项所述的分离的抗体,其中所述重链具有一种序列,该序列与SEQ ID NO:20-24中任一个的序列具有至少95%、97%、99%、或100%同一性。

[0341] 24.如实施方案12-23中任一项所述的分离的抗体,其中所述轻链具有一种序列,该序列与SEQ ID NO:19的序列具有至少95%、97%、99%、或100%同一性。

[0342] 25.如实施方案1-24中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体相对于SEQ ID NO:20-24中任一个的序列进一步包含氨基酸取代N297A。

[0343] 26.如实施方案1-25中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体相对于SEQ ID NO:20-24中任一个的序列进一步包含氨基酸取代D355E和L357M。

[0344] 27.如实施方案1-26中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体进一步包含以下

氨基酸取代中的任何一个或多个:相对于SEQ ID NO:20-24中任一个的序列的A23V、S30R、L80V、A84T、E85D、A93V,以及相对于SEQ ID NO:19的序列的Q38H、V58I、和G99D。

[0345] 28.如实施方案1-27中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体相对于SEQ ID NO:20-24中任一个的序列在残基446处不包含C-末端赖氨酸。

[0346] 29.一种分离的抗体,该分离的抗体包含轻链和重链,其中所述轻链具有以下序列

[0347] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTQVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且

[0348] 所述重链具有以下序列

[0349] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:20)。

[0350] 30.一种分离的抗体,该分离的抗体包含轻链和重链,其中所述轻链具有以下序列

[0351] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTQVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且

[0352] 所述重链具有以下序列

[0353] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:21)。

[0354] 31.一种分离的抗体,该分离的抗体包含轻链和重链,其中所述轻链具有以下序列

[0355] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMYGDSEKPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTQVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWQSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:19);并且

[0356] 所述重链具有以下序列

[0357] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:21)。

KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSAFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:22)。

[0358] 32.一种分离的抗体,该分离的抗体包含轻链和重链,其中所述轻链具有以下序列

[0359] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVS WYQQHPGKAPKLM IYGD SERPSGVS NRFS GSK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
ID NO:19);并且

[0360] 所述重链具有以下序列

[0361] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRF  
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSAFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:23)。

[0362] 33.一种分离的抗体,该分离的抗体包含轻链和重链,其中所述轻链具有以下序列

[0363] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVS WYQQHPGKAPKLM IYGD SERPSGVS NRFS GSK  
SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY  
PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ  
ID NO:19);并且

[0364] 所述重链具有以下序列

[0365] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRF  
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIGDSYWGQGMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSAFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ  
ID NO:24)。

[0366] 34.如实施方案1-33中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。

[0367] 35.如实施方案1-34中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体是IgG1。

[0368] 36.如实施方案1-35中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含 $\lambda$ 轻链。

[0369] 37.如实施方案1-36中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体是唾液酸化的抗  
体。

[0370] 38.一种核酸分子,其编码如实施方案1-37中任一项所述的分离的抗体。

[0371] 39.一种载体,其包含如实施方案38所述的核酸分子。

[0372] 40.一种宿主细胞,其表达如实施方案1-37中任一项所述的分离的抗体,其中所述  
宿主细胞包含如实施方案38所述的核酸分子或如实施方案39所述的载体,其中所述核酸分

子或载体在所述宿主细胞中表达。

[0373] 41. 如实施方案40所述的宿主细胞,其中所述宿主细胞是中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。

[0374] 42. 一种制备如实施方案1-37中任一项所述的分离的抗体的方法,其中所述方法包括:

[0375] a) 提供包含如实施方案38所述的核酸分子或如实施方案39所述的载体的宿主细胞,并且

[0376] b) 在允许形成所述抗体的条件下,在所述宿主细胞中表达所述核酸分子或载体。

[0377] 43. 如实施方案42所述的方法,该方法进一步包括以约1-100mg/ml、1-50mg/ml、1-25mg/ml、2-50mg/ml、5-50mg/ml、或2-20mg/ml的浓度回收所述抗体的步骤。

[0378] 44. 如实施方案42或43所述的方法,其中所述宿主细胞是CHO细胞。

[0379] 45. 一种药物组合物,其包含如实施方案1-37中任一项所述的分离的抗体和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0380] 46. 如实施方案45所述的药物组合物,其中所述抗体处于治疗有效量。

[0381] 47. 一种增加受试者中IgG分解代谢的方法,所述方法包括向所述受试者给予如实施方案1-37中任一项所述的分离的抗体或如实施方案45或46所述的药物组合物。

[0382] 48. 一种减少受试者中自身抗体的方法,所述方法包括向所述受试者给予如实施方案1-37中任一项所述的分离的抗体或如实施方案45或46所述的药物组合物。

[0383] 49. 一种减少受试者中基于免疫复合体的免疫应答激活的方法,所述方法包括向所述受试者给予如实施方案1-37中任一项所述的分离的抗体或如实施方案45或46所述的药物组合物。

[0384] 50. 如实施方案49所述的方法,其中所述免疫应答是所述受试者中的急性或慢性免疫应答。

[0385] 51. 如实施方案50所述的方法,其中所述急性免疫应答被选自下组的医学病症激活,该组由以下各项组成:寻常天疱疮、狼疮肾炎、重症肌无力、格-巴二氏综合征、抗体介导的排斥、重大抗磷脂抗体综合征、免疫复合体介导的血管炎、肾小球炎、离子通道病、视神经脊髓炎、自身免疫性听力损失、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、免疫性嗜中性粒细胞减少症、扩张型心肌病、以及血清病。

[0386] 52. 如实施方案50所述的方法,其中该受试者患有慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经疾病(CIDP)、全身性狼疮、反应性关节炎、原发性胆汁性肝硬化、溃疡性结肠炎、以及抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎。

[0387] 53. 如实施方案50所述的方法,其中该受试者患有自身免疫疾病。

[0388] 54. 如实施方案50所述的方法,其中该受试者患有选自下组的病症,该组由以下各项组成:斑秃、强直性脊柱炎、抗磷脂综合征、青铜色皮肤病、溶血性贫血、自身免疫性肝炎、肝炎、白塞氏病、大疱性类天疱疮、心肌病、口炎性腹泻-皮炎、慢性疲劳免疫功能障碍综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经疾病、变应性肉芽肿性血管炎、瘢痕性类天疱疮、局限性硬皮病(CREST综合征)、冷凝集素病、克罗恩氏病、皮炎、盘状狼疮、原发性混合型冷球蛋白血症、纤维肌痛、纤维肌炎、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、甲状腺功能减退症、炎症性肠病、自身免疫性淋巴增生综合征、特发性肺纤维化、IgA肾病、胰岛素依赖性糖尿病、幼年

型关节炎、扁平苔藓、狼疮、美尼尔氏病、混合性结缔组织病、多发性硬化症、恶性贫血、结节性多动脉炎、多软骨炎、多腺性综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎、原发性无丙种球蛋白血症、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、雷诺氏现象、莱特尔氏综合征、风湿热、类风湿关节炎、结节病、硬皮病、肖格伦综合征、僵人综合征、大动脉炎、颞动脉炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、以及韦格纳氏肉芽肿病。

[0389] 实例

[0390] 实例1-抗体产生

[0391] 使用骨粘连蛋白分泌信号将IgG重链和轻链核酸分子克隆到载体pCDNA 3.3中。HEK 293F细胞在37°C和8%CO<sub>2</sub>下在Expi293培养基中生长。以3x10<sup>6</sup>/ml的密度、每升1mg总DNA转染细胞。根据制造商的用法说明书在第2天和第3天添加增强剂,并且将细胞培养直至第5天或第6天(细胞活力降到50%至60%以下之前)。然后通过离心分离出细胞,并且将耗尽的培养基无菌过滤并在4°C下储存直至抗体纯化。通过双柱程序纯化抗体:POROS蛋白A层析,随后是POROS HS-50阳离子交换层析。前者从表达的抗体中分离出大部分宿主细胞蛋白,而后者去除重链二聚体、轻链二聚体和半抗体以及较高分子量的物质。基于SDS-PAGE凝胶分析将来自HS-50阳离子交换柱的级分合并,以便使全长抗体的纯度最大化。将收集的级分置于在pH 7.2的PBS中平衡的Sephadex G50缓冲交换柱上。将峰级分合并,使用30kDa的自旋浓缩器将其浓缩至大于10mg/ml,并且在-30°C下以2mg和5mg等分试样冷冻。通过SDS-PAGE检查最终的蛋白质样品的纯度。

[0392] 实例2-结合亲和力

[0393] 通过亲和力成熟,我们鉴定了超过100种抗-FcRn抗体,这些抗体与人FcRn的结合亲和力具有亚微摩尔范围内的K<sub>D</sub>。选择五种抗体(N022-N024、N026和N027)用于进一步表征。使用表面等离子体共振(SPR)来确定这五种抗体中的每一种的结合率和解离率(分别为k<sub>a</sub>和k<sub>d</sub>)。简言之,将Bio-Rad GLC传感器芯片插入到ProteOn XPR 36中并进行空气初始化。在初始化后,适当时将运行的缓冲液切换至新鲜制备的缓冲液HBSP+(0.01MHEPES、0.15M NaCl、0.05%P20,pH 7.4)或磷酸钠缓冲液(0.02M磷酸钠、0.15M NaCl、0.05%P20,pH 6.0),用于剩余的测定和所有稀释。使用一次注射以30μl/min预处理芯片持续60秒(s),每一次注射具有0.5%SDS、50mM NaOH和10mM HCl。将来自GE医疗集团(GE Healthcare)(BR100839)的小鼠抗人Fc mAb在10mM乙酸盐缓冲液pH 5.0中稀释至10μg/ml,并且使用水平取向的标准胺偶联化学将约5,700个响应单位(RU)固定在GLC传感器芯片上。将待测试的抗-hFcRn mAb以垂直方向捕获到表面上,目的是在每个相互作用点固定约200个响应单位(RU)。将rhFcRn从1.25μg/ml开始进行五点三倍稀释系列稀释,留下一个泳道仅为缓冲液用于双重参考。分析物在水平方向以100μl/min流过传感器表面持续240s,解离时间为3,600s。通过在水平和垂直两个方向上以100μl/min注射3M MgCl<sub>2</sub>持续30s来实现再生。对所有配体重复这些程序。

[0394] 使用ProteOn Manager软件进行数据分析。使用自动处理(Auto Process)工具对Y和X方向调整每个相互作用步骤,随后进行跨点(interspot)通道参考(去除非特异性相互作用)和空白通道双重参考(去除测定漂移)。用分组Rmax使用Langmuir 1:1动力学模型拟合数据。将在单次运行中从ProteOn Manager获得的k<sub>a</sub>、k<sub>d</sub>和K<sub>D</sub>值平均,并且当N为3或更大时,在Microsoft Excel中计算它们的CV百分比。

[0395] 表3显示本发明的5种抗-FcRn抗体N022、N023、N024、N026和N027全部在pH 7.4以高亲和力结合人FcRn。本发明的抗-FcRn抗体在pH 7.4下与人FcRn结合的平衡解离常数 $K_D$ 的范围为从19.4pM(N027)至36.5pM(N026)。表3还显示五种抗-FcRn抗体的快速结合率和缓慢解离率。在pH7.4下,与人FcRn结合的结合率在 $0.93-1.42 \times 10^6$ 1/Ms的范围内。解离率在 $2.31-4.44 \times 10^6$ 1/s的范围内。

[0396] 表3

[0397]

	$k_a$ (1/Ms)	$k_d$ (1/s)	$K_D$ (M)	$R_{max}$	Chi2	$K_D$ (pM)
N022	1.42E+06	4.42E-05	3.10E-11	146.93	7.65	31
N023	9.27E+05	2.91E-05	3.14E-11	193.43	5.26	31.4
N024	1.13E+06	4.03E-05	3.55E-11	181.17	6.12	35.5
N026	1.22E+06	4.44E-05	3.65E-11	163.9	5.68	36.5
N027	1.19E+06	2.31E-05	1.94E-11	211.33	7.81	19.4

[0398] 实例3-IgG竞争

[0399] 在异位表达细胞表面糖磷脂酰肌醇(GPI)连接的FcRn的人胚肾(HEK)293细胞上评价本发明的抗-FcRn抗体与IgG竞争结合人或食蟹猴FcRn的能力。人和食蟹猴FcRn $\alpha$ 氨基酸序列表现出97.5%的序列同一性。人和食蟹猴FcRn $\alpha$ 之间的355个氨基酸残基中有9个氨基酸残基不同,但没有一个是在表位映射结合区中。使用66nM荧光探针标记的非特异性IgG确定细胞结合的IgG的水平。IgG与细胞表面FcRn的结合在pH 6.0下进行,这允许IgG的Fc部分与FcRn相互作用。如图1所示,随着抗-FcRn抗体(N022-N024、N026或N027)的浓度增加,细胞结合的IgG的量显著降低。本发明的五种示例性抗-FcRn抗体中的每一个以浓度和饱和度依赖性方式抑制IgG的结合,证明抗-FcRn抗体(N022-N024、N026和N027)在pH 6.0下有效地与IgG竞争结合FcRn并抑制IgG结合FcRn的能力。抗体的EC50值范围在2nM和6nM之间。

[0400] 实例4-抗-FcRn抗体对小鼠中IgG分解代谢的影响

[0401] 为了测量本发明的抗-FcRn抗体对体内IgG分解代谢的影响,使用人FcRn转基因小鼠品系FcRn-/-hFcRn(32)Tg小鼠,其缺少小鼠FcRn但表达人FcRn,该人FcRn的组织分布类似于内源性小鼠和人FcRn。在第1天和第4天,向在第0天用500mg/kg人IgG注射的FcRn-/-hFcRn(32)Tg小鼠以10mg/kg给予单剂量的抗F-cRn抗体。如图2所示,抗-FcRn抗体的给予增加了IgG的分解代谢,如在抗-FcRn抗体处理的小鼠中随时间测量的较低水平的IgG所观察到的。N024( $K_D=35.5$ pM)、N026( $K_D=36.5$ pM)和N027( $K_D=19.4$ pM)的活性在10mg/kg下似乎相似。

[0402] 实例5-抗-FcRn抗体的体外和体内功能表征

[0403] 体外

[0404] 在异位表达细胞表面糖磷脂酰肌醇(GPI)连接的人或食蟹猴FcRn的人胚肾(HEK)293细胞上测量本发明的抗体的细胞结合亲和力。FcRn是I型跨膜蛋白,其IgG和白蛋白结合结构域朝向内体膜的腔内侧,或者当被转运到质膜时朝向细胞表面。在pH 7.4下抗-FcRn抗体与HEK293细胞上的细胞表面膜相关的FcRn的结合模拟在生理相关环境中和在只有Fab结构域而不是抗体的Fc结构域与FcRn相互作用的pH下的结合。FcRn细胞外结构域通过C末端工程化的GPI连接以高密度显示在细胞表面上。本发明的抗-FcRn抗体用荧光探针标记。允许抗体在冰上结合30分钟。然后在4°C下洗涤细胞,并使用荧光团标记的第二抗体(例如山

羊抗人IgG F(ab)<sub>2</sub>检测结合的抗体。与人FcRn的结合是浓度依赖性的,并且本发明的抗体显示出范围从4nM至7nM的EC50值。

[0405] 也在内源表达的人FcRn上测量本发明的抗体的细胞结合亲和力。在小鼠和人血液中,单核细胞表达最高水平的FcRn并显示FcRn表达的最高阳性百分比。使用单核细胞系THP-1来评价抗-FcRn抗体在pH 7.4下与内源性人FcRn的结合。由于内源性FcRn主要在THP-1细胞的细胞内内体小泡中,细胞首先用温和的洗涤剂渗透,并且在4°C下与抗-FcRn抗体一起在牛血清存在下孵育30分钟之前固定以阻断非特异性Fc受体结合。该测定能够区分与内源性人FcRn具有更好结合的抗体。抗-FcRn抗体与THP-1细胞的结合是浓度依赖性的。本发明的所有抗体(例如N022-N024、N026、和N027)显示出比IgG1更好的结合亲和力。抗体N027显示最高的结合亲和力,EC50值为3.0nM。

[0406] 在异位表达细胞表面GPI连接的FcRn的人胚肾(HEK)293细胞上评价本发明的抗-FcRn抗体与IgG竞争结合人或食蟹猴FcRn的能力。使用荧光探针标记的非特异性IgG确定细胞结合的IgG的水平。IgG与细胞表面FcRn的结合在pH 6.0下进行,这允许IgG的Fc部分与FcRn相互作用。如实例3和图1所示,随着抗-FcRn抗体的浓度增加,细胞结合的IgG的量显著降低。本发明的五种示例性抗-FcRn抗体(例如N022-N024、N026、和N027)中的每一个以浓度和饱和度依赖性方式抑制IgG的结合,证明抗-FcRn抗体在pH 6.0下有效地与IgG竞争结合FcRn并抑制IgG结合FcRn的能力。抗体的EC50值范围为从2nM至6nM。

[0407] 通过本发明的抗体的氘交换的表位定位表明抗体结合人FcRn上位于Fc-FcRn相互作用界面中和/或与其邻近的表位,这表明本发明的抗体通过直接抑制阻断IgG与FcRn的结合。此外,表位定位的结合位点远离FcRn的白蛋白结合位点,因此血清白蛋白结合不应当被抑制,并且血清白蛋白水平不应当降低。使用酶联免疫吸附测定(ELISA)来证实本发明的抗体不抑制血清白蛋白结合FcRn。将人FcRn的可溶性His-标记的细胞外结构域结合到平板表面,并且在pH 6.0下与浓度增加的抗-FcRn抗体预孵育。允许辣根过氧化物酶(HRP)耦联的人血清白蛋白与可溶性His标记的FcRn结合。没有一种抗体抑制白蛋白与FcRn结合。此外,体内实验证据还显示,在抗-FcRn抗体给予后小鼠白蛋白水平保持恒定,表明白蛋白再循环未被抗体与FcRn的结合干扰。

[0408] 体内

[0409] 为了测试本发明的抗-FcRn抗体对IgG分解代谢的体内影响,使用人FcRn转基因小鼠品系FcRn<sup>-/-</sup>-hFcRn(32)Tg小鼠,其缺乏小鼠FcRn但表达人FcRn,该人FcRn的组织分布类似于内源性小鼠和人FcRn的组织分布。在第1天和第4天,向在第0天用人IgG注射的FcRn<sup>-/-</sup>-hFcRn(32)Tg小鼠以10mg/kg给予单剂量的抗F-cRn抗体。如实例3和图2所示,抗-FcRn抗体的给予增加了IgG的分解代谢,如在抗-FcRn抗体处理的小鼠中随时间测量的较低水平的IgG所观察到的。N024(K<sub>D</sub>=35.5pM)、N026(K<sub>D</sub>=36.5pM)和N027(K<sub>D</sub>=19.4pM)的活性在10mg/kg下似乎相似。

[0410] 实例6-抗-FcRn抗体对小鼠中IgG水平和靶标占用的影响

[0411] 在向Tg32人FcRn(hFCGRT)转基因的、敲除小鼠FcRn(mFCGRT)的小鼠给予500mg/kg IVIg(示踪剂)后24小时静脉内(i.v.)给予N027。每天通过ELISA检测循环的人IgG。在用免疫表型分型细胞表面标记物孵育细胞随后进行固定和透化之后,通过荧光激活细胞分选(FACS)在来自裂解的全血的单核细胞中每天测量靶标占用。通过用Dy650标记的N027染色

测量未占用的FcRn (n=4只雄性/组)。如图3所示,以剂量依赖性方式给予N027减少了IgG水平和未占用的FcRn的百分比。

[0412] 实例7-食蟹猴中IgG分解代谢和靶标占用的选择性诱导

[0413] 在t=0时在食蟹猴中i.v.给予N027。通过ELISA检测循环的内源性IgG和白蛋白。在用免疫表型分型细胞表面标记物孵育细胞随后进行固定和透化之后,通过FACS在来自裂解的全血的单核细胞中测量靶标占用。通过用Dy650标记的N027染色测量未占用的FcRn。(n=3只雄性/组)。如图4所示,以剂量依赖性方式给予N027减少了IgG水平和未占用的FcRn的百分比,而血浆白蛋白水平保持不变。

[0414] 实例8-N027在小鼠中的生物分布

[0415] 向Tg32人FcRn转基因的、敲除小鼠FcRn的小鼠以30mg/kg i.v.给予荧光团(VT680)标记的N027或同种型人IgG1对照抗体。通过定量离体光学成像在各个器官中测量标记的抗体的水平。图5显示了在小鼠各器官中N027的生物分布。

[0416] 实例9-N027在小鼠胶原抗体诱导的关节炎中的功效

[0417] 通过在第1天腹腔内(i.p.)注射ArthritoMab<sup>TM</sup>混合物(MD生物科学公司(MD Biosciences))在Tg32人FcRn转基因的、敲除小鼠FcRn的小鼠中诱导胶原抗体诱导的关节炎,并且在第4天用100µg LPS i.p.诱导炎症性疾病活动。在疾病诱导和随机化后第6天,以5mg/kg i.v.治疗性地给予N027(箭头)。在随机化后第6天给予1g/kg的IVIG(阳性对照组)或运载体-PBS(阴性对照)(n=5/组)。如图6所示,当治疗性地给药时,N027在人转基因的FcRn小鼠中有效地抑制胶原抗体诱导的关节炎。

[0418] 实例10-N027在小鼠慢性特发性血小板减少性紫癜(ITP)中的功效

[0419] 通过连续输注抗血小板抗体(抗-CD41,MWReg30)皮下(s.c.)微渗透泵,在Tg32人FcRn(hFCGRT)转基因的、敲除小鼠FcRn(mFCGRT)的小鼠中诱导血小板减少。在泵植入后72小时(第3天)时循环血小板水平降低至300x10<sup>9</sup>/L或更少。在泵植入后72小时(第3天)和120小时(第5天)治疗性地给予N027(A,n=4/组;B,n=7/组)。图7显示了N027对患有血小板减少症的小鼠中血小板水平的影响。

[0420] 其他实施例

[0421] 虽然本发明已经结合其具体实施例进行了描述,但是应当理解的是,本发明能够进行进一步的修改并且本申请旨在覆盖总体上遵循本发明的原理的本发明的任何变化、用途或改编,并且此类从本披露的偏离是在本发明所属领域中已知的或习惯的实践的范围内并且可以应用于上文所阐述的基本特征。

[0422] 所有出版物、专利和专利申请以其全部内容通过引用并入本文,其程度就像每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指明以其全部内容通过引用并入本文一样。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 动量制药公司(Momenta Pharmaceuticals, Inc.)
- [0003] <120> FcRn抗体及其使用方法
- [0004] <130> 50937-015W03
- [0005] <140> PCT/US16/015720
- [0006] <141> 2016-01-29
- [0007] <150> US 62/258,082
- [0008] <151> 2015-11-20
- [0009] <150> US 62/110,071
- [0010] <151> 2015-01-30
- [0011] <160> 24
- [0012] <170> PatentIn 版本 3.5
- [0013] <210> 1
- [0014] <211> 14
- [0015] <212> PRT
- [0016] <213> 人工序列
- [0017] <220>
- [0018] <223> 合成的构建体
- [0019] <400> 1
- [0020] Thr Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu Val Ser
- [0021] 1 5 10
- [0022] <210> 2
- [0023] <211> 7
- [0024] <212> PRT
- [0025] <213> 人工序列
- [0026] <220>
- [0027] <223> 合成的构建体
- [0028] <400> 2
- [0029] Gly Asp Ser Glu Arg Pro Ser
- [0030] 1 5
- [0031] <210> 3
- [0032] <211> 10
- [0033] <212> PRT
- [0034] <213> 人工序列
- [0035] <220>
- [0036] <223> 合成的构建体
- [0037] <400> 3
- [0038] Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Gly Ile Tyr Val

[0039]	1	5	10
[0040]	<210>	4	
[0041]	<211>	5	
[0042]	<212>	PRT	
[0043]	<213>	人工序列	
[0044]	<220>		
[0045]	<223>	合成的构建体	
[0046]	<400>	4	
[0047]	Thr Tyr Ala Met Gly		
[0048]	1	5	
[0049]	<210>	5	
[0050]	<211>	5	
[0051]	<212>	PRT	
[0052]	<213>	人工序列	
[0053]	<220>		
[0054]	<223>	合成的构建体	
[0055]	<400>	5	
[0056]	Asp Tyr Ala Met Gly		
[0057]	1	5	
[0058]	<210>	6	
[0059]	<211>	5	
[0060]	<212>	PRT	
[0061]	<213>	人工序列	
[0062]	<220>		
[0063]	<223>	合成的构建体	
[0064]	<400>	6	
[0065]	Asn Tyr Ala Met Gly		
[0066]	1	5	
[0067]	<210>	7	
[0068]	<211>	14	
[0069]	<212>	PRT	
[0070]	<213>	人工序列	
[0071]	<220>		
[0072]	<223>	合成的构建体	
[0073]	<400>	7	
[0074]	Ser Ile Gly Ser Ser Gly Ala Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser		
[0075]	1	5	10
[0076]	<210>	8	
[0077]	<211>	14	

[0078]	<212>	PRT
[0079]	<213>	人工序列
[0080]	<220>	
[0081]	<223>	合成的构建体
[0082]	<400>	8
[0083]		Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
[0084]	1	5 10
[0085]	<210>	9
[0086]	<211>	14
[0087]	<212>	PRT
[0088]	<213>	人工序列
[0089]	<220>	
[0090]	<223>	合成的构建体
[0091]	<400>	9
[0092]		Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ala Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
[0093]	1	5 10
[0094]	<210>	10
[0095]	<211>	14
[0096]	<212>	PRT
[0097]	<213>	人工序列
[0098]	<220>	
[0099]	<223>	合成的构建体
[0100]	<400>	10
[0101]		Ser Ile Gly Ala Ser Gly Gly Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
[0102]	1	5 10
[0103]	<210>	11
[0104]	<211>	7
[0105]	<212>	PRT
[0106]	<213>	人工序列
[0107]	<220>	
[0108]	<223>	合成的构建体
[0109]	<400>	11
[0110]		Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr
[0111]	1	5
[0112]	<210>	12
[0113]	<211>	14
[0114]	<212>	PRT
[0115]	<213>	人工序列
[0116]	<220>	





- [0195] <400> 16  
 [0196] Ser Ile Gly Xaa Ser Gly Xaa Gln Thr Xaa Tyr Ala Asp Ser  
 [0197] 1 5 10  
 [0198] <210> 17  
 [0199] <211> 7  
 [0200] <212> PRT  
 [0201] <213> 人工序列  
 [0202] <220>  
 [0203] <223> 合成的构建体  
 [0204] <220>  
 [0205] <221> 尚未归类的特征  
 [0206] <222> (3) .. (3)  
 [0207] <223> Xaa是疏水性或碱性氨基酸,例如Ile、Leu、或His  
 [0208] <220>  
 [0209] <221> 尚未归类的特征  
 [0210] <222> (4) .. (4)  
 [0211] <223> Xaa是Gly、Ser、Asp、Gln、或His  
 [0212] <400> 17  
 [0213] Leu Ala Xaa Xaa Asp Ser Tyr  
 [0214] 1 5  
 [0215] <210> 18  
 [0216] <211> 14  
 [0217] <212> PRT  
 [0218] <213> 人工序列  
 [0219] <220>  
 [0220] <223> 合成的构建体  
 [0221] <220>  
 [0222] <221> 尚未归类的特征  
 [0223] <222> (4) .. (4)  
 [0224] <223> Xaa是极性或疏水性氨基酸,例如Ser或Ala  
 [0225] <220>  
 [0226] <221> 尚未归类的特征  
 [0227] <222> (7) .. (7)  
 [0228] <223> Xaa是Glu、Ser、或Ala  
 [0229] <400> 18  
 [0230] Ser Ile Gly Xaa Ser Gly Xaa Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser  
 [0231] 1 5 10  
 [0232] <210> 19  
 [0233] <211> 216

[0234] <212> PRT  
 [0235] <213> 人工序列  
 [0236] <220>  
 [0237] <223> 合成的构建体  
 [0238] <400> 19  
 [0239] Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 [0240] 1 5 10 15  
 [0241] Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr  
 [0242] 20 25 30  
 [0243] Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 [0244] 35 40 45  
 [0245] Met Ile Tyr Gly Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
 [0246] 50 55 60  
 [0247] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
 [0248] 65 70 75 80  
 [0249] Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser  
 [0250] 85 90 95  
 [0251] Gly Ile Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln  
 [0252] 100 105 110  
 [0253] Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu  
 [0254] 115 120 125  
 [0255] Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr  
 [0256] 130 135 140  
 [0257] Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys  
 [0258] 145 150 155 160  
 [0259] Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr  
 [0260] 165 170 175  
 [0261] Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His  
 [0262] 180 185 190  
 [0263] Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys  
 [0264] 195 200 205  
 [0265] Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 [0266] 210 215  
 [0267] <210> 20  
 [0268] <211> 445  
 [0269] <212> PRT  
 [0270] <213> 人工序列  
 [0271] <220>  
 [0272] <223> 合成的构建体



[0312]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[0313]	305 310 315 320
[0314]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[0315]	325 330 335
[0316]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[0317]	340 345 350
[0318]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[0319]	355 360 365
[0320]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[0321]	370 375 380
[0322]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[0323]	385 390 395 400
[0324]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0325]	405 410 415
[0326]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[0327]	420 425 430
[0328]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0329]	435 440 445
[0330]	<210> 21
[0331]	<211> 445
[0332]	<212> PRT
[0333]	<213> 人工序列
[0334]	<220>
[0335]	<223> 合成的构建体
[0336]	<400> 21
[0337]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0338]	1 5 10 15
[0339]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[0340]	20 25 30
[0341]	Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0342]	35 40 45
[0343]	Ser Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[0344]	50 55 60
[0345]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0346]	65 70 75 80
[0347]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0348]	85 90 95
[0349]	Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
[0350]	100 105 110

[0351]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[0352]	115 120 125
[0353]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[0354]	130 135 140
[0355]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[0356]	145 150 155 160
[0357]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[0358]	165 170 175
[0359]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[0360]	180 185 190
[0361]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[0362]	195 200 205
[0363]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[0364]	210 215 220
[0365]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[0366]	225 230 235 240
[0367]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[0368]	245 250 255
[0369]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[0370]	260 265 270
[0371]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[0372]	275 280 285
[0373]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[0374]	290 295 300
[0375]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[0376]	305 310 315 320
[0377]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[0378]	325 330 335
[0379]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[0380]	340 345 350
[0381]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[0382]	355 360 365
[0383]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[0384]	370 375 380
[0385]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[0386]	385 390 395 400
[0387]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0388]	405 410 415
[0389]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His



[0429]	225	230	235	240
[0430]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
[0431]		245	250	255
[0432]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
[0433]		260	265	270
[0434]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
[0435]		275	280	285
[0436]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
[0437]		290	295	300
[0438]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
[0439]	305	310	315	320
[0440]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
[0441]		325	330	335
[0442]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
[0443]		340	345	350
[0444]	Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
[0445]		355	360	365
[0446]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
[0447]		370	375	380
[0448]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
[0449]	385	390	395	400
[0450]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
[0451]		405	410	415
[0452]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
[0453]		420	425	430
[0454]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[0455]		435	440	445
[0456]	<210>	23		
[0457]	<211>	445		
[0458]	<212>	PRT		
[0459]	<213>	人工序列		
[0460]	<220>			
[0461]	<223>	合成的构建体		
[0462]	<400>	23		
[0463]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[0464]	1	5	10	15
[0465]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr			
[0466]		20	25	30
[0467]	Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			

[0468]	35	40	45
[0469]	Ser Ser Ile Gly Ala Ser Gly Gly Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val		
[0470]	50	55	60
[0471]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0472]	65	70	75
[0473]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0474]	85	90	95
[0475]	Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val		
[0476]	100	105	110
[0477]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
[0478]	115	120	125
[0479]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
[0480]	130	135	140
[0481]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[0482]	145	150	155
[0483]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
[0484]	165	170	175
[0485]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
[0486]	180	185	190
[0487]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
[0488]	195	200	205
[0489]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
[0490]	210	215	220
[0491]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
[0492]	225	230	235
[0493]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[0494]	245	250	255
[0495]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
[0496]	260	265	270
[0497]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[0498]	275	280	285
[0499]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[0500]	290	295	300
[0501]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[0502]	305	310	315
[0503]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
[0504]	325	330	335
[0505]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[0506]	340	345	350

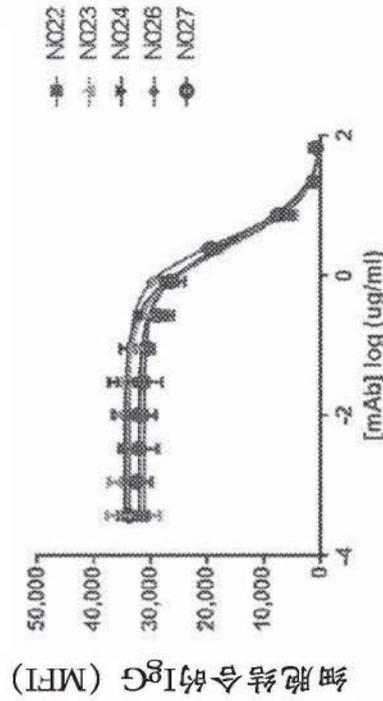
[0507]	Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[0508]	355 360 365
[0509]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[0510]	370 375 380
[0511]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[0512]	385 390 395 400
[0513]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0514]	405 410 415
[0515]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[0516]	420 425 430
[0517]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0518]	435 440 445
[0519]	<210> 24
[0520]	<211> 445
[0521]	<212> PRT
[0522]	<213> 人工序列
[0523]	<220>
[0524]	<223> 合成的构建体
[0525]	<400> 24
[0526]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0527]	1 5 10 15
[0528]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[0529]	20 25 30
[0530]	Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0531]	35 40 45
[0532]	Ser Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[0533]	50 55 60
[0534]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0535]	65 70 75 80
[0536]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0537]	85 90 95
[0538]	Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
[0539]	100 105 110
[0540]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[0541]	115 120 125
[0542]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[0543]	130 135 140
[0544]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[0545]	145 150 155 160

[0546]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[0547]	165 170 175
[0548]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[0549]	180 185 190
[0550]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[0551]	195 200 205
[0552]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[0553]	210 215 220
[0554]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[0555]	225 230 235 240
[0556]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[0557]	245 250 255
[0558]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[0559]	260 265 270
[0560]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[0561]	275 280 285
[0562]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[0563]	290 295 300
[0564]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[0565]	305 310 315 320
[0566]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[0567]	325 330 335
[0568]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[0569]	340 345 350
[0570]	Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[0571]	355 360 365
[0572]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[0573]	370 375 380
[0574]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[0575]	385 390 395 400
[0576]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0577]	405 410 415
[0578]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[0579]	420 425 430
[0580]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0581]	435 440 445

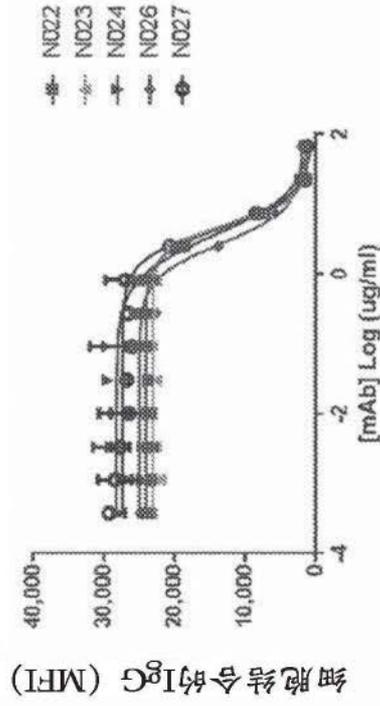
IgG 竞争

在pH 6.0下抗-FcRn mAb有效地与IgG (Fc) 竞争结合至FcRn

IgG与293细胞表面人FcRn结合的抑制



IgG与293细胞表面食蟹猴FcRn结合的抑制



EC50 (nM)	N022	N023	N024	N026	N027
人 FcRn	2.93	2.48	2.48	3.24	3.25
食蟹猴 FcRn	4.80	5.16	3.51	2.68	4.46

图1

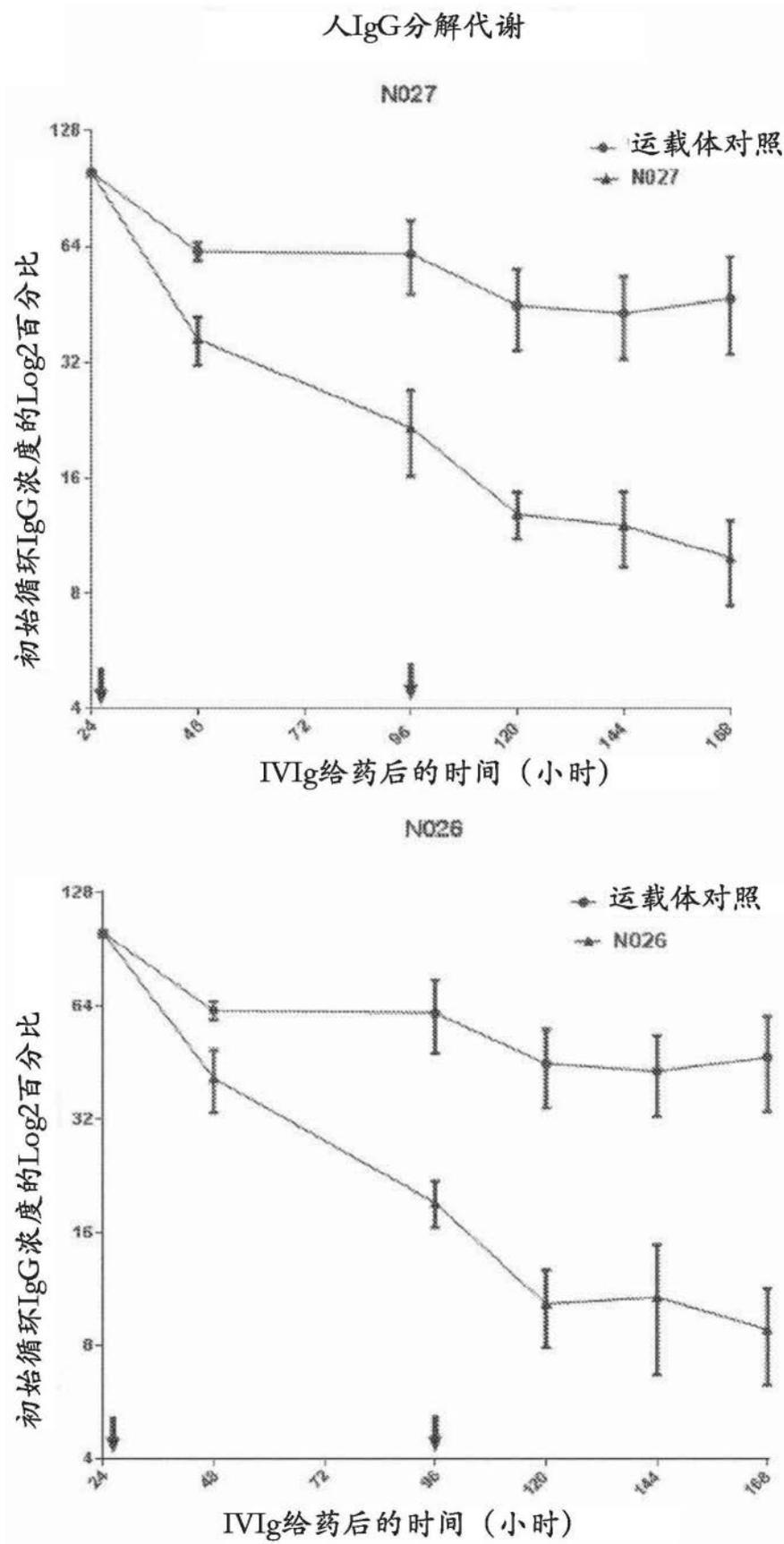


图2

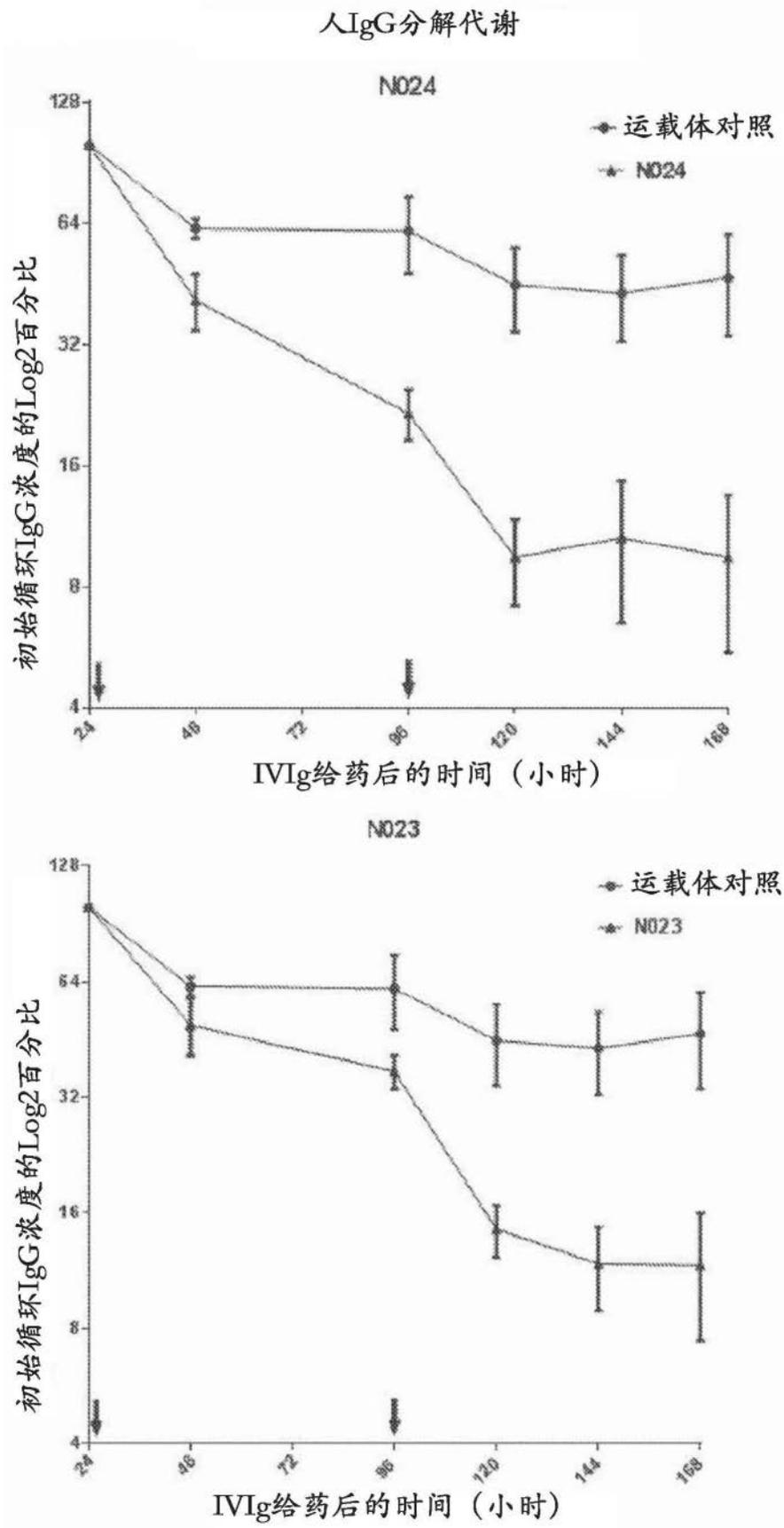


图2续

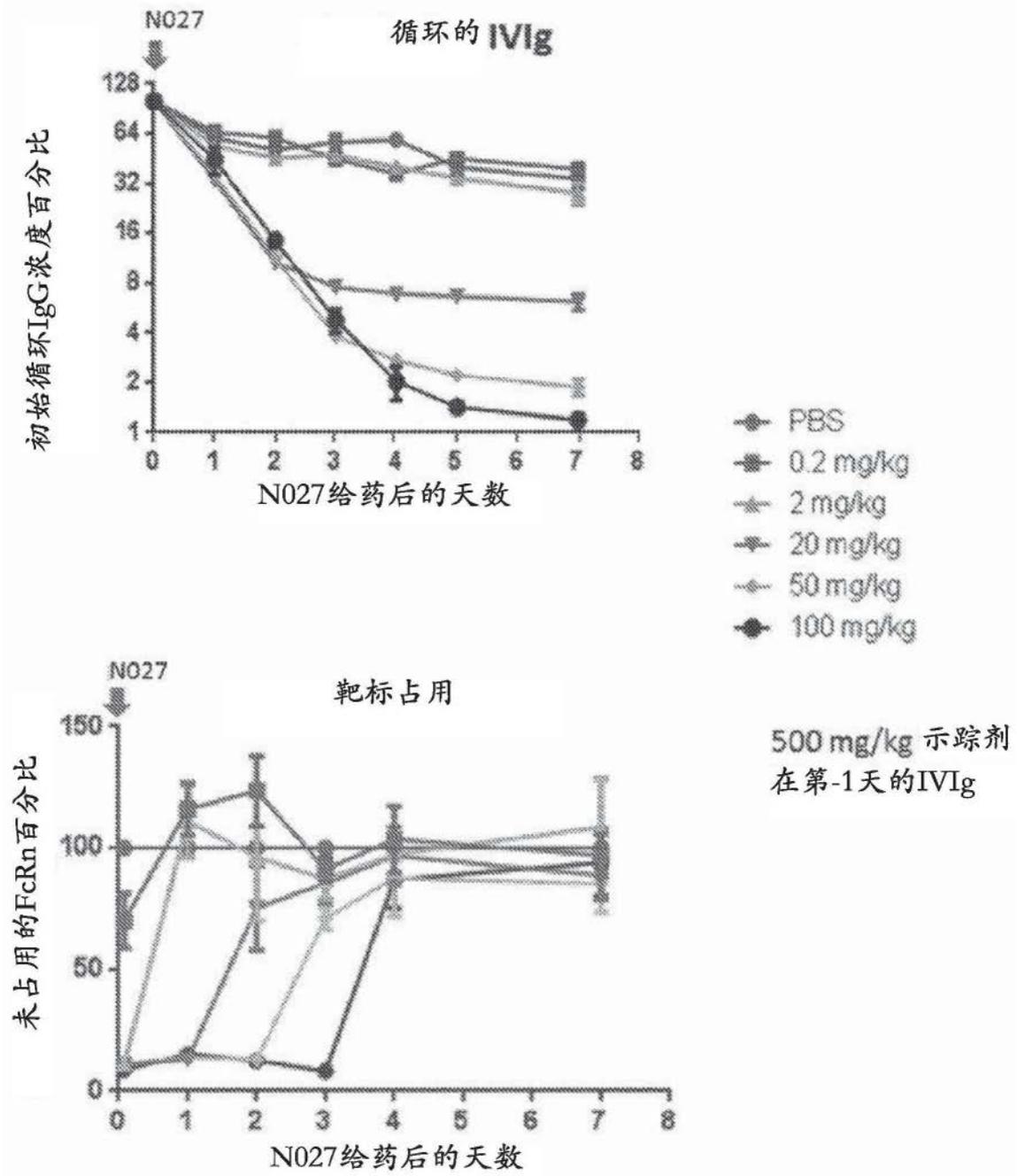


图3

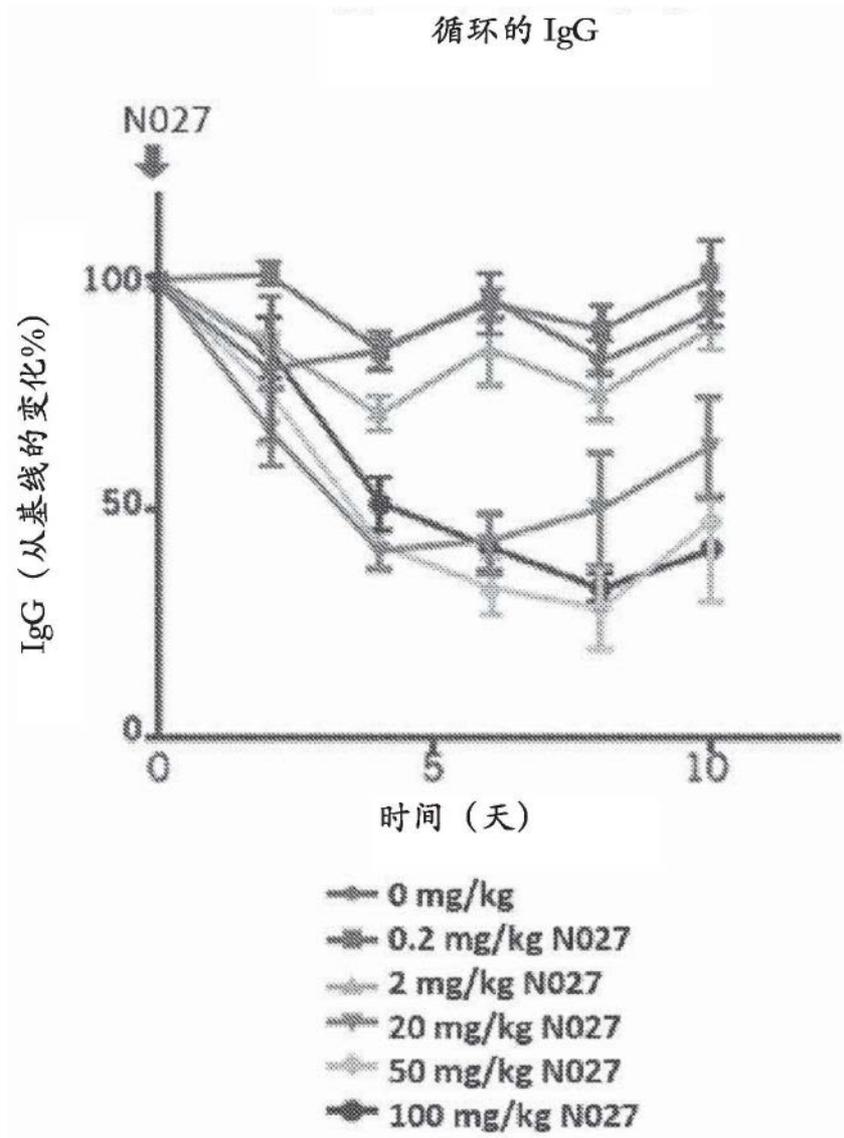


图4

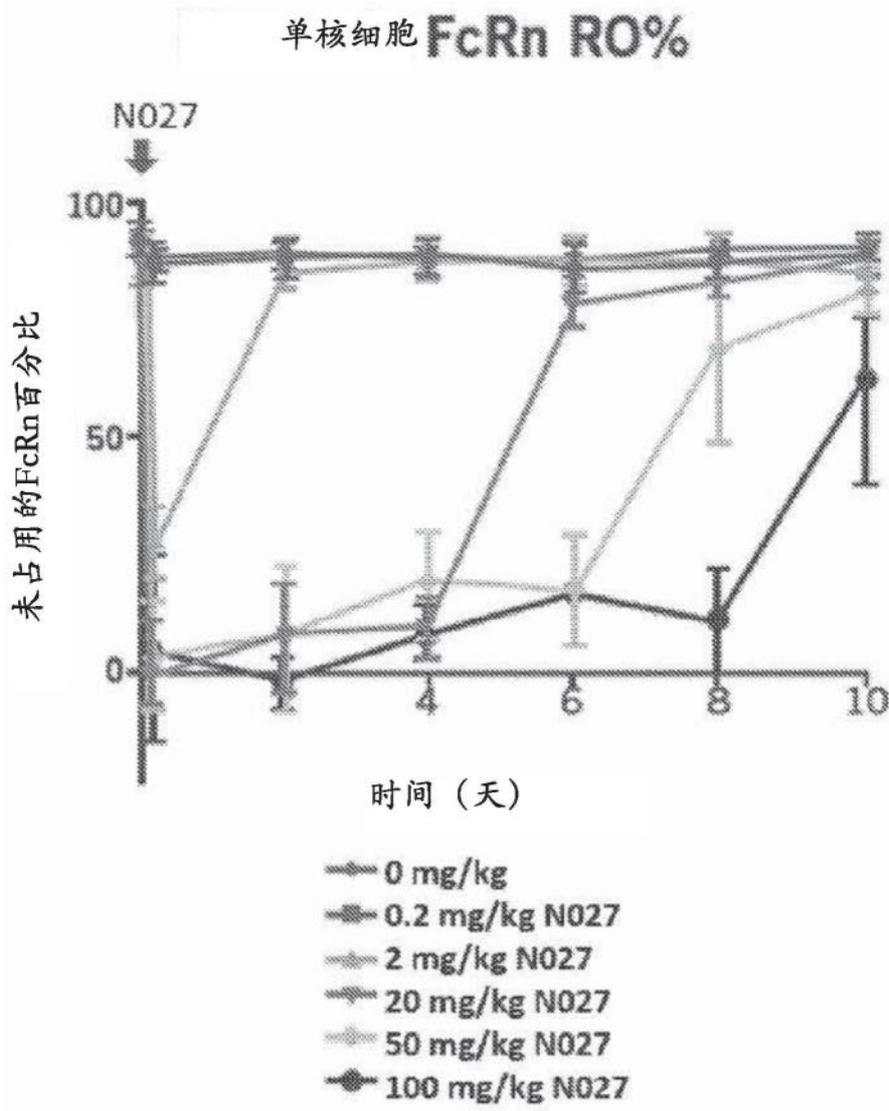


图4续

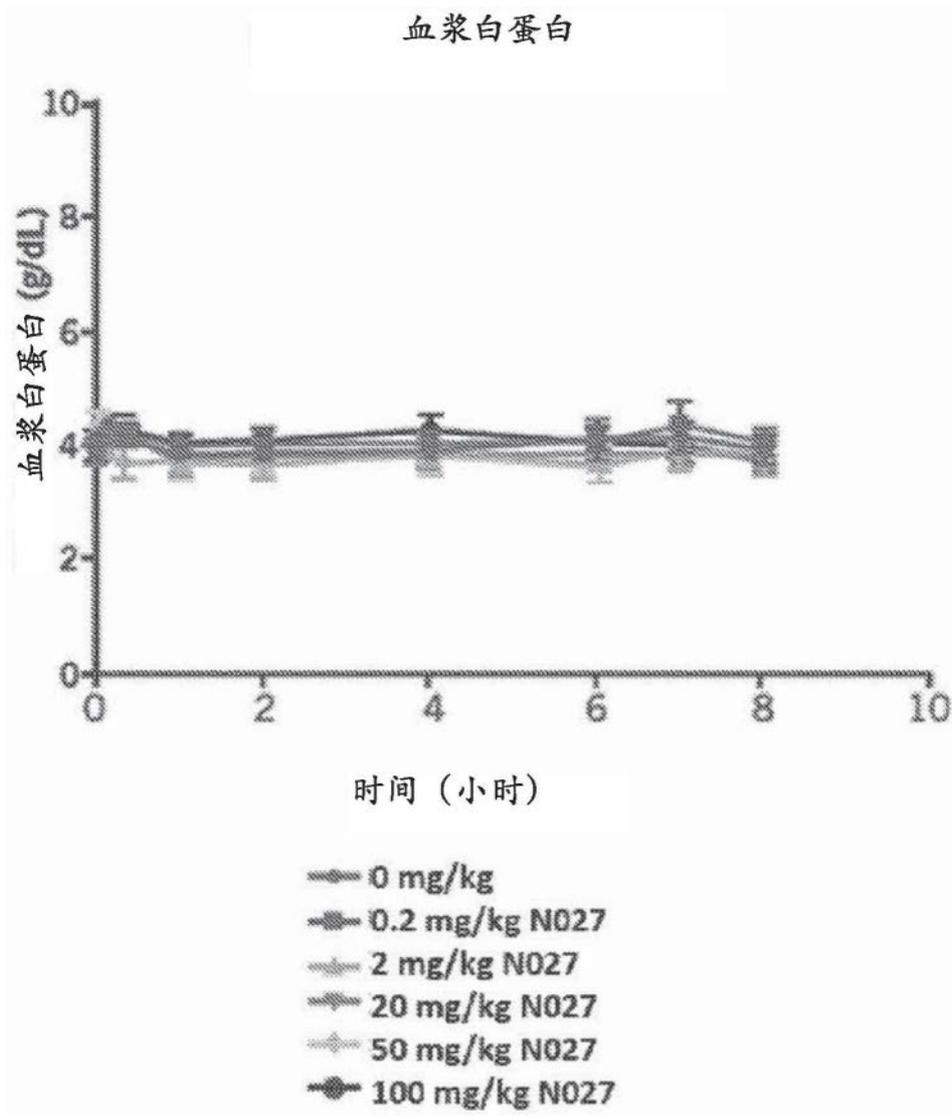


图4续

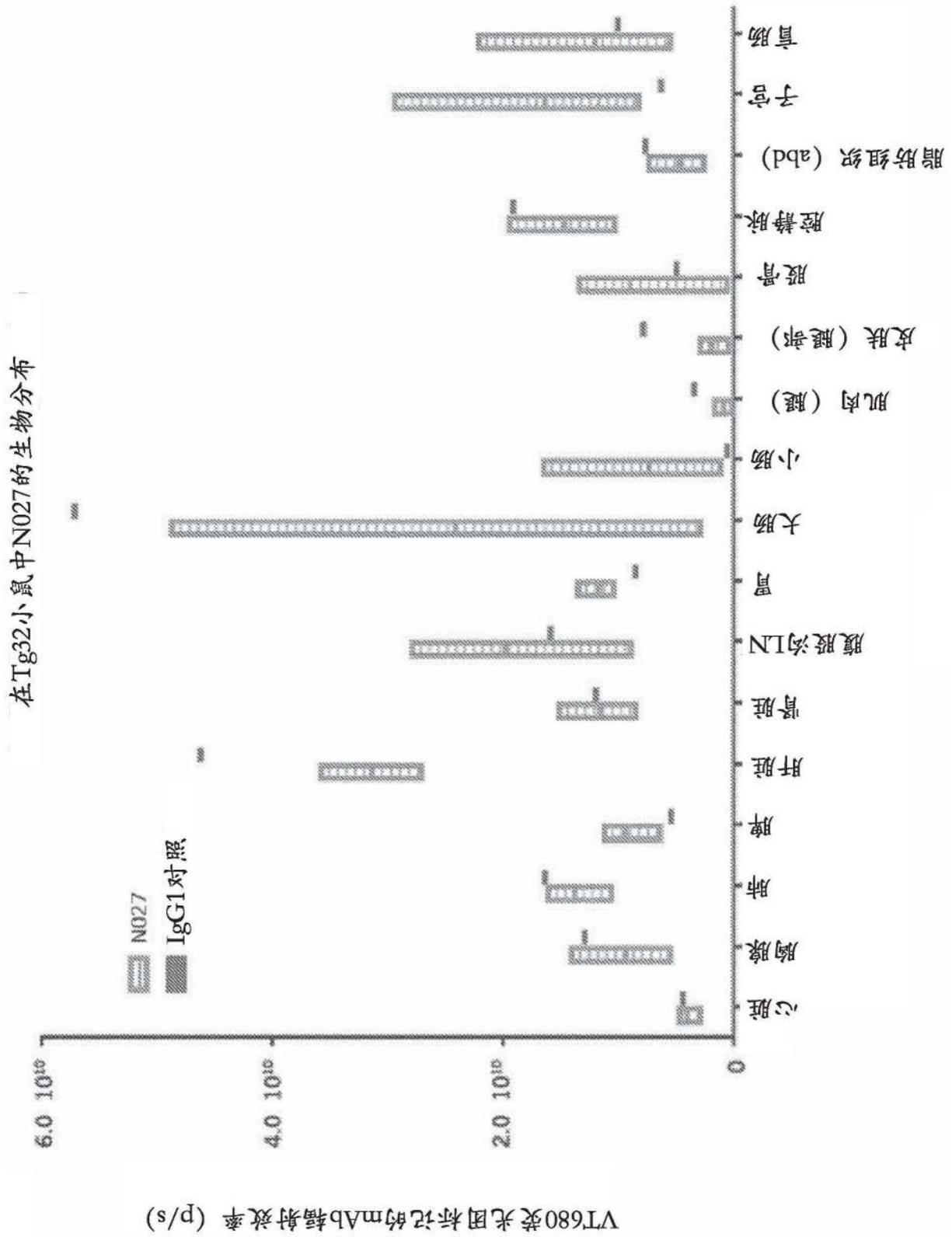


图5

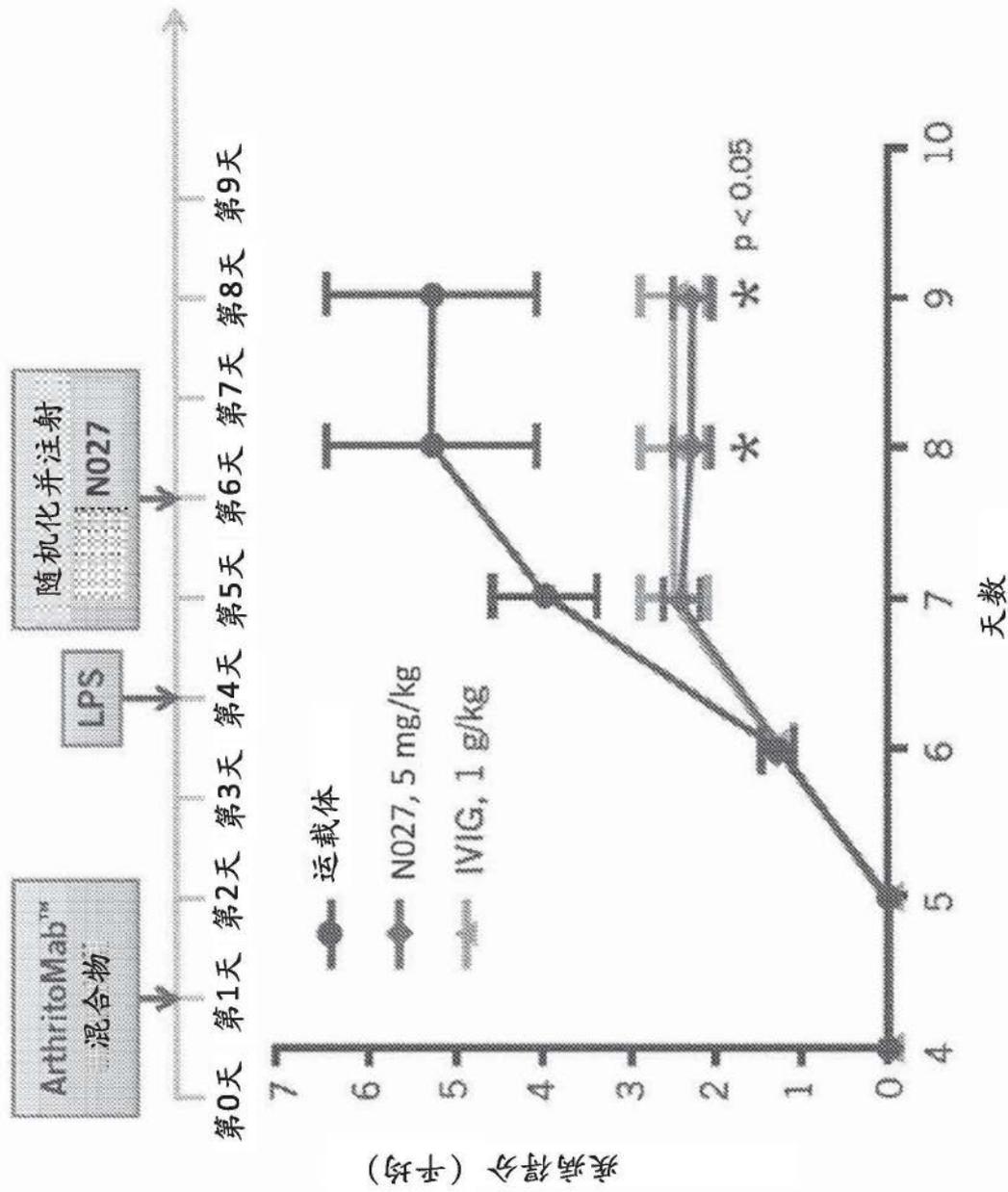
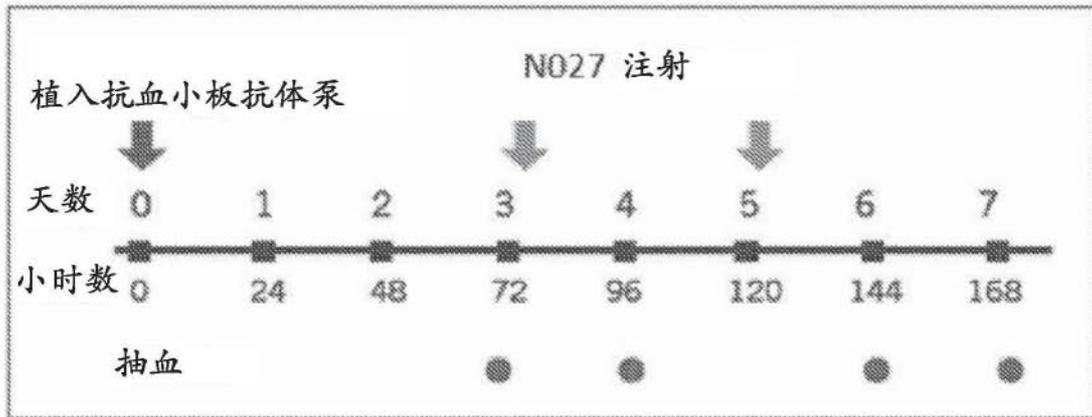


图6

慢性ITP模型



血小板水平

MWReg30 输注 (在第0天安装的泵)

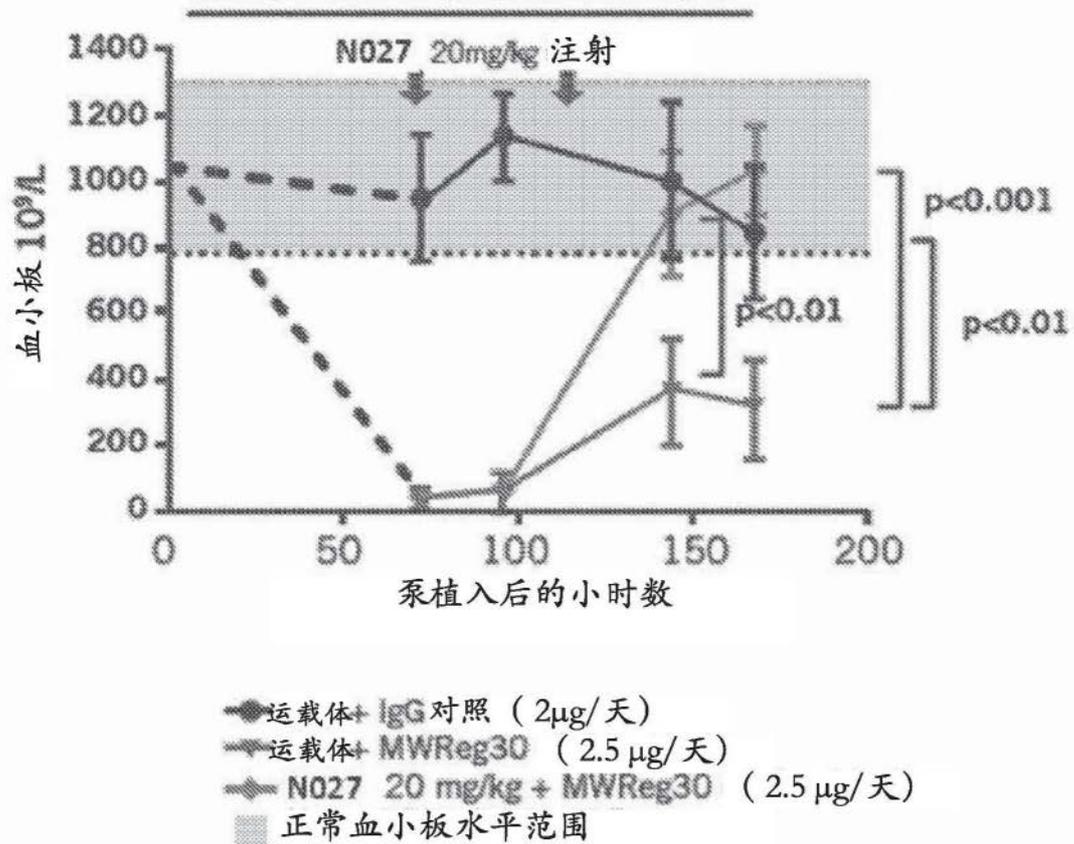


图7

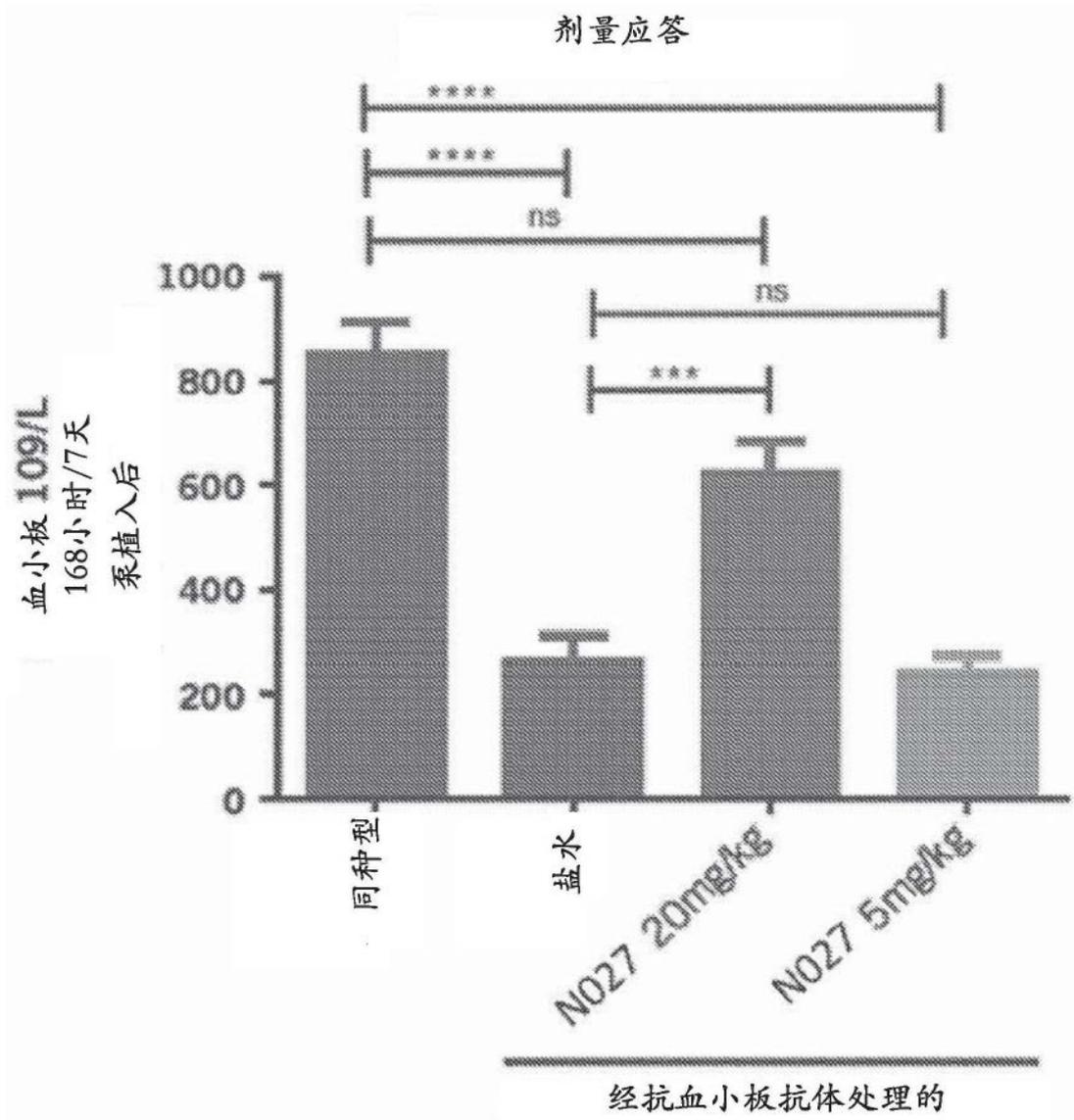


图7续