(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116327919 A
(43)申请公布日 2023.06.27

(21)申请号 202211199242.9

(22)申请日 2020.10.23

(30)优先权数据
2024097 2019.10.24 NL

(62)分案原申请数据
202080083392.6 2020.10.23

(71)申请人 美勒斯公司
地址 荷兰乌特勒支

(72)发明人 埃内斯托·伊萨克·沃瑟曼
莱昂纳多·安德烈斯·西鲁尼克

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270
专利代理师 王子晔 李维凤

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

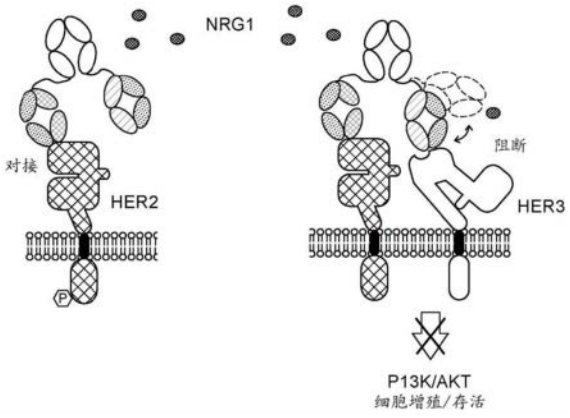
权利要求书3页 说明书37页
序列表（电子公布） 附图18页

(54)发明名称

用于治疗患有HER2和HER3阳性癌症的受试者的手段及方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于患有癌症的受试者的使用双特异性抗体的治疗，该双特异性抗体包括第一抗原结合部位和第二抗原结合部位，该第一抗原结合部位结合ErbB-2的胞外部分，该第二抗原结合部位结合ErbB-3的胞外部分，该癌症已在接受先前治疗后发生进展。先前治疗包括：化疗；单特异性二价抗体，其包括结合ErbB-2的胞外部分或ErbB-3的胞外部分的抗原结合部位；或用ErbB-2的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)或与其组合的先前治疗。



CN 116327919 A

1.双特异性抗体在制备用于治疗受试者所包括的ErbB-2和ErbB-3阳性癌症的用途，所述双特异性抗体包括第一抗原结合部位和第二抗原结合部位，所述第一抗原结合部位结合ErbB-2的胞外部分，所述第二抗原结合部位结合ErbB-3的胞外部分，所述癌症的细胞包括神经调节蛋白-1(NRG1)融合基因，所述NRG1融合基因包括所述NRG1基因的融合至来自不同染色体位置的序列的至少一部分，并且所述受试者的癌症已在接受先前治疗后发生进展，所述先前治疗使用单特异性二价抗体，所述单特异性二价抗体包括结合ErbB-2的胞外部分或ErbB-3的胞外部分的抗原结合部位，或者所述先前治疗使用ErbB-2的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)或化疗或其组合。

2.根据权利要求1所述的用途，其中所述受试者是人类受试者。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的用途，其中所述TKI优选地是下列中的一者或多者：拉帕替尼、卡奈替尼、来那替尼、妥卡替尼、CP-724714、塔洛西替尼、木利替尼、阿法替尼、瓦利替尼、以及达克替尼，优选的是阿法替尼。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的用途，其中所述TKI是阿法替尼。

5.根据权利要求1所述的用途，其中包括结合ErbB-3的胞外部分的抗原结合部位的所述单特异性二价抗体包括帕曲妥单抗、司里班妥单抗、鲁姆妥珠单抗、依更妥单抗、GSK2849330、KTN3379、或AV-203。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述NRG1融合基因至少包括融合至来自不同染色体位置的5'序列的所述NRG1基因的3'端。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的用途，其中所述癌细胞是由所述NRG1融合基因驱动。

8.根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述癌症是再发性癌症或转移癌症。

9.根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述癌症是乳腺癌、卵巢癌、诸如非小细胞肺癌的肺癌、胰管腺癌、肾细胞腺癌、肉瘤、胆囊癌、膀胱癌、胆管癌、头颈癌、前列腺癌、子宫癌、鼻腔鼻窦畸胎癌肉瘤、结肠直肠腺癌、肝癌、或结肠直肠癌。

10.根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述癌症是非小细胞肺癌。

11.根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述NRG1融合基因表达包括NRG1EGF样结构域的蛋白质。

12.根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述NRG1融合基因是NRG1与人类8号染色体上的基因的融合。

13.根据权利要求10所述的用途，其中人类8号染色体上的所述基因编码分泌蛋白或细胞膜相关蛋白。

14.根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述NRG1融合基因是所述NRG1基因的3'端与选自由下列组成的组的基因中的一者的5'序列的融合：ADAM9、AKAP13、APP、ATP1B1、BMPR1B、CCND1、CD44、CD74、CDH1、CDH6、CDK1、CLU、COX10-AS1、DIP2B、DOC4、DPYSL2、FOXA1、GDF15、HMBOX1、KIF13B、MCPH1、MDK、MRPL13、NOTCH2、PARP8、PDE7A、POMK、RAB2IL1、RAB3IL1、RBPMS、ROCK1、SDC4、SETD4、SLC3A2、SLC4A4、SMAD4、STAU3、THAP7、THBS1、TNC、TNFRSF10B、TNKS、TSHZ2、VAMP2、VTCN1、WHSC1L1、WRN、以及ZMYM2，优选的是SDC4；ATP1B1；或CD74融合，更优选的是SDC4-NRG1融合，或者所述NRG1融合基因是所述NRG1基因的5'端与融合伴侣的3'序列的融合，所述融合伴侣诸如选自由FOXA1、PMEPA1、RAD51、以及STMN2所组成

的组的基因。

15.根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述NRG1融合基因是所述NRG1基因的3’端与基因SDC4的5’序列的融合。

16.根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述第一抗原结合部位结合ErbB-2的结构域I，并且所述第二抗原结合部位结合ErbB-3的结构域III，优选地其中所述第一抗原结合部位对ErbB-2的亲和力较所述第二抗原结合部位对ErbB-3的亲和力低。

17.根据前述权利要求中任一项所述的用途，其中所述抗体包括

i)至少ErbB 2特异性重链可变区的CDR1、CDR2、以及CDR3序列，所述ErbB 2特异性重链可变区选自由下列组成的组:MF2926、MF2930、MF1849;MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、以及MF1898，或者其中所述抗体包括与下列的CDR1、CDR2、以及CDR3序列至多3个氨基酸、优选地至多2个氨基酸、优选地至多1个氨基酸不同的CDR序列:MF2926、MF2930、MF1849;MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、或MF1898;和/或

ii)至少ErbB 3特异性重链可变区的CDR1、CDR2、以及CDR3序列，所述ErbB 3特异性重链可变区选自由下列组成的组:MF3178;MF3176;MF3163;MF3099;MF3307;MF6055;MF6056;MF6057;MF6058;MF6059;MF6060;MF6061;MF6062;MF6063;MF6064;MF 6065;MF6066;MF6067;MF6068;MF6069;MF6070;MF6071;MF6072;MF6073、以及MF6074，或者其中所述抗体包括与下列的CDR1、CDR2、以及CDR3序列至多3个氨基酸、优选地至多2个氨基酸、优选地至多1个氨基酸不同的CDR序列:MF3178;MF3176;MF3163;MF3099;MF3307;MF6055;MF6056;MF6057;MF6058;MF6059;MF6060;MF6061;MF6062;MF6063;MF6064;MF 6065;MF6066;MF6067;MF6068;MF6069;MF6070;MF6071;MF6072;MF6073、或MF6074。

18.根据权利要求16所述的用途，其中所述抗体包括

i)ErbB 2特异性重链可变区序列，其选自由下列的重链可变区序列所组成的组:MF2926、MF2930、MF1849;MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、以及MF1898，或者其中所述抗体包括与下列的重链可变区序列至多15个氨基酸不同的重链可变区序列:MF2926、MF2930、MF1849;MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、或MF1898;和/或

ii)ErbB 3特异性重链可变区序列，其选自由下列的重链可变区序列所组成的组:MF3178;MF3176;MF3163;MF3099;MF3307;MF6055;MF6056;MF6057;MF6058;MF6059;MF6060;MF6061;MF6062;MF6063;MF6064;MF 6065;MF6066;MF6067;MF6068;MF6069;MF6070;MF6071;MF6072;MF6073、以及MF6074，或者其中所述抗体包括与下列的重链可变区序列至多15个氨基酸不同的重链可变区序列:MF3178;MF3176;MF3163;MF3099;MF3307;MF6055;MF6056;MF6057;MF6058;MF6059;MF6060;MF6061;MF6062;MF6063;MF6064;MF 6065;MF6066;MF6067;MF6068;MF6069;MF6070;MF6071;MF6072;MF6073或MF6074。

19.根据权利要求16至18中任一项所述的用途，其中所述抗体至少包括ErbB 2特异性重链可变区MF3958的CDR1、CDR2、以及CDR3序列，并且所述抗体至少包括ErbB 3特异性重链可变区MF3178的CDR1、CDR2、以及CDR3序列。

20.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中包括所述第一抗原结合部位的所述可变结构域和包括所述第二抗原结合部位的所述可变结构域包括轻链可变区,所述轻链可变区包括IgVKl-39基因区段,最优选地重排人类生殖系κ轻链IgVKl-39*01/IGJKl*01。

21.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中包括所述第一抗原结合部位的所述可变结构域和包括所述第二抗原结合部位的所述可变结构域包括轻链可变区,所述轻链可变区包括具有序列(RASQSISSYLN)的CDR1、具有序列(AASSLQS)的CDR2、以及具有序列(QQSYSTPPT)的CDR3,其编号是根据KABAT。

22.根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述化疗包括吉西他滨、卡培他滨、卡铂、诸如欧洲紫杉醇或紫杉醇的紫杉烷、5-氟尿嘧啶(在有或没有放射疗法下)、长春瑞滨、米托蒽醌、长春碱、顺铂(或培美曲塞)、奥沙利铂、卡铂、异环磷酰胺、丝裂霉素C、长春地辛、依托泊苷、Folfox(即5-氟尿嘧啶、亚叶酸、以及奥沙利铂的组合)或Folfiri(即亚叶酸、5-氟尿嘧啶、以及伊立替康的组合)、Folfirinox(即亚叶酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康、以及奥沙利铂的组合)、或其任何组合。

用于治疗患有HER2和HER3阳性癌症的受试者的手段及方法

[0001] 本申请是申请日为2020年10月23日,申请号为202080083392.6,发明名称为“用于治疗患有HER2和HER3阳性癌症的受试者的手段及方法”的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及抗体领域。具体而言,其涉及用于治疗患有ErbB-2/ErbB-3阳性癌症的受试者的治疗性(人类)抗体领域。更具体而言,其涉及治疗包括神经调节蛋白-1(neuregulin-1,NRG1)融合基因的癌症,该NRG1融合基因包括NRG1基因的融合至来自不同染色体位置的序列的至少一部分。

背景技术

[0003] 跨膜NRG1同种型的胞外结构域的蛋白分解处理会释放可溶性因子。HRG1-β1是由该基因编码的蛋白质之一。其含有Ig结构域及EGF样结构域,该EGF样结构域对于直接结合至受体酪氨酸激酶ErbB-3及ErbB-4而言是必要的。NRG1基因及同种型是以许多不同别名而为已知的,诸如:神经调节蛋白1;Pro-NRG1;HRGA;SMDF;HGL;GGF;NDF;NRG1内含子转录本2(非蛋白质编码);调蛋白,α(45kD,ERBB2 P185活化剂);乙酰胆碱受体诱导活性(Acetylcholine Receptor-Inducing Activity);Pro-神经调节蛋白-1,为膜结合同种型;感觉与运动神经元衍生因子;Neu分化因子;神经胶生长因子2(Glial Growth Factor2);NRG1-IT2;MSTP131;MST131;ARIA;GGF2;HRG1;以及HRG。NRG1基因的外部Id是HGNC:7997;Entrez Gene:3084;Ensembl:ENSG00000157168;OMIM:142445及UniProtKB:Q02297。NRG1的同种型是通过选择性剪接制造,并且包括跨膜、外部膜结合、脱落(shed)、分泌、或胞内的形式(Falls,2003;Hayes and Gullick,2008)。其结合至ErbB-3或ErbB-4,其是理解为传导与ErbB-2(HER2)形成异二聚体的信号。虽然通常将NRG1编码蛋白视为有丝分裂原(mitogen),但其也可强力促进细胞凋亡:具体而言,细胞中表达NRG1可造成表达性细胞的细胞凋亡(Weinstein et al.(1998).Oncogene 17:2107-2113)。

[0004] NRG1基因融合理解为致癌驱动剂(oncogenic driver)。在PCT/NL2018/050206中,申请人已报导了靶向并治疗具有NRG1融合的癌症的能力,其包括使用靶向ErbB-2和ErbB-3的双特异性抗体。最近,已报导了对酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)及mAb的临床反应(Drilon A et al(2018),Response to ERBB3-directed targeted therapy in NRG1-rearranged cancers.Cancer Discov Vol 8:686-95.Gay ND et al(2017),Durable response to afatinib in lung adenocarcinoma harboring NRG1 gene fusions.J Thorac Oncol 12:e107-10.Jones MR et al(2017),Successful targeting of the NRG1 pathway indicates novel treatment strategy for metastatic cancer.Ann Oncol Vol.28:3092-7;以及Cheema PK et al(2017),A case of invasive mucinous pulmonary adenocarcinoma with a CD74-NRG1 fusion protein targeted with afatinib.JThorac Oncol 12:e200-2)。信号传导轴的靶向可针对信号传导路径的不同阶段及部分进行。其中有针对ErbB-2、ErbB-3、或两者的疗法。药剂可针对分

子的胞外部分和/或针对胞内部分。抗体(诸如曲妥珠单抗(trastuzumab))结合至ErbB-2，并抑制ErbB-2的信号传导。还已描述针对ErbB-3的治疗性抗体。

[0005] 关于以上临床报导，虽然已报导了某种程度的疗效，其范围为从疾病稳定至部分反应(具有有限耐久性)，但观察到肿瘤可发生进展而破坏耐久性，再发，或者可检测到原始肿瘤的转移。此类再发、转移常已变得对药剂治疗更具抗性。在本发明中，发明人已发现，肿瘤用TKI、化疗、抗ErbB-2或抗ErbB-3靶向分子治疗后的再发、进展、或转移可用双特异性抗体成功治疗，该双特异性抗体包括第一抗原结合部位和第二抗原结合部位，该第一抗原结合部位结合ErbB-2的胞外部分，该第二抗原结合部位结合ErbB-3的胞外部分。

发明内容

[0006] 本发明提供一种用于治疗患有ErbB-2和ErbB-3阳性癌症的受试者的双特异性抗体，其包括第一抗原结合部位和第二抗原结合部位，该第一抗原结合部位结合ErbB-2的胞外部分，该第二抗原结合部位结合ErbB-3的胞外部分，其中该癌症的细胞包括神经调节蛋白-1(neuregulin-1,NRG1)融合基因，该NRG1融合基因包括融合至来自不同染色体位置的序列的NRG1基因的至少一部分，并且其中该受试者的癌症已在接受先前治疗后发生进展，该先前治疗是用化疗、单特异性二价抗体，该单特异性二价抗体包括结合ErbB-2的胞外部分或ErbB-3的胞外部分的抗原结合部位，或者该先前治疗是用ErbB-2的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)或其组合。

[0007] 受试者优选地是人类受试者。

[0008] 根据本发明的化疗优选地包括吉西他滨(gemcitabine)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、紫杉烷(taxane)(诸如欧洲紫杉醇(docetaxel)或紫杉醇(paclitaxel))、5-氟尿嘧啶(在有或没有放射疗法下)、长春瑞滨(vinorelbine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、长春碱(vinblastine)、顺铂(cisplatin)(或培美曲塞(pemetrexed))、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂、异环磷酰胺(ifosfamide)、丝裂霉素C(mytomycine C)、长春地辛(vindesine)、依托泊苷(etoposide)、Folfox(即5-氟尿嘧啶、亚叶酸(leucovorin)、以及奥沙利铂的组合)或Folfiri(即亚叶酸、5-氟尿嘧啶、以及伊立替康(irinotecan)的组合)、Folfirinox(即亚叶酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康、以及奥沙利铂的组合)、或其任何组合。

[0009] 包括结合ErbB-2的胞外部分的抗原结合部位的单特异性二价抗体优选地是曲妥珠单抗(trastuzumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、或曲妥珠单抗-美坦辛(trastuzumab-emtansine)。ErbB-2TKI优选地是下列中的一者或多者:拉帕替尼(lapatinib)、卡奈替尼(canertinib)、来那替尼(neratinib)、妥卡替尼(tucatinib)(伊比尼替尼(irbinitinib))、CP-724714、塔洛西替尼(tarloxitinib)、木利替尼(mubritinib)、阿法替尼(afatinib)、瓦利替尼(varlitinib)、以及达克替尼(dacomitinib)，优选的是阿法替尼。

[0010] 在一个实施方案中，ErbB-2TKI是阿法替尼。

[0011] 包括结合ErbB-3的胞外部分的抗原结合部位的单特异性二价抗体优选地包括帕曲妥单抗(patritumab)、司里班妥单抗(seribantumab)、鲁姆妥珠单抗(lumretuzumab)、依更妥单抗(elgemtumab)、GSK2849330、KTN3379、或AV-203。

[0012] 癌症在其后发生进展的先前治疗优选地包括化疗、TKI、靶向ErbB-2或ErbB-3的肿

瘤治疗，如上文所指示。靶向ErbB-2的治疗优选地是用单特异性二价抗体，该单特异性二价抗体包括结合ErbB-2的胞外部分的抗原结合部位。此类抗体优选地是曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、或曲妥珠单抗-美坦辛。靶向ErbB-2的治疗优选地是ErbB-2TKI。ErbB-2TKI优选地是下列中的一者或多者：拉帕替尼、卡奈替尼、来那替尼、妥卡替尼(或伊比尼替尼)、CP-724714、塔洛西替尼、木利替尼、阿法替尼、瓦利替尼、以及达克替尼，优选的是阿法替尼。ErbB-2TKI也可影响ErbB-1信号传导，但不同于ErbB-1TKI的是，其对ErbB-2具有显著活性。靶向ErbB-3的治疗优选地是用单特异性二价抗体，该单特异性二价抗体包括结合ErbB-3的胞外部分的抗原结合部位。此类抗体优选地是帕曲妥单抗、司里班妥单抗、鲁姆妥珠单抗、依更妥单抗、GSK2849330、KTN3379、或AV-203。

[0013] 目标特异性治疗可与针对相同目标的其他治疗组合。替代地，靶向一个目标的治疗也可对另一个所述目标具有活性。

[0014] NRG1融合基因优选地至少包括融合至来自不同染色体位置的5’序列的NRG1基因的3’端。当存在于癌细胞中时，癌细胞优选地是由NRG1融合基因驱动。NRG1融合基因优选地表达包括NRG1 EGF样结构域的蛋白质。在一些实施方案中，NRG1融合基因是NRG1与人类8号染色体上的基因的融合。人类8号染色体上的基因优选地编码分泌蛋白(excreted protein)或细胞膜相关蛋白。在一些实施方案中，NRG1融合基因是NRG1基因的3’端与选自由下列组成的组的基因中的一者的5’序列的融合：ADAM9、AKAP13、APP、ATP1B1、BMPR1B、CCND1、CD44、CD74、CDH1、CDH6、CDK1、CLU、COX10-AS1、DIP2B、DOC4、DPYSL2、FOXA1、GDF15、HMBOX1、KIF13B、MCPH1、MDK、MRPL13、NOTCH2、PARP8、PDE7A、POMK、RAB2IL1、RAB3IL1、RBPMS、ROCK1、SDC4、SETD4、SLC3A2、SLC4A4、SMAD4、STAU3、THAP7、THBS1、TNC、TNFRSF10B、TNKS、TSHZ2、VAMP2、VTCN1、WHSC1L1、WRN、以及ZMYM2，优选的是SDC4；ATP1B1；或CD74融合，更优选的是SDC4-NRG1融合。在一优选实施方案中，NRG1融合基因是NRG1基因的3’端与基因SDC4的5’序列的融合。在数种情况下，NRG1融合基因是NRG1基因的5’端与融合伴侣(fusion partner)的3’序列的融合。在一优选实施方案中，5’NRG1融合涉及选自由下列组成的组的基因：FOXA1、PMEPA1、RAD51、以及STMN2。在所有这些情况下，优选的是，将基因融合蛋白产物转译成包括NRG1 EGF样结构域的蛋白质。

[0015] 癌症优选地是再发性癌症或转移癌症。再发一般是指局部再发，并且意指癌症的位置与原始癌症相同或非常接近。当肿瘤已迁移至原始癌症附近的淋巴结或组织，或者扩散至远离原始癌症的较远器官或组织时，一般认为该肿瘤是转移肿瘤。当与原始肿瘤在大致相同的位置时，再发与转移之间的差异并非总是非常明确。在此类情况下，两种表示皆可使用。

[0016] 癌症优选地是胰脏癌、胰管腺癌、肉瘤、膀胱癌、结肠直肠癌、胆囊癌、头颈癌、前列腺癌、子宫癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、子宫内膜癌、肺癌(诸如非小细胞肺癌，优选的是非小细胞肺癌，更优选的是侵袭性黏液性腺癌)。优选的是，癌症是胰管腺癌，并且肿瘤基因组显示选自由下列组成的组的一或多种基因中不存在突变：EGFR、KRAS、cKIT-BRCA1-2、MET、ROS、RET、ALK，优选的是KRAS。因此，优选的是，癌症是胰管腺癌，并且肿瘤基因组是KRAS野生型。

[0017] 包括第一抗原结合部位(其结合ErbB-2的胞外部分)及第二抗原结合部位(其结合ErbB-3的胞外部分)的双特异性抗体优选地具有结合ErbB-2的结构域I的第一抗原结合部

位、以及结合ErbB-3的结构域III的第二抗原结合部位。在一些实施方案中，第一抗原结合部位对ErbB-2的亲和力较第二抗原结合部位对ErbB-3的亲和力低。

[0018] 双特异性抗体优选地包括

[0019] i)至少ErbB 2特异性重链可变区的CDR1、CDR2、以及CDR3序列，该ErbB 2特异性重链可变区选自由下列组成的组:MF2926、MF2930、MF1849;MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、以及MF1898，或者其中该抗体包括与下列的CDR1、CDR2、以及CDR3序列至多3个氨基酸、优选地至多2个氨基酸、优选地至多1个氨基酸不同的CDR序列:MF2926、MF2930、MF1849;MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、或MF1898;和/或

[0020] ii)至少ErbB 3特异性重链可变区的CDR1、CDR2、以及CDR3序列，该ErbB 3特异性重链可变区选自由下列组成的组:MF3178;MF3176;MF3163;MF3099;MF3307;MF6055;MF6056;MF6057;MF6058;MF6059;MF6060;MF6061;MF6062;MF6063;MF6064;MF 6065;MF6066;MF6067;MF6068;MF6069;MF6070;MF6071;MF6072;MF6073、以及MF6074，或者其中该抗体包括与下列的CDR1、CDR2、以及CDR3序列至多3个氨基酸、优选地至多2个氨基酸、优选地至多1个氨基酸不同的CDR序列:MF3178;MF3176;MF3163;MF3099;MF3307;MF6055;MF6056;MF6057;MF6058;MF6059;MF6060;MF6061;MF6062;MF6063;MF6064;MF 6065;MF6066;MF6067;MF6068;MF6069;MF6070;MF6071;MF6072;MF6073、或MF6074。

[0021] 在一个实施方案中，双特异性抗体包括

[0022] i)ErbB 2特异性重链可变区序列，其选自由下列的重链可变区序列所组成的组:MF2926、MF2930、MF1849;MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、以及MF1898，或者其中该抗体包括与下列的重链可变区序列至多15个氨基酸不同的重链可变区序列:MF2926、MF2930、MF1849;MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、或MF1898;和/或

[0023] ii)ErbB 3特异性重链可变区序列，其选自由下列的重链可变区序列所组成的组:MF3178;MF3176;MF3163;MF3099;MF3307;MF6055;MF6056;MF6057;MF6058;MF6059;MF6060;MF6061;MF6062;MF6063;MF6064;MF 6065;MF6066;MF6067;MF6068;MF6069;MF6070;MF6071;MF6072;MF6073、以及MF6074，或者其中该抗体包括与下列的重链可变区序列至多15个氨基酸不同的重链可变区序列:MF3178;MF3176;MF3163;MF3099;MF3307;MF6055;MF6056;MF6057;MF6058;MF6059;MF6060;MF6061;MF6062;MF6063;MF6064;MF 6065;MF6066;MF6067;MF6068;MF6069;MF6070;MF6071;MF6072;MF6073、或MF6074。

[0024] 在一优选实施方案中，双特异性抗体的ErbB-2结合可变结构域至少包括ErbB 2特异性重链可变区MF3958的CDR1、CDR2、以及CDR3序列，并且双特异性抗体的ErbB-3结合可变结构域至少包括ErbB 3特异性重链可变区MF3178的CDR1、CDR2、以及CDR3序列。

[0025] 双特异性抗体的包括第一抗原结合部位的可变结构域和包括第二抗原结合部位的可变结构域优选地包括轻链可变区，该轻链可变区包括IgVK1-39基因区段，最优选地重排人类生殖系κ轻链IgVK1-39*01/IGJK1*01。

[0026] 双特异性抗体的包括第一抗原结合部位的可变结构域和包括第二抗原结合部位

的可变结构域优选地包括轻链可变区，该轻链可变区包括具有序列(RASQSISSYLN)的CDR1、具有序列(AASSLQS)的CDR2、以及具有序列(QQSYSTPPT)的CDR3，其是根据KABAT编号或根据IMGT编号系统，CDR分别是QSISSY、AAS、以及QQSYSTPPT。

[0027] 双特异性抗体的包括第一抗原结合部位的可变结构域和包括第二抗原结合部位的可变结构域优选地包括图1中a或b的轻链可变区。

[0028] 本发明进一步提供一种治疗患有ErbB-2和ErbB-3阳性癌症的受试者的方法，其中癌症的细胞包括NRG1融合基因，该NRG1融合基因包括融合至来自不同染色体位置的序列的NRG1基因的至少一部分，并且其中受试者已接受先前化疗、或靶向ErbB-2或ErbB-3的肿瘤治疗的治疗前癌症受试者，该方法包括向对其有需要的该受试者施用双特异性抗体，该双特异性抗体包括第一抗原结合部位和第二抗原结合部位，该第一抗原结合部位结合ErbB-2的胞外部分，该第二抗原结合部位结合ErbB-3的胞外部分。

附图说明

[0029] 图1:下列的氨基酸序列:a)共同轻链氨基酸序列;b)共同轻链可变区DNA序列及转译(IGKV1-39/jk1);c)共同轻链恒定区DNA序列及转译;d)IGKV1-39/jk5共同轻链可变区转译;e)V区IGKV1-39A;f)常见轻链的CDR1、CDR2、以及CDR3。

[0030] 图2:用于产生双特异性分子的IgG重链。a)CH1区。b)铰链区。c)CH2区。d)含有变异L351K及T366K(KK)的CH3结构域。e)含有变异L351D及L368E(DE)的CH3结构域。

[0031] 图3:MF3178的变体的氨基酸比对。小点指示在该位置处与MF3178的中者相同的氨基酸。MF3178的CDR1、CDR2、以及CDR3序列是以粗体及底线表示。变体的CDR是在对应位置处。

[0032] 图4:本专利申请中所引用的一些核酸及肽分子的序列信息。序列4A(ErbB-2特异性);序列4B(ErbB-3特异性);序列4C为双特异性抗体(如本文所述)中的ErbB-2结合臂的重链及ErbB-3结合臂的重链。序列4D为HER2特异性VH序列及HER3特异性VH序列。

[0033] 图5:本发明与治疗方法中所施用的示例性HER2/3双特异性抗体的作用机制绘图。在双特异性抗体的一个臂与HER2选择性对接(docking)之后，预防了NRG1与HER3结合，其是归因于选择性结合第二臂，继而预防磷脂肌醇3-激酶/蛋白质激酶B(PI3K/AKT)介导的细胞增殖/存活。

具体实施方式

[0034] NRG1融合基因包括NRG1基因的融合至来自不同染色体位置的序列的至少一部分。“至少一部分”指示整个NRG-1基因可存在于融合或其部分中。融合优选地至少具有外显子6、7、以及8的编码序列。优选的是，NRG1融合基因中的NRG1部分包括NRG1的EGF样结构域。NRG1基因的至少一部分可融合至来自不同染色体位置的序列，使得该序列是位于相对于NRG1基因的至少一部分的5’或3’。

[0035] 优选的是，NRG1基因的3’端可融合至来自不同染色体位置的5’序列。NRG1基因编码NRG1的各种同种型。各种同种型及其预期功能描述于Adelaide et al(2003)中。GGF及GGF2同种型含有kringle样序列加Ig结构域及EGF样结构域;且SMDF同种型仅与其他同种型共有EGF样结构域。EGF样结构域是由基因的3’端编码。EGF样结构域是存在于本发明的所有

NRG1融合基因中。已发现融合中，不同染色体位置的5’包括排出信号和/或细胞膜蛋白(具有至少一个胞外结构域)的跨膜结构域。一示例是CD74-NRG1融合。来自不同染色体位置的5’序列也可插入活化NRG1转录的序列，示例是启动子或增强子。5’序列一般是来自不同于NRG1的基因的序列。序列可包括编码区、表达调控序列(诸如启动子或增强子)、或其组合。NRG融合包括来自不同位置的5’序列，可来自不同染色体或来自8号染色体的另一部分。在一优选实施方案中，5’序列是来自人类8号染色体上基因。

[0036] 融合中的NRG1基因(例如NRG-1基因的3’端)优选地至少具有外显子6、7、以及8的编码序列。另一种定义NRG1融合基因中的NRG1部分的方式是，其包括NRG1的EGF样结构域。此结构域由NRG1基因(外显子6至8)的3’端编码，并且对于结合至ErbB-3而言是必要的。NRG1融合在融合的3’端处保留针对此EGF样结构域的框内编码区。EGF样结构域是一般约三十至四十个氨基酸残基长的序列，其原型是发现于表皮生长因子(EGF)的序列[PMID:2288911,PMID:6334307,PMID:1522591,PMID:6607417,PMID:3282918,PMID:11498013]。其已知以大致保守的形式，存在于在大量的其他大多为动物蛋白质中。EGF样结构域的共同特征是，其是发现于膜结合蛋白的胞外结构域或已知会分泌的蛋白质中(例外：前列腺素G/H合成酶)。

[0037] NRG1融合基因优选地是NRG1基因的3’端与选自由下列组成的组的基因中的一者的5’序列的融合：ADAM9、AKAP13、APP、ATP1B1、BMPR1B、CCND1、CD44、CD74、CDH1、CDH6、CDK1、CLU、COX10-AS1、DIP2B、DOC4、DPYSL2、FOXA1、GDF15、HMBOX1、KIF13B、MCPH1、MDK、MRPL13、NOTCH2、PARP8、PDE7A、POMK、RAB2IL1、RAB3IL1、RBPMS、ROCK1、SDC4、SETD4、SLC3A2、SLC4A4、SMAD4、STAU3、THAP7、THBS1、TNC、TNFRSF10B、TNKS、TSHZ2、VAMP2、VTCN1、WHSC1L1、WRN、以及ZMYM2，优选的是SDC4、ATP1B1、或CD74融合，更优选的是SDC4-NRG1融合。在一优选实施方案中，NRG1融合基因是NRG1基因的3’端与基因SDC4的5’序列的融合。在数种情况下，NRG1融合基因是NRG1基因的5’端与融合伴侣(fusion partner)的3’序列的融合。在一优选实施方案中，5’NRG1融合涉及选自由下列组成的组的基因：FOXA1、PMEPA1、RAD51、以及STMN2。在所有这些情况下，优选的是，将基因融合蛋白产物转译成包括NRG1 EGF样结构域的蛋白质。

[0038] NRG1融合基因优选地是NRG1基因的3’端与SDC4基因的5’序列的融合。

[0039] NRG1融合基因可为NRG1基因的至少一部分与来自位于相对其为3’的不同染色体位置的序列的融合。此类NRG1融合基因可为NRG1基因的至少一部分与来自位于相对其为3’的不同染色体位置CD74、STMN2、PMEPA1、PROSC、或PSAP的序列的融合。

[0040] 所有NRG1同种型的受体皆是ErbB家族的酪氨酸激酶跨膜受体。该家族还称为人类表皮生长因子(EGF)受体家族(HER)。该家族具有四个成员：ErbB(红血球母细胞瘤，Erythroblastoma)-1、ErbB-2、ErbB-3、以及ErbB-4。受体(综述于Yarden and Pines 2012中)广泛表达于上皮细胞上。HER受体或其配体(诸如调蛋白(HRG)或表皮生长因子(EGF))之上调是人类癌症中的常见事件(Wilson,Fridlyand et al.2012)。ErbB-1及ErbB-2的过度表达特别发生在上皮肿瘤中，并且与肿瘤侵袭、转移、化疗抗性、以及预后不良相关(Zhang,Berezov et al.2007)。在正常乳房中，ErbB-3已显示对管腔上皮(luminal epithelium)的生长及分化为重要的。例如，ErbB-3的流失/抑制导致基底相对于管腔上皮的选择性扩增(Balko,Miller et al.2012)。配体与RTK胞外结构域的结合诱导受体二聚化，二聚化发生在相同(同二聚化)受体亚型之间及不同(异二聚化)受体亚型之间。二聚化可活化胞内酪氨

酸激酶结构域,其进行自磷酸化且继而可活化许多下游促增殖信号传导路径,包括由有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPK)及促存活路径Akt所介导者(综述于Yarden and Pines,2012)。尚未识别出ErbB-2的特异性内源性配体,因此假设其通常透过异二聚化进行信号传导(Sergina,Rausch et al.2007)。ErbB-3可通过其配体的接合活化。这些配体包括但不限于神经调节蛋白(NRG)及调蛋白(HRG)。

[0041] ErbB-1是以各种同义词而为已知的,其中最常见的是EGFR。EGFR具有由四个子结构域所组成的胞外结构域(ECD),其中两个子结构域涉及配体结合,并且其中两个子结构域涉及同二聚化及异二聚化。EGFR整合来自各种配体的胞外信号,以产生多种胞内反应。EGFR涉及数种人类上皮恶性肿瘤,尤其是乳腺癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌、头颈癌、以及脑癌。已发现基因中的活化突变、以及受体及其配体的过度表达会产生自分泌活化环(autocrine activation loop)。此受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase,RTK)已广泛用作癌症疗法的目标。已开发靶向RTK的小分子抑制剂及针对胞外配体结合结构域的单克隆抗体(mAb)(单特异性二价)两者,并且至今已显示数次临床成功。人类EGFR蛋白及其编码基因的数据库登录号为(GenBank NM_005228.3)。给予此登录号主要是为了提供将EGFR蛋白识别为目标的进一步方法,抗体所结合的EGFR蛋白的实际序列可有所变化,例如因为编码基因中的突变,诸如发生于一些癌症或类似者中的突变。

[0042] 如本文中所使用,术语"ErbB-2"是指在人类中由ERBB-2基因编码的蛋白质。该基因或蛋白质的替代名称包括CD340;HER-2;HER-2/neu;MLN 19;NEU;NGL;TKR1。ERBB-2基因经常被称为HER2(出自人类表皮生长因子受体2)。当本文中指称ErbB-2时,该指称是指人类ErbB-2。包括结合ErbB-2的抗原结合部位的抗体结合人类ErbB-2。ErbB-2抗原结合部位因在人类与其他哺乳动物异种同源物之间的序列及三级结构相似性而也可结合此类异种同源物,但不一定如此。人类ErbB-2蛋白及其编码基因的数据库登录号是(NP_001005862.1,NP_004439.2NC_000017.10NT_010783.15NC_018928.2)。给予登录号主要是为了提供将ErbB-2识别为目标的进一步方法,结合抗体的ErbB-2蛋白的实际序列可有所变化,例如因为编码基因中的突变,诸如发生于一些癌症或类似者中的突变。ErbB-2抗原结合部位结合ErbB-2及其各种变体,诸如由一些ErbB-2阳性肿瘤细胞所表达者。结合ErbB-2的抗原结合部位优选地结合ErbB-2的结构域I。

[0043] 如本文中所使用,术语"ErbB-3"是指在人类中由ERBB3基因编码的蛋白质。该基因或蛋白质的替代名称是HER3;LCCS2;MDA-BF-1;c-ErbB-3;c-ErbB3;ErbB3-S;p180-ErbB3;p45-sErbB3;以及p85-sErbB3。当本文中指称ErbB-3时,该指称是指人类ErbB-3。包括结合ErbB-3的抗原结合部位的抗体结合人类ErbB-3。ErbB-3抗原结合部位因在人类与其他哺乳动物异种同源物之间的序列及三级结构相似性而也可结合此类异种同源物,但不一定如此。人类ErbB-3蛋白及其编码基因的数据库登录号是(NP_001005915.1,NP_001973.2,NC_000012.11,NC_018923.2,NT_029419.12)。给予登录号主要是为了提供将ErbB-3识别为目标的进一步方法,抗体所结合的ErbB-3蛋白的实际序列可有所变化,例如因为编码基因中的突变,诸如发生于一些癌症或类似者中的突变。ErbB-3抗原结合部位结合ErbB-3及其各种变体,诸如由一些ErbB-3阳性肿瘤细胞所表达者。结合ErbB-3的抗原结合部位优选地结合ErbB-3的结构域III。

[0044] 当指称ErbB-1、ErbB-2、或ErbB-3或其替代名称时,该指称是指人类ErbB-1、ErbB-

2、或ErbB-3。本文中所指称的抗体结合至ErbB-1、ErbB-2、或ErbB-3及许多突变ErbB-1、ErbB-2、或ErbB-3蛋白(如癌症中可发现的)。

[0045] CD74是以别名数目而为已知的。其中一些是CD74分子;CD74抗原(主要组织兼容性复合体的不变(Invariant)多肽,II类抗原相关);CD74分子,主要组织兼容性复合体,II类不变链;HLA-DR抗原相关不变链;II类抗原的γ链;Ia相关不变链;MHC HLA-DRγ链;HLA-DR-γ;DHLAG;P33;HLA II类组织兼容性抗原γ链;Ia抗原相关不变链;Ia-γ及HLADG。CD74的外部Id是HGNC:1697;Entrez Gene:972;Ensembl:ENSG00000019582;OMIM:142790及UniProtKB:P04233。

[0046] DOC4或Teneurin跨膜蛋白4(TENM4)是以许多不同名称而为已知的,诸如蛋白质Odd Oz/Ten-M同源物4;肌腱蛋白-M4(Tenascin-M4);Ten-M4;Ten-4;ODZ4;TNM4;Odz,Odd Oz/Ten-M同源物4(果蝇属);Odz,Odd Oz/Ten-M同源物4;Teneurin-4;KIAA1302;Doc4;以及ETM5。DOC4的外部Id是HGNC:29945;Entrez Gene:26011;Ensembl:ENSG00000149256;OMIM:610084及UniProtKB:Q6N022。

[0047] TNFRSF10B或TNF受体超家族成员10b是以许多不同名称而为已知的:肿瘤坏死因子受体超家族(Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily),成员10b;TNF相关细胞凋亡诱导配体受体2;死亡受体5;TRAIL-R2;TRAILR2;KILLER;TRICK2;ZTNFR9;DR5;P53调控DNA损伤诱导性细胞死亡受体(Killer);肿瘤坏死因子受体超家族成员10B;肿瘤坏死因子受体样蛋白ZTNFR9;TRAIL/Apo-2L的含死亡结构域受体(Death Domain Containing Receptor);细胞凋亡诱导蛋白TRICK2A/2B;细胞凋亡诱导受体TRAIL-R2;细胞毒性TRAIL受体2;Fas样蛋白;TRAIL受体2;CD262抗原;KILLER/DR5;TRICK2A;TRICK2B;TRICKB;以及CD262。TNFRSF10B的外部Id是HGNC:11905;Entrez Gene:8795;Ensembl:ENSG00000120889;OMIM:603612;以及UniProtKB:O14763。

[0048] CLU基因或群集素(Clusterin)是以许多不同名称而为已知的,诸如:睾固酮抑制前列腺讯息2(Testosterone-Repressed Prostate Message 2);载脂蛋白J;补体相关蛋白SP-40,40;补体细胞溶解抑制剂;补体溶解抑制剂;硫酸化醣蛋白2;Ku70结合蛋白1;NA1/NA2;TRPM-2;APO-J;APOJ;KUB1;CLI;群集素(补体溶解抑制剂、SP-40,40、硫酸化醣蛋白2、睾固酮抑制前列腺讯息2、载脂蛋白J);老化相关基因4蛋白;老化相关蛋白4;SGP-2;SP-40;TRPM2;AAG4;CLU1;CLU2;以及SGP2。CLU的外部Id是HGNC:2095;Entrez Gene:1191;Ensembl:ENSG00000120885;OMIM:185430;以及UniProtKB:P10909。

[0049] VAMP2或囊泡相关膜蛋白2(Vesicle Associated Membrane Protein 2)是以许多不同名称而为已知的,诸如:突触泡蛋白2(synaptobrevin 2);SYB2;囊泡相关膜蛋白2;以及突触泡蛋白2。VAMP2的外部Id是HGNC:12643;Entrez Gene:6844;Ensembl:ENSG00000220205;OMIM:185881;以及UniProtKB:P63027。

[0050] SLCA3A2或溶质载体家族3成员2是以许多不同名称而为已知的,诸如:淋巴球活化抗原4F2大次单元(Lymphocyte Activation Antigen 4F2 Large Subunit);溶质载体家族3(二元(Dibasic)及中性氨基酸转运的活化剂),成员2;由单克隆抗体4F2、TRA1.10、TROP4、以及T43识别的抗原;溶质载体家族3(氨基酸转运蛋白重链),成员2;4F2细胞表面抗原重链;CD98重链;4F2HC;MDU1;由单克隆抗体4F2重链定义的抗原;由单克隆抗体4F2定义的抗原;4F2重链抗原;4F2重链;CD98抗原;CD98HC;4T2HC;NACAE;CD98及4F2。SLC3A2的外部Id是

HGNC:11026;Entrez Gene:6520;Ensembl:ENSG00000168003;OMIM:158070;以及UniProtKB:P08195。

[0051] RBPMS或具多重剪接的RNA结合蛋白(RNA Binding Protein With Multiple Splicing)是以许多不同名称而为已知的,诸如:具多重剪接的RNA结合蛋白;心脏及RRM表达序列(Heart And RRM Expressed Sequence);HERMES;具多重剪接的RNA结合蛋白;以及RBP-MS。RBPMS的外部Id是HGNC:19097;Entrez Gene:11030;Ensembl:ENSG00000157110;OMIM:601558;以及UniProtKB:Q93062。

[0052] WRN或维尔纳氏症候群(Werner Syndrome)RecQ样解旋酶(Helicase)是以许多不同名称而为已知的,诸如:维尔纳氏症候群RecQ样解旋酶;DNA解旋酶,RecQ样第3型;RecQ蛋白样2;核酸外切酶WRN;RECQL2;RECQ3;维尔纳氏症候群ATP依赖性解旋酶;维尔纳氏症候群,RecQ解旋酶样;维尔纳氏症候群;EC 3.6.4.12;EC 3.1.-.-;EC 3.6.1;以及RECQL3。WRN的外部Id是HGNC:12791;Entrez Gene:7486;Ensembl:ENSG00000165392;OMIM:604611及UniProtKB:Q14191。

[0053] SDC4或多配体聚糖4(Syndecan 4)是以许多不同名称而为已知的,诸如:多配体聚醣4(双栖蛋白聚醣(Amphiglycan)、Ryudocan);多配体聚醣蛋白聚醣4;Ryudocan核心蛋白;双栖蛋白聚醣;SYND4;Ryudocan双栖蛋白聚醣;以及多配体聚醣4。SDC4的外部Id是HGNC:10661;Entrez Gene:6385;Ensembl:ENSG00000124145;OMIM:600017;以及UniProtKB:P31431。

[0054] ADAM9或A去整合素及金属蛋白酶结构域9(A Disintegrin And Metalloproteinase Domain 9)(Meltrinγ)是以许多不同名称而为已知的,诸如:ADAM金属蛋白酶结构域;含去整合素及金属蛋白酶结构域的蛋白9(Disintegrin And Metalloproteinase Domain-Containing Protein 9);金属蛋白酶/去整合素/半胱氨酸丰富型蛋白9;细胞去整合素相关蛋白;骨髓瘤细胞金属蛋白酶;锥杆失养9(Cone Rod Dystrophy 9);MCMP;MDC9;ADAM金属蛋白酶结构域9(Meltrinγ);meltrinγ;meltrinγ;EC 3.4.24;EC 3.4.24;KIAA0021;CORD9;MLTNG。ADAM9基因的外部Id

[0055] HGNC:216;Entrez Gene:8754;Ensembl:ENSG00000168615;OMIM:602713;以及UniProtKB:Q13443。

[0056] AKAP13或A激酶锚定蛋白13(A-Kinase Anchoring Protein 13)是以许多不同名称而为已知的,诸如:淋巴芽危象致癌基因(Lymphoid Blast Crisis Oncogene);乳腺癌核受体结合辅助蛋白;非致癌基因Rho GTP酶特异性GTP交换因子;鸟嘌呤核苷酸交换因子Lbc;蛋白质激酶A锚定蛋白13;人类甲状腺锚定蛋白31;A激酶(PRKA)锚定蛋白13;A激酶锚定蛋白13;LBC致癌基因;AKAP-Lbc;AKAP-13;PRKA13;LBC;BRX;P47;PROTO-LBC;ARHGEF13;PROTO-LB;C-Lbc;HA-3;Ht31;以及HT31。AKAP13基因的外部Id是HGNC:371;Entrez Gene:11214;Ensembl:ENSG00000170776;OMIM:604686;以及UniProtKB:Q12802。

[0057] APP或类淀粉β前驱蛋白是以许多不同名称而为已知的,诸如:类淀粉β(A4)前驱蛋白;阿兹海默症类淀粉蛋白;脑血管类淀粉蛋白;类淀粉β前驱蛋白;类淀粉前驱蛋白;类淀粉βA4蛋白;肽酶连接蛋白(Nexin)II;蛋白酶连接蛋白II;PreA4;PN-II;ABPP;APPI;CVAP;AD1;β类淀粉前驱蛋白;睾丸组织蛋白Li;β类淀粉肽(1-40);β类淀粉肽(1-42);类淀粉βA4蛋白;β类淀粉肽;阿兹海默症;CTFγ;ABETA;AAA;PN2;以及A4。APP基因的外部Id是HGNC:

620;Entrez Gene:351;Ensembl:ENSG00000142192;OMIM:104760;以及UniProtKB:P05067。

[0058] ATP1B1是以许多不同名称而为已知的,诸如:ATP酶Na+/K+转运次单元β1;钠/钾转运ATP酶次单元β-1;钠-钾ATP酶次单元β1(非催化性);ATP酶,Na+/K+转运,β1多肽;钠泵次单元β-1;ATP1B;钠/钾转运ATP酶β-1链;钠/钾依赖性ATP酶β-1次单元;钠/钾依赖性ATP酶次单元β-1;Na(+),K(+)-ATP酶的β1次单元;Na,K-ATP酶β-1多肽;以及三磷酸腺苷酶。ATP1B1基因的外部Id是HGNC:804;Entrez Gene:481;Ensembl:ENSG00000143153;OMIM:182330;以及UniProtKB:P05026。

[0059] BMPR1B是以许多不同名称而为已知的,诸如:骨成形性蛋白受体第1B型;骨成形性蛋白受体,第IB型;骨成形性蛋白受体型1B;BMP型1B受体;EC 2.7.11.30;BMPR-1B;丝氨酸/苏氨酸受体激酶;活化素受体样激酶6;CDw293抗原;EC 2.7.11;CDw293;ALK-6;BDA1D;ALK6;AMDD;以及BDA2。BMPR1B基因的外部Id是HGNC:1077;Entrez Gene:658;Ensembl:ENSG00000138696;OMIM:603248;以及UniProtKB:O00238。

[0060] CCND1或周期蛋白D1是以许多不同名称而为已知的,诸如:B细胞淋巴瘤1蛋白;G1/S特异性周期蛋白D1;B细胞CLL/淋巴球瘤1;BCL-1致癌基因;PRAD1致癌基因;PRAD1;BCL1;周期蛋白D1(PRAD1:副甲状腺腺瘤病1(Parathyroid Adenomatosis 1));副甲状腺腺瘤病1;G1/S特异性周期蛋白D1;D11S287E;U21B31;以及BCL-1。CCND1基因的外部Id是HGNC:1582;Entrez Gene:595;Ensembl:ENSG00000110092;OMIM:168461;以及UniProtKB:P24385。

[0061] CD44或是以许多不同名称而为已知的,诸如:CD44分子(印度血型);造血细胞E及L选择素(Selectin)配体;GP90淋巴球归巢(Homing)/黏着受体;硫酸软骨素蛋白聚醣8;胞外基质受体III;硫酸肝素蛋白聚醣;吞噬细胞醣蛋白1;玻尿酸受体;Hermes抗原;CD44抗原;ECMR-III;HUTCH-I;Epican;MDU2;MDU3;MIC4;LHR;CD44抗原(归巢功能与印度血型系统(Homing Function And Indian Blood Group System));归巢功能与印度血型系统;细胞表面醣蛋白CD44;印度血型抗原;吞噬细胞醣蛋白I;可溶性CD44;CDW44;CSPG8;HCELL;CDw44;PGP-1;MC56;Pgp1;以及IN。CD44基因的外部Id是HGNC:1681;Entrez Gene:960;Ensembl:ENSG00000026508;OMIM:107269;以及UniProtKB:P16070。

[0062] CDH1或钙黏蛋白1是以许多不同名称而为已知的,诸如:钙黏蛋白1,第1型,E-钙黏蛋白(上皮);上皮钙黏蛋白;钙黏蛋白1;桑椹胚黏着蛋白(Uvomorulin);E-钙黏蛋白;CAM 120/80;CDHE;UVO;钙依赖性黏着蛋白,上皮;副睾分泌精子结合蛋白;钙黏蛋白1,E-钙黏蛋白(上皮);细胞-CAM 120/80(Cell-CAM 120/80);CD324抗原;E-钙黏蛋白1;Arc-1;BCDS1;CD324;ECAD;以及LCAM。CDH1基因的外部Id是HGNC:1748;Entrez Gene:999;Ensembl:ENSG00000039068;OMIM:192090;以及UniProtKB:P12830。

[0063] CDH6或钙黏蛋白6是以许多不同名称而为已知的,诸如:钙黏蛋白6,第2型,K钙黏蛋白(胎儿肾脏);钙黏蛋白6;K钙黏蛋白;肾脏钙黏蛋白;CAD6;以及KCAD。CDH6基因的外部Id是HGNC:1765;Entrez Gene:1004;Ensembl:ENSG00000113361;OMIM:603007;以及UniProtKB:P55285。

[0064] CDK1或周期蛋白依赖性激酶1是以许多不同名称而为已知的,诸如:细胞分裂周期2,G1至S及G2至M;细胞分裂控制蛋白2同源物;细胞分裂蛋白质激酶1;周期蛋白依赖性激酶1;P34蛋白质激酶;P34CDC2;CDC28A;CDC2;细胞周期控制剂CDC2;EC 2.7.11.22;EC

2.7.11.23;以及CDKN1。CDK1基因的外部Id是HGNC:1722;Entrez Gene:983;Ensembl:ENSG00000170312;OMIM:116940;以及UniProtKB:P06493。

[0065] COX10-AS1或COX10反义RNA 1是以许多不同名称而为已知的,诸如:COX10反义RNA 1(非蛋白质编码);COX10反义RNA(非蛋白质编码);COX10-AS;以及COX10AS。COX10-AS1基因的外部Id是HGNC:38873;Entrez Gene:100874058;以及Ensembl:ENSG00000236088。

[0066] DIP2B或迪斯科交互作用(Disco Interacting)蛋白2同源物B是以许多不同名称而为已知的,诸如:迪斯科交互作用蛋白2同源物B;DIP2迪斯科交互作用蛋白2同源物B(果蝇属);DIP2迪斯科交互作用蛋白2同源物B;DIP2同源物B;以及KIAA1463。DIP2B基因的外部Id是HGNC:29284;Entrez Gene:57609;Ensembl:ENSG00000066084;OMIM:611379;以及UniProtKB:Q9P265。

[0067] DPYSL2或二氢嘧啶酶样2(Dihydropyrimidinase Like 2)是以许多不同名称而为已知的,诸如:二氢嘧啶酶相关蛋白2;Unc-33样磷蛋白2;CRMP-2;ULIP-2;CRMP2;DRP-2;ULIP2;N2A3;脑衰蛋白反应介导蛋白(Collapsin Response Mediator Protein)HCRMP-2;脑衰蛋白反应介导蛋白2;二氢嘧啶酶样2;DHPRP2;以及DRP2。DPYSL2基因的外部Id是HGNC:3014;Entrez Gene:1808;Ensembl:ENSG00000092964;OMIM:602463;以及UniProtKB:Q16555。

[0068] FGFR1或纤维母细胞生长因子受体1是以许多不同名称而为已知的,诸如:碱性纤维母细胞生长因子受体1;fms相关酪氨酸激酶2;原致癌基因C-Fgr;EC 2.7.10.1;BFGF-R-1;FGFR-1;BFGFR;FGFBR;FLT-2;HBGFR;FLT2;CEK;FLG;肝素结合生长因子受体;FMS样酪氨酸激酶2;羟芳基-蛋白质激酶;fms样酪氨酸激酶2;FGFR1/PLAG1融合;Pfeiffer症候群;CD331抗原;EC 2.7.10;HRTFDS;CD331;N-SAM;N-Sam;ECCL;KAL2;HH2;以及OGD。FGFR1基因的外部Id是HGNC:3688;Entrez Gene:2260;Ensembl:ENSG00000077782;OMIM:136350;以及UniProtKB:P11362。

[0069] FOXA1或叉头框A1(Forkhead Box A1)是以许多不同名称而为已知的,诸如:肝细胞核因子3-α;叉头框蛋白A1;转录因子3A;HNF-3-α;HNF-3A;TCF-3A;HNF3A;TCF3A;以及肝细胞核因子3α(Hepatocyte Nuclear Factor 3,Alpha)。FOXA1基因的外部Id是HGNC:5021;Entrez Gene:3169;Ensembl:ENSG00000129514;OMIM:602294;以及UniProtKB:P55317。

[0070] GDF15或生长分化因子15是以许多不同名称而为已知的,诸如:前列腺分化因子;非类固醇消炎药物活化基因1;胎盘骨成形性蛋白;生长/分化因子15;巨噬细胞抑制性细胞介素1;NSAID活化基因1蛋白;NSAID调控基因1蛋白;胎盘TGF-β;GDF-15;MIC-1;NAG-1;NRG-1;PTGFB;MIC1;PLAB;PDF;NSAID(nonsteroidal anti-inflammatory drug,非类固醇消炎药物)活化蛋白1;巨噬细胞抑制性细胞介素-1;PTGF-β。GDF15基因的外部Id是HGNC:30142;Entrez Gene:9518;Ensembl:ENSG00000130513;OMIM:605312;以及UniProtKB:Q99988。

[0071] HMBOX1或含同源匣蛋白1;同源匣端粒结合蛋白1;端粒相关的含同源匣蛋白1;含同源匣蛋白1;HOT1;含同源匣蛋白PBHNF;HNF1LA;PBHNF;以及TAH1。HMBOX1基因的外部Id是HGNC:26137;Entrez Gene:79618;Ensembl:ENSG00000147421;以及UniProtKB:Q6NT76。

[0072] KIF13B或驱动蛋白(Kinesin)家族成员13B是以许多不同名称而为已知的,诸如:驱动蛋白样蛋白KIF13B;驱动蛋白样蛋白GAKIN;GAKIN;鸟苷酸激酶相关驱动蛋白;激酶13B;以及KIAA0639。KIF13B基因的外部Id是HGNC:14405;Entrez Gene:23303;Ensembl:

ENSG00000197892;OMIM:607350;以及UniProtKB:Q9NQT8。

[0073] MCPH1是以许多不同名称而为已知的,诸如:小头蛋白1(Microcephalin 1);TERT表达的BRCT重复抑制剂1;小头蛋白;小头的体染色体隐性1(Microcephaly,Primary Autosomal Recessive 1);截短小头蛋白;BRIT1;以及MCT。MCPH1基因的外部Id是HGNC:6954;Entrez Gene:79648;Ensembl:ENSG00000147316;OMIM:607117;以及UniProtKB:Q8NEM0。

[0074] MDK或中期因子(Midkine)是以许多不同名称而为已知的,诸如:神经突外生促进因子2(Neurite Outgrowth-Promoting Factor 2);神经突生长促进因子2;双调蛋白(Amphiregulin)相关蛋白;怀孕中期(Midgestation)与肾脏蛋白;NEGF2;ARAP;MK;神经突外生促进蛋白;视网酸诱导因子;以及MK1。MDK基因的外部Id是HGNC:6972;Entrez Gene:4192;Ensembl:ENSG00000110492;OMIM:162096;以及UniProtKB:P21741。

[0075] MRPL13或粒线体核醣体蛋白L13是以许多不同名称而为已知的,诸如:粒线体大型核醣体次单元蛋白UL13m;39S核糖体蛋白L13,粒腺体型;MRP-L13;L13mt;RPML13;RPL13;L13A;以及L13。MRPL13基因的外部Id是HGNC:14278;Entrez Gene:28998;Ensembl:ENSG00000172172;OMIM:610200;以及UniProtKB:Q9BYD1。

[0076] NOTCH2或Notch受体2是以许多不同名称而为已知的,诸如:Notch 2;神经性基因位点Notch同源物蛋白2;HN2;Notch(果蝇属)同源物2;Notch同源物2(果蝇属);Notch同源物2;HJCYS;以及AGS2。NOTCH2基因的外部Id是HGNC:7882;Entrez Gene:4853;Ensembl:ENSG00000134250;OMIM:600275;以及UniProtKB:Q04721。

[0077] PARP8或聚(ADP核糖)聚合酶家族成员8是以许多不同名称而为已知的,诸如:ADP核醣基转移酶白喉毒素样16;蛋白质单ADP核醣基转移酶PARP8;聚[ADP核醣]聚合酶8;ARTD16;EC 2.4.2.30;EC 2.4.2.-;PART16;以及PARP-8。PARP8基因的外部Id是HGNC:26124;Entrez Gene:79668;Ensembl:ENSG00000151883;以及UniProtKB:Q8N3A8。

[0078] PDE7A或磷酸二酯酶7A是以许多不同名称而为已知的,诸如:高亲和力CAMP特异性3',5'-环磷酸二酯酶7A;HCP1;TM22;磷酸二酯酶同功酶7;EC 3.1.4.17;EC 3.1.4.53;EC3.1.4;PDE7。PDE7A基因的外部Id是HGNC:8791;Entrez Gene:5150;Ensembl:ENSG00000205268;OMIM:171885;以及UniProtKB:Q13946。

[0079] POMK或蛋白质O-甘露糖激酶是以许多不同名称而为已知的,诸如:蛋白质激酶样蛋白SgK196;Sugen激酶196;SGK196;可能(Probable)非活性蛋白质激酶样蛋白SgK196;蛋白质O-甘露糖激酶;EC 2.7.1.183;MDDGA12;以及MDDGC12。POMK基因的外部Id是HGNC:26267;Entrez Gene:84197;Ensembl:ENSG00000185900;OMIM:615247;以及UniProtKB:Q9H5K3。

[0080] RAB3IL1是以许多不同名称而为已知的,诸如:RAB3A交互作用蛋白样1;针对Rab-3A的鸟嘌呤核苷酸交换因子;RAB3A交互作用蛋白(Rabin3)样1;Rab3A交互作用样蛋白1;Rabin3样1;针对Rab3A的鸟嘌呤核苷酸交换因子;Rab-3A交互作用样蛋白1;以及GRAB。RAB3IL1基因的外部Id是HGNC:9780;Entrez Gene:5866;Ensembl:ENSG00000167994;以及UniProtKB:Q8TBN0。

[0081] ROCK1或Rho相关含卷曲螺旋(Coiled-Coil)蛋白质激酶1是以许多不同名称而为已知的,诸如:肾癌抗原NY-REN-35;Rho相关蛋白质激酶1;P160 ROCK-1;EC 2.7.11.1;

P160ROCK;ROCK-I;Rho相关的含卷曲螺旋蛋白质激酶1;Rho相关的含卷曲螺旋蛋白质激酶I;EC 2.7.11.1;以及EC 2.7.11;ROCK1基因的外部Id是HGNC:10251;Entrez Gene:6093;Ensembl:ENSG00000067900;OMIM:601702;以及UniProtKB:Q13464。

[0082] SETD4或含SET结构域4是以许多不同名称而为已知的,诸如:含SET结构域蛋白4;C21orf18;C21orf27;21号染色体开读框27;21号染色体开读框18;以及EC 2.1.1。SETD4基因的外部Id是HGNC:1258;Entrez Gene:54093;Ensembl:ENSG00000185917;以及UniProtKB:Q9NVD3。

[0083] SLC4A4是以许多不同名称而为已知的,诸如:溶质载体家族4成员4;溶质载体家族4(碳酸氢钠共转运蛋白),成员4;产电位碳酸氢钠共转运蛋白1;Na(+)/HCO3(-)共转运蛋白;KNBC1;NBC1;碳酸氢钠共转运蛋白1(碳酸氢钠共转运蛋白,肾脏;碳酸氢钠共转运蛋白,胰脏);溶质载体家族4,碳酸氢钠共转运蛋白,成员4,脑型;溶质载体家族4,碳酸氢钠共转运蛋白,成员5;溶质载体家族4,碳酸氢钠共转运蛋白,成员4;碳酸氢钠共转运蛋白;NBCe1-A;SLC4A5;HNBC1;HhNMC;NBCE1;KNBC;NBC2;PNBC;NBC。SLC4A4基因的外部Id是HGNC:11030;Entrez Gene:8671;Ensembl:ENSG00000080493;OMIM:603345;以及UniProtKB:Q9Y6R1。

[0084] SMAD4是以许多不同名称而为已知的,诸如:SMAD家族成员4;胰脏癌中的缺失目标4(Deletion Target In Pancreatic Carcinoma 4);母抗成形同源物4(Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4);MAD同源物4;MADH4;DPC4;MAD,母抗成形同源物4(Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4)(果蝇属);母抗成形,果蝇属,其同源物,4(Mothers Against Decapentaplegic,Drosophila,Homolog Of,4);SMAD,母抗DPP同源物4(果蝇属);缺失于胰脏癌基因位点4(Deleted In Pancreatic Carcinoma Locus 4);SMAD,母抗DPP同源物4;母抗DPP同源物4;SMAD 4;HSMAD4;MYHRS;Smad4;以及JIP。SMAD4基因的外部Id是HGNC:6770;Entrez Gene:4089;Ensembl:ENSG00000141646;OMIM:600993;以及UniProtKB:Q13485。

[0085] THAP7还称为含THAP结构域蛋白7(THAP Domain Containing 7或THAP Domain-Containing Protein 7)。THAP7基因的外部Id是HGNC:23190;Entrez Gene:80764;Ensembl:ENSG00000184436;OMIM:609518;以及UniProtKB:Q9BT49。

[0086] THBS1或血小板反应蛋白1是以许多不同名称而为已知的,诸如:血小板反应蛋白-1p180;血小板反应蛋白1;醣蛋白G;TSP1;TSP;血小板反应蛋白P50;THBS-1;TSP-1;THBS。THBS1基因的外部Id是HGNC:11785;Entrez Gene:7057;Ensembl:ENSG00000137801;OMIM:188060;以及UniProtKB:P07996。

[0087] TNC或肌腱蛋白C(Tenascin C)是以许多不同名称而为已知的,诸如:神经胶质瘤相关胞外基质抗原;聋症的体染色体显性56(Deafness,Autosomal Dominant 56);腱生蛋白(Hexabrachion)(肌腱蛋白);肌肉肌腱抗原;神经黏连蛋白(Neuronectin);肌腱抗原(Cytotactin);GP 150-225;肌腱蛋白(Tenascin);GMEM;TN-C;HXB;JI;TN;腱生蛋白(肌腱蛋白C(Tenascin C)、肌腱抗原(Cytotactin));肌腱蛋白C(Tenascin-C)附加结构域1;肌腱蛋白C同种型14/AD1/16;腱生蛋白;肌腱蛋白C;150-225;DFNA56;以及GP。TNC基因的外部Id是HGNC:5318;Entrez Gene:3371;Ensembl:ENSG00000041982;OMIM:187380;以及UniProtKB:P24821。

[0088] TNKS或端锚聚合酶(Tankyrase)是以许多不同名称而为已知的,诸如:端锚聚合

酶、TRF1交互作用锚蛋白(Ankyrin)相关ADP核糖聚合酶;TRF1交互作用锚蛋白相关ADP核糖聚合酶1;蛋白质聚ADP核醣基转移酶端锚聚合酶1;ADP核醣基转移酶白喉毒素样5;聚[ADP核醣]聚合酶端锚聚合酶1;聚[ADP核醣]聚合酶5A;端锚聚合酶I;端锚聚合酶1;PARP5A;TNKS-1;ARTD5;PARPL;TANK1;TINF1;TNKS1;TIN1;TRF1交互作用锚蛋白相关ADP核糖聚合酶;EC 2.4.2.30;EC 2.4.2.-;PARP-5a;以及PART5。TNKS基因的外部Id是HGNC:11941;Entrez Gene:8658;Ensembl:ENSG00000173273;OMIM:603303;以及UniProtKB:095271。

[0089] TSHZ2或Teashirt锌指同源匣2(Teashirt Zinc Finger Homeobox 2)是以许多不同名称而为已知的,诸如:锌指蛋白218(Zinc Finger Protein 218);卵巢癌相关蛋白10-2;Teashirt家族锌指2;Teashirt同源物2;C20orf17;OVC10-2;ZNF218;TSH2;血清学定义的结肠癌抗原33样;染色体20开读框17;细胞生长抑制蛋白7;以及ZABC2。TSHZ2基因的外部Id是HGNC:13010;Entrez Gene:128553;Ensembl:ENSG00000182463;OMIM:614118;以及UniProtKB:Q9NRE2。

[0090] VTCN1或含V-Set结构域的T细胞活化抑制剂1是以许多不同名称而为已知的,诸如:含V-Set结构域的T细胞活化抑制剂1;免疫共同刺激蛋白B7-H4;B7超家族成员1;B7超家族成员,H4;B7同源物4;B7-H4;B7h.5;B7H4;T细胞共同刺激分子B7x;T细胞共同刺激分子B7x;蛋白B7S1;PRO1291;VCTN1;B7S1;以及B7X。VTCN1基因的外部Id是HGNC:28873;Entrez Gene:79679;Ensembl:ENSG00000134258;OMIM:608162;以及UniProtKB:Q7Z7D3;。

[0091] WHSC1L1或NSD3是以许多不同名称而为已知的,诸如:核受体结合SET结构域蛋白3;对赖氨酸具有甲基转移酶活性的WHSC1样1同种型9;沃夫-贺许宏氏(Wolf-Hirschhorn)症候群候选者1样1;组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶NSD3;含核SET结构域蛋白3;蛋白质Whistle;EC 2.1.1.43;WHSC1L1;沃夫-贺许宏氏症候群候选者1样蛋白1;WHSC1样蛋白1;WHISTLE;Pp14328;KMT3F;以及KMT3G。NSD3基因的外部Id是HGNC:12767;Entrez Gene:54904;Ensembl:ENSG00000147548;OMIM:607083;以及UniProtKB:Q9BZ95。

[0092] ZMYM2是以许多不同名称而为已知的,诸如:含锌指MYM型蛋白2(Zinc Finger MYM-Type Containing 2);锌指蛋白198;融合于骨髓增殖病症蛋白(Fused In Myeloproliferative Disorders Protein);锌指MYM型蛋白2;ZNF198;RAMP;FIM;重排于非典型骨髓增殖病症蛋白(Rearranged In Atypical Myeloproliferative Disorder Protein);重排于非典型骨髓增殖病症(Rearranged In An Atypical Myeloproliferative Disorder);锌指,MYM型2;SCLL;以及MYM。ZMYM2基因的外部Id是HGNC:12989;Entrez Gene:7750;Ensembl:ENSG00000121741;OMIM:602221;以及UniProtKB:Q9UBW7。

[0093] PMEPA1是以许多不同名称而为已知的,诸如:前列腺跨膜蛋白,雄性激素诱导型1;跨膜的前列腺雄性激素诱导RNA;实体瘤相关1蛋白;蛋白质TMEPAI;TMEPAI;STAG1;前列腺跨膜蛋白雄性激素诱导型1;跨膜前列腺雄性激素诱导蛋白;以及实体瘤相关蛋白1(Solid Tumor-Associated 1)。PMEPA1基因的外部Id是HGNC:14107;Entrez Gene:56937;Ensembl:ENSG00000124225;OMIM:606564;以及UniProtKB:Q969W9。

[0094] RAD51是以许多不同名称而为已知的,诸如:RAD51重组酶;含BRCA1/BRCA2复合物,次单元5;DNA修补蛋白RAD51同源物1;RAD51同源物A;HRAD51;RAD51A;RECA;RAD51同源物(RecA同源物,大肠杆菌)(酿酒酵母菌(S.Cerevisiae));RAD51(酿酒酵母菌)同源物(大肠

杆菌RecA同源物);RAD51同源物(酿酒酵母菌);RecA,大肠杆菌,其同源物(RecA,E.Coli,Homolog Of);重组蛋白A;RecA样蛋白;HsT16930;HsRad51;HsRAD51;BRCC5;FANCR;以及MRMV2。RAD51基因的外部Id是HGNC:9817;Entrez Gene:5888;Ensembl:ENSG00000051180;OMIM:179617;以及UniProtKB:Q06609。

[0095] STMN2是以许多不同名称而为已知的,诸如:胞浆磷蛋白2(Stathmin 2);上颈神经节10蛋白;胞浆磷蛋白样2;胞浆磷蛋白2;SCGN10;SCG10;神经元生长相关蛋白(沉默子(Silencer)组件);上颈神经节,神经特异性10;神经元特异性生长相关蛋白;以及蛋白质SCG10。STMN2基因的外部Id是HGNC:10577;Entrez Gene:11075;Ensembl:ENSG00000104435;OMIM:600621;以及UniProtKB:Q93045。

[0096] 各种NRG1融合基因描述于Dhanasekaran et al.Nature Communications 5:5893,2014及Jonna et al.,Clin Cancer Res August 15 2019,25(16)4966-4972。

[0097] 本发明进一步提供一种用于治疗有患ErbB-2和ErbB-3阳性癌症的风险的受试者的双特异性抗体,其包括第一抗原结合部位和第二抗原结合部位,该第一抗原结合部位结合ErbB-2的胞外部分,该第二抗原结合部位结合ErbB-3的胞外部分,其中癌症的细胞包括NRG1融合基因,该NRG1融合基因包括融合至来自不同染色体位置的序列的NRG1基因的至少一部分,并且其中受试者已接受先前靶向ErbB-1;ErbB-2、或ErbB-3的肿瘤治疗的治疗前癌症受试者。

[0098] 进一步提供一种治疗有患ErbB-2和ErbB-3阳性癌症的风险的受试者的方法,其中癌症的细胞包括NRG1融合基因,该NRG1融合基因包括融合至来自不同染色体位置的序列的NRG1基因的至少一部分,并且其中受试者是已接受化疗或靶向ErbB-2或ErbB-3的肿瘤治疗的先前治疗的治疗前癌症受试者,该方法包括向对其有需要的该受试者施用双特异性抗体,该双特异性抗体包括第一抗原结合部位和第二抗原结合部位,该第一抗原结合部位结合ErbB-2的胞外部分,该第二抗原结合部位结合ErbB-3的胞外部分。

[0099] 当受试者因使用下列治疗而处于癌症缓解时,该受试者具有患所述癌症的风险:化疗、靶向ErbB-1;ErbB-2、或ErbB-3的肿瘤治疗。此类受试者可用根据本发明的双特异性抗体预防性治疗。

[0100] 根据本发明的化疗优选地包括吉西他滨(gemcitabine)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、紫杉烷(taxane)(诸如欧洲紫杉醇(docetaxel)或紫杉醇(paclitaxel))、5-氟尿嘧啶(在有或没有放射疗法下)、长春瑞滨(vinorelbine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、长春碱(vinblastine)、顺铂(cisplatin)(或培美曲塞(pemetrexed))、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂、异环磷酰胺(ifosfamide)、丝裂霉素C(mytomycine C)、长春地辛(vindesine)、依托泊苷(etoposide)、Folfox(即5-氟尿嘧啶、亚叶酸(leucovorin)、以及奥沙利铂的组合)或Folfiri(即亚叶酸、5-氟尿嘧啶、以及伊立替康(irinotecan)的组合)、Folfirinox(即亚叶酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康、以及奥沙利铂的组合)、或其任何组合。

[0101] 在一优选实施方案中,化疗包括吉西他滨、卡培他滨、5-氟尿嘧啶(单独或者与放射疗法组合)、Folfirinox、吉西他滨与白蛋白结合紫杉醇的组合、吉西他滨与厄洛替尼(erlotinib)的组合,以用于诊断有胰脏癌(优选的是胰管腺癌(PDAC))的受试者。

[0102] 在一优选实施方案中,化疗包括吉西他滨与铂类似物(诸如顺铂、奥沙利铂、和/或

卡铂)的组合、紫杉烷(诸如紫杉醇或欧洲紫杉醇)与铂类似物(诸如顺铂、奥沙利铂、和/或卡铂)的组合、培美曲塞与铂类似物(诸如顺铂、奥沙利铂、和/或卡铂)的组合、异环磷酰胺、丝裂霉素C、长春地辛、长春碱、依托泊苷、和/或长春瑞滨,以用于诊断有肺癌(优选的是非小细胞肺癌(NSCLC))的受试者。用于诊断有肺癌(优选的是非小细胞肺癌(NSCLC))的受试者的化疗可与下列组合:抗EGFR剂(诸如厄洛替尼或西妥昔单抗(cetuximab))、抗血管内皮生长因子疗法、贝伐单抗(bevacizumab)、和/或VEGF-trap(诸如ziv-阿柏西普(ziv-aflibercept))。

[0103] 优选的是,在胰脏癌(诸如胰腺癌)或肝癌(包括肝转移)的治疗中,化疗包括下列或由下列所组成:吉西他滨及卡培他滨和/或Folfiri的组合。癌症的细胞优选地包括融合至ATP1B1的NRG1基因。本发明的双特异性抗体的施用包括每两周一次750mg剂量的抗体。

[0104] 优选的是,在肺癌(优选的是肺腺癌)的治疗中,化疗包括下列或由下列所组成:卡铂及培美曲塞的组合,其优选地与派姆单抗(pembrolizumab)组合施用。癌症的细胞优选地包括融合至CD74的NRG1基因。本发明的双特异性抗体的施用包括每两周一次750mg剂量的抗体。

[0105] 优选的是,在胰腺癌的治疗中,化疗包括下列或由下列所组成:吉西他滨及卡培他滨的组合。在施用本发明的双特异性抗体之前,吉西他滨及卡培他滨的组合后优选地进行Folfiri施用。癌症的细胞优选地包括融合至CD74的NRG1基因。本发明的双特异性抗体的施用包括每两周一次750mg剂量的抗体。

[0106] 抗体中的抗原结合部位一般存在于可变结构域中。可变结构域包括重链可变区及轻链可变区。

[0107] 优选的是,受试者已经历化疗或靶向ErbB-2抑制的疗法。抑制ErbB-2信号传导还称为靶向ErbB-2的肿瘤治疗,其优选地包括施用单特异性二价抗体,该单特异性二价抗体包括结合ErbB-2的胞外部分的抗原结合部位;或施用ErbB-2酪氨酸激酶抑制剂(TKI)或其组合,并且其中单特异性二价抗体优选地是曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、或曲妥珠单抗-美坦辛,并且其中ErbB-2TKI优选地是下列中的一者或多者:拉帕替尼、卡奈替尼、来那替尼、妥卡替尼(伊比尼替尼)、CP-724714、塔洛西替尼、木利替尼、阿法替尼、瓦利替尼、以及达克替尼,优选的是拉帕替尼、卡奈替尼、来那替尼、妥卡替尼(伊比尼替尼)、木利替尼、阿法替尼、瓦利替尼、或达克替尼,更优选的是阿法替尼。

[0108] 如本发明所述的治疗方法或用于该治疗的双特异性抗体优选地进一步确定细胞是否包括NRG1融合、或肿瘤是否包括具有NRG1融合的细胞。此可在例如活检细胞上进行。可用各种方法,并且许多方法是所属技术领域中已知的。已知其中在NRG1融合情况下发生染色体断裂的区域,对于所属领域技术人员而言确定肿瘤是否包括此类NRG1融合是例行的。一种方式是通过使用引子进行PCR扩增的手段,此类引子涵盖NRG1融合中的接合处。此可易于针对已知发生的NRG1融合实施。也可易于检测新的融合。一种合适的方式是例如通过接合克隆技术,其用于寻找例如反转录病毒基因组的整合部位。一种合适的方法是通过LAM-PCR的手段,参见Schmidt et al Nature Methods 4,1051-1057(2007)doi:10.1038/nmeth1103,及其中LAM技术的具体参考文献。

[0109] 可用于识别推定(putative)NRG1融合的技术包括:基于RNA的方法,其包括锚定多重PCR、nCounter、RT-PCR、转录组分析、FISH;基于DNA的方法,其包括基于杂交捕获的次世

代测序(next generation sequencing,NGS)、基于扩增子的NGS、以及其他市售技术。

[0110] 可用各种方法来确定癌症的细胞上ErbB受体的水平。示例是免疫组织化学法或荧光原位杂交。HercepTest™和/或HER2 FISH(pharm Dx™)(两者皆由Dako Denmark A/S销售),和/或使用HERmark®检定(由Monogram Biosciences销售)是适用于确定ErbB-2或ErbB-3细胞表面受体密度的示例。用于确定ErbB-2受体细胞密度的其他方法是所属领域技术人员熟知的。用于确定ErbB-2的体内方法还是已知的,参见例如Chernomoridik et al.Mol Imaging.2010Aug;9(4):192-200及Ardeshirpour et al.Technol Cancer Res Treat.2014Oct;13(5):427-434。优选的是,本文所公开的方法进一步包括确定细胞或肿瘤的ErbB-2细胞表面受体密度。此类方法对所属领域技术人员而言是已知的(参见例如van der Woning and van Zoelen Biochem Biophys Res Commun.2009Jan 9;378(2):285-9)。优选的是,本文所公开的方法进一步包括确定细胞或肿瘤的ErbB-1细胞表面受体密度。此类方法对所属领域技术人员而言是已知的(参见例如EGFR pharmDx™Kit(Dako))及McDonagh et al.Mol Cancer Ther 2012;11:582)。可使用类似方法来确定ErbB-4细胞表面受体密度。

[0111] 在一些实施方案中,ErbB-1、ErbB-2、ErbB-3、以及ErbB-4细胞表面受体密度是通过在活检肿瘤细胞上的FACS分析来确定。

[0112] 待施用至受试者的双特异性抗体的量一般是在治疗窗(therapeutic window)中,其意指使用足够量以获得治疗效果,同时该量不超过导致副作用达不可接受程度的阈值。获得期望治疗效果所需的抗体量愈低,治疗窗一般会愈大。所选剂量水平将取决于各种因素,包括施用途径、施用时间、所采用的具体化合物的排出率、治疗期间、组合使用的其他药物、化合物、和/或材料、治疗受试者的年龄、性别、体重、病况、整体健康、以及先前医学病史、以及医学领域中熟知的类似因子。剂量可在曲妥珠单抗的给药方案范围内或更低。

[0113] 关于本发明的双特异性抗体,其在相对高剂量下具有良好的安全性概况,因此提供大的治疗窗,并且使其成为组合疗法的良好搭配。本发明的双特异性抗体的给药遵循每周、每两周、或每三周一次750mg的施用方案,优选的是每两周或每三周一次750mg的剂量。给药优选地是用于患有胰脏癌、NSCLC、或实体瘤的受试者,并且其包括患有具NRG1融合的实体瘤的任何受试者,其中此类受试者已在施用化疗、或ErbB-2或ErbB-3靶向剂、或TKI后发生进展。替代地,遵循给药方案,其包括每周一次400mg的均一剂量(flat dose)施用,优选的是在单次800mg施用之后开始。在此替代给药方案后,本发明的双特异性抗体优选地是以每周一次400mg的剂量施用3周,接着1周没有给药。接下来,遵循一个或多个周期的由下列组成的四周期间:三次的每周一次400mg的均一剂量,接着一周没有施用。优选的是,遵循此方式直到观察到治疗效果。

[0114] 给药优选地涉及以静脉内注射进行本发明的双特异性抗体的两次输注以达到完整剂量,其优选的是在给药>360mg抗体时。替代地,针对较低剂量可给予单次输注的完整剂量,例如在给药≤360mg抗体时。给药方案中或许包括前药以减缓输注相关反应。

[0115] 在一优选实施方案中,治疗包括向患有NSCLC(优选的是肺及胸膜中的转移性疾病)且癌细胞具有SDC4-NRG1融合的受试者施用双特异性抗体,该双特异性抗体具有第一抗原结合部位和第二抗原结合部位,该第一抗原结合部位结合ErbB-2的胞外部分,该第二抗原结合部位结合ErbB-3的胞外部分(为接受阿法替尼先前治疗的患者的)。优选的是,治疗

包括肿瘤在大小或病灶上的稳定化或预防进一步肿瘤生长(包括肿瘤减少)。优选的是,治疗或施用是以每周方案使用根据本发明的双特异性抗体,并且进行至少1、2、4、8、或至少12个月的期间。优选的是,遵循给药方案,其包括以每周一次400mg的均一剂量进行的每周周期,其是在初始施用800mg之后开始。自第3周起,本发明的双特异性抗体是以每周一次400mg的剂量给予3周,接着1周没有本发明的双特异性抗体给药。替代地,遵循给药方案,其包括以每周一次750mg的均一剂量进行的每两周周期,其是在四小时期间初始施用750mg输注之后开始,接着以四周周期进行每两周一次二小时的750mg输注。进一步替代方案包括每个受试者每三周一次施用750mg的均一剂量。

[0116] 优选的是,诊断涉及使用标靶测序方法的分子解析(molecular profiling)、至少一种生物标记的分析,其包括融合、插入/缺失(insertion/deletion,indel)、单核苷酸变体、和/或拷贝数变异。优选的是,肿瘤基因组显示选自由下列组成的组的一或多种基因中不存在突变:EGFR、KRAS、cKIT-BRCA1-2、MET、ROS、RET、ALK。

[0117] 优选的是,疾病进展包括测量肺中抗肿瘤活性,其通过使用CT扫描、以及依RECIST v1.1确定下列而进行的评估:客观整体反应率(objective overall response rate,ORR)、反应持续时间(duration of response,DOR)、无进展存活期(progression-free survival,PFS)、以及存活期。优选的是,具有第一抗原结合部位(其结合ErbB-2的胞外部分)及第二抗原结合部位(其结合ErbB-3的胞外部分)的双特异性抗体(具体的是MF3958 x MF3178)使肿瘤在大小或病灶上稳定化,或者治疗预防进一步肿瘤生长。优选的是,治疗没有药物相关毒性或具有良好的安全性概况(其中实际或疑似与药物相关的3至5级不良事件的发生有限)。

[0118] 可将双特异性抗体调配为医药组合物,其包括医药上可接受的载剂、稀释剂、或赋形剂、以及附加可选的活性剂。抗体及包括抗体的组合物可通过任何途径施用,包括肠胃外、肠内、以及局部施用。肠胃外施用通常是通过注射,并且包括例如静脉内、肌内、动脉内、鞘内(intrathecal)、室内(intraventricular)、囊内(intracapsular)、眶内(intraorbital)、心内、皮内、腹膜内、经气管(transtracheal)、皮下、表皮下(subcutaneous)、关节内、囊下(sub capsular)、蜘蛛膜下、脊椎内、脑脊髓内(intracerebro spinal)、肿瘤内、以及胸骨内注射及输注。

[0119] 本公开提供用于本文所述的方法及治疗中的双特异性抗体。合适的双特异性抗体包括结合ErbB-2的第一抗原结合部位及结合ErbB-3的第二抗原结合部位。双特异性抗体减少或可减少ErbB-2和ErbB-3阳性细胞上ErbB-3的配体诱导的受体功能,和/或破坏ErbB-2和ErbB-3的异二聚化。优选的抗体及其制备是公开于WO 2015/130173,其特此以引用方式并入本文中。WO 2015/130173中的实施例进一步描述抗体的多种性质,诸如配体结合及表位定位(epitope mapping)。

[0120] 如本文中所使用,术语“受试者(subject)”及“患者(patient)”可互换使用,并且是指哺乳动物,诸如人类、小鼠、大鼠、仓鼠、天竺鼠、兔、猫、狗、猴、牛、马、猪、以及类似者(例如,患有癌症的患者,诸如人类患者)。

[0121] 如本文中所使用,术语“治疗(treat/treating/treatment)”是指对受试者进行的任何类型的介入或程序、或向受试者施用活性剂或活性剂的组合,其中目的为治愈或改善其疾病或症状。此包括逆转、减轻、改善、抑制、或减慢症状、并发症、病况、或与疾病相关的

生物化学指针，以及预防症状、并发症、病况、或与疾病相关的生物化学指针的发作、进展、发展、严重性、或再发。

[0122] 如本文中所使用，“有效治疗(effective treatment)”或“正面治疗反应(positive therapeutic response)”是指产生有益效果的治疗，有益效果例如改善疾病或病症(例如癌症)的至少一种症状。有益效果的形式可为相对于基线的改善，包括相对于在起始根据该方法的疗法前所做测量或观察的改善。例如，有益效果的形式可为减慢、稳定、停止、或逆转受试者的处于任何临床阶段的癌症的进展，如由疾病的临床或诊断症状或癌症标记的减少或消除所证明。有效治疗可例如减小肿瘤大小、减少循环肿瘤细胞的存在、减少或预防肿瘤转移、减慢或停止肿瘤生长、和/或预防或延迟肿瘤再发(recurrence)或复发(relapse)。

[0123] 术语“治疗量(therapeutic amount)”或“有效量(effective amount)”是指提供期望生物、治疗、和/或疾病预防结果的药剂或药剂组合的量。该结果可是疾病的征象、症状、或原因中的一者或多者的减少、改善、缓解、减轻(lessening)、延迟、和/或减轻(alleviation)，或是生物系统的任何其他期望变化。在一些实施方案中，治疗量是足以延迟肿瘤发展的量。在一些实施方案中，治疗量是足以预防或延迟肿瘤再发的量。

[0124] 药物或组合物的治疗量可：(i)减少癌细胞的数量；(ii)减小肿瘤大小；(iii)抑制、推迟、减慢至一定程度，并可停止癌细胞浸润至周边器官中；(iv)抑制肿瘤转移；(v)抑制肿瘤生长；(vi)预防或延迟肿瘤的发生和/或再发；和/或(vii)将与癌症相关的症状中的一者或多者缓解至一定程度。

[0125] 治疗量可依不同因素而异，诸如待治疗个体的疾病状态、年龄、性别、以及体重、以及药剂或药剂组合在受试者中引发期望反应的能力。

[0126] 治疗量可以一次或多次施用来进行施用。

[0127] 治疗量还包括药剂或药剂组合中任何毒性或有害效应与治疗有益效果的量。

[0128] 如本文中所使用，术语“抗原结合部位(antigen-binding site)”是指衍生自且优选地存在于能够结合至抗原的双特异性抗体的部位。抗原结合部位一般通过抗体的可变结构域形成，并存在于该抗体的该可变结构域中。可变结构域含有抗原结合部位。结合抗原的可变结构域是包括抗原结合部位的可变结构域，该抗原结合部位结合该抗原。

[0129] 在一个实施方案中，抗体可变结构域包括重链可变区(heavy chain variable region,VH)及轻链可变区(light chain variable region,VL)。抗原结合部位可存在于组合VH/VL可变结构域中，或仅存在于VH区或VL区中。当抗原结合部位仅存在于可变结构域的两区中的一者时，对应(counterpart)可变区可促成结合可变区的折迭和/或稳定性，但不会显著促成抗原本身的结合。

[0130] 如本文中所使用，抗原结合(antigen-binding)是指抗体对其抗原的一般结合能力。包括结合至ErbB-2的抗原结合部位的抗体，其结合至ErbB-2，并在其他条件相同的情况下，以低了至少100倍结合至相同物种的同源受体ErbB-1及ErbB-4。包括结合至ErbB-3的抗原结合部位的抗体，其结合至ErbB-3，并在其他条件相同的情况下，不会结合至相同物种的同源受体ErbB-1及ErbB-4。

[0131] 考虑到ErbB家族是细胞表面受体的家族，结合一般是在表达(多种)受体的细胞上进行评估。抗体与抗原的结合可以各种方式评估。一种方法是将抗体与抗原(优选的是表达

抗原的细胞)一起培养,移除未结合抗体(优选的是通过洗涤步骤),及通过结合至结合抗体的经标示抗体来检测结合抗体。

[0132] 抗体的抗原结合一般是透过抗体的互补区,以及抗原及可变结构域两者的特异性三维结构(允许这些两种结构精准地结合一起,类似于锁钥的交互作用)来介导,而不是抗体的随机非特异性黏附。由于抗体一般会识别抗原的表位,而且此类表位也可存在于其他化合物中,因此根据本发明的结合ErbB-2和/或ErbB-3的抗体也可识别其他蛋白质(如果此类其他化合物含有相同表位)。因此,术语"结合(binding)"不排除抗体与含有相同表位的另一种蛋白质或(多种)蛋白质的结合。优选的是,此类其他(多种)蛋白质不是人类蛋白质。如本文中所定义的ErbB-2抗原结合部位及ErbB-3抗原结合部位一般不会结合至出生后(优选的是成年)人类的细胞膜上其他蛋白质。如本文所公开的双特异性抗体一般能够以至少1x10e-6M的结合亲和力结合ErbB-2和ErbB-3。

[0133] 如本文中所使用的术语"干扰结合(interferes with binding)"意指抗体是针对ErbB-3上的表位,并且该抗体与配体竞争结合至ErbB-3。抗体可降低配体结合,在配体已结合至ErbB-3时将此配体移开,或者抗体可例如透过空间障碍,至少部分地预防配体可结合至ErbB-3。

[0134] 如本文中所使用的术语"抗体(antibody)"意指一种蛋白质分子(优选地属于免疫球蛋白类别的蛋白质),其含有一个或多个可变结构域,该一个或多个可变结构域结合抗原上的表位,其中此类可变结构域是衍生自抗体的可变结构域或与抗体的可变结构域共有序列同源性。用于治疗用途的抗体优选的是尽可能接近待治疗受试者的天然抗体(例如人类受试者的人类抗体)。抗体结合可以特异性及亲和力来表示。特异性决定哪种抗原或其表位通过结合结构域来特异性结合。亲和力是一种针对与特定抗原或表位的结合量值的指标。一般而言,用于治疗应用的抗体具有至多1x10e-10M或更高的亲和力。抗体诸如本发明的双特异性抗体包括天然抗体的恒定结构域(Fc部分)。本发明的抗体一般是双特异性全长抗体,优选地属于人类IgG子类别。优选的是,本文所公开的抗体属于人类IgG1子类别。此类抗体具有良好ADCC性质,在体内施用人类后具有有利的半衰期,并且存在CH3工程改造技术,其可提供经修饰重链,此类经修饰重链在殖株性细胞上共同表达后优先形成异二聚体(相对于同二聚体)。

[0135] 如本文所公开的抗体优选地是"全长(full length)"抗体。术语"全长(full length)"定义为包括基本上完全抗体,但其不一定具有完整抗体的所有功能。为了避免有疑虑,全长抗体含有两个重链及两个轻链。各链含有恒定(C)区及可变(V)区,其可分为指称为CH1、CH2、CH3、VH、以及CL、VL的结构域(相应结构域的合适氨基酸序列是表示于图1及图2中)。抗体经由Fab部分中所含可变结构域结合至抗原,并且在结合之后可透过恒定结构域(主要透过Fc部分)与免疫系统的分子及细胞交互作用。术语"可变结构域(variable domain)"、"VH/VL对"、"VH/VL"在本文中可互换使用。根据本发明的全长抗体涵盖其中可存在突变来提供期望特性的抗体。此类突变不应为任何区域的大量缺失。然而,其中缺失一或数个氨基酸残基的抗体(基本上未改变所得抗体的结合特性)是涵盖于术语"全长抗体(full length antibody)"内。例如,IgG抗体可在恒定区中具有1至20个氨基酸残基插入、缺失、或其组合。例如,当抗体本身具有低的ADCC活性时,该抗体的ADCC活性可通过稍微修饰该抗体的恒定区来改善(Junttila,T.T.,K.Parsons,et al.(2010)."Superior In vivo

Efficacy of Afucosylated Trastuzumab in the Treatment of HER2-Amplified Breast Cancer."Cancer Research 70(11):4481-4489)。

[0136] 全长IgG抗体是优选的,此是因为其具有有利的半衰期,并且为了免疫原性的理由而有保持接近完全自体(人类)分子的需要。如本文所公开的抗体优选地是双特异性IgG抗体,优选的是双特异性全长IgG1抗体。IgG1基于其在男性中的长循环半衰期而是有利的。为了预防人类中的任何免疫原性,优选的是该双特异性IgG抗体是人类IgG1。

[0137] 术语"双特异性(bispecific)"(bs)意指抗体(如上文所定义)的一部分结合至抗原上的一种表位,而第二部分结合至不同表位。不同表位一般存在于不同抗原上。双特异性抗体的重链可变区一般彼此不同,而轻链可变区优选地相同。其中不同重链可变区与相同或共同轻链缔合的双特异性抗体,还称为具有共同轻链的双特异性抗体。如本文所述的双特异性抗体一般包括一个结合ErbB-2的可变结构域及另一个结合ErbB-3的可变结构域。

[0138] 优选双特异性抗体可通过在单一细胞中共同表达两种不同重链及共同轻链来获得。当使用野生型CH3结构域时,共同表达两种不同重链及共同轻链将导致三种不同物种,即AA、AB、以及BB。为了增加期望双特异性产物(AB)的百分比,可采用CH3工程改造,或者换句话讲,可使用具有兼容异二聚化结构域的重链(如下文所定义)。合适的兼容CH3异二聚化结构域表示于图2中d及图2中e。

[0139] 如本文中所使用的术语"兼容异二聚化结构域(compatible heterodimerization domain)"是指经工程改造的蛋白质结构域,其使得经工程改造的结构域A'将优先与经工程改造的结构域B'形成异二聚物,反之亦然,而降低了在A'-A'及B'-B'之间的同二聚化。

[0140] 术语"共同轻链(common light chain)"是指符合下列条件的轻链:可为相同;或具有一些氨基酸序列差异,而全长抗体的结合特异性不受影响。例如可能例如通过下列来制备或找出不相同但仍在功能上等效的轻链:引入及测试保守性氨基酸变化,即当与重链配对时,不会或仅部分地促成结合特异性的区域中氨基酸的变化,以及类似者。术语"共同轻链(common light chain)"、"共同VL(common VL)"、"单一轻链(single light chain)"、"单一VL(single VL)",无论有或没有添加术语"重排(rearranged)",在本文中皆可互换使用。

[0141] 共同轻链(可变区)优选地具有生殖系序列。优选生殖系序列是轻链可变区,该轻链可变区经常用于人类贮库,并且具有良好的热力学稳定性、产率、以及溶解度。在一优选实施方案中,轻链包括轻链区,轻链区包括IgVκ1-39*01基因区段的氨基酸序列,如序列1C"共同轻链IGKV1-39/jk1"所示,具有0至10、优选地0至5个氨基酸插入、缺失、取代、添加、或其组合。IgVκ1-39是免疫球蛋白可变κ1-39基因的缩写。基因还已知为免疫球蛋白可变κ1-39;IGKV139;或IGKV1-39。该基因的外部Id是HGNC:5740;Entrez Gene:28930;Ensembl:ENSG00000242371。图1列出IGKV1-39的可变区。V区可与五种J区中的一者组合。图1描述与J区组合的两种优选IgVκ1-39序列。连接序列是以IGKV1-39/jk1及IGKV1-39/jk5指示;替代名称是IgVκ1-39*01/IGJκ1*01或IgVκ1-39*01/IGJκ5*01(根据IMGT数据库全球网站(imgt.org)的命名法)。

[0142] 优选的是,含IgVκ1-39*01轻链可变区是生殖系序列。进一步优选的是,含IGJκ1*01或/IGJκ5*01轻链可变区是生殖系序列。在一优选实施方案中,IGKV1-39/jk1或IGKV1-39/jk5轻链可变区是生殖系序列。

[0143] 在一优选实施方案中，轻链可变区包括生殖系IgVκ1-39*01。在一优选实施方案中，轻链可变区包括κ轻链IgVκ1-39*01/IGJκ1*01或IgVκ1-39*01/IGJκ5*01。在一优选实施方案中，为IgVκ1-39*01/IGJκ1*01。轻链可变区优选地包括生殖系κ轻链IgVκ1-39*01/IGJκ1*01或生殖系κ轻链IgVκ1-39*01/IGJκ5*01，优选的是生殖系IgVκ1-39*01/IGJκ1*01。

[0144] 显然，所属领域技术人员将认识到“共同(common)”还指其中氨基酸序列不相同的轻链中的功能上等效物。存在许多轻链变体，其中存在不会实质影响功能性结合区形成的突变(缺失、取代、添加)。轻链也可为如上文所指明的轻链，其具有1至5个氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。

[0145] 优选的是，第一抗原结合部位和第二抗原结合部位两者皆包括轻链可变区，该轻链可变区包括具有序列(RASQSISSYLN)的CDR1、具有序列(AASSLQS)的CDR2、以及具有序列(QQSYSTPPT)的CDR3。

[0146] 本文所公开的抗体可减少ErbB-2和ErbB-3阳性细胞上ErbB-3的配体诱导的受体功能。在过量ErbB-2存在下，ErbB-2/ErbB-3异二聚体可在异二聚体中ErbB-3链的可检测配体不存在时，向表达细胞提供生长信号。此ErbB-3受体功能在本文中是称为ErbB-3的配体独立性受体功能。ErbB-2/ErbB-3异二聚体还在ErbB-3配体存在时，向表达细胞提供生长信号。此ErbB-3受体功能在本文中是称为ErbB-3的配体诱导的受体功能。

[0147] 如本文中所使用的术语“ErbB-3配体(ErbB-3ligand)”是指结合并活化ErbB-3的多肽。ErbB-3配体的示例包括但不限于神经调节蛋白1(NRG)及神经调节蛋白2、β纤维素、肝素结合表皮生长因子、以及表皮调节素(epiregulin)。该术语包括天然存在的多肽的生物活性片段和/或变体。

[0148] 优选的是，ErbB-3的配体诱导的受体功能是ErbB-2和ErbB-3阳性细胞的ErbB-3配体诱导的生长。在一优选实施方案中，细胞系MCF-7细胞(ATCC®HTB-22™)；SKBR3(ATCC®HTB-30™)细胞；NCI-87(ATCC®CRL-5822™)细胞；BxPC-3-luc2细胞(Perkin Elmer 125058)、BT-474细胞(ATCC®HTB-20™)；或JIMT 1细胞(DSMZ号：ACC 589)。

[0149] 如本文中所使用，配体诱导的受体功能降低至少20％，优选的是至少30％、40％、50％、60％、或至少70％，在一特别优选的实施方案中，配体诱导的受体功能降低80，更优选的是降低90％。降低幅度优选地是通过下列确定：确定在本文所公开的双特异性抗体存在下的配体诱导的受体功能、以及将其与该抗体不存在下的相同功能进行比较(在其他条件相同的情况下)。此类条件包括至少存在ErbB-3配体。存在配体量优选地是诱导ErbB-2和ErbB-3阳性细胞系的半最大生长的量。此测试的ErbB-2和ErbB-3阳性细胞系优选地是MCF-7细胞系(ATCC®HTB-22™)、SKBR3细胞系(ATCC®HTB-30™)细胞、JIMT 1细胞系(DSMZ ACC 589)、或NCI-87细胞系(ATCC®CRL-5822™)。用于确定ErbB-3配体诱导的受体功能的测试和/或配体优选地是用于ErbB-3配体诱导的生长减少的测试，如实施例中所指明。

[0150] ErbB-2蛋白含有数个结构域(参见参考Landgraf,R Breast Cancer Res.2007;9(1):202-中的图1)。胞外结构域称为结构域I至IV。结合至本文所述抗体的抗原结合部位的相应结构域的位置已经定位。具有结合ErbB-2的结构域I或结构域IV(第一抗原结合部位)的抗原结合部位(第一抗原结合部位)的双特异性抗体，其包括重链可变区，该重链可变区在与各种轻链组合时维持对ErbB-2的显著结合特异性与亲和力。具有结合ErbB-2的结构域

I或结构域IV(第一抗原结合部位)的抗原结合部位(第一抗原结合部位)及针对ErbB-3的抗原结合部位(第二抗原结合部位)的双特异性抗体是更有效降低ErbB-3的配体诱导的受体功能,其是当相较于包括结合至ErbB-2的另一个胞外结构域的抗原结合部位(第一抗原结合部位)的双特异性抗体时。优选的是,一种双特异性抗体,其包括结合ErbB-2的抗原结合部位(第一抗原结合部位),其中该抗原结合部位结合至ErbB-2的结构域I或结构域IV。优选的是,抗原结合部位结合至ErbB-2的结构域IV。优选抗体包括结合ErbB-2的结构域I的第一抗原结合部位及结合ErbB-3的结构域III的第二抗原结合部位。

[0151] 在一个优选实施方案中,抗体包括结合下列的抗原结合部位:ErbB-2的结构域I中的至少一个氨基酸,其选自由T144、T164、R166、P172、G179、S180、以及R181所组成的组;以及表面暴露氨基酸残基,其是位于离T144、T164、R166、P172、G179、S180、或R181约5个氨基酸位置内。

[0152] 在一个优选实施方案中,抗体优选地包括结合下列的抗原结合部位:ErbB-3的结构域III中的至少一个氨基酸,其选自由R426所组成的组;以及表面暴露氨基酸残基,其是位于自然ErbB-3蛋白中离R426 11.2Å内。

[0153] 具有结合ErbB-2的抗原结合部位(第一抗原结合部位)且进一步包括ADCC的双特异性抗体更有效,其是相较于不具有显著ADCC活性的其他ErbB-2结合抗体(特别是在体内)。因此,优选的是一种展现ADCC的双特异性抗体。已发现,其中第一抗原结合部位结合至ErbB-2的结构域IV的抗体具有内在ADCC活性。内在ADCC活性低的结构域I结合性ErbB-2结合抗体可经工程改造以增强ADCC活性,以Fc区结合至免疫效应细胞(诸如巨噬细胞、自然杀手细胞、B细胞、以及嗜中性白血球)上的不同受体来介导抗体功能。一些这些受体(诸如CD16A(Fcγ RIIIA)及CD32A(Fcγ RIIA))活化细胞以建立对抗抗原的反应。其他受体(诸如CD32B)抑制免疫细胞的活化。将Fc区工程改造(透过引入氨基酸取代),该Fc区以更大选择性结合至活化性受体,由此可产生更能够介导细胞毒性活性的抗体,该细胞毒性活性是抗癌Mab期望的。

[0154] 一种用于增强抗体的ADCC的技术是去岩藻醣基化(afucosylation)。(参见例如Junttila,T.T.,K.Parsons,et al.(2010).“Superior In vivo Efficacy of Afucosylated Trastuzumab in the Treatment of HER2-Amplified Breast Cancer.” Cancer Research 70(11):4481-4489)。因此,进一步提供一种如本文所公开的双特异性抗体,其经去岩藻醣基化。替代地,或附加地,可使用多项其他策略来达成ADCC增强,其例如包括醣基工程改造(glycoengineering)及突变诱发(mutagenesis),以上皆寻求改善Fc与低亲和力活化性Fcγ RIIIa的结合、和/或降低与低亲和力抑制性Fcγ RIIb的结合。

[0155] 存在数种体外方法,用于确定抗体或效应细胞在引发ADCC上的疗效。其中有铬-51[Cr51]释放检定、铕[Eu]释放检定、以及硫-35[S35]释放检定。通常,表达特定表面暴露抗原的经标示目标细胞系是与对该抗原具特异性的抗体一起培养。在洗涤之后,表达Fc受体CD16的效应细胞一般与抗体标示目标细胞共同培养。随后,一般通过胞内标记的释放(例如利用闪烁计数器或分光亮度法),测量目标细胞溶解。

[0156] 在优选双特异性抗体中,第二抗原结合部位对ErbB 3阳性细胞的亲和力等于、或优选地高于第一抗原结合部位对ErbB-2阳性细胞的亲和力。第二抗原结合部位对ErbB-3阳性细胞的亲和力(KD)优选地是低于或等于2.0nM,更优选地低于或等于1.5nM,更优选地低

于或等于1.39nM,更优选地低于或等于0.99nM。在一个优选实施方案中,第二抗原结合部位对SK BR 3细胞上ErbB-3的亲和力是低于或等于2.0nM,更优选地低于或等于1.5nM,更优选地低于或等于1.39nM,优选地低于或等于0.99nM。在一个实施方案中,亲和力是在1.39至0.59nM的范围内。在一个优选实施方案中,第二抗原结合部位对BT 474细胞上ErbB-3的亲和力是低于或等于2.0nM,更优选地低于或等于1.5nM,更优选地低于或等于1.0nM,更优选地低于或等于0.5nM,更优选地低于或等于0.31nM,优选地低于或等于0.23nM。在一个实施方案中,亲和力是在0.31至0.15的范围内。上述亲和力优选地是使用稳态细胞亲和力测量来测量,其中使用经放射性标示抗体,将细胞培养于4℃下,然后测量结合细胞的放射性,如WO 2015/130173的实施例中所述。

[0157] 第一抗原结合部位对ErbB-2阳性细胞的亲和力(KD)优选地是低于或等于5.0nM,更优选地低于或等于4.5nM,更优选地低于或等于3.9nM。在一个优选实施方案中,第一抗原结合部位对SK BR 3细胞上ErbB-2的亲和力是低于或等于5.0nM,优选地低于或等于4.5nM,更优选地低于或等于4.0nM,更优选地低于或等于3.5nM,更优选地低于或等于3.0nM,优选地低于或等于2.3nM。在一个实施方案中,亲和力是在3.0至1.6nM的范围内。在一个优选实施方案中,第一抗原结合部位对BT 474细胞上ErbB-2的亲和力是低于或等于5.0nM,优选地低于或等于4.5nM,更优选地低于或等于3.9nM。在一个实施方案中,亲和力是在4.5至3.3的范围内。上述亲和力优选地是使用稳态细胞亲和力测量来测量,其中使用经放射性标示抗体,将细胞培养于4℃下,然后测量结合细胞的放射性,如WO 2015/130173的实施例中所述。

[0158] 优选的是,所公开的方法中所使用的双特异性抗体不会显著影响心肌细胞(cardiomyocyte)的存活。心脏毒性(cardiotoxicity)是ErbB 2靶向疗法的已知风险因子,而且当曲妥珠单抗与蒽环类药物(anthracycline)配合使用,从而诱导心脏压力(cardiac stress)时,并发症频率增加。

[0159] 本文所公开的双特异性抗体优选地是用于人类。因此,优选抗体是人类或人源化抗体。人类对多肽的耐受性取决于许多不同层面。免疫力(为T细胞介导、B细胞介导、或其他者)是涵盖人类对多肽的耐受性中所涵盖变数的一者。双特异性抗体的恒定区优选地是人类恒定区。恒定区域可与天然存在的人类抗体的恒定区含有一个或多个、优选地不多于10个、优选地不多于5个氨基酸差异。优选的是,恒定部分是完全衍生自天然存在的人类抗体。本文所生产的各种抗体是衍生自人类抗体可变结构域库。因此,这些可变结构域是人类可变结构域。独特的CDR区可衍生自人类,自另一种生物体合成或衍生。当可变区的氨基酸序列与天然存在的人类抗体的可变区(但非CDR区)的氨基酸序列相同时,则其视为人类可变区。抗体中的ErbB-2结合VH、ErbB-3结合VH、或轻链的可变区可与天然存在的人类抗体的可变区含有一个或多个、优选地不多于10个、优选地不多于5个氨基酸差异(未计入CDR区的氨基酸序列的可能差异)。此类突变基本上还发生于体细胞超突变的环境中。

[0160] 至少就重链可变区而言,抗体可衍生自各种动物物种。常见做法为人源化此类例如鼠类重链可变区。此可以各种方式达成,其中有CDR移植入人类重链可变区(其3D结构与鼠类重链可变区的3-D结构匹配);鼠类重链可变区的去免疫化,其优选地通过自该鼠类重链可变区移除已知或疑似的T细胞表位或B细胞表位来进行。移除一般是通过将表位中的一个或多个氨基酸以另一个(一般为保守)氨基酸取代,使得表位的序列经修饰以使得其不再是T或B细胞表位。

[0161] 在人类中，此类去免疫化鼠类重链可变区的免疫原性较原始鼠类重链可变区为低。优选的是，可变区或结构域进一步人源化，诸如例如切接(veneered)。通过使用切接技术，可将免疫系统容易遇到的外部残基以人类残基选择性取代，以提供杂交分子，该杂交分子包括弱免疫原性或实质上无免疫原性切接表面。本发明所使用的动物优选地是哺乳动物，更优选的是灵长动物，最优选地人类。

[0162] 本文所公开的双特异性抗体优选地包括人类抗体的恒定区。根据其重链恒定结构域的差异，将抗体分为五种类别或同型：IgG、IgA、IgM、IgD、以及IgE。这些类别或同型包括以对应希腊字母命名的此类重链中的至少一者。优选的是，恒定区包括IgG恒定区，更优选的是IgG1恒定区，优选的是突变IgG1恒定区。IgG1的恒定区中基本上会发生一些变异，诸如例如异型G1m1,17、以及G1m3，和/或在不改变所得抗体的免疫性质下允许如此。一般而言，恒定区中允许介于约1至10个氨基酸之间的插入、缺失、取代、或其组合。

[0163] 如本文所公开的优选双特异性抗体包括：

[0164] -ErbB 2特异性重链可变区的至少CDR3序列(优选的是至少CDR1、CDR2、以及CDR3序列)、或至少重链可变区序列，该ErbB 2特异性重链可变区选自由下列组成的组：MF2926、MF2930、MF1849；MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、以及MF1898；或与所述重链可变区序列至多15个氨基酸(优选地至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个氨基酸，更优选地至多1、2、3、4、或5个氨基酸)不同的重链可变区序列；和/或

[0165] -ErbB 3特异性重链可变区的至少CDR3序列(优选的是至少CDR1、CDR2、以及CDR3序列)、或至少重链可变区序列，该ErbB 3特异性重链可变区选自由下列组成的组：MF3178；MF3176；MF3163；MF3099；MF3307；MF6055；MF6056；MF6057；MF6058；MF6059；MF6060；MF6061；MF6062；MF6063；MF6064；MF 6065；MF6066；MF6067；MF6068；MF6069；MF6070；MF6071；MF6072；MF6073、以及MF6074；或与所述重链可变区序列至多15个氨基酸(优选地至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个氨基酸，更优选地至多1、2、3、4、或5个氨基酸)不同的重链可变区序列。

[0166] CDR序列是例如为了优化目的而有所变化，优选的是为了改善抗体的结合功效或稳定性。优化是例如通过突变诱发程序来进行，然后所得抗体的稳定性和/或结合亲和力优选地经测试，并且改善的ErbB 2或ErbB 3特异性CDR序列优选地经选择。所属领域技术人员有充分能力产生包括至少一个经改变CDR序列的抗体变体。例如，应用保守性氨基酸取代。保守性氨基酸取代的示例包括：一种疏水性残基(诸如异亮氨酸、缬氨酸、亮氨酸、或甲硫氨酸)以另一种疏水性残基取代；以及一种极性残基以另一种极性残基取代，诸如精氨酸以赖氨酸、谷氨酸以天冬氨酸、或谷氨酰胺以天冬酰胺取代。

[0167] 优选的抗体包括结合ErbB-2的可变结构域，其中该可变结构域的VH链包括下列的氨基酸序列：VH链MF2926；MF2930；MF1849；MF2973；MF3004；MF3958(是人源化MF2971)；MF2971；MF3025；MF2916；MF3991(是人源化MF3004)；MF3031；MF2889；MF2913；MF1847；MF3001、MF3003、或MF1898；或者包括下列的氨基酸序列：VH链MF2926；MF2930；MF1849；MF2973；MF3004；MF3958(是人源化MF2971)；MF2971；MF3025；MF2916；MF3991(是人源化MF3004)；MF3031；MF2889；MF2913；MF1847；MF3001、MF3003、或MF1898，其就上述VH链序列而言，具有至多15个(优选的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个，更优选的是至多1、2、3、4、或5个)

氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。结合ErbB-2的可变结构域的VH链优选地包括下列的氨基酸序列：

[0168] -MF1849;或

[0169] -MF2971或其人源化版本,其中该人源化版本优选地包括MF3958的氨基酸序列;或

[0170] -MF3004或其人源化版本,其中该人源化版本优选地包括MF3991的氨基酸序列。在一个实施方案中,结合ErbB-2的可变结构域的VH链包括下列的氨基酸序列:VH链MF1849;或MF2971或其人源化版本,其中该人源化版本优选地包括MF3958的氨基酸序列;或MF3004或其人源化版本,其中该人源化版本优选地包括MF3991的氨基酸序列,其中所述VH序列就相应序列而言,具有至多15个(优选的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个,更优选的是至多1、2、3、4、或5个)氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。在一优选实施方案中,结合ErbB-2的可变结构域的VH链包括MF3958的氨基酸序列;或者包括MF3958的氨基酸序列,其就VH链序列而言,具有至多15个(优选的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个,更优选的是至多1、2、3、4、或5个)氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。

[0171] 结合Erb-B3的可变结构域的VH链优选地包括下列的氨基酸序列:VH链MF3178、MF3176;MF3163;MF3099;MF3307;MF6055;MF6056;MF6057;MF6058;MF6059;MF6060;MF6061;MF6062;MF6063;MF6064;MF 6065;MF6066;MF6067;MF6068;MF6069;MF6070;MF6071;MF6072;MF6073、或MF6074;或者包括下列的氨基酸序列:VH链MF3178、MF3176;MF3163;MF3099;MF3307;MF6055;MF6056;MF6057;MF6058;MF6059;MF6060;MF6061;MF6062;MF6063;MF6064;MF 6065;MF6066;MF6067;MF6068;MF6069;MF6070;MF6071;MF6072;MF6073或MF6074,其就VH链序列而言,具有至多15个(优选的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个,更优选的是至多1、2、3、4、或5个)氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。结合Erb-B3的可变结构域的VH链优选地包括MF3178、MF3176、MF3163、MF6058、MF6061、或MF6065的氨基酸序列;或者包括MF3178、MF3176、MF3163、MF6058、MF6061、或MF6065的氨基酸序列,其就相应VH链序列而言,具有至多15个(优选的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个,更优选的是至多1、2、3、4、或5个)氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。在一优选实施方案中,结合ErbB-3的可变结构域的VH链包括MF3178的氨基酸序列;或者包括MF3178的氨基酸序列,其就VH链序列而言,具有至多15个(优选的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个,更优选的是至多1、2、3、4、或5个)氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。优选的是,上述氨基酸插入、缺失、以及取代不存在于CDR3区中。上述氨基酸插入、缺失、以及取代还优选地不存在于CDR1区及CDR2区中。上述氨基酸插入、缺失、以及取代还优选地不存在于FR4区中。

[0172] 优选的是,抗体包括至少MF1849、MF2971、MF3958、MF3004、或MF3991的CDR1、CDR2、以及CDR3序列,最优选地至少MF3958的CDR1、CDR2、以及CDR3序列。抗体优选地包括至少MF3178、MF3176、MF3163、MF6058、MF6061、或MF6065的CDR1、CDR2、以及CDR3序列,最优选地至少MF3178的CDR1、CDR2、以及CDR3序列。

[0173] 优选的是,ErbB-2特异性重链可变区包括VH链MF3958的氨基酸序列,其就该VH而言,具有至多15个(优选的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个,更优选的是至多1、2、3、4、或5个)氨基酸插入、缺失、取代、或其组合(优选的是,其中此类插入、缺失、取代不在CDR1、CDR2、或CDR3中)。其还优选地不存在于FR4区中。氨基酸取代优选地是保守性氨基酸取代。

[0174] 优选的是,ErbB-3特异性重链可变区包括VH链MF3178的氨基酸序列,其就该VH而

言，具有至多15个(优选的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个，更优选的是至多1、2、3、4、或5个)氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。一个或多个氨基酸插入、缺失、取代、或其组合优选地不在VH链的CDR1、CDR2、以及CDR3区中。其还优选地不存在于FR4区中。氨基酸取代优选地是保守性氨基酸取代。

[0175] 优选的是，ErbB-2特异性重链可变区包括VH链MF3991的氨基酸序列，其就该VH而言，具有至多15个(优选的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个，更优选的是至多1、2、3、4、或5个)氨基酸插入、缺失、取代、或其组合(优选的是，其中此类插入、缺失、取代不在CDR1、CDR2、或CDR3中)。其还优选地不存在于FR4区中。氨基酸取代优选地是保守性氨基酸取代。

[0176] 优选的是，ErbB-3特异性重链可变区包括VH链MF3178的氨基酸序列，其就该VH而言，具有至多15个(优选的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个，更优选的是至多1、2、3、4、或5个)氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。一个或多个氨基酸插入、缺失、取代、或其组合优选地不在VH链的CDR1、CDR2、以及CDR3区中。其还优选地不存在于FR4区中。氨基酸取代优选地是保守性氨基酸取代。

[0177] 优选的是，抗体的第一抗原结合部位包括至少MF3958的CDR1、CDR2、以及CDR3序列；或与MF3958的CDR1、CDR2、以及CDR3序列至多三个、优选地至多两个、优选地至多一个氨基酸不同的CDR1、CDR2、以及CDR3序列，并且其中第二抗原结合部位包括至少MF3178的CDR1、CDR2、以及CDR3序列；或与MF3178的CDR1、CDR2、以及CDR3序列至多三个、优选地至多两个、优选地至多一个氨基酸不同的CDR1、CDR2、以及CDR3序列。

[0178] 优选的是，双特异性抗体包括：i)第一抗原结合部位，其包括含有MF3958的CDR1、CDR2、以及CDR3序列的ErbB-2特异性重链可变区及轻链可变区；以及ii)第二抗原结合部位，其包括含有MF3178的CDR1、CDR2、以及CDR3序列的ErbB-3特异性重链可变区及轻链可变区。

[0179] 优选的是，ErbB-2特异性重链可变区具有MF3958序列，并且ErbB-3特异性重链可变区具有MF3178序列。此组合还称为PB4188抗体。优选的是，PB4188抗体经去岩藻醣基化。

[0180] 优选的是，双特异性抗体包括：“用于ErbB-2结合的重链(heavy chain for ErbB-2binding)”，如序列表第4部分所示；以及“用于ErbB-3结合的重链(heavy chain for ErbB-3binding)”，如序列表第4部分所示。

[0181] 优选的是，双特异性抗体的抗原结合部位包括如本文中所定义的共同轻链，优选的是生殖系共同轻链，优选的是重排人类生殖系κ轻链IgVκ1-39*01/IGJκ1*01或其片段或功能性衍生物(根据IMGT数据库全球网站(imgt.org)的命名法)。使用了术语重排人类生殖系κ轻链IgVκ1-39*01/IGJκ1*01、IGKV1-39/IGKJ1、huVκ1-39轻链、或缩写的huVκ1-39。轻链可具有1、2、3、4、或5个氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。所述1、2、3、4、或5个氨基酸取代优选地是保守性氨基酸取代，插入、缺失、取代、或其组合优选地不在VL链的CDR3区中，优选地不在VL链的CDR1、CDR2、或CDR3区或FR4区中。优选的是，第一抗原结合部位和第二抗原结合部位包括相同轻链可变区(确切而言，为共同轻链)。优选的是，轻链可变区包括具有序列(RASQSISSYLN)的CDR1、具有序列(AASSLQS)的CDR2、以及具有序列(QQSYSTPPT)的CDR3。优选的是，轻链可变区包括图1所示的共同轻链序列。

[0182] 各种方法可用于生产双特异性抗体，其论述于WO 2015/130173中。一种方法涉及在细胞中表达两种不同重链及两种不同轻链，以及收集由该细胞所生产的抗体。以此方式

生产的抗体一般将含有具有重链与轻链的不同组合的抗体集合，其中一些是所期望的双特异性抗体。随后，可自集合将双特异性抗体纯化。

[0183] 由细胞生产的双特异性抗体对其他抗体的比可以各种方式增加。优选的是，不表达两种不同轻链，而是表达两种基本上相同的轻链于细胞中，以增加该比。此概念在所属技术领域中还称为“共同轻链”方法。当基本上相同的轻链与两种不同重链一起作用，而允许形成具有不同抗原结合部位的可变结构域及伴随不同结合性质时，在相对于表达两种不同轻链下，显著改善了由细胞生产的双特异性抗体对其他抗体的比。可刺激两种不同重链彼此配对，以在相对于两种相同重链的配对下，进一步改善由细胞生产的双特异性抗体所占的比。所属技术领域描述各种方式，可达成重链的此类异二聚化。优选方法描述于PCT申请案第PCT/NL2013/050294号(WO 2013/157954 A1)，其是以引用方式并入本文中。公开了用于自单一细胞生产双特异性抗体的方法及手段，由此提供在相对于形成单特异性抗体下有利于形成双特异性抗体的手段。

[0184] 为了清楚起见，本文以相同或不同实施方案的部分，描述简要说明特征；然而，将理解的是，本发明的范围可包括具有所述特征的全部或一些的组合的实施方案。

[0185] 实施例

[0186] 如本文中所使用的“MFXXXX”(其中X独立地是数字0至9)是指Fab，其包括可变结构域，其中VH具有由图3或图4所示4位数识别的氨基酸序列。除非另有指示，可变结构域的轻链可变区一般具有图1中a的序列。实施例中的轻链具有如图1中b所示的序列。“MFXXXX VH”是指4位数识别的VH的氨基酸序列。MF进一步包括：轻链的恒定区；以及重链的恒定区，其通常与轻链的恒定区交互作用。重链的VH/可变区有所不同且一般还为CH3区，其中此类重链中的一者具有其CH3结构域的KK突变，而另一者具有其CH3结构域的互补DE突变(参见参考PCT/NL2013/050294(以WO2013/157954公开)、以及图2中d及图2中e)。在实施例中的双特异性抗体具有：Fc尾，其具有KK/DE CH3异二聚化结构域、如图2所指示的CH2结构域和CH1结构域；如图1中a所指示的共同轻链；以及如MF数字所指明的VH。

[0187] 实施例1：

[0188] 在实体瘤患者中，以双特异性抗体MF3958xMF3178(靶向HER2和HER3的全长IgG1双特异性抗体)进行的第I/II期研究

[0189] 研究期间：

[0190] 针对研究的剂量增加部分(第1部分)，招募28名患者。研究的第2部分是剂量扩增期。第2部分的总期间是大约25至32个月；然而，实际期间受到数个变量的影响，例如整体受试者招募率。

[0191] 患者人数：

[0192] 在第1部分中收案二十八(28)名患者。就第2部分而言，可收案至少20名可评估患者(且至多大约40名)于有侵袭性黏液性腺癌或记录有NRG1融合的晚期/转移性非小细胞肺癌的组中；(NSCLC)。

[0193] 因疾病进展以外的原因而未完成至少两个研究治疗周期的患者无法评估疗效且于相应组中被置换。

[0194] 此实施例描述研究的第2部分。

[0195] 研究目的：

[0196] 第1部分

目的	
主要:	
• 确定 MF3958 x MF3178 的 MTD 和/或 MRD。	• 评估不良事件（adverse event, AE）及剂量限制性毒性（dose limiting toxicity, DLT）。
次要:	
• 为了表征 MF3958 x MF3178 的安全性及耐受性。	• AE/严重不良事件（serious adverse event, SAE）的频率及性质。
• MF3958 x MF3178 的 PK 曲线。	• 评估 PK 变量，其包括总暴露、最大浓度（C_{max}）清除率、分布体积（V）、稳态分布体积（V_{ss}）、半衰期（$t_{1/2}$）、AUC_{0-t}（自时间零至时间 t 的浓度对时间曲线下面积）、$AUC_{0-\infty}$（浓度对时间曲线下面积）、t_{max}（达到最大浓度的所经时间）。
• MF3958 x MF3178 的免疫原性。	• 针对 MF3958 x MF3178 的抗药物抗体的发生率及血清效价。
• 评估抗肿瘤反应及 CBR。	• 依 RECIST v1.1 确定下列而评估的抗肿瘤活性及临床益处：客观整体反应率（ORR）、反应持续时间（DOR）、无进展存活期（PFS）、以及存活期；CBR 定义为观察到完全反应（complete response, CR）或部分反应（partial response, PR）或疾病稳定（stable disease, SD）的患者比例（其中 SD 持续时间是至少 12 周）。
探索性（包括可选的评估）:	
• 存在生物标记及对 MF3958 x MF3178 的药效动力学（pharmacodynamic, PD）反应。	• 评估库存和/或新鲜肿瘤活检材料及血液中的相关肿瘤生物标记及 MF3958 x MF3178 活性的标记。评估下列候选生物标记: ○ HER2、HER3、pHER2、pHER3、以及调蛋白; ○ KRAS、NRAS、PIK3CA、BRAF 突变状态（仅转移性结肠直肠癌（metastatic colorectal cancer, mCRC）患者）; ○ 循环肿瘤脱氧核糖核酸（DNA）及与 HER2/HER3 信号传导相关的基因中的突变; ○ MAPK 及 AKT 信号传导路径中的磷酸化分子。

[0197]

[0198] 第2部分

[0199]

目的	
主要（安全性）：	
• 为了表征 MF3958 x MF3178 的安全性及耐受性。	• AE 的频率及性质。
主要（疗效）：	
• 为了探索 MF3958 x MF3178 的抗肿瘤活性与疾病相关生物标记之间的关系	按当地调查者评估的依 RECIST 1.1 的整体反应率（ORR）、DOR、CBR（定义为观察到 CR 或 PR，或者 SD 持续至少 12 周时间的患者比例）。探索抗肿瘤活性与生物标记（包括 HER2、HER3、以及调蛋白表达）之间的关系，以及血清生物标记诸如 CA-125（卵巢、子宫内膜）及 CA-19-9（胃）
次要:	
• MF3958 x MF3178 的 PK 曲线。	• 评估 PK 变量，其包括总暴露、C_{max}、V、V_{ss}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、t_{max}。 • 族群 PK 分析
• MF3958 x MF3178 的免疫原性。	• 针对 MF3958 x MF3178 的抗药物抗体的发生率及血清效价。
• 评估 PFS 及整体存活期、反应持续时间	
探索性（包括可选的评估）：	
• 优选地在新鲜肿瘤样本/活检材料或库存及血液中，评估其他相关肿瘤生物标记及 MF3958 x MF3178 活性的标记。	• 如果有足够样本可用，评估下列候选生物标记: 肿瘤样本 ○ pHER2、pHER3、HER2:HER3 二聚化; ○ 调蛋白以及（取决于可用性）包括与 HER2 和 HER3 相关者的癌症基因中的突变 ○ MAPK 及 AKT 信号传导路径中的磷酸化分子。 ○ 调蛋白基因融合 血液 ○ Fcγ 受体多态性 ○ 循环肿瘤 DNA 以及包括与 HER2/HER3 信号传导相关者的癌症基因突变分析; ○ 循环肿瘤细胞及 HER2 状态

[0200] 研究设计：

[0201] 此为第I/II期开放标签、多中心、多国、剂量增加、单组分配研究，旨在评估MF3958 xMF3178的安全性、耐受性、PK、PD、免疫原性、以及抗肿瘤活性。

[0202] 该研究设计成2个部分：

[0203] 第1部分

[0204] 研究的第1部分包括对下列九种剂量进行的研究：40mg、80mg、160mg(在有1名患者的群组中)及240mg、360mg、480mg、600mg、750mg、以及900mg(在有3名患者的群组中)。最初在3周治疗周期的第1天，以大约60分钟时间给予MF3958 x MF3178。在第1部分期间，将输注持续时间延长至2小时，可选择将其增加至多4小时，以减缓输注相关反应(infusion-related reaction,IRR)。

[0205] 在任何剂量水平下，皆未经历剂量限制性毒性(DLT)。在600mg及750mg群组的各自中对三名附加患者给药，以具备足够PK信息。

[0206] 由于在900mg的剂量水平下未达到MTD，MF3958 x MF3178-CL01的数据审查委员会(Data Review Committee,DRC)决定指派750mg的剂量水平作为研究的RP2D，其是基于累积

安全性、可用PK数据、以及PK仿真。

[0207] 第2部分

[0208] 第2部分包括在所选患者族群的扩增组中，进一步表征所选剂量水平的MF3958 xMF3178的安全性及耐受性，以及评估CBR，该CBR定义为具有CR、PR或持久SD(持续时间为至少12周的SD)的患者比例。

[0209] 在新招募患者中，对采4周周期的每周一次剂量方案进行评估，其由下列所组成：每周一次400mg的均一剂量，其用于前2个周期；以及800mg负载剂量，其用于初始施用。自周期3起，MF3958 x MF3178是以每周一次400mg剂量给予3周，接着1周停用。施用规定的前药以减缓IRR。然而，皮质类固醇仅规定于周期1的第1天的负载剂量前使用，并且应仅根据调查者的裁量而于后续输注中使用于管理IRR。

[0210] 在前5名治疗患者已完成至少2个治疗周期后的导入(run-in)期间，审查每周时程的安全性。DRC审查所有安全性数据，其着重于3至4级毒性的发生率、IRR的发生率与严重性，以及遵循性。如果DRC审查作出的结论是毒性为不可接受的，则研究委托者(sponsor)继续进行3周周期剂量方案的患者收案，直到每个群组收案足够患者数量为止。

[0211] 第2部分中不允许患者自身(within-patient)的剂量增加。

[0212] 研究的第2部分中欲评估的受关注患者族群是：

[0213] • 记录有NRG1融合的NSCLC

[0214] 各组(C至F)可收案至少20名且至多大约40名患者，其包括每个群组至少10名接受每周一次建议剂量治疗的患者。先前结案的群组可重开。

[0215] 治疗期间

[0216] 研究的第1部分及第2部分两者中的患者皆可持续进行治疗，直到发生疾病进展、死亡、无法接受的毒性、或因任何其他原因而停止治疗为止。

[0217] 数据审查委员会(DRC)：

[0218] 由DRC开会审查所有可用安全性数据及PK数据，作出第1部分中的所有剂量增加决定。DRC参与者包括调查者(或其代表)、研究委托者的医务主管、研究医疗监督员、研究药物警戒医师、研究项目经理、研究统计员、以及视需要的受邀专家(诸如临床药理学专家)。

[0219] 在第2部分中，DRC对完成针对每周一次剂量的安全性导入期后的数据进行审查，此后对所有后续患者扩增每周一次剂量。

[0220] 研究评估：

[0221] 研究是由下列所组成：分子预筛选评估至多4周(28天)筛选期、接着连续治疗周期，直到因任何原因而退出或终止治疗为止。治疗周期期间如下：针对第2部分中接受初始建议剂量治疗的患者，为期3周(21天)；以及针对第2部分中接受每周一次建议剂量治疗的患者，为期4周(28天)。所有患者应在治疗停止后1周内参加治疗结束访视，并在治疗结束或中止治疗后30天参加最终研究访视。

[0222] 在完成最终研究访视时尚未发生进展或撤回同意的患者经过每3个月一次的追踪，并持续至多(大约)2年，以确认其疾病进展和/或存活状态，直到开始进行其下一次抗癌治疗为止。

[0223] 如果对试验期间安全性数据与可用PK、PD、以及抗肿瘤活性数据持续进行的评估意味着，替代给药频率应进行评估，或者其他患者族群应经过评估(在第2部分中)，这些修

改是于开始这些评估前阐明于规程修正中。

[0224] 分子预筛选及筛选：

[0225] 分子预筛选是在当地合格实验室进行，以进行针对NRG1融合的分子筛选。为了起始预筛选，患者必须符合下列其中一项标准：

[0226] • 有IMA的组织学诊断，并且无EGFR/ALK变化存在记录。注意：尚未进行针对NRG1融合的预筛选测试的IMA患者可进入试验。

[0227] 或

[0228] • 病理检查无法进行IMA诊断，但是调查者基于症状、成像特征(例如局部实质化、多个双侧结节或实质化)、不抽烟者，以及无EGFR/ALK变化存在记录而怀疑有IMA。

[0229] 在提交新鲜或库存肿瘤组织以进行确定NRG1融合状态的分析之前，必须先由经识别为可能参与研究的NSCLC患者签署分子预筛选知情同意书(Informed Consent Form,ICF)。在周期1第1天前至多最长一年，可于自然疾病史的任何时间(例如于诊断时、第一线疗法期间、进展时等)进行测试。需要新鲜肿瘤样本(福尔马林固定石蜡包埋(formalin-fixed paraffin-embedded)；FFPE)或不超过1年的库存肿瘤样本，来评估NRG1融合是否存在。样本应提交给当地合格实验室来进行NRG1融合状态的分子解析(PCR、次世代测序[DNA或RNA]或FISH)测试。接着，如果局部NRG1融合结果呈阳性的患者愿意且能够进入主要研究，则其有资格签署主要研究ICF。

[0230] 主要知情同意书

[0231] 在进行任何筛选程序或评估之前，所有患者皆必须签署主要研究ICF。除了必须在周期1第1天前7天内进行的血清验孕以外，筛选评估是在周期1第1天前4周内进行。为了筛选考虑，要求使用来自新鲜或库存组织的基线规定肿瘤样本(优选的是团块(block))。研究委托者指示以新鲜组织为优先。库存是可接受的，而且应该已在自筛选的2年内取得，除了必须在1年内取得的NSCLC以外。应注意的是，对于NSCLC患者而言，即使提供了预筛选活检样本用于NRG1的当地预筛选测试，仍需要基线活检来进行筛选。在完成所有所需筛选评估并确认所有资格标准后，患者可在周期1第1天开始用药。

[0232] 安全性评估

[0233] 在基线时记录并发疾病；在整个研究参与期间，监测AE与并用疗法。安全性评估包括审查美国东岸癌症临床研究合作组织(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)体能状态、身体检查(包括身高及体重)、生命征象、以及心电图(ECG)。还在筛选时、周期4结束(或周期5第1天)、研究结束访视时，并在视临床指示的研究期间任何时间，进行左心室射出分率(Left Ventricular Ejection Fraction,LVEF)的心脏功能测试。实验室评估包括临床化学、血液学、凝血测试、尿分析、以及验孕。应注意的是，细胞介素组分析是执行至2017年8月01日为止。

[0234] 在所有MF3958 x MF3178施用日，患者必须自结束输注时间起至少60分钟留在诊间(当有PK样本需要时，则更久)，以进行观察及重复生命征象，然后才能离开诊间。应视临床指示，进行进一步的附加安全性评估，并且如果需要，应基于调查者的判断，增加持续待在诊间的时间。

[0235] 免疫原性评估

[0236] 在周期1、2、3、4的各自的第1天给药前，接着在之后的每四个周期(周期8、12、16

等),并在治疗结束访视及最终研究访视(窗口为MF3958 x MF3178施用前-3天),测量抗MF3958 x MF3178抗体的血清效价。

[0237] 药物动力学评估

[0238] 第1部分及第2部分初始建议剂量时程:在周期1,于第1天给药前,于输注结束(end of infusion,EOI)时,于EOI后1、2、4、8、24小时,接着在第4天(或第3天)、第8天、以及第15天,收集血液样本以进行PK分析。在周期2至4,仅收集给药前及EOI血液样本。

[0239] 第2部分每周一次建议剂量时程:在周期1,于第1天给药前、EOI,EOI后2、4、24小时,接着第8天及第15天给药前、以及第22天给药前及EOI,收集血液样本以进行PK分析。在周期2至3,于第15天收集给药前及EOI血液样本。在周期4,于第1天给药前,以及第15天给药前及EOI,收集血液样本。其后每2个周期(周期6、8、10等),于第15天收集给药前血液样本。

[0240] 肿瘤评估

[0241] 肿瘤评估是按当地调查者根据RECIST第1.1版来评估。在下列时间获得成像:筛选时;以及每2个治疗周期结束时,针对接受3周周期方案的患者;以及每6周,针对接受4周周期方案的患者。

[0242] 生物标记与药效动力学评估

[0243] 视库存或现有肿瘤组织可用性、对进一步肿瘤样本的同意、以及对特异性生物标记测试的同意而定,以库存和/或新鲜肿瘤样本材料和/或血液(液态活检)进行一系列生物标记及药效动力学测试。

[0244] 如果有足够样本可用,评估下列候选生物标记:

[0245] • HER2、HER3、HER2:HER3二聚化、磷酸化HER2(pHER2)及HER3(pHER3)、以及调蛋白;

[0246] • 使用循环血浆肿瘤DNA(ctDNA)及肿瘤样本DNA(取决于可用性)来检查包括与HER2和HER3信号传导相关者的癌症基因中的突变

[0247] • MAPK及AKT信号传导路径中的磷酸化分子;

[0248] • Fcγ受体多态性;

[0249] • 针对HER2的循环肿瘤细胞;

[0250] • 调蛋白基因融合

[0251] 不包括生殖系DNA评估(例外的是用于Fcγ受体多态性)。

[0252] 在基线时,要求患者提供规定肿瘤样本组织(优选的是团块),其可来自新鲜或库存组织。研究委托者指示以新鲜组织为优先。库存是可接受的,而且应该已在自筛选的2年内取得,除了必须在1年内取得的NSCLC以外。此外,可选地要求患者在周期4结束时,以及可选地在治疗结束访视时,提供肿瘤样本/活检。

[0253] 还在这些时间点取得血液样本,以达成液态活检测试的目的。

[0254] 资格标准:

[0255] 该研究收案患有NSCLC的患者。

[0256] 第2部分的通常入选标准

[0257] 1.年龄18岁或更年长;

[0258] 2.至少一个根据RECIST v1.1的可测量病灶;

[0259] 3.ECOG 0或1的体能状态;

[0260] 4.评估至少12周的预期寿命；

[0261] 5.因先前抗癌疗法而发生的毒性缓解至≤1级(如NCI CTCAE v4.03所定义)，例外的是秃发、评估为非临床显著的淋巴球减少症、2级感觉神经毒性；

[0262] 6.最后接受的放射疗法与第一个MF3958 x MF3178给药排定日之间有至少4周间隔(例外的是用于疼痛缓解的至多1x8 Gy)；

[0263] 7.自重大手术完全复原(稳定且<2级的可接受毒性)；

[0264] 8.筛选时实验室值：

[0265] a.没有群落刺激因子支持下，绝对嗜中性白血球计数≥1.5x 10^9个/L；

[0266] b.血小板≥100x 10^9个/L；

[0267] c.血红素≥9g/dL或≥2.2mmol/L(非输血依赖型)；

[0268] d.总胆红素<1.5倍正常值上限(upper limit of normal,ULN)(除非是因为捷倍耳氏症候群(Gilbert's syndrome))；

[0269] e.AST(SGOT)≤2.5x ULN;ALT(SGPT)≤2.5x ULN;针对有肝转移的晚期实体瘤患者，为≤5x ULN;确认骨转移的患者允许在ALP>5x ULN的单独上升时参与研究；

[0270] f.血清肌酸酐≤1.5x ULN;或估计肾丝球过滤率(glomerular filtration rate,GFR)为>50mL/min，基于Cockroft-Gault公式；

[0271] g.凝血功能(INR及aPTT≤1.5ULN，除非使用治疗性抗凝血剂)

[0272] h.尿蛋白≤2+(如试纸所测量)或≤100mg/24小时尿液；

[0273] 9.能够在基线时提供来自新鲜(优选)或库存组织的规定肿瘤活检样本(FFPE)(优选的是团块)。库存组织必须在筛选前2年内收集，除了必须在1年内取得的NSCLC以外。

[0274] 10.具有生育能力(定义为≤50岁女性，或进入研究前≤12个月的停经史)的女性在筛选期间以及周期1第1天的7天内所取得验孕结果呈阴性(由尿液或血液人类绒毛膜促性腺素(human chorionic gonadotropin,hCG)测试所定义)；

[0275] 11.有性生活且具有生育能力的男性及女性患者必须同意在整个研究期间以及最终施用MF3958 x MF3178后6个月期间，使用有效的生育控制方法(例如，使用杀精剂的屏障方法、口服或肠胃外避孕药、和/或子宫内装置)。应注意的是，女性患者的不孕必须以此类患者的医疗记录来确认，并且其定义为下列中任一者：手术子宫切除与双侧卵巢切除、双侧输卵管结扎、自然停经且上次月经为>1年前；辐射诱导卵巢切除且上次月经为>1年前；化疗诱导停经且自上次月经以来有1年间隔；

[0276] 12.能够在任何研究特有筛选程序之前给予书面知情同意，并了解该患者可于任何时间撤回该同意而不受损害；

[0277] 13.能够了解所规定的规程要求及可选的规程要求，愿意并能够遵循研究规程程序，并且已经签署了主要知情同意文件。针对任何可选的活检取样(组织和/或血液)及长期样本储存，需要进行附加的同意；

[0278] 14.转移性癌症患者，其在接受过用所有已知可带来临床益处的可用疗法进行的治疗后，有疾病进展。

[0279] 15.无法切除的或转移性NSCLC符合下列条件中的一者：

[0280] •经活检证实的侵袭性黏液性腺癌(invasive mucinous adenocarcinoma,IMA)。注意：尚未进行针对NRG1融合的预筛选测试的IMA患者可进入试验。

[0281] 或

[0282] •NSCLC记录有NRG1融合,其是在当地合格实验室中通过下列来确定:在EGFR/ALK基因没有已知驱动突变或融合的患者中进行分子解析,其使用诸如PCR、次世代测序[DNA或RNA]或FISH的方法。

[0283] 16.在局部晚期或转移性状态下进行至少一线标准疗法,经调查者评估,而记录有疾病进展。

[0284] 统计分析:

[0285] 第1部分和第2部分

[0286] 对第2部分各组的抗肿瘤变量及临床益处变量,进行描述性汇总。适当时,以自基线的绝对及相对变化来呈现变量。以百分比及频率列表,来呈现类别数据。

[0287] 适当时,可将来自下列的数据进行组合汇总及单独汇总:在第1部分期间接受经识别为MTD或MRD的患者;以及在第2部分中接受相同剂量者。

[0288] 将严重AE及非严重AE的频率及性质,以绝对频率及相对频率来评估,并根据MedDRA医学字典来编码。

[0289] 第1部分

[0290] 数据评估基本上具描述性。患者人口统计学、疾病特性、以及药物动力学及药效动力学变量是以各剂量水平来汇总。DLT的频率及性质还以各剂量水平来汇总。

[0291] 第2部分

[0292] 在第2部分中每个群组N=20的情况下,至少0.38的具临床意义的所观察相关系数可与零区别(采95%置信度);较低、不具临床意义的所观察相关会无法与零区别。因此,将第2部分中每个群组20名受试者视为足以探索MF3958 x MF3178的抗肿瘤活性与疾病相关生物标记之间的关系。

[0293] 在出现临床活性征象的事件中,可招募附加患者(至多总计大约40名)。对于40位患者,可评估例如10%至50%的真实临床反应率,其中合理精确度大约为±5%至±8%。

[0294] 针对第1部分中各群组,并针对第2部分中各肿瘤群组,汇总PK参数。除了中位数、范围、SD、以及%CV以外,提供算术平均值及几何平均值。根据梯形公式(trapezoid rule),计算AUC。针对各组,将血清浓度相对于时间的曲线作图。

[0295] 实施例2

[0296] 患者(先前用阿法替尼治疗后癌症发生进展)接受用HER2-HER3双特异性抗体的治疗

[0297] 一名诊断出NSCLC的38岁女性,在组织学上具有侵袭性黏液性腺癌,其接受了MF3958x MF3178治疗。此研究显示MF3958 x MF3178使肿瘤在大小或病灶上稳定化。该治疗预防进一步肿瘤生长

[0298] 肿瘤分子解析:

[0299] 自肺获得的肿瘤组织分析显示SDC4-NRG1融合。此外,肿瘤基因组显示EGFR、KRAS、EGFR、cKIT-BRCA1-2、MET、ROS、RET、ALK中不存在突变。

[0300] 使用Oncomine进行分析,Oncomine是针对癌症研究设计的标靶DNA测序方法,并且允许分析多种生物标记,包括融合、插入/缺失、单一核苷酸变体、以及拷贝数变异。通过RNA seq及锚定多重PCR(Archer)验证结果。

[0301] 先前治疗：

[0302] 自4个月期间，患者接受用顺铂、卡铂、培美曲塞的辅助治疗。在5至6个月内，患者肺中呈现双侧复发。随后，患者接受大约11个月的阿法替尼治疗，直到检测到癌症的新进展为止。患者在停止阿法替尼治疗后两个月内，进入研究。

[0303] 研究进入时的临床状态：

[0304] 进入研究时，此患者的肺与胸膜中表现具有转移性肿瘤延伸的NSCLC。

[0305] 患者呈现大致上良好的病况(体能状态(ECOG)为1)。体能状态的ECOG量表描述患者在其自行照护能力、日常活动、以及体能上的功能水平。1的ECOG分数反映了患者进行激烈体能活动受限，但可走动，并且能够进行轻度或久坐性质的工作。

[0306] 双特异性抗体MF3958 x MF3178的治疗：

[0307] 以每周一次方案，给予双特异性抗体MF3958 x MF3178治疗。第一剂是以前药施用。在为期8个月的研究期间，总共施用8个周期。

[0308] 采4周周期的每周一次剂量方案由下列所组成：每周一次400mg的均一剂量，其用于前2个周期；以及800mg负载剂量，其用于初始施用。自周期3起，MF3958 x MF3178是以每周一次400mg剂量给予3周，接着1周停用。施用规定的前药以减缓IRR。然而，皮质类固醇仅规定于周期1的第1天的负载剂量前使用，并且应仅根据调查者的裁量而于后续输注中使用于管理IRR。

[0309] 安全性：

[0310] 患者未经历任何重度研究药物相关毒性事件。

[0311] 疗效：

[0312] 该疾病是使用CT扫描就肺中可测量疾病来进行评估。依RECIST v1.1确定下列而评估的抗肿瘤活性及临床益处：客观整体反应率(ORR)、反应持续时间(DOR)、无进展存活期(PFS)、以及存活期。四次肿瘤评估的报告为疾病稳定(RECIST v1.1)。研究显示MF3958x MF3178使肿瘤在大小或病灶上稳定化。该治疗预防进一步肿瘤生长

[0313] 实施例3

[0314] 具有NRG1融合的患者在化疗与阿法替尼后以HER2-HER3双特异性抗体进行的治疗。

[0315] 替代地，实施例2的给药方案中的药物可以每两周一次给药时程提供如下：

[0316] 每两周一次时程由下列所组成：750mg的MF3958 x MF3178，其以四小时期间，用于第一次输注；接着以两小时期间，用于4周周期中每隔一周一次的各后续输注。此外，包括前药以管理输注相关反应(IRR)，前药是由解热剂及抗组织胺所组成，以用于所有输注。在周期1第1天剂量之前，包括皮质类固醇；其后，其是根据调查者的裁量施用，以管理IRR。

[0317] 实施例4

[0318] 具有NRG1融合的患者在化疗与阿法替尼后以HER2-HER3双特异性抗体进行的治疗。

[0319] 替代地，实施例3的给药方案中的药物可以每三周一次给药时程提供如下：

[0320] 每三周一次时程由下列所组成：750mg的MF3958 x MF3178，其以四小时期间，用于第一次输注；接着以两小时期间，用于4周周期中每隔一周一次的各后续输注。此外，包括前药以管理输注相关反应(IRR)，前药是由解热剂及抗组织胺所组成，以用于所有输注。在周

期1第1天剂量之前，包括皮质类固醇；其后，其是根据调查者的裁量施用，以管理IRR。

a)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS
GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

b)
gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacc
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T
atcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctacttaaattggtatcagcagaaacca
I T C R A S Q S I S S Y L N W Y Q Q K P
gggaaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatca
G K A P K L L I Y A A S S L Q S G V P S
aggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacct
R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
gaagattttgcaacttactactgtcaacagagttacagtacccctccaacgttcggccaa
E D F A T Y Y C Q Q S Y S T P P T F G Q
gggaccaaggtggagatcaaa
G T K V E I K

c)
cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatct
R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S
ggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacag
G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q
tggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggac
W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D
agcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgag
S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E
aaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaag
K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K
agcttcaacaggggagagtgttag
S F N R G E C -

d)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA
SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK

e)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA
SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP

f)
CDR1 - QSISSY,
CDR2 - AAS
CDR3 - QQSYSTPPT
根据IMGT。

图1

a)
CH1:
gctagcaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctggg
A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G
ggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcg
G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
tggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctca
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S
ggactctactccctcagcagcgtcgtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacc
G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T
tacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagtt
Y I C N V N H K P S N T K V D K R V

b)
铰链
gagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccca
E P K S C D K T H T C P P C P

c)
CH2:
gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacacc
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T
ctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac
L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac
P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaa
P I E K T I S K A K

d)
CH3：L351K和T366K
gggcagccccgagaaccacaggtgtacaccaagcccccatcccgggaggagatgaccaag
G Q P R E P Q V Y T K P P S R E E M T K
aaccaggtcagcctgaagtgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
N Q V S L K C L V K G F Y P S D I A V E
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc
W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S
gacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagc
N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S
ctctccctgtctccgggttga
L S L S P G -

e)
CH3：L351D和L368E
gggcagccccgagaaccacaggtgtacaccgacccccatcccgggaggagatgaccaag
G Q P R E P Q V Y T D P P S R E E M T K
aaccaggtcagcctgacctgcgaggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
N Q V S L T C E V K G F Y P S D I A V E
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc

图2

```
 W  E  S  N  G  Q  P  E  N  N  Y  K  T  T  P  P  V  L  D  S
gacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
 D  G  S  F  F  L  Y  S  K  L  T  V  D  K  S  R  W  Q  Q  G
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagc
 N  V  F  S  C  S  V  M  H  E  A  L  H  N  H  Y  T  Q  K  S
ctctccctgtctccgggttga
 L  S  L  S  P  G  -
```

图2(续)

```
                                          CDR1                          CDR2
       1        10        20        30          40          50        60
MF3178 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT GYYMH WVRQAPGQGLEWMG WINPNSGGTNYAQKFQG
MF6055 .........D...................... ..... ........A..... ....S.......K....
MF6056 .........D..........T......... ..... ........A..... ....S.......K....
MF6057 .........D..........T......... ..... ............... ....Q............
MF6058 .........D..........T......... ..... ........A..... ....Q.......K....
MF6059 ............................... ..... ............... ....G..S.........
MF6060 .........D...................... ..... ........A..... ....Q.......K....
MF6061 ............................... ..... ............... ....Q..........K.
MF6062 ............................... ..... ............... ....G..S.........
MF6063 ............................... ..... ............... ....Q.......K....
MF6064 ............................... ..... .......K...... ....Q............
MF6065 ............................... S.... ............... ....QG.S.........
MF6066 ............................... ..... ............... ....Q..S.........
MF6067 ............................... ..... ............... ....Q............
MF6068 ............................... ..... ............... ....Q............
MF6069 ............................... ..... ............... ....Q............
MF6070 ............................... S.... ............... ....SG.S.........
MF6071 ............................... ..... ............... ....S..S.........
MF6072 ............................... ..... ............... ....S............
MF6073 ............................... ..... ............... ....S............
MF6074 ............................... ..... ............... ....S............
```

```
                                                  CDR3
          70        80        90          100       110        120
MF3178 RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR DHGSRHFWSYWGFDY WGQGTLVTVSS
MF6055 ......E..T................T..... ............... ...........
MF6056 ..S...E..T.....Q..........T..... ............... ...........
MF6057 ...............Q................ ............... ...........
MF6058 ..S...E..T.....Q..........T..... ............... ...........
MF6059 ................................ ............... ...........
MF6060 ......E..T................T..... ............... ...........
MF6061 .........T......................... ............... ...........
MF6062 .........T......................... ............... ...........
MF6063 .........T......................... ............... ...........
MF6064 .........T......................... ............... ...........
MF6065 .........T..V.........E......... ............... ...........
MF6066 .........T........S...E......... ............... ...........
MF6067 .........T..V.....S............. ............... ...........
MF6068 .........T......................... ............... ...........
MF6069 ................................ ............... ...........
MF6070 .........T..V.........E......... ............... ...........
MF6071 .........T........S...E......... ............... ...........
MF6072 .........T..V.....S............. ............... ...........
MF6073 .........T......................... ............... ...........
MF6074 ................................ ............... ...........
```

图3

本公开中涉及的一些序列呈现于下方。

序列4A （erbB-2特异性）

MF2926：erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
1   GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGACCTGAGC TGGTGAAACC
61  TGGGGCTTCA GTGATGATTT CCTGCAAGGC TTCTGGTTAC TCATTCACTG GCTACCACAT
121 GAACTGGGTG AAGCAAAGTC CTGAAAAGAG CCTTGAGTGG ATTGGAGACA TAAATCCTAG
181 CATTGGTACG ACTGCCCACA ACCAGATTTT CAGGGCCAAG GCCACAATGA CTGTTGACAA
241 ATCCTCCAAC ACAGCCTACA TGCAGCTCAA GAGCCTGACA TCTGAAGACT CTGGAGTCTT
301 TTACTGTGTT AGAAGAGGGG ACTGGTCCTT CGATGTCTGG GGCACAGGGA CCACGGTCAC
361 CGTCTCCAGT
```

氨基酸序列:

QVQLQQSGPELVKPGASVMISCKASGYSFTGYHMNWVKQSPEKSLEWIGDINPSIGT TAHNQIFRAKATMTVDKSSNTAYMQLKSLTSEDSGVFYCVRRGDWSFDVWGTGTTV TVSS

CDR1: GYHMNWVKQSPEKSLE

CDR2: NQIFRA

CDR3: RGDWSFDV

MF2930：erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGGGCTGAAC TGGTGAAGCC
 61 TGGAGCCTCA GTGATGATGT CCTGTAAGGT TTCTGGCTAC ACCTTCACTT CCTATCCTAT
121 AGCGTGGATG AAGCAGGTTC ATGGAAAGAG CCTAGAGTGG ATTGGAAATT TTCATCCTTA
181 CAGTGATGAT ACTAAGTACA ATGAAAACTT CAAGGGCAAG GCCACATTGA CTGTAGAAAA
241 ATCCTCTAGC ACAGTCTACT TGGAGCTCAG CCGATTAACA TCTGATGACT CTGCTGTTTA
301 TTACTGTGCA AGAAGTAACC CATTATATTA CTTTGCTATG GACTACTGGG GTCAAGGAAC
361 CTCGGTCACC GTCTCCAGT
```

氨基酸序列:

EVQLQQSGAELVKPGASVMMSCKVSGYTFTSYPIAWMKQVHGKSLEWIGNFHPYSD DTKYNENFKGKATLTVEKSSSTVYLELSRLTSDDSAVYYCARSNPLYYFAMDYWGQG TSVTVSS

CDR1: SYPIAWMKQVHGKSLE

CDR2: NENFKG

CDR3: SNPLYYFAMDY

图4

MF1849: erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端):

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGGAGTCT GGGGGAGGCG TGGTCCAGCC
 61 TGGGAGGTCC CTGAGACTCT CCTGTGCAGC CTCTGGATTC ACCTTCAGTA GCTATGGCAT
121 GCACTGGGTC CGCCAGGCTC CAGGCAAGGG GCTGGAGTGG GTGGCAGTTA TATCATATGA
181 TGGAAGTAAT AAATACTATG CAGACTCCGT GAAGGGCCGA TTCACCATCT CCAGAGACAA
241 TTCCAAGAAC ACGCTGTATC TGCAAATGAA CAGCCTGAGA GCTGAGGACA CGGCCGTGTA
301 TTACTGTGCA AAAGGTGACT ACGGTTCTTA CTCTTCTTAC GCCTTTGATT ATTGGGGCCA
361 AGGTACCCTG GTCACCGTCT CCAGT
```

氨基酸序列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS
NKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGDYGSYSSYAFDYWG
QGTLVTVSS

CDR1: SYGMH

CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG

CDR3: GDYGSYSSYAFDY

MF2973: erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端):

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GAAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
 61 TGGGGCTTCA GTGAAGTTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ATTTTCACTG GCTACTATAT
121 AAACTGGTTG AGGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAATGG ATTGCAAAAA TTTATCCTGG
181 AAGTGGTAAT ACTTACTACA ATGAGAAGTT CAGGGGCAAG GCCACACTGA CTGCAGAAGA
241 ATCCTCCAGC ACTGCCTACA TGCAGCTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGAGGGCCCC ACTATGATTA CGACGGCCCC TGGTTTGTTT ACTGGGGCCA
361 AGGGACTCTG GTCACCGTCT CCAGT
```

氨基酸序列:

QVQLKQSGAELVRPGASVKLSCKASGYIFTGYYINWLRQRPGQGLEWIAKIYPGSGNT
YYNEKFRGKATLTAEESSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGPHYDYDGPWFVYWGQ
GTLVTVSS

CDR1: GYYINWLRQRPGQGLE

CDR2: NEKFRG

CDR3: GPHYDYDGPWFVY

图4(续)

MF3004：erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GAAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
 61 TGGGGCTTCA GTGAAGCTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACTTTCACTG GCTACTATAT
121 AAACTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAGTGG ATTGCAAGGA TTTATCCTGG
181 AAGTGGTTAT ACTTACTACA ATGAGAAGTT CAAGGGCAAG GCCACACTGA CTGCAGAAGA
241 ATCCTCCAGC ACTGCCTACA TGCACCTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGACCCCACT ATGGTTACGA CGACTGGTAC TTCGGTGTCT GGGGCACAGG
361 CACCACGGTC ACCGTCTCCA GT
```

氨基酸序列：

QVQLKQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTGYYINWVKQRPGQGLEWIARIYPGSGY
TYYNEKFKGKATLTAEESSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARPHYGYDDWYFGVWGT
GTTVTVSS

CDR1: GYYINWVKQRPGQGLE

CDR2: NEKFKG

CDR3: PHYGYDDWYFGV

MF2971：erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GAAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
 61 TGGGGCTTCA GTGAAACTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACTTTCACTG CCTACTATAT
121 AAACTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAGTGG ATTGCAAGGA TTTATCCTGG
181 AAGTGGCTAT ACTTACTACA ATGAGATTTT CAAGGGCAGG GCCACACTGA CTGCAGACGA
241 ATCCTCCAGC ACTGCCTACA TGCAACTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGACCTCCGG TCTACTATGA CTCGGCCTGG TTTGCTTACT GGGGCCAAGG
361 GACTCTGGTC ACCGTCTCCA GT
```

氨基酸序列：

QVQLKQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTAYYINWVKQRPGQGLEWIARIYPGSGY
TYYNEIFKGRATLTADESSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARPPVYYDSAWFAYWGQG
TLVTVSS

CDR1: AYYINWVKQRPGQGLE

CDR2: NEIFKG

CDR3: PPVYYDSAWFAY

图4(续)

MF3025: erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端):

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GAAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
 61 TGGGACTTCA GTGAAGCTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACTTTCACTG GCTACTATAT
121 AAACTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAGTGG ATTGCAAGGA TTTATCCTGG
181 AAGTGGTTAT ACTTACTACA ATGAGAAGTT CAAGGGCAAG GCCACACTGA CTGCAGAAGA
241 ATCCTCCAAC ACTGCCTATA TGCACCTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGGCCCCACT ATGGTTACGA CGACTGGTAC TTCGCTGTCT GGGGCACAGG
361 GACCACGGTC ACCGTCTCCA GT
```

氨基酸序列:

QVQLKQSGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTGYYINWVKQRPGQGLEWIARIYPGSGY
TYYNEKFKGKATLTAEESSNTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARPHYGYDDWYFAVWGT
GTTVTVSS

CDR1: GYYINWVKQRPGQGLE

CDR2: NEKFKG

CDR3: PHYGYDDWYFAV

MF2916: erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端):

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
 61 TGGGGCTTCA GTGAAGCTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACTTTCACTG GCTACTATAT
121 AAACTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAGTGG ATTGCAAGGA TTTATCCTGG
181 CAGTGGTCAT ACTTCCTACA ATGAGAAGTT CAAGGGCAAG GCCACACTGA CTACAGAAAA
241 ATCCTCCAGC ACTGCCTACA TGCAGCTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGACCTATCT ACTTTGATTA CGCAGGGGGG TACTTCGATG TCTGGGGCAC
361 AAGAACCTCG GTCACCGTCT CCAGT
```

氨基酸序列:

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTGYYINWVKQRPGQGLEWIARIYPGSGH
TSYNEKFKGKATLTTEKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARPIYFDYAGGYFDVWGTR
TSVTVSS

CDR1: GYYINWVKQRPGQGLE

CDR2: NEKFKG

CDR3: PIYFDYAGGYFDV

图4(续)

MF3958：erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGCGCCGAAG TGAAGAAACC
 61 TGGCGCCAGC GTGAAGCTGA GCTGCAAGGC CAGCGGCTAC ACCTTCACCG CCTACTACAT
121 CAACTGGGTC CGACAGGCCC CAGGCCAGGG CCTGGAATGG ATCGGCAGAA TCTACCCCGG
181 CTCCGGCTAC ACCAGCTACG CCCAGAAGTT CCAGGGCAGA GCCACCCTGA CCGCCGACGA
241 GAGCACCAGC ACCGCCTACA TGGAACTGAG CAGCCTGCGG AGCGAGGATA CCGCCGTGTA
301 CTTCTGCGCC AGACCCCCCG TGTACTACGA CAGCGCTTGG TTTGCCTACT GGGGCCAGGG
361 CACCCTGGTC ACCGTCTCCA GT
```

氨基酸序列:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTAYYINWVRQAPGQGLEWIGRIYPGSGY
TSYAQKFQGRATLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARPPVYYDSAWFAYWGQG
TLVTVSS

CDR1: AYYIN

CDR2: RIYPGSGYTSYAQKFQG

CDR3: PPVYYDSAWFAY

MF3031： erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
 61 TGGGGCTTCA GTGAAGCTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACTTTCACTG CCTACTATAT
121 AAACTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAGTGG ATTGCAAAGA TTTATCCTGG
181 AAGTGGTTAT ACTTACTACA ATGAGAATTT CAGGGGCAAG GCCACACTGA CTGCAGAAGA
241 ATCCTCCAGT ACTGCCTACA TACAACTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGAGGCGTCT ATGATTACGA CGGGGCCTGG TTTGCTTACT GGGGCCAAGG
361 GACTCTGGTC ACCGTCTCCA GT
```

氨基酸序列:

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTAYYINWVKQRPGQGLEWIAKIYPGSGY
TYYNENFRGKATLTAEESSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFCARGVYDYDGAWFAYWGQG
TLVTVSS

CDR1: AYYINWVKQRPGQGLE

CDR2: NENFRG

CDR3: GVYDYDGAWFAY

图4(续)

MF3991：erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGCGCCGAAG TGAAGAAACC
 61 TGGCGCCAGC GTGAAGCTGA GCTGCAAGGC CAGCGGCTAC ACCTTCACCG CCTACTACAT
121 CAACTGGGTC CGACAGGCCC CAGGCCAGGG CCTGGAATGG ATCGGCAGAA TCTACCCCGG
181 CTCCGGCTAC ACCAGCTACG CCCAGAAGTT CCAGGGCAGA GCCACCCTGA CCGCCGACGA
241 GAGCACCAGC ACCGCCTACA TGGAACTGAG CAGCCTGCGG AGCGAGGATA CCGCCGTGTA
301 CTTCTGCGCC AGACCCCACT ACGGCTACGA CGACTGGTAC TTCGGCGTGT GGGGCCAGGG
361 CACCCTGGTC ACCGTCTCCA GT
```

氨基酸序列:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTAYYINWVRQAPGQGLEWIGRIYPGSGY
TSYAQKFQGRATLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARPHYGYDDWYFGVWGQ
GTLVTVSS

CDR1: AYYIN

CDR2: RIYPGSGYTSYAQKFQG

CDR3: PHYGYDDWYFGV

序列4B （erbB-3特异性）

MF3178：erbB-3结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGAGG TGAAGAAGCC
 61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCG GCTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGG GCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTAA
181 CAGTGGTGGC ACAAACTATG CACAGAAGTT TCAGGGCAGG GTCACGATGA CCAGGGACAC
241 GTCCATCAGC ACAGCCTACA TGGAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGACGACA CGGCTGTGTA
301 TTACTGTGCA AGAGATCATG GTTCTCGTCA TTTCTGGTCT TACTGGGGCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T
```

氨基酸序列:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNS
GGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDHGSRHFWSYWGF
DYWGQGTLVTVSS

CDR1: GYYMH

CDR2: WINPNSGGTNYAQKFQG

CDR3: DHGSRHFWSYWGFDY

图4(续)

MF3176：erbB-3结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTGCAGCT GTTGGAGTCT GGGGGAGGCT TGGTACAGCC
 61 TGGGGGGTCC CTGAGACTCT CCTGTGCAGC CTCTGGATTC ACCTTTAGCA GCTATGCCAT
121 GAGCTGGGTC CGCCAGGCTC CAGGGAAGGG GCTGGAGTGG GTCTCAGCTA TTAGTGGTAG
181 TGGTGGTAGC ACATACTACG CAGACTCCGT GAAGGGCCGG TTCACCATCT CCAGAGACAA
241 TTCCAAGAAC ACGCTGTATC TGCAAATGAA CAGCCTGAGA GCCGAGGACA CGGCTGTGTA
301 TTACTGTGCA AGAGATTGGT GGTACCCGCC GTACTACTGG GGCTTTGATT ATTGGGGCCA
361 AGGTACCCTG GTCACCGTCT CCAGT
```

氨基酸序列:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGS
TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWWYPPYYWGFDYWG
QGTLVTVSS

CDR1: SYAMS

CDR2: AISGSGGSTYYADSVKG

CDR3: DWWYPPYYWGFDY

MF3163： erbB-3结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGAGG TGAAGAAGCC
 61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCG GCTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGG GCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTAA
181 CAGTGGTGGC ACAAACTATG CACAGAAGTT TCAGGGCAGG GTCACGATGA CCAGGGACAC
241 GTCCATCAGC ACAGCCTACA TGGAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGACGACA CGGCCGTGTA
301 TTACTGTGCA AAAGATTCTT ACTCTCGTCA TTTCTACTCT TGGTGGGCCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T
```

氨基酸序列:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNS
GGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAKDSYSRHFYSWWAF
DYWGQGTLVTVSS

CDR1: GYYMH

CDR2: WINPNSGGTNYAQKFQG

CDR3: DSYSRHFYSWWAFDY

图4(续)

MF3099：erbB-3结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTCCAGCT GCAGCAGCCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
 61 TGGGACTTCA GTGAAGTTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACCTTCACCA GCTACTGGAT
121 GCACTGGGTA AAGCAGAGGC CTGGACAAGG CCTTGAGTGG ATCGGAATTC TTGATCCTTC
181 TGATAGTTAT ACTACCTACA ATCAAAAGTT CAAGGGCAAG GCCACATTAA CAGTAGACAC
241 ATCCTCCAGC ATAGCCTACA TGCAGCTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCGCTCTA
301 TTACTGTGCA AGAGGGGGAG ATTACGACGA GGGAGGTGCT ATGGACTACT GGGGTCAAGG
361 AACCTCGGTC ACCGTCTCCA GT
```

氨基酸序列:

EVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGILDPSDSY
TTYNQKFKGKATLTVDTSSSIAYMQLSSLTSEDSALYYCARGGDYDEGGAMDYWGQ
GTSVTVSS

CDR1: SYWMH

CDR2: ILDPSDSYTTYNQKFKG

CDR3: GGDYDEGGAMDY

MF3307：erbB-3结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGAGG TGAAGAAGCC
 61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCG GCTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGG GCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTAA
181 CAGTGGTGGC ACAAACTATG CACAGAAGTT TCAGGGCAGG GTCACGATGA CCAGGGACAC
241 GTCCATCAGC ACAGCCTACA TGGAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGACGACA CGGCCGTGTA
301 TTACTGTGCA AGAGGTTCTC GTAAACGTCT GTCTAACTAC TTCAACGCCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T
```

氨基酸序列:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNS
GGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGSRKRLSNYFNAFD
YWGQGTLVTVSS

CDR1: GYYMH

CDR2: WINPNSGGTNYAQKFQG

CDR3: GSRKRLSNYFNAFDY

图4(续)

序列4C （erbB-2特异性）

用于erbB-2结合的重链

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTAYYINWVRQAPGQGLEWIGRIYPGSGY
TSYAQKFQGRATLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARPPVYYDSAWFAYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTDPPSREEMTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

用于erbB-3结合的重链

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNS
GGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDHGSRHFWSYWGF
DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLKCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

图4(续)

序列4D

HER2特异性Ab序列

MF2389： erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
1   GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGAGCTGAGC TGGTAAGGCC
61  TGGGACTTCA GTGAAGGTGT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC GCCTTCACTA ATTATTTGAT
121 AGAGTGGGTA AAGCAGAGGC CTGGCCAGGG CCTTGAGTGG ATTGGAGTGA TTTATCCTGA
181 AGGTGGTGGT ACTATCTACA ATGAGAAGTT CAAGGGCAAG GCAACACTGA CTGCAGACAA
241 ATCCTCCAGC ACTGCCTACA TGCAGCTCAG CGGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCGGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGAGGAGACT ATGATTACAA ATATGCTATG GACTACTGGG GTCAAGGAAC
361 CTCGGTCACC GTCTCCAGT
```

氨基酸序列:

EVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVIYPEGGG TIYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFCARGDYDYKYAMDYWGQG TSVTVSS

CDR1: NYLIE

CDR2: VIYPEGGGTIYNEKFKG

CDR3: GDYDYKYAMDY

MF2913： erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTCAAGCT GCAGCAGTCT GGACCTGAGC TGGTGAAGCC
 61 TGGCGCTTCA GTGAAGATAT CCTGCAAGGC TTCTGGTTAC TCATTCACTG ACTACAAAAT
121 GGACTGGGTG AAGCAGAGCC ATGGAAAGAG CCTCGAATGG ATTGGAAATA TTAATCCTAA
181 CAGTGGTGGT GTTATCTACA ACCAGAAGTT CAGGGGCAAG GTCACATTGA CTGTTGACAG
241 GTCCTCCAGC GCAGCCTACA TGGAGCTCCG CAGCCTGACA TCTGAGGACA CTGCAGTCTA
301 TTATTGTTCA AGAGGACTGT GGGATGCTAT GGACTCCTGG GGTCAAGGAA CCTCGGTCAC
361 CGTCTCCAGT
```

氨基酸序列:

EVKLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDYKMDWVKQSHGKSLEWIGNINPNSGG VIYNQKFRGKVTLTVDRSSSAAYMELRSLTSEDTAVYYCSRGLWDAMDSWGQGTSVT VSS

CDR1: DYKMDWVKQSHGKSLE

CDR2: NQKFRG

CDR3: GLWDAMDS

图4(续)

MF1847：erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGGAGTCT GGGGGAGGCG TGGTCCAGCC

61 TGGGAGGTCC CTGAGACTCT CCTGTGCAGC CTCTGGATTC ACCTTCAGTA GCTATGGCAT

121 GCACTGGGTC CGCCAGGCTC CAGGCAAGGG GCTGGAGTGG GTGGCAGTTA TATCATATGA

181 TGGAAGTAAT AAATACTATG CAGACTCCGT GAAGGGCCGA TTCACCATCT CCAGAGACAA

241 TTCCAAGAAC ACGCTGTATC TGCAAATGAA CAGCCTGAGA GCTGAGGACA CGGCCGTGTA

301 TTACTGTGCA AAAGGTTGGT GGCATCCGCT GCTGTCTGGC TTTGATTATT GGGGCCAAGG

361 TACCCTGGTC ACCGTCTCCA GT

氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS

NKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWWHPLLSGFDYWG

QGTLVTVSS

CDR1: SYGMH

CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG

CDR3: GWWHPLLSGFDY

MF3001：erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGGGCTGAAC TGGCAAAACC

61 TGGGGCCTCA GTGAAGCTGT CCTGCAAGAC TTCTGGCTAC AACTTTCCTA TCTACTGGAT

121 GCACTGGGTA AAACAGAGGC CTGGACGGGG TCTGGAATGG ATTGGATACA TTAATCCTAG

181 TACTGGTTAT ATTAAGAACA ATCAGAAGTT CAAGGACAAG GCCACCTTGA CTGCAGACAA

241 ATCCTCCAAC ACAGCCTACA TGCAGCTGAA CAGCCTGACA TATGAGGACT CTGCAGTCTA

301 TTACTGTACA AGAGAAGGGA TAACTGGGTT TACTTACTGG GGCCAAGGGA CTCTGGTCAC

361 CGTCTCCAGT

氨基酸序列：

EVQLQQSGAELAKPGASVKLSCKTSGYNFPIYWMHWVKQRPGRGLEWIGYINPSTGY

IKNNQKFKDKATLTADKSSNTAYMQLNSLTYEDSAVYYCTREGITGFTYWGQGTLVT

VSS

CDR1: IYWMHWVKQRPGRGLE

CDR2: NQKFKD

CDR3: EGITGFTY

图4(续)

MF1898：erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
1   GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGGAGTCT GGGGGAGGCG TGGTCCAGCC
61  TGGGAGGTCC CTGAGACTCT CCTGTGCAGC CTCTGGATTC ACCTTCAGTA GCTATGGCAT
121 GCACTGGGTC CGCCAGGCTC CAGGCAAGGG GCTGGAGTGG GTGGCAGTTA TATCATATGA
181 TGGAAGTAAT AAATACTATG CAGACTCCGT GAAGGGCCGA TTCACCATCT CCAGAGACAA
241 TTCCAAGAAC ACGCTGTATC TGCAAATGAA CAGCCTGAGA GCTGAGGACA CGGCCGTGTA
301 TTACTGTGCA AAAGATGGTT TCCGTCGTAC TACTCTGTCT GGCTTTGATT ATTGGGGCCA
361 AGGTACCCTG GTCACCGTCT CCAGT
```

氨基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS
NKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGFRRTTLSGFDYW
GQGTLVTVSS

CDR1: SYGMH

CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG

CDR3: DGFRRTTLSGFDY

MF3003：erbB-2结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
1   GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GAAGCAGTCT GGACCTGAGC TGGTGAAGCC
61  TGGGGCCTCA GTGAAGATTT CCTGCAAGGC TTCTGGCGAC GCATTCAGTT ACTCCTGGAT
121 GAACTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGAAAGGG TCTTGAGTGG ATTGGACGGA TTTATCCTGG
181 AGATGGAGAT ATTAACTACA ATGGGAAGTT CAAGGGCAAG GCCACACTGA CTGCAGACAA
241 ATCCTCCAGC ACAGCCCACC TGCAACTCAA CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCGGTCTA
301 CTTCTGTGCA AGAGGACAGC TCGGACTAGA GGCCTGGTTT GCTTATTGGG GCCAGGGGAC
361 TCTGGTCACC GTCTCCAGT
```

氨基酸序列：

QVQLKQSGPELVKPGASVKISCKASGDAFSYSWMNWVKQRPGKGLEWIGRIYPGDG
DINYNGKFKGKATLTADKSSSTAHLQLNSLTSEDSAVYFCARGQLGLEAWFAYWGQ
GTLVTVSS

CDR1: YSWMNWVKQRPGKGLE

CDR2: NGKFKG

CDR3: GQLGLEAWFAY

图4(续)

HER3特异性Ab序列

MF6058：erbB-3结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGACG TGAAGAAGCC
 61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCA CGTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCG GCTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGC TCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTCA
181 AAGTGGTGGC ACAAACTATG CAAAGAAGTT TCAGGGCAGG GTCTCTATGA CCAGGGAGAC
241 GTCCACAAGC ACAGCCTACA TGCAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGACGACA CGGCTACGTA
301 TTACTGTGCA AGAGATCATG GTTCTCGTCA TTTCTGGTCT TACTGGGGCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T
```

氨基酸序列:

QVQLVQSGADVKKPGASVKVTCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQALEWMGWINPQS
GGTNYAKKFQGRVSMTRETSTSTAYMQLSRLRSDDTATYYCARDHGSRHFWSYWGF
DYWGQGTLVTVSS

CDR1: GYYMH

CDR2: WINPQSGGTNYAKKFQG

CDR3: DHGSRHFWSYWGFDY

MF6061：erbB-3结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGAGG TGAAGAAGCC
 61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCG GCTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGG GCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTCA
181 GAGTGGTGGC ACAAACTATG CACAGAAGTT TAAGGGCAGG GTCACGATGA CCAGGGACAC
241 GTCCACCAGC ACAGCCTACA TGGAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGACGACA CGGCTGTGTA
301 TTACTGTGCA AGAGATCATG GTTCTCGTCA TTTCTGGTCT TACTGGGGCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T
```

氨基酸序列:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPQS
GGTNYAQKFKGRVTMTRDTSTSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDHGSRHFWSYWGF
DYWGQGTLVTVSS

CDR1: GYYMH

CDR2: WINPQSGGTNYAQKFKG

CDR3: DHGSRHFWSYWGFDY

图4(续)

MF6065：erbB-3结合抗体的重链可变区序列

核酸序列:(加底线的序列编码前导肽端)：

```
  1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGAGG TGAAGAAGCC
 61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCT CTTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGG GCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTCA
181 GGGGGGTTCT ACAAACTATG CACAGAAGTT TCAGGGCAGG GTCACGATGA CCAGGGACAC
241 GTCCACCAGC ACAGTGTACA TGGAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGAGGACA CGGCTGTGTA
301 TTACTGTGCA AGAGATCATG GTTCTCGTCA TTTCTGGTCT TACTGGGGCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T
```

氨基酸序列:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPQG
GSTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSRLRSEDTAVYYCARDHGSRHFWSYWGF
DYWGQGTLVTVSS

CDR1: SYYMH

CDR2: WINPQGGSTNYAQKFQG

CDR3: DHGSRHFWSYWGFDY

图4(续)

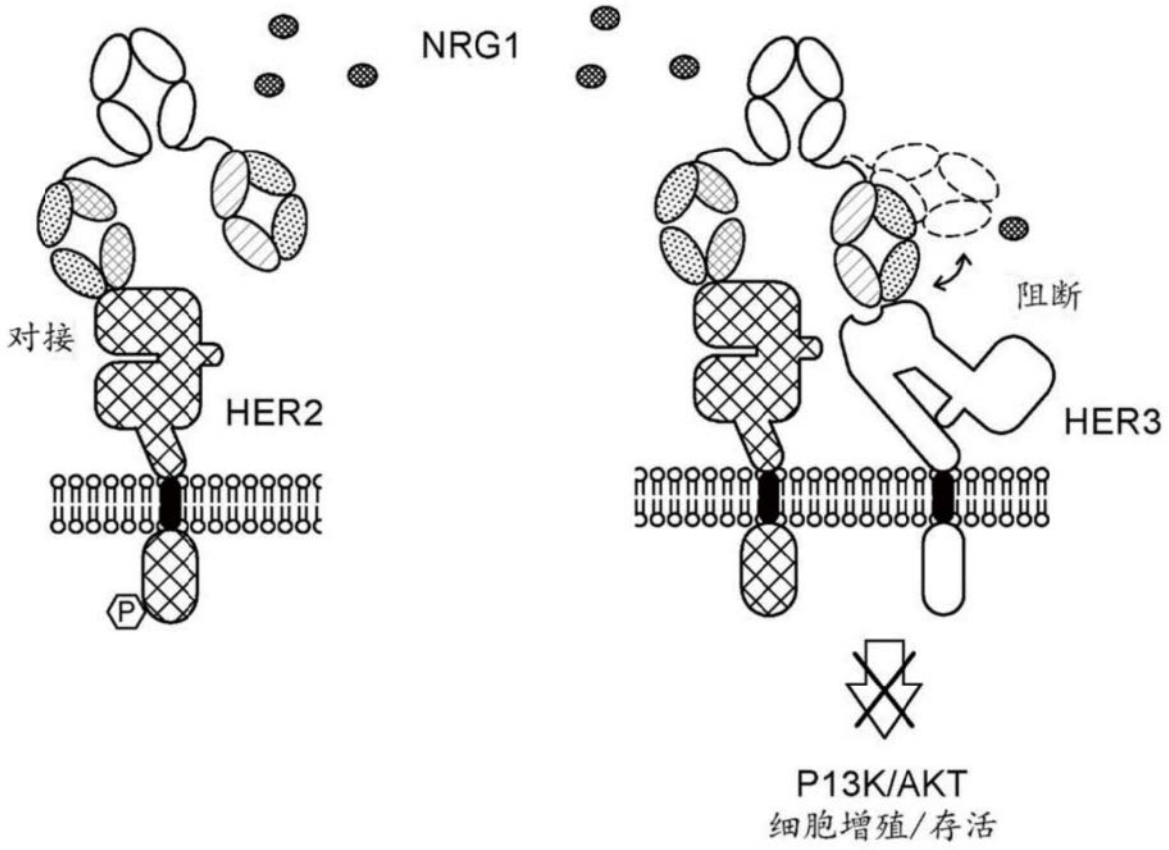


图5