



(21)申請案號：111115839

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/26 美國

63/179,155

(71)申請人：美商千禧製藥公司 (美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：吉原友木 YOSHIHARA, TOMOKI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：5 共 147 頁

(54)名稱

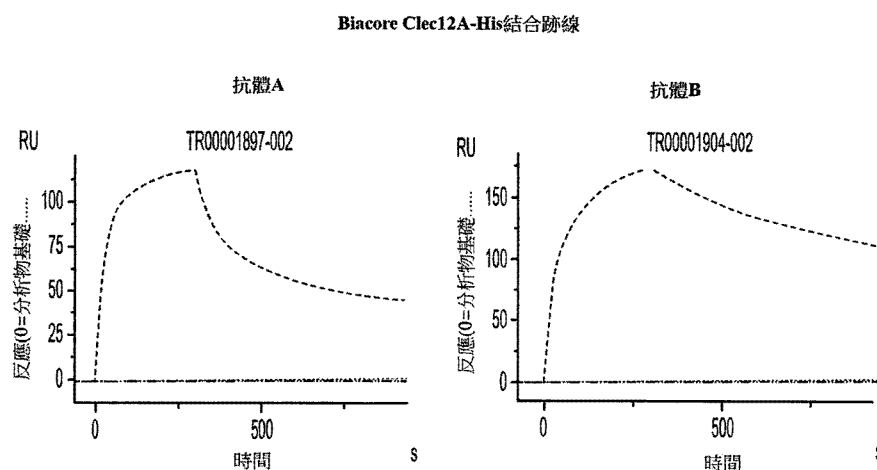
抗 C L E C 1 2 A 抗體及其用途

(57)摘要

描述了特異性結合 Clec12A 之抗體、其片段及融合蛋白，以及製備及使用此類抗體之方法。此類抗體、融合蛋白及其片段可用於治療及診斷各種自體免疫疾病及癌症，包括白血病、淋巴瘤或骨髓瘤，包括例如急性骨髓性白血病。

Antibodies, fragments thereof and fusion proteins that specifically bind to Clec12A, are described, as well as methods of making and using such antibodies. Such antibodies, fusion proteins and fragments thereof are useful for the treatment and diagnosis of various autoimmune diseases and cancers, including leukemia, lymphoma, or myeloma, including, for example, acute myeloid leukemia.

指定代表圖：



【圖1-1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 抗CLEC12A抗體及其用途

【英文發明名稱】 ANTI-CLEC12A ANTIBODIES AND USES THEREOF

【中文】

描述了特異性結合 Clec12A 之抗體、其片段及融合蛋白，以及製備及使用此類抗體之方法。此類抗體、融合蛋白及其片段可用於治療及診斷各種自體免疫疾病及癌症，包括白血病、淋巴瘤或骨髓瘤，包括例如急性骨髓性白血病。

【英文】

Antibodies, fragments thereof and fusion proteins that specifically bind to Clec12A, are described, as well as methods of making and using such antibodies. Such antibodies, fusion proteins and fragments thereof are useful for the treatment and diagnosis of various autoimmune diseases and cancers, including leukemia, lymphoma, or myeloma, including, for example, acute myeloid leukemia.

【指定代表圖】 圖1-1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 抗CLEC12A抗體及其用途

【英文發明名稱】 ANTI-CLEC12A ANTIBODIES AND USES THEREOF

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案主張 2021 年 4 月 26 日提交之美國臨時申請案第 63/179,755 號之優先權，其揭露內容以引用之方式整體併入本文。

序列表

【0002】 本申請案含有序列表，其已以 ASCII 格式以電子方式遞交且由此以引用之方式整體併入。該 ASCII 拷貝創建於 2022 年 4 月 19 日，名為 MIL-017WO_SL.txt，大小為 44,670 位元組。

【技術領域】

本揭露係關於特異性結合 Clec12A 之抗體、其片段及融合蛋白，以及製備及使用此類抗體之方法。本揭露亦關於此類抗體、融合蛋白及其片段可用於治療及診斷各種自體免疫疾病及癌症，包括白血病、淋巴瘤或骨髓瘤，包括例如急性骨髓性白血病。

【先前技術】

【0003】 抗 Clec12A 抗體結合 Clec12A 抗原，亦稱為 MICL 或 C 型凝集素域家族 12 成員 A。Clec12A 抗原係一種抑制性 C 型凝集素樣受體。人類 MICL 以單體形式主要表現在骨髓細胞上，包括顆粒球、單核球、巨噬細胞及樹突細胞。

鼠類 MICL 以二聚體形式表現在顆粒球、單核球及 B 淋巴球上，亦可見於骨髓中之 NK 細胞表面上。

【0004】 Clec12A 基因編碼 C 型凝集素/C 型凝集素樣域(CTL/CTLD)超家族之成員，該超家族具有共同的蛋白質折疊並具有多種功能，如細胞黏附、細胞間信號傳導、糖蛋白轉換、及在發炎與免疫反應中的作用。該基因編碼之蛋白質抑制顆粒球及單核球之功能。

【發明內容】

【0005】 本發明提供人類抗 Clec12A 抗體及其片段，用於治療自體免疫疾病及癌症，包括白血病、淋巴瘤或骨髓瘤，包括例如復發性及難治性急性骨髓性白血病。本發明之抗體及其片段可單獨使用、在融合蛋白中使用或與至少一種診斷及/或治療劑偶聯或與其他治療方式組合使用。人類 Clec12A 與本文所述之抗 Clec12A 抗體或其片段的結合可證明抗體依賴性細胞毒性(ADCC)活性，包括例如誘導細胞凋亡及抑制癌細胞增殖。

【0006】 在一些態樣中，提供了一種抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段，包括：

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少 80%一致之胺基酸序列：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：1)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL

QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 2) ;

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 3) , 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO : 4) ;

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 5) , 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO : 6) ; 或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 7) , 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO : 8) ;

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYIF
SGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 9)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 10) ;

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYYIFS
GSTKYNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 11)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 12) ;

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVI
SYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFY
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 13)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，

其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGAS
TRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO : 14)；

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGS DKS YKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SGR
YFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 15)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，

其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO : 16)；或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
WYDGS IKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW
FGEFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 17)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，

其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLE

SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 18)。

【0007】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體或其抗體結合片段包含：

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 1)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 2)；

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 3)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKTKVEIK
(SEQ ID NO : 4)；

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

ofQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA
VISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGS
RYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 5)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO : 6) ; 或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 7) , 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO : 8) ;

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYF
SGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 9) , 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 10) ;

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFS
GSTKYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPF

DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 11), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 12);

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVI
SYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFY
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 13), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGAS
TRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO : 14);

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSCR
YFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 15), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO : 16); 或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
WYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW
FGEFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 17), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLE
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 18)。

【0008】 在一些實施例中, 抗 Clec12A 抗體或其抗體結合片段包含:

(a) 重鏈互補決定區(HCDR) 1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO : 19), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYYSGST (SEQ ID NO : 20), HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDY YGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21); 及

輕鏈互補決定區(LCDR) 1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRYD (SEQ ID NO : 22), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23), 及 LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO : 24);

(b) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDKGY YFDY (SEQ ID NO : 26); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVGNRY (SEQ ID NO : 27), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO : 28), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO : 29);

(c) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73), HCDR2,

該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25), HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGSRYFDY (SEQ ID NO : 30); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVHSKY (SEQ ID NO : 31), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO : 28), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPIT (SEQ ID NO : 32); 或

(d) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISSSTYY (SEQ ID NO : 33), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 THYRGST (SEQ ID NO : 34), HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARELTGEVFDY (SEQ ID NO : 35); 及 LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSISSY (SEQ ID NO : 36), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQSYSTPFT (SEQ ID NO : 37);

(e) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO : 19), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO : 38), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRND (SEQ ID NO : 39), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNYPRT (SEQ ID NO : 40);

(f) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTDY (SEQ ID NO : 41), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO : 38), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QDIRND (SEQ ID NO : 42), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺

基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO : 24) ;

(g) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGQFYFDY (SEQ ID NO : 43); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVTSRY (SEQ ID NO : 44), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO : 28), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO : 29);

(h) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSNYG (SEQ ID NO : 45), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO : 46); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVSSRS (SEQ ID NO : 47), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 GPS (SEQ ID NO : 48), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 HQDYNLPLT (SEQ ID NO : 49); 或

(i) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSKYG (SEQ ID NO : 50), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 IWYDGSIK (SEQ ID NO : 51), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARGSLWFGEFYFDY (SEQ ID NO : 52); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGISSA (SEQ ID NO : 53), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 DAS (SEQ ID NO : 54), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQFNYPRT (SEQ ID NO : 55)。

【0009】 在一些實施例中, 抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段選自由以下組成之群組: IgA 抗體、IgG 抗體、IgE 抗體、IgM 抗體、雙-或多特異性抗體、Fab 片段、Fab' 片段、F(ab')₂ 片段、Fd' 片段、Fd 片段、分離的 CDR 或其組; 單

鏈可變片段(scFv)、多肽-Fc 融合體、單域抗體、駱駝抗體；掩蔽抗體、小模組免疫醫藥(Small Modular ImmunoPharmaceutical, 「SMIPs™」)、單鏈、串聯雙價抗體、VHH、抗運載蛋白、奈米抗體、微小抗體、BiTE、錨蛋白重複蛋白、DARPIN、Avimer、DART、TCR 樣抗體、阿德耐汀、人泛蛋白、穿膜抗體(Trans-body)；親和體、TrimerX、MicroProtein、Fynomer、Centyrin；及 KALBITOR。

【0010】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段係單株抗體或單鏈可變片段(scFv)。

【0011】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體係包含 IgG 恆定區之抗體。

【0012】 在一些實施例中，其抗 Clec12A 抗原結合片段係單鏈可變片段(scFv)。

【0013】 在一些實施例中，scFv 包含前導序列、重鏈可變序列、GS-連接子及輕鏈可變序列。

【0014】 在一些實施例中，scFv 包含由與以下胺基酸序列：具有至少約 80%一致性的胺基酸序列組成的序列：

(a)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRV
ITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 56) ;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIV

ISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERA
TLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 57) ;

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERAT
LSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFT
LTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 58) ; 或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI
TCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59) 。

【0015】 在一些實施例中，scFv 包含以下胺基酸序列：

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTVISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTI
ITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGGTKVEIK (SEQ ID NO : 56) ;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIV
ISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERA
TLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGA STRATGIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO : 57) ;

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERAT
LSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSL LIYGA STRATGIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQG TRLEIK (SEQ ID NO : 58) ; 或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRV TI
TCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59) 。

【0016】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段以小於約 10^{-8} M、小於約 10^{-9} M、小於約 10^{-10} M、小於約 10^{-11} M、小於約 10^{-12} M、或小於約 10^{-13} M 之的解離常數(K_D)與 Clec12A 結合。

【0017】 在一些實施例中， K_D 為 0.1 pM 或更低。

【0018】 在一些實施例中， K_D 介於 0.05 與 0.5 pM 之間。

【0019】 在一些實施例中， K_D 介於約 0.1 nM 與 5.0 nM 之間。

【0020】 在一些實施例中， K_D 介於約 0.3 nM 與 3.5 nM 之間。

【0021】 在一些實施例中， EC_{50} 介於約 1 與約 100 nM 之間。

【0022】 在一些態樣中，提供了一種治療癌症之方法，其包括投予本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段。

【0023】 在一些實施例中，癌症選自白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

【0024】 在一些態樣中，提供了一種包含抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其中該抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段包含：

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTVISVDTSKNLFSCLKSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：1)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO：2)；

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：3)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO : 4) ;

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGGTGLVTVSS (SEQ ID NO : 5)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHISKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO : 6) ; 或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 7)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO : 8) ;

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYF
SGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 9)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 10) ;

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFS
GSTKYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 11)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 12) ;

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVI
SYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFY
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 13)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGAS
TRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO : 14) ;

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSGR

YFFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO : 15), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區,

其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列:

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO : 16); 或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列:

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
WYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW
FGEFYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO : 17), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區,

其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列:

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTTTCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLE
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO : 18)。

【0025】 在一些實施例中, 醫藥組合物包含抗 Clec12a 抗體或其抗原結合片段, 其包含:

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSCLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO : 1), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

IQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 2) ;

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 3)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO : 4) ;

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 5)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO : 6) ; 或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 7)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO : 8) ;

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYTF
SGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 9) , 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO : 10) ;

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYYTFS
GSTKYNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 11) , 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO : 12) ;

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVI
SYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFY

FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 13), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGAS
TRPTGIPARFSGSGSGTDFLTITSSSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO : 14);

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSCR
YFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 15), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTR
ATGIPARFSGSGSGTDFLTITSSSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO : 16); 或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
WYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW
FGEFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 17), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLE
SGVPSRFRSGSGSGTDFLTITSSSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO : 18)。

【0026】 在一些實施例中, 醫藥組合物包含抗 Clec12a 抗體或其抗原結合
片段, 其包含:

(a) 重鏈互補決定區(HCDR) 1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO：19)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYYSGST (SEQ ID NO：20)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO：21)；及

輕鏈互補決定區(LCDR) 1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRYD (SEQ ID NO：22)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO：23)，及 LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO：24)；

(b) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO：73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO：25)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDKGYDFDY (SEQ ID NO：26)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVGNRY (SEQ ID NO：27)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO：28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO：29)；

(c) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO：73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO：25)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGSRYFDY (SEQ ID NO：30)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVHSKY (SEQ ID NO：31)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO：28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPIT (SEQ ID NO：32)；或

(d) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISSSTYY (SEQ ID NO：33)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 THYRGST (SEQ ID NO：34)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARELTGEVFDY (SEQ ID NO：35)；及 LCDR1，該 LCDR1

包含胺基酸序列 QSISSY (SEQ ID NO : 36), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQSYSTPFT (SEQ ID NO : 37);

(e) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO : 19), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO : 38), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRND (SEQ ID NO : 39), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNYPRT (SEQ ID NO : 40);

(f) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTDY (SEQ ID NO : 41), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO : 38), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QDIRND (SEQ ID NO : 42), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO : 24);

(g) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGQFYFDY (SEQ ID NO : 43); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVTSRY (SEQ ID NO : 44), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO : 28), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO : 29);

(h) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSNYG (SEQ ID NO : 45), HCDR2,

該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO: 46); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVSSRS (SEQ ID NO: 47), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 GPS (SEQ ID NO: 48), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 HQDYNLPLT (SEQ ID NO: 49); 或

(i) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSKYG (SEQ ID NO: 50), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 IWYDGSIK (SEQ ID NO: 51), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARGSLWFGEFYFDY (SEQ ID NO: 52); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGISSA (SEQ ID NO: 53), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 DAS (SEQ ID NO: 54), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQFNYPRT (SEQ ID NO: 55)。

【0027】 在一些實施例中, 醫藥組合物包含抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段, 其選自由以下組成之群組: IgA 抗體、IgG 抗體、IgE 抗體、IgM 抗體、雙-或多特異性抗體、Fab 片段、Fab' 片段、F(ab')₂ 片段、Fd' 片段、Fd 片段、分離的 CDR 或其組; 單鏈可變片段(scFv)、多肽-Fc 融合體、單域抗體、駱駝抗體; 掩蔽抗體、小模組免疫醫藥 (「SMIPsTM」)、單鏈、串聯雙價抗體、VHH、抗運載蛋白、奈米抗體、微小抗體、BiTE、錨蛋白重複蛋白、DARPIN、Avimer、DART、TCR 樣抗體、阿德耐汀、人泛蛋白、穿膜抗體; 親和體、TrimerX、MicroProtein、Fynomer、Centyrin; 及 KALBITOR。

【0028】 在一些實施例中, 醫藥組合物包含作為單株抗體或單鏈可變片段(scFv)的抗 Clec12A 抗體或抗原結合片段。

【0029】 在一些實施例中, 抗 Clec12A 抗體係包含 IgG 恆定區之抗體。

【0030】 在一些實施例中，其抗 Clec12A 抗原結合片段係單鏈可變片段 (scFv)。

【0031】 在一些實施例中，scFv 包含前導序列、重鏈可變序列、GS-連接子及輕鏈可變序列。

【0032】 在一些實施例中，如本文所述之醫藥組合物包含 scFv，該 scFv 包含具有與以下各項為至少約 80%一致性之胺基酸序列的序列：

(a)

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYYSGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSCLKSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 56) ;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAR
DKGYYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSP
GERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 57) ;

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
GSRYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGE
RATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT

DFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 58) ; 或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWI
GSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTG
EVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT
LTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59) 。

【0033】 在一些實施例中，醫藥組合物包含 scFv，該 scFv 包含以下序列：

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 56) ;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAR
DKGYYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSP
GERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 57) ;

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD

GSRYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGE
RATLSCRASQSVHISKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 58) ; 或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWI
GSTHYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTG
EVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT
LTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59) 。

【0034】 在一些實施例中，提供一種核酸序列，其編碼與 SEQ ID NO : 1-59 中之任一者至少約 90%一致之胺基酸序列。

【0035】 在一些實施例中，提供一種載體，其包含核酸序列，該核酸序列編碼與 SEQ ID NO : 1-59 中之任一者至少約 90%一致之胺基酸序列。

【0036】 在一些實施例中，提供了一種細胞，其包含如本文所述之載體。

【0037】 在一些態樣中，提供了一種治療癌症之方法，其包括向有需要之個體投予抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段，該抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段包含：

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSCLKSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 1)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

IQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 2) ;

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 3)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO : 4) ;

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 5)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO : 6) ;或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 7)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO：8)；

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYTF
SGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：9)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO：10)；

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYYTFS
GSTKYNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：11)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO：12)；

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVI
SYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFY
99521

FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 13), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGAS
TRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO : 14);

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSGR
YFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 15), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO : 16); 或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
WYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW
FGEFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 17), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLE
SGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNQYPRTFGGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 18)。

【0038】 在一些實施例中, 該治療癌症之方法包括向有需要之個體投予抗

Clec12A 抗體或其抗原結合片段, 其包含:

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：1)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO：2)；

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：3)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO：4)；

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：5)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK

(SEQ ID NO : 6) ; 或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 7)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO : 8) ;

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYTF
SGSTNYPNPSLKSRVTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 9)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO : 10) ;

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYYTFS
GSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 11)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 12) ;

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVI
SYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFY
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 13)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGAS
TRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO : 14) ;

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSGR
YFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 15)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPSTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO : 16) ; 或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
WYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLW
FGEFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 17)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLE
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGGTKVEIK
(SEQ ID NO : 18)。

【0039】 在一些實施例中，該治療癌症之方法包括向有需要之個體投予抗 Clec12A 抗體或其片段，其包含：

(a) 重鏈互補決定區(HCDR) 1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO : 19)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYYSGST (SEQ ID NO : 20)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREYYGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21)；及

輕鏈互補決定區(LCDR) 1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRYD (SEQ ID NO : 22)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，及 LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO : 24)；

(b) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDKGYFYFDY (SEQ ID NO : 26)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVGNRY (SEQ ID NO : 27)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO : 28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO : 29)；

(c) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGSRYFDY (SEQ ID NO : 30)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVHSKY (SEQ ID NO : 31)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO : 28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPIT (SEQ ID NO : 32)；或

(d) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISSSTYY (SEQ ID NO : 33)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 THYRGST (SEQ ID NO : 34)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARELTGEVFDY (SEQ ID NO : 35)；及 LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSISSY (SEQ ID NO : 36)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQSYSTPFT (SEQ ID NO : 37)；

(e) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO : 19)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO : 38)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRND (SEQ ID NO : 39)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNYPRT (SEQ ID NO : 40)；

(f) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTDY (SEQ ID NO : 41)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO : 38)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QDIRND (SEQ ID NO : 42)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO : 24)；

(g) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73)，HCDR2，

該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO:25), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGQFYFDY (SEQ ID NO: 43); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVTSRY (SEQ ID NO: 44), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO: 29);

(h) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSNYG (SEQ ID NO: 45), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO:25), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO: 46); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVSSRS (SEQ ID NO: 47), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 GPS (SEQ ID NO: 48), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 HQDYNLPLT (SEQ ID NO: 49); 或

(i) HCDR1, 該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSKYG (SEQ ID NO: 50), HCDR2, 該 HCDR2 包含胺基酸序列 IWYDGSIK (SEQ ID NO: 51), 及 HCDR3, 該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARGSLWFGEFYFDY (SEQ ID NO: 52); 及

LCDR1, 該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGISSA (SEQ ID NO: 53), LCDR2, 該 LCDR2 包含胺基酸序列 DAS (SEQ ID NO: 54), LCDR3, 該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQFNYPRT (SEQ ID NO: 55)。

【0040】 在一些實施例中, 抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段係單株抗體或單鏈可變片段(scFv)。

【0041】 在一些實施例中, 抗 Clec12A 抗體係包含 IgG 恆定區之抗體。

【0042】 在一些實施例中, 其抗原結合片段係單鏈可變片段(scFv)。

【0043】 在一些實施例中, scFv 包含前導序列、重鏈可變序列、GS-連接

子及輕鏈可變序列。

【0044】 在一些實施例中，該治療癌症之方法包括向有需要之個體投予 scFv，該 scFv 包含與以下各項具有至少約 80%一致性的序列：

(a)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYYSGSTKYNPSLKSRTVISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 56) ;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAR
DKGYYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSP
GERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 57) ;

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
GSRYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGE
RATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 58) ; 或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWI

GSTHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTG
EVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT
LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59) 。

【0045】 在一些實施例中，該治療癌症之方法包括向有需要之個體投予
scFv，該 scFv 包含以下序列：

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSCLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 56) ；

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAR
DKGY YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSP
GERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGG GTKVEIK (SEQ ID NO : 57) ；

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
GSRYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGE
RATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT

DFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 58) ; 或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWI
GSTHYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTG
EVFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT
LTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59) 。

【0046】 在一些實施例中，癌症選自白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

【0047】 在一些實施例中，治療包括投予一或多種額外的藥劑。

【0048】 在一些實施例中，一或多種額外的藥劑選自抗體、化學治療劑及放射療法。

定義

【0049】 一(*A*) 或一(*An*)：冠詞「一(a)」及「一(an)」在本文中用於指代一個或多於一個(即，指至少一個)冠詞之語法對象。舉例而言，「一元素」係指一個元素或多於一個元素。

【0050】 親和力：如本文所用，術語「親和力」係指結合部分(例如，抗原結合部分(例如，本文所述之可變域)及/或 Fc 受體結合部分(例如，本文所述之 FcRn 結合部分))與標靶(例如，抗原(例如，Clec12A)及/或 FcR(例如，FcRn))之間的結合相互作用之特性並且指示結合相互作用之強度。在一些實施例中，親和力之量度表示為解離常數(K_D)。在一些實施例中，結合部分對標靶具有高親和力(例如， K_D 小於約 10^{-7} M、小於約 10^{-8} M 或小於約 10^{-9} M)。在一些實施例中，結合部分對標靶具有低親和力(例如， K_D 高於約 10^{-7} M、高於約 10^{-6} M、高於約 10^{-5}

M 或高於約 10^{-4} M)。在一些實施例中，結合部分在第一 pH 對標靶具有高親和力，在第二 pH 對標靶具有低親和力，並且在第一 pH 與第二 pH 之間的 pH 水準對標靶具有中等親和力。

【0051】 *大約或約*：如本文所用，術語「大約」或「約」在應用於一或多個所關注值時係指所陳述之所關注值以及與所陳述之參考值類似之值。在某些實施例中，除非另外說明或自上下文另外顯而易見(除了此類數目超過可能值之 100%)，否則術語「大約」或「約」係指在任一方向上(大於或小於)在所陳述之參考值之 25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更少內的值之範圍。

【0052】 *抗體*：如本文所用，術語「抗體」係指包括至少一個免疫球蛋白可變區之多肽，例如提供免疫球蛋白可變域或免疫球蛋白可變域序列之胺基酸序列。例如，抗體可包括重(H)鏈可變區(本文縮寫為 VH)及輕(L)鏈可變區(本文縮寫為 VL)。在另一實例中，抗體包括兩個重(H)鏈可變區及兩個輕(L)鏈可變區。術語「抗體」涵蓋抗體之抗原結合片段(例如，單鏈抗體、Fab、F(ab')₂、Fd、Fv 及 dAb 片段)以及完整抗體，例如 IgA、IgG、IgE、IgD、IgM 型(及其亞型)之完整免疫球蛋白。免疫球蛋白之輕鏈可為 κ 型或 λ 型。

【0053】 *結合部分*：如本文所用，「結合部分」係能夠特異性結合標靶的任何分子或分子的一部分，該標靶例如，感興趣之標靶(例如，抗原(例如，Clec12A)及/或 FcR(例如，FcRn))。結合部分包括例如抗體、其抗原結合片段、Fc 區或其 Fc 片段、抗體模擬物、肽及適配體。

【0054】 *抗體結合片段或其抗體片段*係指完整抗體的一部分。抗體結合片段或其抗體片段係指完整抗體之與抗原(例如 Clec12A)結合的一部分。抗原結合

片段可包含完整抗體之抗原決定可變區。抗體片段之實例包括但不限於 Fab、Fab'、F(ab')₂ 及 Fv 片段、線性抗體、抗體模擬物、scFv 及單鏈抗體。

【0055】 *互補決定區(CDR)*：可變域之「CDR」係可變區內的胺基酸殘基，其根據 Kabat、Chothia、Kabat 與 Chothia 之積累、AbM、接觸(contact)之定義及/或構象定義或此項技術中熟知的任何 CDR 確定方法進行鑒定。抗體 CDR 可被鑒定為最初由 Kabat 等人定義的高變區。參見，例如，Kabat 等人，1992，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版，Public Health Service，NIH，Washington D.C。CDR 的位置亦可被鑒定為最初由 Chothia 及其他人描述的結構環結構。參見，例如，Chothia 等人，*Nature* 342:877-883，1989。CDR 鑒定之其他方法包括「AbM 定義」，其為 Kabat 與 Chothia 之間的折衷，且使用 Oxford Molecular 的 AbM 抗體建模軟體(現為 Accelrys®)或基於觀察到之抗原接觸之 CDR 的「接觸定義」(MacCallum 等人，*J. Mol. Biol.*，262:732-745，1996)導出。在本文稱為 CDR 之「構象定義」的另一種方法中，CDR 之位置可被鑒定為對抗原結合產生焓貢獻的殘基。參見，例如，Makabe 等人，*Journal of Biological Chemistry*，283：1156-1166，2008。還有其他 CDR 邊界定義可能不嚴格遵循上述方法之一，但仍會與 Kabat CDR 的至少一部分重疊，儘管根據特定殘基或殘基組的預測或實驗結果可能會縮短或延長它們甚至整個 CDR 都不會顯著影響抗原結合。如本文所用，CDR 可指代由此項技術中已知之任何方法(包括方法之組合)定義的 CDR。本文所用之方法可利用根據任何此等方法定義的 CDR。對於包含多於一個 CDR 的任何給定實施例，CDR 可根據 IMGT、Kabat、Chothia、擴展(extended)、AbM、接觸及/或構象定義中之任一者來定義。在某些實施例中，根據 IMGT 編號系統鑒定或編號 CDR。

【0056】 **恆定區**：如本文所用，術語「恆定區」係指對應於或衍生自抗體之一或多個恆定區免疫球蛋白域的多肽。恆定區可包括以下任何或所有免疫球蛋白域：CH1 域、鉸鏈區、CH2 域、CH3 域(衍生自 IgA、IgD、IgG、IgE 或 IgM)，及 CH4 域(衍生自 IgE 或 IgM)。

【0057】 **抗原決定基**：如本文所用，「抗原決定基」係此項技術中之術語，且係指抗體可特異性結合之抗原之局部區域。抗原決定基可為例如多肽之鄰接胺基酸(線性或鄰接抗原決定基)，或者抗原決定基可例如來自一或多種多肽的兩個或更多個非鄰接區域(構象、非線性、不連續或非鄰接抗原決定基)。在某些實施例中，抗體結合之抗原決定基可藉由例如 NMR 光譜、X 射線繞射晶體學研究、ELISA 檢定、氫/氘交換與質譜聯用(例如液相層析電噴霧質譜)、基於陣列之寡肽掃描檢定及/或誘變作圖(例如，定點誘變作圖)來確定。對於 X 射線晶體學，可使用此項技術中已知之任何方法完成結晶(例如，Giege R 等人，(1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4)：339-350；McPherson A (1990) Eur J Biochem 189：1-23；Chayen NE (1997) Structure 5：1269-1274；McPherson A (1976) J Biol Chem 251：6300-6303)。抗體:抗原晶體可使用眾所周知之 X 射線繞射技術進行研究，且可使用此項技術中已知之電腦軟體例如 Refmac 及 Phenix 進行精製。可使用熟悉此項技術者已知之任何方法完成誘變作圖研究。參見，例如，Champe M 等人，(1995) J Biol Chem 270：1388-1394 及 Cunningham BC & Wells JA (1989) Science 244：1081-1085 中對誘變技術之描述，包括丙胺酸掃描誘變技術。

【0058】 **Fc 區**：如本文所用，術語「Fc 區」係指兩個「Fc 多肽」之二聚體，各「Fc 多肽」包含抗體之恆定區，不包括第一恆定區免疫球蛋白域。在一些實施例中，「Fc 區」包括藉由一或兩個二硫鍵、化學連接子或肽連接子連接的

兩個 Fc 多肽。「Fc 多肽」係指 IgA、IgD 及 IgG 的最後兩個恆定區免疫球蛋白域，以及 IgE 及 IgM 的最後三個恆定區免疫球蛋白域，且亦可包括此等域 N 端的部分或全部撓性鉸鏈。對於 IgG，「Fc 多肽」包含免疫球蛋白域 Cgamma2 (C γ 2) 及 Cgamma3 (C γ 3) 以及 Cgamma1 (C γ 1) 與 C γ 2 之間的鉸鏈下部。儘管 Fc 多肽之邊界可能不同，但人 IgG 重鏈 Fc 多肽通常定義為包含自 T223 或 C226 或 P230 開始至其羧基末端之殘基，其中編號係根據 Kabat 等人(1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Services, Springfield, VA)中之 EU 索引。對於 IgA，Fc 多肽包含免疫球蛋白域 Calpha2 (C α 2)及 Calpha3 (C α 3)以及 Calpha1 (C α 1)與 C α 2 之間的鉸鏈下部。Fc 區可為合成的、重組的或自天然來源如 IVIG 產生的。

【0059】 K_a ：如本文所用，「 K_a 」係指特定結合部分與標靶形成結合部分/標靶複合物之締合速率。

【0060】 K_d ：如本文所用，「 K_d 」係指特定結合部分/標靶複合物之解離速率。

【0061】 K_D ：如本文所用，「 K_D 」係指解離常數，由 K_d 與 K_a 之比(即 K_d/K_a)獲得，並表示為莫耳濃度(M)。 K_D 值可使用此項技術中充分確立之方法來確定，例如，藉由使用表面電漿子共振，或使用諸如 Biacore®系統之生物感測器系統。

【0062】 參考：「參考」實體、系統、數量、條件組等係與測試實體、系統、數量、條件組等進行比較的實體、系統、數量、條件組等，如本文所述。例如，在一些實施例中，「參考」抗體係未如本文所述進行工程化之對照抗體。

【0063】 選擇性結合：如本文所用，「選擇性結合」、「選擇性地結合」、「特異性結合」或「特異性地結合」係指，就結合部分及標靶而言，結合部分与

標靶而不與非標靶之實體優先締合。在結合部分與非標靶之間可能發生一定程度的非特異性結合。在一些實施例中，若結合部分與標靶之間的結合相較於結合部分與非標靶之結合為大於 2 倍、大於 5 倍、大於 10 倍或大於 100 倍，則結合部分選擇性地結合標靶。在一些實施例中，若結合親和力係小於約 10^{-5} M、小於約 10^{-6} M、小於約 10^{-7} M、小於約 10^{-8} M 或小於約 10^{-9} M，則結合部分選擇性地結合標靶。在一些實施例中，特異性地結合抗原的分子可結合其他肽或多肽，通常具有較低親和力，如藉由例如免疫檢定、BIAcore®、KinExA 3000 儀器 (Sapidyne Instruments, Boise, ID) 或此項技術中已知的其他檢定所確定。

【0064】 單鏈可變片段(scFv)：如本文所用，術語「單鏈可變片段」或「scFv」係指經共價連接以形成 $V_H:V_L$ 異二聚體的免疫球蛋白(例如，小鼠或人類)之重鏈(V_H)及輕鏈(V_L)之可變區的融合蛋白。重鏈(V_H)及輕鏈(V_L)係直接連接或藉由肽編碼連接子(例如 10、15、20、25 個胺基酸)連接，該連接子連接 V_H 之 N 端與 V_L 之 C 端，或 V_H 之 C 端與 V_L 之 N 端。連接子通常富含甘胺酸以提高可撓性，以及富含絲胺酸或蘇胺酸以提高溶解度。連接子可連接胞外抗原結合域之重鏈可變區及輕鏈可變區。連接子之非限制性實例公開於 Shen 等人，Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008) 及 WO 2014/087010，其內容以引用之形式整體併入本文。

【0065】 個體：如本文所用，術語「個體」係指需要對其進行診斷、預後或治療的任何個體。例如，個體可為哺乳動物、例如，人類或非人類靈長類動物(例如猿、猴、猩猩或黑猩猩)、狗、貓、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、馬、牛或母牛。

【0066】 標靶：如本文所用，「標靶」係由抗體或其抗原結合片段之結合部分特異性結合的任何分子。在一些實施例中，標靶係本文所述之抗原(例如，Clec12A)。在一些實施例中，標靶係 FcR(例如，FcRn)。本文使用之術語「第一

標靶」及「第二標靶」係指兩種不同分子種類之分子，而非相同分子種類之兩種分子。例如，在一些實施例中，第一標靶係血清蛋白且第二標靶係 FcRn。

【0067】 *治療有效量*：如本文所用，術語「治療有效量」係指以適用於任何醫學治療的合理益處/風險比賦予受治療個體治療效果之治療分子(例如，本文所述之抗 Clec12A 抗體)的量。治療效果可為客觀的(即，可藉由一些測試或標誌物來量測)或主觀的(即，個體給出效果之指示或感覺到效果)。特別地，「治療有效量」係指有效治療、改善或預防特定疾病或疾患，或表現出可偵測之治療或預防效果的治療分子或組合物之量，諸如藉由改善與疾病相關之症狀，預防或延緩疾病之發作，及/或還有減輕疾病症狀之嚴重程度或頻率。可在可能包含多個單位劑量的給藥方案中投予治療有效量。對於任何特定的治療分子，治療有效量(及/或有效給藥方案內的適當單位劑量)可變化，例如，視投予途徑而定、視與其他藥劑之組合而定。此外，對於任何特定個體之特定治療有效量(及/或單位劑量)可能視多種因素而定，包括所治療的病症及病症之嚴重程度；所採用的特定藥劑之活性；所採用的特定組合物；個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所採用的特定治療分子之投予時間、投予途徑及/或排泄或代謝速率；治療之持續時間；以及醫學技術中眾所周知之類似因素。

【0068】 *治療*：如本文所用，術語「治療(treatment)」(亦為「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指用於部分或完全減輕、改善、緩解、抑制特定疾病、病症及/或疾患、延遲其發作、降低其嚴重程度及/或降低其一或多種症狀或特征之發生率的治療分子(例如，本文所述之抗 Clec12A 抗體)的任何投予。此類治療可針對不表現出相關疾病、病症及/或疾患之跡象的個體及/或僅表現出疾病、病症及/或疾患之早期跡象的個體。替代地或另外地，此類治療可針對表現出相關疾

病、病症及/或疾患之一或多種確定跡象的個體。

【圖式簡單說明】

【0069】圖示係僅用於說明目的；而非為了限制。

【0070】圖 1 展示了來自表面電漿子共振檢定的 Biacore Clec12A-His 結合跡線。

【0071】圖 2 展示了野生型及 Clec12A 過表現細胞株的示例性流式細胞術直方圖。

【0072】圖 3 展示了 U937 細胞中的示例性細胞上結合親和力濃度反應曲線。

【0073】圖 4 展示了示例性 ELISA 抗原決定基分組檢定形式。

【0074】圖 5 展示了可溶性膜蛋白(SMP)檢定。

【實施方式】

【0075】本揭示案係部分基於與 Clec12A(例如，人類 Clec12A)結合的工程化抗體及其抗原結合片段之發現。Clec12A 係 C 型凝集素域家族 12 成員 A，其為一種細胞表面受體，具有 ITIM 體並且調節信號傳導級聯並介導靶 MAP 激酶之酪胺酸磷酸化。

【0076】Clec12A 包括急性骨髓性白血病細胞在內的癌細胞中高度表現，而在正常造血幹細胞中不表現。此外，CLL-1 亦在白血病幹細胞(LSC)之表面表現，其可自我更新，產生更多白血病細胞，並與復發有關。

【0077】在一些實施例中，Clec12A 用於治療癌症。抗 Clec12A 抗體用於

靶向 AML，使用如 CD3/Clec12A 等雙特異性抗體在患者體內招募未受刺激之原代 T 細胞以對抗表面具有 Clec12A 之癌細胞，或開發對 Clec12A 抗原具有特異性的 CAR T 細胞。

抗體

【0078】 本文所述之抗體經設計為與 Clec12A 結合。在某些實施例中，抗 Clec12A 抗體及其抗原結合片段與人類 Clec12A 結合。人類 Clec12A 在此項技術中有所描述並且例如在 NCBI 參考號:NP_612210.4、NCBI 參考號:NP_963917.2、NCBI 參考號:NP_001193939.1 及 NCBI 參考號:NP_001287659.1 中有所描述。

【0079】 本文所述之抗 Clec12A 抗體可為免疫球蛋白、重鏈抗體、輕鏈抗體、基於 LRR 之抗體或具有抗體樣特性之其他蛋白質支架，以及此項技術中已知之其他免疫結合部分，包括例如，Fab、Fab'、Fab'₂、Fab₂、Fab₃、F(ab')₂、Fd、Fv、Feb、scFv、SMIP、抗體、雙價抗體、三價抗體、四價抗體、微小抗體(minibody)、最大抗體(maxibody)、tandab、DVD、BiTe、TandAb 或類似物，或其任何組合。不同類別抗體之次單元結構及三維組態係此項技術中已知的。

【0080】 抗體可為具有四條多肽鏈之免疫球蛋白分子，例如兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈。重鏈可包括重鏈可變域及重鏈恆定域。重鏈恆定域可包括 CH1、鉸鏈、CH2、CH3 及(在一些情況下)CH4 區。合適的重鏈恆定區可衍生自任何免疫球蛋白(例如，IgA、IgG 或 IgE)。在一些實施例中，合適的重鏈恆定區可衍生自 IgG1、IgG2 或 IgG4。在特定實施例中，合適的重鏈恆定區衍生自 IgG1。輕鏈可包括輕鏈可變域及輕鏈恆定域。輕鏈恆定域可包括 κ 輕鏈或 λ 輕鏈。重鏈之重鏈可變域及輕鏈之輕鏈可變域通常可進一步細分為具有可變性的區，稱為互補決定區(CDR)，其間散佈著更保守的區域，稱為框架區(FR)。此類重鏈及輕鏈

可變域可各自包括三個 CDR 及四個框架區，自氨基末端至羧基末端按以下次序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4，其中之一或多者可如本文所述進行工程化。各域之胺基酸分配係根據以下中之定義：Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 及 1991))，或 Chothia & Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)；Chothia 等人 *Nature* 342:878-883 (1989)。如本文所用，CDR 係針對重鏈(HCDR1、HCDR2、HCDR3)及輕鏈(LCDR1、LCDR2、LCDR3)中的各者而提及。

【0081】本發明之實施例包括包含在本文所述之 VH 及 VL 域中發現之 CDR 的抗體，該等 CDR 使用習知編號系統如 IMGT、Kabat 及 Chothia 編號系統來識別。此類編號系統係此項技術中眾所周知的。在某些實施例中，CDR 係根據 IMGT 編號系統來識別或編號。

示例性抗 Clec12A 抗體

【0082】下表提供了示例性抗 Clec12A 抗體。抗 Clec12A 抗體 A-I 之重鏈可變(VH)及輕鏈可變(VL)序列如下所示。

Ab	鏈	序列
A	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWI GYIYYSGSTKYNPSLKSRTVISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAR EDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 1)
	VL	IQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFG QGTKVEIK(SEQ ID NO : 2)
B	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAV YYCARDKGYYFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO : 3)
	VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITF GGGTKVEIK(SEQ ID NO : 4)
C	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDGSRYYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 5)
	VL	EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITF GQGTRLEIK(SEQ ID NO : 6)
D	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWG WIRQPPRKGLE WIGSTHYRGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYY CARELTGEVFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO : 7)
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY

		AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFG PGTKVDIK (SEQ ID NO : 8)
E	VH	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWL GYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR EDYYGSGSPFDYWGGQGLVTVSS (SEQ ID NO : 9)
	VL	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 10)
F	VH	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWI GYIYFSGSTKYNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR EDYYGSGSPFDYWGGQGLVTVSS (SEQ ID NO : 11)
	VL	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTF GQGTKVEIK(SEQ ID NO : 12)
G	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLE WVTVISYDGS DKYYADSVKGRFTISRDN SKSTLFLQMNSLRAEDTAV YYCARDGQFYFDYWGGQGLVTVSS(SEQ ID NO : 13)
	VL	EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLI MYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPL TFGGGTKVEIK(SEQ ID NO : 14)
H	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGS DKS YKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDSGRYFFDYWGQGLVTVSS(SEQ ID NO : 15)

	VL	EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIY GPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFG GGTKVEIK(SEQ ID NO : 16)
I	VH	QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLE WVAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARGSLWFGEFYFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO : 17)
	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIY DASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO : 18)

VH = 重鏈可變

VL = 輕鏈可變

【0083】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體包含與 SEQ ID No : 1-18 中之任一者具有至少約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%序列一致性之重鏈及/或輕鏈胺基酸序列。

【0084】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體包含相對於 SEQ ID NO : 1-18 而言不多於 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3 或 2 個胺基酸取代。

【0085】 如熟悉此項技術者將理解的，任何此類重鏈 CDR 序列可例如藉由分子生物學技術，容易地與本文提供的或此項技術中已知的任何其他抗體序列或域組合，該等任何其他抗體序列或域包括任何框架區、CDR 或恆定域、或其如本文揭示之或此項技術中已知的部分，如可存在於本文揭示的或此項技術中已知的任何形式的抗體或其抗原結合片段中。

【0086】在本文所述之各種工程化抗體中，重鏈恆定域可為任何類別(或亞類)。在本文所述之各種工程化抗體中，重鏈恆定域可包括 IgG、IgM、IgA、IgD 或 IgE 中的任何一或多者之胺基酸序列，包括亞類，諸如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2。在各種實施例中，本文所述之工程化抗體之恆定域可包括免疫球蛋白重鏈恆定域之兩個或更多個類別(或亞類)之混合物。例如，抗 Clec12A 抗體可包括具有選自 IgG、IgM、IgA、IgD 或 IgE 類恆定域的免疫球蛋白恆定域序列之恆定域的第一部分及具有與第一不同的且選自 IgG、IgM、IgA、IgD 或 IgE 類恆定域之免疫球蛋白恆定域序列之恆定域的第二部分。在一些情況下，本文所述之抗 Clec12A 抗體之恆定域可包括特定類別恆定域之兩個或更多個亞類之混合物，例如具有選自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 亞類恆定域之免疫球蛋白恆定域序列之恆定域的第一部分及具有不同於第一且選自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 亞類恆定域之免疫球蛋白恆定域序列之恆定域的第二部分。在一些特定實施例中，恆定域包括全部或部分 IgG2 恆定域及全部或部分 IgG4 恆定域。

【0087】在一些情況下，抗 Clec12A 抗體包括抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其表現出與一或多種 Fc 受體(例如 FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIIA、FcγRIIIB、FcγRIV 或 FcRn 受體)之改變結合(與參考恆定區相比)。在一些實施例中，恆定區、Fc 區或 Fc 片段經工程化從而以相對於參考恆定區、Fc 區或 Fc 片段改變的方式(例如，以 pH 敏感方式(例如，以更多或更少 pH 敏感方式)及/或減少或增加的結合)結合至標靶(例如，FcRn 受體)。在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體包括抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其表現出與一或多種 Fcγ 受體(例如 FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIIA、FcγRIIIB 或 FcγRIV)的減少結合(與參考恆定區相比)。在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體包括抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其在

血清 pH 及/或細胞內 pH 下表現出與 FcRn 受體的增加結合(與參考恆定區相比)。

【0088】 例如，抗 Clec12A 抗體可包括 IgG 抗體之恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其被工程化以包括胺基酸殘基 251-256、285-290、308-314、385-389 及 428-436 (Kabat 編號(Kabat 等人，(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH))中之一或多者的胺基酸添加、缺失或取代。不希望受理論束縛，據信此等恆定區、Fc 區或 Fc 片段胺基酸中之一或多者介導與 Fc 受體例如 FcRn 之相互作用。在一些實施例中，此等揭示的胺基酸中之一或多者經組胺酸、精胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、天冬醯胺或麩醯胺酸取代。在一些實施例中，非組胺酸殘基經組胺酸殘基取代。在一些實施例中，組胺酸殘基經非組胺酸殘基取代。

【0089】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體包括 IgG 抗體之恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其具有在位置 308、309、311、312 及 314 中之一或多者處的胺基酸修飾，更具體地，具有在位置 308、309、311、312 及 314 中之一或多者處分別經蘇胺酸、脯胺酸、絲胺酸、天冬胺酸及白胺酸之取代。在一些實施例中，在位置 308、309 及 311 中之一或多者處的殘基分別經異白胺酸、脯胺酸及麩胺酸取代。在其他實施例中，在位置 308、309、311、312 及 314 中之一或多者處的殘基分別經蘇胺酸、脯胺酸、絲胺酸、天冬胺酸及白胺酸取代。

【0090】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體包括具有在位置 251、252、254、255 及 256 中之一或多者處之胺基酸修飾，更具體地，具有在此等位置中的一或多者處之取代的 IgG 抗體的恆定區、Fc 區或 Fc 片段。在一些實施例中，殘基 251 經白胺酸或精胺酸取代，殘基 252 經白胺酸、酪胺酸、苯丙胺酸、絲胺酸、色胺酸或蘇胺酸取代，殘基 254 經蘇胺酸或絲胺酸取代，殘基 255 經白胺

酸、甘胺酸、異白胺酸或精胺酸取代，及/或殘基 256 經絲胺酸、苯丙胺酸、精胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、丙胺酸、天冬醯胺或蘇胺酸取代。在一些實施例中，殘基 251 經白胺酸取代，殘基 252 經酪胺酸或白胺酸取代，殘基 254 經蘇胺酸或絲胺酸取代，及/或殘基 255 經精胺酸取代。在其他實施例中，殘基 252 經苯丙胺酸取代及/或殘基 256 經天冬胺酸取代。在一些實施例中，殘基 251 經白胺酸取代，殘基 252 經酪胺酸取代，殘基 254 經蘇胺酸或絲胺酸取代，及/或殘基 255 經精胺酸取代。

【0091】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體包括具有在位置 428、433、434、435 及 436 中之一或多者處之胺基酸修飾，更具體地，具有在此等位置中的一或多者處之取代的 IgG 抗體的恆定區、Fc 區或 Fc 片段。在一些實施例中，殘基 428 經甲硫胺酸、蘇胺酸、白胺酸、苯丙胺酸或絲胺酸取代，殘基 433 經離胺酸、精胺酸、絲胺酸、異白胺酸、脯胺酸、麩醯胺酸或組胺酸取代，殘基 434 經苯丙胺酸、酪胺酸或組胺酸取代，殘基 435 經酪胺酸取代，及/或殘基 436 經組胺酸、天冬醯胺、精胺酸、蘇胺酸、離胺酸、甲硫胺酸或蘇胺酸取代。在一些實施例中，在一或多個位置 433、434、435 及 436 處的殘基分別經離胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及組胺酸取代。在一些實施例中，殘基 428 經甲硫胺酸取代及/或殘基 434 經酪胺酸取代。

【0092】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體包括具有在位置 385、386、387 及 389 中之一或多者處之胺基酸修飾，更具體地，具有在此等位置中的一或多者處之取代的 IgG 抗體的恆定區、Fc 區或 Fc 片段。在一些實施例中，殘基 385 經精胺酸、天冬胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、組胺酸、離胺酸或丙胺酸取代，殘基 386 經蘇胺酸、脯胺酸、天冬胺酸、絲胺酸、離胺酸、精胺酸、異白胺酸或甲硫胺酸

取代，殘基 387 經精胺酸、組胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸或脯胺酸取代，及/或殘基 389 經脯胺酸或絲胺酸取代。在一些實施例中，在位置 385、386、387 及 389 中之一或多者處的殘基分別經精胺酸、蘇胺酸、精胺酸及脯胺酸取代。在一些實施例中，在位置 385、386 及 389 中之一或多者處的殘基分別經天冬胺酸、脯胺酸及絲胺酸取代。

【0093】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體包括具有以下取代中的一或多者的 IgG 抗體的恆定區、Fc 區或 Fc 片段：殘基 251 處之白胺酸、殘基 252 處之酪胺酸或白胺酸、殘基 254 處之蘇胺酸或絲胺酸、殘基 255 處之精胺酸、殘基 308 處之蘇胺酸、殘基 309 處之脯胺酸、殘基 311 處之絲胺酸、殘基 312 處之天冬胺酸、殘基 314 處之白胺酸、殘基 385 處之精胺酸、殘基 386 處之蘇胺酸、殘基 387 處之精胺酸、殘基 389 處之脯胺酸、殘基 428 處之甲硫胺酸、殘基 433 處之離胺酸、殘基 434 處之苯丙胺酸或酪胺酸、位置 435 處之酪胺酸及/或位置 436 處之酪胺酸。可包括在恆定區、Fc 區或 Fc 片段中之額外胺基酸取代包括在例如美國專利第 6,277,375 號；第 8,012,476 號；及第 8,163,881 號中描述之彼等。

【0094】 在一些實施例中，本文所述之抗 Clec12A 抗體包括重鏈恆定域，其包括例如 PCT 公開案第 WO 94/28027 號及第 WO 98/47531 號；及 Xu 等人 (2000) Cell Immunol 200:16-26 中描述的 Ala-Ala 突變。因此，在一些實施例中，在包括 Ala-Ala 突變之重鏈恆定區內具有一或多個突變的抗 Clec12A 抗體具有降低的效應子功能或沒有效應子功能。根據此等實施例，本文所述之抗 Clec12A 抗體之恆定區可包含在位置 234 處對丙胺酸之取代及/或在位置 235 處對丙胺酸之突變(EU 編號)。

【0095】 如熟悉此項技術者將理解的，任何此類重鏈恆定區序列可例如藉

由分子生物學技術，容易地與本文提供的或此項技術中已知的任何其他抗體序列或域組合，該等任何其他抗體序列或域包括任何框架區、CDR 或恆定域、或其如本文揭示之或此項技術中已知的部分，如可存在於本文揭示的或此項技術中已知的任何形式的抗體或其抗原結合片段中。

示例性抗體

【0096】 工程化抗體可包括本文所述之各種重鏈及輕鏈。在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體可包括兩條重鏈及輕鏈。在各種實施例中，本揭示案涵蓋包括至少一個如本文揭示之重鏈及/或輕鏈、至少一個如本文揭示之重鏈及/或輕鏈框架域、至少一個如本文揭示之重鏈及/或輕鏈 CDR 域，及/或如本文揭示之任何重鏈及/或輕鏈恆定域的抗體。

【0097】 在各種實施例中，本文揭示之抗 Clec12A 抗體係同二聚體單株抗體。在各種實施例中，本文揭示之抗 Clec12A 抗體係異二聚體抗體。在各種實施例中，抗 Clec12A 抗體係例如典型抗體或雙價抗體、三價抗體、四價抗體、微小抗體、最大抗體、tandab、DVD、BiTe、scFv、TandAb scFv、Fab、Fab₂、Fab₃、F(ab')₂或類似物，或其任何組合。

【0098】 在一些實施例中，本揭示案提供了包含一或多個如本文所述之可變域或工程化抗體或其部分及一或多種額外多肽的融合蛋白。

示例性單鏈可變片段

【0099】 在一些實施例中，本揭示案提供了單鏈可變片段。在一些實施例中，scFv 係人類 scFv。「單鏈可變片段」或「scFv」係指經共價連接以形成 V_H:V_L 異二聚體的免疫球蛋白(例如，小鼠或人類)之重鏈(V_H)及輕鏈(V_L)之可變區的融合蛋白。重鏈(V_H)及輕鏈(V_L)係直接連接或藉由肽編碼連接子(例如 10、15、

20、25 個胺基酸)連接，該連接子連接 V_H 之 N 端與 V_L 之 C 端，或 V_H 之 C 端與 V_L 之 N 端。連接子通常富含甘胺酸以提高可撓性，以及富含絲胺酸或蘇胺酸以提高溶解度。連接子可連接胞外抗原結合域之重鏈可變區及輕鏈可變區。連接子之非限制性實例公開於 Shen 等人，Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008)及 WO 2014/087010，其內容以引用之形式整體併入本文。在某些實施例中，連接子係 G4S 連接子(SEQ ID NO：78)。

【0100】 替代地或另外地，scFv 可源自 Fab'(而非源自抗體，例如獲自 Fab 文庫)。在某些實施例中，抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段係 Fab。在某些實施例中，Fab 係經交聯的。在某些實施例中，抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段係 $F(ab)_2$ 。任何前述分子可包含在具有異源序列之融合蛋白中以形成抗 Clec12A 抗原抗體或其抗原結合片段。

【0101】 在某些實施例中，抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段以至少約 1×10^{-6} M、至少約 1×10^{-7} M、至少約 1×10^{-8} M、至少約 1×10^{-9} M、或至少約 1×10^{-10} M 之解離常數(K_D)結合至 Clec12A(例如人類 Clec12A)。在某些實施例中，抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段以至少約 2×10^{-8} M 之解離常數(K_D)結合至 Clec12A(例如人類 Clec12A)。在某些實施例中，抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段以約 2×10^{-8} M 與約 8×10^{-9} M 之間的解離常數(K_D)結合至 Clec12A(例如，人類 Clec12A)。

【0102】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段以約 1 nM 至 50 nM、約 5 nM 至 30 nM、約 5 nM 及 25 nM、或約 8 nM 及 20 nM 之解離常數(K_D)結合至 Clec12A(例如人類 Clec12A)。在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段以至少約 50 nM、至少約 40 nM、至少約 35 nM、至少約 30

nM、至少約 25 nM、至少約 20 nM、至少約 19 nM、至少約 18 nM、至少約 17 nM、至少約 16 nM、至少約 15 nM、至少約 14 nM、至少約 13 nM、至少約 12 nM、至少約 11 nM、至少約 10 nM、至少約 9 nM、至少約 8 nM、至少約 7 nM、至少約 6 nM、至少約 5 nM 之解離常數 (K_D) 結合至 Clec12A(例如人類 Clec12A)。

【0103】 在一些實施例中，抗 Clec12A scFv 包含由與 SEQ ID NO：56、SEQ ID NO：57、SEQ ID NO：58 或 SEQ ID NO：59 具有約 80%或更多一致性的胺基酸序列組成的序列。在一些實施例中，抗 Clec12A scFv 包含由 SEQ ID NO：56、SEQ ID NO：57、SEQ ID NO：58 或 SEQ ID NO：59 組成的序列。

【0104】 在一些實施例中，抗 Clec12A scFv 包含連接子，該連接子包含以下提供的 SEQ ID NO：60 中所示的胺基酸序列或由其組成：

GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO：60)

【0105】 在一些實施例中，連接子包含以下提供的 SEQ ID NO：61 中所示的胺基酸序列或由其組成：

GGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO：61)

【0106】 在一些實施例中，連接子包含以下提供的 SEQ ID NO：62 中所示的胺基酸序列或由其組成：

GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO：63)

【0107】 在一些實施例中，連接子包含以下提供的 SEQ ID NO：63 中所示的胺基酸序列或由其組成：

GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO：64)

【0108】 在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段包含保守序列修飾(例如本文所述之抗 Clec12A 抗體或其片段)。在一些實施例中，保守序列

修飾係不顯著影響或改變包含該胺基酸序列的目前揭示之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段(例如，抗體或其抗原結合片段)之結合特徵的胺基酸修飾。保守修飾可包括胺基酸取代、添加及缺失。可藉由此項技術中已知之標準技術，例如定點誘變及 PCR 介導之誘變，將修飾引入抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段。胺基酸可根據其物理化學性質如電荷及極性進行分類。保守胺基酸取代係其中胺基酸殘基經同一組內之胺基酸取代的取代。例如，胺基酸可按電荷分類：帶正電荷之胺基酸包括離胺酸、精胺酸、組胺酸，帶負電荷之胺基酸包括天冬胺酸、麩胺酸，中性電荷之胺基酸包括丙胺酸、天冬醯胺、半胱胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸及纈胺酸。此外，胺基酸可按極性分類：極性胺基酸包括精胺酸(鹼性極性)、天冬醯胺、天冬胺酸(酸性極性)、麩胺酸(酸性極性)、麩醯胺酸、組胺酸(鹼性極性)、離胺酸(鹼性極性)、絲胺酸、蘇胺酸及酪胺酸；非極性胺基酸包括丙胺酸、半胱胺酸、甘胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、色胺酸及纈胺酸。因此，CDR 區內的一或多個胺基酸殘基可經來自同一組之其他胺基酸殘基替換，且可測試經改變之抗體之保留功能。在某些實施例中，指定序列或 CDR 區內的不多於 1 個、不多於 2 個、不多於 3 個、不多於 4 個、不多於 5 個殘基經改變。

【0109】 在一些實施例中，抗 Clec12A scFv 之輕鏈及/或重鏈包含信號肽。在一些實施例中，信號肽包含的胺基酸序列與選自以下的一個胺基酸序列具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%或至少約 99%同源性或一致性：

METDTLLLWVLLLWVPGSTG(SEQ ID NO : 75) 、
 MYRMQLLSICIALSLALVTNS (SEQ ID NO : 62) 、
 MYSMQLASCVTTLTLVLLVNS (SEQ ID NO : 76) 、
 METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO : 77) 、
 MALPVTALLPLALLHAARP (SEQ ID NO : 65) 、MKWVTFISLLFSSAYS
 (SEQ ID NO : 66) 、MDSKGSSQKGSRLLLLVSNNLLCQGVVS (SEQ ID
 NO : 67) 。在一些實施例中，信號序列係 METDTLLLWVLLLWVPGSTG (SEQ
 ID NO : 75) 。在一些實施例中，信號序列係 MYRMQLLSICIALSLALVTNS
 (SEQ ID NO : 62) 。在一些實施例中，信號序列係
 MYSMQLASCVTTLTLVLLVNS (SEQ ID NO : 76) 。在一些實施例中，信號序列
 係 METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO : 77) 。在一些實施例中，信號序
 列係 MALPVTALLPLALLHAARP (SEQ ID NO : 65) 。在一些實施例中，信
 號序列係 MKWVTFISLLFSSAYS(SEQ ID NO : 66) 。

【0110】 在一些實施例中，抗-Clec12A scFv 包含胺基酸序列
 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
 SGSTKYNPSLKSRTVISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
 FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVT
 ITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
 ISSLPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 56) ；

【0111】 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP
 GKGLEWVAIVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTA
 VYYCARDKGYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQS

PATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGGTKVEIK (SEQ ID
NO : 57) ;

【0112】 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP
GKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
YYCARDGSRYFDYWGGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPA
TSLPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO :
58) ; 或

【0113】 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPR
KGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKVSSVTAADTAVYYC
ARELTGEVFDYWGGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS
ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59) 。

【0114】 在一些實施例中，抗 Clec12A scFv 包含的胺基酸序列與 SEQ ID
No : 56-59 中之任一者具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、
至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、
至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%或至少約 99%同源性或一致性。

【0115】 在一些實施例中，抗 Clec12A scFv 包含在 SEQ ID No : 56 中列出
的胺基酸序列。在一些實施例中，抗 Clec12A scFv 包含在 SEQ ID No : 57 中列
出的胺基酸序列。在一些實施例中，抗 Clec12A scFv 包含在 SEQ ID No : 58 中
列出的胺基酸序列。在一些實施例中，抗 Clec12A scFv 包含在 SEQ ID No : 59
中列出的胺基酸序列。

核苷酸序列

【0116】 本揭示案包括編碼一或多個重鏈、重鏈可變域、重鏈框架區、重鏈 CDR、重鏈恆定域、輕鏈、輕鏈可變域、輕鏈框架區、輕鏈 CDR、輕鏈恆定域、或其他免疫球蛋白樣序列、或本文揭示之抗體的核苷酸序列。在各種實施例中，此類核苷酸序列可存在於載體中。在各種實施例中，此類核苷酸可存在於細胞之基因體中，例如需要治療之個體之細胞或用於產生抗體之細胞，例如用於產生抗體之哺乳動物細胞。

工程化抗體及融合蛋白

【0117】 在一些實施例中，本揭示案提供了融合蛋白，其包含(i)一或多個本文所述之抗原結合區(例如，免疫球蛋白之抗原結合區、重鏈抗體、輕鏈抗體、基於 LRR 之抗體或其他具有抗體樣特性之蛋白質支架，以及此項技術中已知之其他抗原結合部分，包括例如 Fab、Fab'、Fab'2、Fab₂、Fab₃、F(ab')₂、Fd、Fv、Feb、scFv、SMIP、抗體、雙價抗體、三價抗體、四價抗體、微小抗體、最大抗體、tandab、DVD、BiTe、TandAb 等)，例如一或多個本文所述之可變域，或其部分(例如，一或多個本文所述之 CDR)，及(ii)一或多種額外多肽。例如，白蛋白係一種豐富的血清蛋白，可藉由與 FcRn 相互作用介導的 pH 依賴性循環來保護其免於降解。在一些實施例中，如本文所述之一或多個可變域或工程化抗體或其部分(例如，一或多個本文所述之 CDR)與白蛋白、其一部分(諸如結合至 FcRn 之白蛋白部分)及/或以提高之親和力結合至 FcRn 之白蛋白工程化變異體融合。在其他情況下，一或多個如本文所述之可變域或工程化抗體或其部分(例如，一或多個本文所述之 CDR)與結合至白蛋白之多肽融合以形成融合蛋白-白蛋白複合物，其又可與 FcRn 結合。在一些實施例中，結合至白蛋白之多肽係單鏈可變

片段(scFv)。白蛋白或其部分可包括一或多個胺基酸之突變，該突變可改變其與 FcRn 之結合。此類突變係此項技術中已知的(參見，例如，Andersen 等人，*Nature Communications* 3:610 doi : 10.1038/nocmms1607 (2012))。在其他情況下，一或多個本文所述之可變域或工程化抗體或其部分(例如，一或多個本文所述之 CDR)與轉鐵蛋白融合。轉鐵蛋白藉由與轉鐵蛋白受體結合而被循環(參見例如 Widera 等人，*Adv. Drug Deliv. Rev.* 55:1439-66 (2003))。

工程化抗體及其片段

【0118】 根據本揭示案之抗 Clec12A 抗體及其抗原結合片段被工程化為包括特異性結合一或多種感興趣之標靶的一或多種結合部分。Clec12A 抗體及其抗原結合片段包括核酸(例如 RNA 及 DNA)、蛋白質(例如抗體)及其組合。在一些實施例中，pH 依賴性結合部分可為或包括例如核酸(例如 RNA 及 DNA)及適配體、多肽(例如抗體或其片段、白蛋白、受體、配體、信號肽、抗生物素蛋白及蛋白質 A)、多醣、生物素、疏水基團、親水基團、藥物及任何與受體結合的有機分子。

作為結合部分之抗體或其片段

【0119】 在一些實施例中，本文所述之抗體或其片段係抗 Clec12A 抗體。在一些情況下，本文所述之一或多種結合部分係或包括抗體、其抗原結合片段及/或其 Fc 區(或 Fc 片段)。IgG 抗體之基本結構由藉由二硫鍵連接在一起的兩條相同的多肽輕鏈及兩條相同的多肽重鏈組成。位於每條鏈之胺基末端的第一個域在胺基酸序列中係可變的，提供了在各單獨抗體中發現的抗體結合特異性。此等被稱為重鏈可變(VH)區及輕鏈可變(VL)區。每條鏈之其他域的胺基酸序列相對不變，稱為恆定重鏈(CH)區及恆定輕鏈(CL)區。對於 IgG 抗體，輕鏈包括一個可

變區(VL)及一個恆定區(CL)。IgG 重鏈包括可變區(VH)、第一恆定區(CH1)、鉸鏈區、第二恆定區(CH2)及第三恆定區(CH3)。在 IgE 及 IgM 抗體中，重鏈包括額外的恆定區(CH4)。

【0120】 抗體可包括例如單株抗體、重組產生之抗體、單特異性抗體、多特異性抗體(包括雙特異性抗體)、人類抗體、工程化抗體、人源化抗體、嵌合抗體、免疫球蛋白、合成抗體、包含兩條重鏈及兩條重鏈的四聚物抗體輕鏈分子、抗體輕鏈單體、抗體重鏈單體、抗體輕鏈二聚體、抗體重鏈二聚體、抗體輕鏈-抗體重鏈對、抗體內體、抗體融合體(有時在本文中稱為「抗體偶聯物」、異源偶聯抗體、單域抗體、單價抗體、單鏈抗體或單鏈 Fv (scFv)、駱駝化抗體、affybody、Fab 片段、F(ab')₂ 片段、二硫鍵連接之 Fvs (sdFv)、抗獨特型(anti-Id)抗體(包括，例如，anti-anti-Id 抗體)、微小抗體、域抗體、合成抗體(有時稱為「抗體模擬物」)，以及上述任何一種的抗原結合片段。在某些實施例中，本文所述之抗體係指多株抗體群。

【0121】 如本文所用，術語「Fc 片段」係指 Fc 區之一或多個片段，其保留本文所述之 Fc 功能及/或活性，例如與 Fc 受體之結合。如本文所用，術語抗體之「抗原結合片段」係指保留特異性結合抗原之能力的抗體之一或多個片段。包含在術語抗體之「抗原結合片段」中的結合片段之實例包括 Fab 片段、F(ab')₂ 片段、Fd 片段、Fv 片段、scFv 片段、dAb 片段(Ward 等人，(1989) Nature 341:544-546)，以及分離的互補決定區(CDR)。此等抗體片段可使用熟悉此項技術者已知之習知技術獲得，並且可以與完整抗體相同的方式篩選片段的用途。

【0122】 在一些態樣中，本發明提供了結合人類 Clec12A 之抗體或其抗原結合片段，其包含人類重鏈恆定區及/或輕鏈恆定區，其中人類重鏈恆定區包含

同種型變異體，其包含人類 IgG1、人類 IgG2、人類 IgG3 或人類 IgG4 之 Fc 區。

【0123】 在另一態樣中，本發明提供了與人類 Clec12A 結合之人源化抗體或其片段，其中該抗體包含變異體人類 IgG Fc 區，其包含胺基酸取代 S324N，用天冬醯胺取代親本抗體之胺基酸位置 324 處的絲胺酸，而包含變異體人類 IgG Fc 區之抗體與親本抗體相比表現出改善的補體依賴性細胞毒性(CDC)。

【0124】 抗體或片段可藉由此項技術中已知的用於合成抗體之任何方法產生(參見例如 Harlow 等人，Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第 2 版. 1988); Brinkman 等人, 1995, J. Immunol. Methods 182:41-50; WO 92/22324; WO 98/46645)。嵌合抗體可使用例如 Morrison, 1985, Science 229:1202 中描述之方法產生，並且人源化抗體可藉由例如美國專利第 6,180,370 號中描述的方法產生。

【0125】 本文所述之額外的組合物及方法係雙特異性抗體及多價抗體，如 Segal 等人, J. Immunol. Methods 248:1-6 (2001); 及 Tutt 等人, J. Immunol. 147: 60 (1991)中所描述。

工程化抗原結合區

【0126】 在一些實施例中，結合部分係或包括抗體(例如，IgG 抗體，例如，IgG1、IgG2 或 IgG3 抗體)，或抗原結合片段，其經工程化從而相對於參考抗體或抗原結合片段以改變之方式(例如，以 pH 敏感方式，例如，以更多或更少 pH 敏感方式)與標靶(亦即，抗原)結合。例如，可藉由修飾(例如，藉由添加、缺失或取代)一或多個抗體 CDR 內及/或涉及抗體 CDR 結構的位置處之胺基酸來工程化抗體。可修飾的抗體之示例性非限制性位點包括以下(胺基酸位置基於 Kabat 編號指示(Kabat 等人, (1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,

NIH))。

【0127】重鏈：H27、H31、H32、H33、H35、H50、H58、H59、H61、H62、H63、H64、H65、H99、H100b 及 H102

【0128】輕鏈：L24、L27、L28、L32、L53、L54、L56、L90、L92 及 L94。

【0129】在一些實施例中，此等揭示的胺基酸中之一或多者可經組胺酸、精胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、天冬醯胺或麩醯胺酸取代。不希望受理論束縛，據信用組胺酸取代此等位置中之一或多者處的胺基酸可產生具有 pH 依賴性抗原結合特性的抗體。在一些實施例中，非組胺酸殘基經組胺酸殘基取代。在一些實施例中，組胺酸殘基經非組胺酸殘基取代。額外的工程化抗原結合區包括在例如美國公開案第 20110229489 號中描述之彼等。

工程化恆定區

【0130】在一些情況下，結合部分係或包括結合一或多種 Fc 受體(例如，FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIIA、FcγRIIIB、FcγRIV 或 FcRn 受體)之抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段。在一些實施例中，恆定區、Fc 區或 Fc 片段經工程化從而以相對於參考恆定區、Fc 區或 Fc 片段改變的方式(例如，以 pH 敏感方式(例如，以更多或更少 pH 敏感方式)結合至標靶(例如，Fc 受體))。

【0131】在一些情況下，結合部分可為或包括 IgG 抗體之恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其被工程化以包括本文所述之胺基酸殘基(例如，251-256、285-290、308-314、385-389 及 428-436 (Kabat 編號(Kabat 等人，(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH)))中之一或多者的胺基酸添加、缺失或取代。

產生 Clec12A 抗體及其片段

【0132】在一些實施例中，本文所述之抗體或其片段被工程化以包括一或

多種結合部分，該結合部分藉由使用已知技術之誘變表現出與一或多種標靶的結合。例如，可獲得參考多肽(例如，治療性抗體或治療性融合蛋白)之序列，並且可添加、刪除或取代一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，一或多個胺基酸殘基經組胺酸、精胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、天冬醯胺或麩醯胺酸取代。在一些實施例中，一或多個胺基酸經組胺酸取代。

【0133】 在一些實施例中，用組胺酸取代胺基酸殘基導致插入質子化位點，這可增加結合部分之 pH 敏感性。多肽可使用標準方法產生並如本文所述測定與感興趣的標靶之結合。增加結合部分之 pH 敏感性之額外方法描述於例如 Sarkar 等人，*Nature Biotechnology* 20:908-913 (2002)；Murtaugh 等人，*Protein Science* 20:1619-1631 (2011)；及美國公開案第 20110229489 號中描述之彼等。

【0134】 在一些實施例中，選擇第一個感興趣的標靶，並且提供、獲得及/或產生選擇性結合標靶之抗體(例如，使用本文所述之已知方法)。抗原結合區及/或 Fc 區之一或多個胺基酸被取代(例如，用組胺酸、精胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、天冬醯胺或麩醯胺酸)，並且確定結合至標靶(及，另外或替代地，FcRn)之 pH 敏感性。

【0135】 在一些實施例中，提供、獲得及/或產生天然結合至感興趣標靶之多肽。使用已知方法將多肽偶聯至本文所述之 Fc 區或 Fc 片段(例如，其以期望的結合親和力結合至 FcRn)。例如，多肽及 Fc 區或 Fc 片段可藉由化學方式或藉由重組表現為融合蛋白進行偶聯。另外或替代地，多肽的一或多個胺基酸可被取代(例如，用組胺酸、精胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、天冬醯胺或麩醯胺酸)，並且確定多肽與標靶結合之 pH 敏感性。

【0136】 在一些實施例中，本文所述之抗體或其片段被工程化以包括藉由

篩選鑑定及/或選擇的一或多個結合部分。例如，結合抗原的抗原結合部分可使用表現抗原結合部分之文庫，例如噬菌體文庫來鑑定。篩選重組抗體文庫之方法係已知的(參見例如 Hoogenboom, Nature Biotech. 23:1105-1116 (2005); 美國專利第 5,837,500 號; 美國專利第 5,571,698 號; WO 2012/044831)。

聚乙二醇化

【0137】 在某些實施例中，本文所述之抗 Clec12A 抗體可被聚乙二醇化以包括單-或多-(例如，2-4 個)PEG 部分。與非聚乙二醇化參考抗體，例如具有相同胺基酸序列但不同聚乙二醇化、不同量聚乙二醇化或無聚乙二醇化的抗體相比，此類聚乙二醇化抗體可顯示增加的半衰期。

【0138】 聚乙二醇化可藉由此項技術中已知的任何合適的反應進行。製備聚乙二醇化蛋白質的方法通常可包括(a)在多肽與一或多個 PEG 基團連接的條件下，使多肽與聚乙二醇(例如 PEG 的反應性酯或醛衍生物)反應; (b)獲得反應產物。一般而言，反應條件可根據已知參數及所需結果逐個確定。

【0139】 熟悉此項技術者可使用多種 PEG 附接方法。例如，本文所述之將抗體或其片段聚乙二醇化的步驟可藉由與反應性聚乙二醇分子之醯化反應或烷基化反應來進行。

量測結合部分及靶標之相互作用

【0140】 本文所述之抗體或其片段(例如本文所述之抗 Clec12A 抗體)與標靶(例如 Clec12A)的結合特性可藉由此項技術中已知之方法，例如以下方法之一來量測：BIACORE 分析、酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、X 射線晶體學、序列分析及掃描誘變。可使用表面電漿子共振(SPR)來分析抗體與 Clec12A 及/或 FcRn 之結合相互作用。SPR 或生物分子相互作用分析(BIA)實時偵測生物特異性相互作用

用，無需標記任何相互作用物。BIA 晶片之結合表面處質量的變化(指示結合事件)會導致表面附近光的折射率發生變化。折射率之變化會產生可偵測的信號，該信號被量測為生物分子之間實時反應的指示。使用 SPR 之方法描述於，例如，美國專利第 5,641,640 號；Raether (1988) Surface Plasmons Springer Verlag；Sjolander 及 Urbaniczky (1991) Anal. Chem. 63:2338-2345；Szabo 等人 (1995) Curr. Opin. Struct. Biol. 5:699-705，及 BIAcore International AB(Uppsala，Sweden)提供的在線資源。此外，還可使用自 Sapidyne Instruments (Boise，Id.)獲得的 KinExA® (Kinetic Exclusion Assay)檢定。

【0141】來自 SPR 的資訊可用於提供關於結合部分與標靶之結合(例如，抗 Clec12A 抗體與 Clec12A 及/或 FcRn)之平衡解離常數(K_D)及動力學參數(包括 K_{on} 及 K_{off})的準確及定量量測。此類數據可用來比較不同的分子。來自 SPR 的資訊亦可用於開發結構-活性關係(SAR)。例如，可評估特定結合部分在各種 pH 水準下與標靶之動力學及平衡結合參數。可鑑定給定位置處的變異胺基酸，該等胺基酸與在特定 pH 水準下的特定結合參數相關，例如，高親和力、低親和力及慢 K_{off} 。

治療方法

【0142】在一些實施例中，本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段用於治療一或多種 Clec12A 相關疾患的方法中。在一些實施例中，如本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段用作藥物。Clec12A 相關疾患可包括但不限於由以下原因引起的疾患，包括，包括全部或部分由 Clec12A 表現引起的症狀，或已知與 Clec12A 表現一起發生的症狀。

【0143】在一些態樣中，本發明提供了一種治療癌症之方法，其包括投予

本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段。癌症是一組廣泛的各種疾病，其特徵為體內異常細胞的不受控制生長。不受控制的細胞分裂及生長導致形成侵襲鄰近組織之惡性腫瘤，並且還可能通過淋巴系統或血流轉移至身體的遠處部位。在一些實施例中，「癌症」或「癌組織」包含實體腫瘤。可藉由本發明之方法治療的癌症之實例包括但不限於免疫系統之癌症，包括淋巴瘤、白血病、骨髓瘤及其他白細胞惡性腫瘤。在一些實施例中，癌症係急性骨髓性白血病。在一些實施例中，癌症係復發性及難治性急性骨髓性白血病。

【0144】 在一些實施例中，淋巴瘤選自由以下組成之群組：急性淋巴球白血病(ALL)、AIDS 相關淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、慢性淋巴球白血病(CLL)、經典霍奇金淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、HHV8 相關多中心 Castleman 病引起的大 B 細胞淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫、淋巴漿細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣區 B 細胞淋巴瘤(MZL)、黏膜相關淋巴組織淋巴瘤(MALT)、淋巴結邊緣區 B 細胞淋巴瘤(NMZL)、結節性淋巴球為主的霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤(SMZL)及華氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，淋巴瘤選自由以下組成之群組：急性淋巴球白血病(ALL)、慢性淋巴球白血病(CLL)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣區 B 細胞淋巴瘤(MZL)、黏膜相關淋巴組織淋巴瘤(MALT)及非霍奇金淋巴瘤。在一些實施例中，病症係非何杰金氏淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係復發性及難治性急性骨髓性白血病。

在某些實施例中，腫瘤係癌症。在某些實施例中，癌症係血液癌。在某些實

施例中，腫瘤選自由以下組成之群組：多發性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤及髓樣惡性腫瘤。血液癌之非限制性實例包括多發性骨髓瘤、白血病及淋巴瘤。白血病之非限制性實例包括急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性淋巴球白血病(ALL)、慢性淋巴球白血病(CLL)、急性前髓細胞白血病(APL)、混合表型急性白血病(MLL)、毛細胞白血病及 B 細胞前淋巴球白血病。淋巴瘤可為霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。髓樣惡性腫瘤之非限制性實例包括骨髓增生異常症候群(MDS)、骨髓增生性贅生瘤(MPN)、髓樣/淋巴樣贅生瘤(例如，伴有嗜酸性球增多症及血小板衍生生長因子受體 α (PDGFRA)、血小板衍生生長因子受體 β (PDGFRB)或纖維母細胞生長受體 1 (FGFR1)重排或伴有 PCM1-JAK2 之的髓樣/淋巴樣腫瘤)、急性骨髓性白血病(AML)、母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅生瘤、B 淋巴球白血病/淋巴瘤及 T 淋巴球白血病/淋巴瘤。在某些實施例中，髓樣惡性腫瘤包括骨髓增生異常症候群。

在某些實施例中，腫瘤係 B 細胞惡性腫瘤。B 細胞惡性腫瘤之非限制性實例包括 B 細胞淋巴瘤(BCL)、B 細胞急性淋巴球白血病(ALL)、B 細胞慢性淋巴球白血病(CLL)、多發性骨髓瘤(MM)、伴有里氏轉化之 CLL 及 CNS 淋巴瘤。B 細胞淋巴瘤包括 B 細胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)及 B 細胞霍奇金淋巴瘤。

【0145】 在各種實施例中，投予本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段或其片段導致如本文所述或此項技術中以其他方式已知的 Clec12A 相關疾患之一或多種症狀或生物標誌物的發生率、頻率、水準及/或量降低，例如一或多種症狀或生物標誌物與個體中之先前量測值或與參考值相比降低至少 3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 100%。

【0146】 在一些實施例中，向患有癌症之個體投予本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段導致癌症的一或多種症狀或生物標誌物比參考抗體(例如，交叉競爭 Clec12A 結合之抗體)在可比條件下之更大減少或改良。

【0147】 在一些實施例中，如本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段表現出與參考蛋白(例如，交叉競爭 Clec12A 結合之抗體)相比降低之有效劑量。例如，如本文所述之抗 Clec12A 抗體的有效劑量可為例如小於 1,000 mg/劑，例如小於 900 mg/劑、800 mg/劑、700 mg/劑、600 mg/劑、500 mg/劑、550 mg/劑、400 mg/劑、350 mg/劑、300 mg/劑、200 mg/劑、100 mg/劑、50 mg/劑、25 mg/劑或更少。在某些情況下，本文揭示之抗 Clec12A 抗體的有效劑量低於參考抗體的有效或推薦或批准劑量，參考抗體的該劑量可為例如 900 mg/劑或 600 mg/劑。替代地或與如本文揭示之劑量組合，如本文所述之抗 Clec12A 抗體可以以下頻率有效或有用地投予：每週少於一次，例如每週、每 2 週、每 3 週、每 4 週、每 5 週、每 6 週、每 7 週、每 8 週、每 9 週、每 10 週、每 11 週、每 12 週、每 3 個月、每 4 個月、每 5 個月、每 6 個月、每 7 個月、每 8 個月、每 9 個月、每 10 個月、每 11 個月或每年少於一次。在某些情況下，如本文揭示之抗 Clec12A 抗體的有效或有用的投予頻率低於參考抗體的有效或推薦或批准的投予頻率，該投予頻率可為每週投予一次(例如，以 300-600 mg 之劑量，視個體之體重而定)或每兩週投予一次(例如，以 300-1200 mg 之劑量，視個體之體重而定)。

【0148】 在一些實施例中，本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段可與參考蛋白(例如交叉競爭 Clec12A 結合之抗體)相比以降低之劑量投予，同時實現相等、同等有效、可比地有效或實質上有效的結果，其中抗 Clec12A 抗體以與參考(例如，交叉競爭 Clec12A 結合之抗體)相同、等效或實質上等效的調配物

及/或藉由與其相同、等效或實質上等效的投予途徑進行投予。在一些實施例中，本文所述之抗 Clec12A 抗體可與參考抗體(例如交叉競爭 Clec12A 結合之抗體)相比以增加之間隔投予，同時實現相等、同等有效、可比地有效或實質上有效的結果，其中抗 Clec12A 抗體以與參考相同、等效或實質上等效的調配物及/或藉由與其相同、等效或實質上等效的投予途徑進行投予。在一些實施例中，本文所述之抗 Clec12A 抗體可與參考抗體相比以減少之單位劑量數目及/或減少之治療時段投予，同時實現相等、同等有效、可比地有效或實質上有效的結果，其中抗 Clec12A 抗體以與參考(例如交叉競爭 Clec12A 結合之抗體)相同、等效或實質上等效的調配物及/或藉由與其相同、等效或實質上等效的投予途徑進行投予。

【0149】根據一些此類實施例，與有效劑量的參考抗體(例如，例如交叉競爭 Clec12A 結合之抗體)相比，所投予劑量的本文描述之抗 Clec12A 抗體在經投予個體時更少可能引發不良反應，例如不良免疫反應。因此，在各種實施例中，如本文揭示之抗 Clec12A 抗體對於所投予之每活性單位比參考抗體更少可能誘導不良反應或副作用。在各種實施例中，如本文揭示之抗 Clec12A 抗體對於所投予之每活性單位比參考抗體更少可能誘導具有特定嚴重程度的不良反應或副作用。在各種實施例中，如本文揭示之抗 Clec12A 抗體對於所投予之每活性單位比參考抗體在更低程度上或在更少的患者中誘導一或多種不良反應或副作用。可能與投予能夠結合 Clec12A 之抗體相關的不良反應或副作用之實例可包括頭痛、鼻咽炎、背痛、惡心、腹瀉、高血壓、上呼吸道感染、腹痛、嘔吐、貧血、咳嗽、外周水腫及/或尿路感染。

【0150】在一些實施例中，在向個體投予後(例如，以單劑量)，本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段在投予後的界定時間(例如，1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10、11、12、13、14 或更多天)處量測的血漿中之水準相對於對照(例如,交叉競爭 Clec12A 結合之抗體)在相同界定時間處之水準有所增加。例如,在投予單劑量後的界定時間處,本文所述之抗 Clec12A 抗體的水準高於參考抗體的相應水準至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%或 500%。

【0151】 在一些實施例中,本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段在投予(例如,以單劑量)後的界定時間(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或更多天)處量測的血漿中之水準相對於對照在相同界定時間處之水準有所增加。例如,在投予後的界定時間處,本文所述之抗 Clec12A 抗體的水準高於參考抗體的相應水準至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%或 500%。

【0152】 在一些實施例中,本文所述之抗 Clec12A 抗體具有增加的半衰期(例如,相對於對照,例如參考抗體,例如交叉競爭 Clec12A 結合之抗體),因此抗 Clec12A 抗體可以增加的劑量間隔向個體投予。例如,抗 Clec12A 抗體可每週、每兩週、每三週、每四週、每 6 週、每 8 週或更長的持續時間投予一次。

【0153】 在一些實施例中,本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段之治療有效量為參考治療性蛋白質(例如,交叉競爭 Clec12A 結合之抗體)之有效量之約 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或 5%。在一些實施例中,本文所述之單劑量抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段實現了與兩劑或多劑參考抗體可比的治療效果。

【0154】 在一些實施例中,本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段係以約 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或 5%個體中靶

抗原(例如 Clec12A)濃度的劑量投予。

【0155】 在一些實施例中，可使用熟悉此項技術者已知的各種方法及遞送系統中之任一者將本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段物理地引入個體中。本文揭示之調配物的示例性投予途徑包括靜脈內、肌內、皮下、腹膜內、脊髓或其他非經腸投予途徑，例如藉由注射或輸注。如本文所用，短語「非經腸投予」係指除腸內及局部投予以外的投予方式，通常藉由注射，並且包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、淋巴管內、病灶內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、皮下、關節內、包膜下、蛛網膜下腔、脊髓內、硬膜外及胸骨內注射及輸注，以及活體內電穿孔。在一些實施例中，調配物經由非經腸途徑投予，包括局部、表皮或黏膜投予途徑，例如鼻內、經陰道、經直腸、舌下或局部。亦可例如一次、多次及/或在一或多個延長的時間段內進行投予。

【0156】 在一些實施例中，本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段可用於多種診斷及治療應用。例如，如本文所述之工程化抗體的可偵測標記型式可用於偵測樣品(例如，生物樣品)中 Clec12A 的存在或量的檢定中。本文所述之工程化抗體可用於活體外檢定中以研究與 Clec12A 之結合。在一些實施例中，本文所述之抗 Clec12A 抗體可用作被設計用於鑑定另外可用於治療 Clec12A 相關病症的額外新化合物之檢定中的陽性對照。例如，本文所述之抗 Clec12A 抗體可用作鑑定與 Clec12A 結合的額外化合物(例如，小分子、適配體或抗體)之檢定中的陽性對照。

【0157】 本文所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段可用於監測個體，例如患有、懷疑患有、有風險發展或正在治療一或多種 Clec12A 相關疾患的個體。監測可包括確定 Clec12A 在個體中之量或活性，例如在個體之血清中。在一

些實施例中，評估係在投予如本文所述之抗 Clec12A 抗體後至少一(1)小時，例如至少 2、4、6、8、12、24 或 48 小時，或至少 1 天、2 天、4 天、10 天、13 天、20 天或更多天，或至少 1 週、2 週、4 週、10 週、13 週、20 週或更長時間進行。個體可在以下一或多個時期進行評估：治療開始之前；治療期間；或在一或多種治療成分已被投予之後。評估可包括評估進一步治療的需要，例如評估是否應改變劑量、投予頻率或治療持續時間。評估亦可包括評估添加或刪除所選治療方式的需要，例如添加或刪除對於本文所述之 Clec12A 相關病症之任何治療。

調配物及投予

【0158】 在各種實施例中，本文所述之抗體或其抗原結合片段(例如，本文所述之抗 Clec12A 抗體)可併入醫藥組合物中。此種醫藥組合物可用於例如預防及/或治療疾病，例如 Clec12A 相關病症。醫藥組合物可藉由熟悉此項技術者已知之方法來調配(例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 17 版，編輯 Alfonso R. Gennaro，Mack Publishing Company，Easton，Pa. (1985)中描述)。

【0159】 可根據個體之年齡及狀況選擇合適的投予方式。含有本文所述之抗體或其片段(例如本文所述之抗 Clec12A 抗體)的醫藥組合物之單劑量可選自 0.001 至 1000 mg/kg 體重的範圍。另一方面，可在 0.001 至 100000 mg/體重之範圍內選擇劑量，但本揭示案不限於此類範圍。投予劑量及投予方法根據患者之體重、年齡、狀況等而不同，並且可由熟悉此項技術者根據需要加以適當選擇。

【0160】 在各種實施例中，醫藥組合物可被調配成包括醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。醫藥學上可接受之載體之實例包括但不限於生理相容的任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑等。本發明之組合物可包括醫藥學上可接受之鹽，例如酸加成鹽或鹼加成鹽。

【0161】 在各種實施例中，包含如本文所述之抗體的組合物，例如注射用無菌調配物，可根據習知醫藥學實踐、使用注射用蒸餾水作為媒劑來調配。例如，生理鹽水或含有葡萄糖的等滲溶液及其他補充劑如 D-山梨糖醇、D-甘露糖、D-甘露糖醇及氯化鈉可用作注射用水溶液，任選地與合適的增溶劑組合使用，例如，醇如乙醇及多元醇如丙二醇或聚乙二醇，以及非離子界面活性劑如聚山梨醇酯 80™、HCO-50 等。

【0162】 如本文所揭示，醫藥組合物可為此項技術中已知的任何形式。此類形式包括例如液體、半固體及固體劑型，例如液體溶液(例如，可注射及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、散劑、脂質體及栓劑。

【0163】 任何特定形式之選擇或使用均可能部分取決於預期之投予方式及治療應用。例如，含有用於全身或局部遞送之組合物的組合物可為可注射或可輸注溶液之形式。因此，可調配組合物以藉由非經腸方式(例如，靜脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射)投予。如本文所用，非經腸投予係指除腸內及局部投予以外的投予方式，通常藉由注射，且包括但不限於靜脈內、鼻內、眼內、肺內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、肺內、腹膜內、經氣管、皮下、皮下、關節內、包膜下、蛛網膜下腔、脊髓內、硬膜外、腦內、顱內、頸動脈內及胸骨內注射及輸注。

【0164】 投予途徑可為非經腸投予，例如藉由注射投予、經鼻投予、經肺投予或經皮投予。可藉由靜脈注射、肌肉注射、腹膜內注射、皮下注射進行全身或局部投予。

【0165】 在各種實施例中，本發明之醫藥組合物可調配成溶液、微乳液、分散液、脂質體或其他適於在高濃度下穩定儲存之有序結構。無菌可注射溶液可

藉由將所需量之本文所述之組合物與上文所列舉之一種成分或成分之組合(視需要)一起併入適當溶劑中、然後過濾滅菌來製備。通常，分散液係藉由將本文所述之組合物併入含有基本分散介質及來自上文所列舉成分之所需其他成分之無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌注射溶液之無菌粉末的情況下，製備方法包括真空乾燥及冷凍乾燥，其產生本文所述之組合物的粉末加上來自其先前無菌過濾之溶液的任何其他所需成分(見下文)。溶液之適當流動性可例如藉由使用包衣例如卵磷脂、在分散液之情況下藉由保持所需粒度、及藉由使用界面活性劑來保持。可藉由在組合物中包括延遲吸收的試劑，例如單硬脂酸鹽及明膠來延長可注射組合物之吸收。

【0166】 醫藥組合物可以包含在水或另一種醫藥學上可接受之液體中之無菌溶液或懸浮液的可注射調配物之形式非經腸投予。例如，醫藥組合物可如下調配：藉由將治療分子與醫藥學上可接受之媒劑或介質適當組合，該等媒劑或介質例如無菌水及生理鹽水、植物油、乳化劑、懸浮劑、界面活性劑、穩定劑、調味賦形劑、稀釋劑、媒劑、防腐劑、黏合劑，然後混合成普遍接受的製藥實踐所需的單位劑量形式。包含在醫藥製劑中之活性成分之量使得提供指定範圍內的合適劑量。油性液體之非限制性實例包括芝麻油及大豆油，並且可將其與苯甲酸苄酯或苯甲醇組合作為增溶劑。可包括的其他項目係緩衝劑如磷酸鹽緩衝劑或乙酸鈉緩衝劑、安撫劑如鹽酸普魯卡因、穩定劑如苯甲醇或苯酚、及抗氧化劑。經調配之注射劑可包裝在合適的安瓿中。

【0167】 在一些實施例中，可調配組合物用於在低於 0°C 之溫度(例如，-20°C 或 -80°C)下儲存。在一些實施例中，組合物可經調配用於在 2-8°C(例如，4°C)下儲存長達 2 年(例如，1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個

月、8個月、9個月、10個月、11月、1年、11/2年或2年)。因此，在一些實施例中，本文所述之組合物在 2-8°C(例如，4°C)下儲存至少 1 年係穩定的。

【0168】在特定情況下，醫藥組合物可經調配成溶液。在一些實施例中，組合物可例如調配為合適濃度且適合於 2-8°C(例如，4°C)下儲存的經緩衝溶液。

【0169】包含一或多種如本文所述之工程化抗體的組合物可調配在免疫脂質體組合物中。此類調配物可藉由此項技術中已知之方法製備。具有延長循環時間之脂質體揭示於例如美國專利第 5,013,556 號中。

【0170】在某些實施例中，組合物可與保護化合物免於快速釋放之載劑一起調配，諸如控釋調配物，包括植入物及微囊化遞送系統。可使用可生物降解的生物相容性聚合物，諸如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。製備此類調配物之許多方法係此項技術中已知的。參見，例如，J. R. Robinson (1978) "*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*," Marcel Dekker, Inc., New York。

【0171】在一些實施例中，組合物可調配成適合肺內投予(例如，經由吸入器或噴霧器投予)給哺乳動物例如人類之組合物。調配此類組合物之方法係此項技術中眾所周知的。乾粉吸入劑調配物及用於投予該等調配物之合適系統亦係此項技術中已知的。肺部投予可為口服及/或鼻腔投予。用於肺部輸送之藥物裝置之實例包括計量吸入器、乾粉吸入器(DPI)及霧化器。例如，本文所述之組合物可藉由乾粉吸入器投予至個體之肺部。此等吸入器係無推進劑之裝置，其可將可分散且穩定的乾粉調配物輸送到肺部。乾粉吸入器係醫學領域中眾所周知的，包括但不限於：TURBOHALER® (AstraZeneca; London, England)、AIR®吸入器 (ALKERMES®; Cambridge, Mass.); ROTAHALER® (GlaxoSmithKline; London,

England)；及 ECLIPSE™ (Sanofi-Aventis; Paris, France)。亦參見例如 PCT 公開案第 WO 04/026380 號、第 WO 04/024156 號及第 WO 01/78693 號。DPI 裝置已用於多肽如胰島素及生長激素之肺部投予。在一些實施例中，本文所述之組合物可藉由計量吸入器進行肺內投予。此等吸入器依靠推進劑將離散劑量之化合物遞送到肺部。其他裝置及肺內投予方法在例如美國專利申請公開案第 20050271660 號及第 20090110679 號中闡述，其中每一者之揭示內容以引用之方式整體併入本文。

【0172】 在一些實施例中，可調配組合物以遞送至眼睛，例如以醫藥學上可接受之溶液、懸浮液或軟膏之形式。用於治療眼睛之製劑可為無菌水溶液之形式，其含有例如額外成分，諸如但不限於防腐劑、緩衝劑、張度劑、抗氧化劑及穩定劑、非離子潤濕劑或澄清劑，及增黏劑。如本文所述之製劑可藉由習知方法，例如以滴劑之形式或藉由將眼睛於含有一或多種組合物之治療溶液中浸洗，來局部投予於需要治療之個體(例如，患有 AMD 之個體)的眼睛。

【0173】 在某些實施例中，用於將藥物引入眼睛玻璃體腔之多種裝置可能適合於投予本文所述之組合物。例如，美國公開案第 2002/0026176 號描述了一種含藥物之塞子，該塞子可通過鞏膜插入，使得其伸入玻璃體腔以將藥劑遞送至玻璃體腔中。在另一實例中，美國專利第 5,443,505 號描述了一種可植入裝置，用於引入脈絡膜上腔或無血管區域中以將藥物持續釋放到眼睛內部。美國專利第 5,773,019 號及第 6,001,386 號各自揭示了一種可附接到眼睛鞏膜表面的可植入藥物遞送裝置。用於向眼睛遞送治療劑的其他方法及裝置(例如，經鞏膜貼片及經由隱形眼鏡遞送)描述於例如 Ambati 及 Adamis (2002) *Prog Retin Eye Res* 21(2):145-151；Ranta 及 Urtti (2006) *Adv Drug Delivery Rev* 58(11):1164-1181；99521

Barocas 及 Balachandran (2008) *Expert Opin Drug Delivery* 5(1):1-10(10) ; Gulsen 及 Chauhan (2004) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:2342-2347 ; Kim 等人 (2007) *Ophthalmic Res* 39:244-254 ; 及 PCT 公開案第 WO 04/073551 號，其揭示內容以引用之方式整體併入本文。

【0174】 在某些實施例中，如本文所述之抗 Clec12A 抗體的投予係藉由向個體投予編碼該抗體之核酸來實現的。可將編碼本文所述治療性抗體之核酸摻入基因構築體中以用作基因治療方案的一部分，以遞送可用於在細胞內表現及產生抗體之核酸。此類組分之表現構築體可在任何治療有效的載劑中投予，例如能夠有效地將組分基因遞送至活體內細胞的任何調配物或組合物。方法包括將受試基因插入病毒載體，包括重組反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、慢病毒及單純疱疹病毒-1 (HSV-1)，或重組細菌或真核質體。病毒載體可直接轉染細胞；質體 DNA 可藉助例如陽離子脂質體(lipofectin)或衍生的多聚離胺酸偶聯物、短桿菌肽 S、人工病毒包膜或其他此類細胞內載劑，以及直接注射基因構築體或 CaPO₄ 沉澱來遞送(參見，例如 WO04/060407)。合適的反轉錄病毒之實例包括熟悉此項技術者已知的 pLJ、pZIP、pWE 及 pEM(參見，例如，Eglitis 等人 (1985) *Science* 230:1395-1398 ; Danos 及 Mulligan (1988) *Proc Natl Acad Sci USA* 85:6460-6464 ; Wilson 等人 (1988) *Proc Natl Acad Sci USA* 85:3014-3018 ; Armentano 等人 (1990) *Proc Natl Acad Sci USA* 87:6141-6145 ; Huber 等人 (1991) *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8039-8043 ; Ferry 等人 (1991) *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8377-8381 ; Chowdhury 等人 (1991) *Science* 254:1802-1805 ; van Beusechem 等人 (1992) *Proc Natl Acad Sci USA* 89:7640-7644 ; Kay 等人 (1992) *Human Gene Therapy* 3:641-647 ; Dai 等人 (1992) *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10892-10895 ; Hwu 等人 (1993) *J* 99521

Immunol 150:4104-4115；美國專利第 4,868,116 號及第 4,980,286 號；及 PCT 公開案第 WO89/07136 號、第 WO89/02468 號、第 WO89/05345 號、第 WO92/07573 號)。另一種病毒基因遞送系統利用腺病毒衍生之載體(參見，例如，Berkner 等人 (1988) *BioTechniques* 6:616；Rosenfeld 等人 (1991) *Science* 252:431-434；及 Rosenfeld 等人 (1992) *Cell* 68:143-155)。衍生自腺病毒 Ad 5 型 dl324 株或其他腺病毒株(例如，Ad2、Ad3、Ad7 等)之合適的腺病毒載體係熟悉此項技術者已知的。另一個可用於遞送受試基因之病毒載體系統係腺相關病毒 (AAV)。參見，例如，Flotte 等人 (1992) *Am J Respir Cell Mol Biol* 7:349-356；Samulski 等人 (1989) *J Virol* 63:3822-3828；及 McLaughlin 等人 (1989) *J Virol* 62:1963-1973。

【0175】在各種實施例中，皮下投予可藉由諸如注射器、預充式注射器、自動注射器(例如，拋棄式或可再用)、筆型注射器、貼片注射器、可佩戴注射器、帶有皮下輸注組之移動式注射器輸液泵、或其他與進行皮下注射的抗體藥物結合之裝置來完成。

【0176】本揭示案之注射系統可採用如美國專利第 5,308,341 號中所述的遞送筆。筆裝置，最常用於向糖尿病患者自我遞送胰島素，係此項技術中眾所周知的。此類裝置可包括至少一個注射針頭(例如，長約 5 至 8 mm 之 31 號針頭)，通常預填充有一或多個治療單位劑量的治療溶液，且可用於盡可能少痛苦地向個體快速遞送溶液。一種藥物遞送筆包括小瓶支架，其中可接收治療藥物或其他藥物的小瓶。筆可為完全機械的裝置，或者其可與電子電路結合以準確地設置及/或指示注射到使用者體內的藥物劑量。參見，例如，美國專利第 6,192,891 號。在一些實施例中，筆裝置之針頭係拋棄式並且套組包括一根或多根拋棄式替換針頭。適用於遞送任何一種本發明特徵組合物之筆裝置亦描述於例如美國專利 99521

第 6,277,099 號；第 6,200,296 號；及第 6,146,361 號，其中每一者之揭示內容已引用之方式整體併入本文。一種基於微針之筆裝置描述於例如美國專利第 7,556,615 號中，其揭示內容以引用之方式整體併入本文中。另請參見由 Scandinavian Health Ltd.製造之精密筆型注射器(PPI)裝置 MOLLY™。

【0177】 在一些實施例中，本文所述之組合物可藉由局部投予治療性地遞送至個體。如本文所用，「局部投予」或「局部遞送」可指不依賴於將組合物或藥劑藉由血管系統運輸至其預期靶組織或部位的遞送。例如，可藉由注射或植入組合物或藥劑或藉由注射或植入含有組合物或劑之裝置來遞送組合物。在某些實施例中，在靶組織或部位附近局部投予後，組合物或藥劑或其一或多種組分可擴散到非投予部位之預期靶組織或部位。

【0178】 在一些實施例中，本文提供之組合物以單位劑型存在，該單位劑型可適合自我投予。此種單位劑型可提供在容器內，通常例如小瓶、藥筒、預填充注射器或拋棄式筆。計量器，諸如在美國專利第 6,302,855 號中描述之計量器裝置，亦可例如與本文所述之注射系統一起使用。

【0179】 本文所述之組合物的合適劑量(該劑量能夠治療或預防個體之病症)可取決於多種因素，包括例如待治療個體之年齡、性別及體重以及所使用之特定抑制劑化合物。例如，與本文所述抗體的不同調配物之劑量相比，治療患有 Clec12A 相關病症之個體可能需要不同劑量的包含該抗體的一種組合物。影響投予至個體的劑量之其他因素包括例如病症之類型或嚴重程度。例如，患有一種 Clec12A 相關病症之個體可能需要與患有另一種 Clec12A 相關病症之個體投予不同的劑量。其他因素可包括，例如，同時或先前影響個體之其他醫學病症、個體之一般健康狀況、個體之遺傳傾向、飲食、投予時間、排泄速率、藥物組合及

任何其他被投予至個體之治療劑。還應理解，任何特定個體的具體劑量及治療方案亦可基於治療醫師之判斷進行調整。

【0180】 本文所述之組合物可以固定劑量或以毫克每千克(mg/kg)劑量投予。在一些實施例中，亦可選擇劑量以減少或避免產生對抗組合物中之一或多種抗體或其抗原結合片段的抗體或其他宿主免疫反應。儘管決不意在限制，如本文所述之組合物的抗體的示例性劑量包括例如 1-1000 mg/kg、1-100 mg/kg、0.5-50 mg/kg、0.1-100 mg/kg、0.5-25 mg/kg、1-20 mg/kg 及 1-10 mg/kg。本文所述之組合物的示例性劑量包括但不限於 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、4 mg/kg、8 mg/kg 或 20 mg/kg。

【0181】 醫藥溶液可包括治療有效量的本文所述之組合物。此類有效量可由一般熟悉此項技術者部分地基於所投予之組合物的效果或組合物與一或多種額外的活性劑的組合效果容易地確定(若使用多於一種劑)。本文所述之組合物的治療有效量亦可根據個體之疾病狀態、年齡、性別及體重以及組合物(及一或多種額外的活性劑)引發個體之所需反應的能力等因素而變化，所需反應例如至少一種狀況參數之改善，例如 Clec12A 相關病症之至少一種症狀之改善。例如，治療有效量之本文所述之組合物可抑制(減輕其嚴重程度或消除其發生)及/或預防特定病症及/或此項技術中已知的或本文描述的該特定病症之任何一種症狀。治療有效量亦係其中組合物之任何毒性或有害作用被治療有益作用超過的量。

【0182】 本文所述之任何組合物的合適人類劑量可在例如 I 期劑量遞增研究中進一步評估。參見，例如，van Gurp 等人(2008) *Am J Transplantation* 8(8):1711-1718；Hanouska 等人 (2007) *Clin Cancer Res* 13(2, part 1):523-531；及 Hetherington 等人 (2006) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50(10)：3499-3500。

【0183】組合物之毒性及治療功效可藉由細胞培養物或實驗動物(例如，任何 Clec12A 相關病症之動物模型)中的已知醫藥學程序確定。此等程序可用於例如確定 LD₅₀ (50%人群致死劑量)及 ED₅₀ (50%人群治療有效劑量)。毒性作用與治療作用之間的劑量比係治療指數，並且可將其表示為比值 LD₅₀/ED₅₀。本文所述之表現出高治療指數的組合物係較佳的。雖然可使用表現出毒性副作用之組合物，但應小心地設計一種將此類化合物靶向到受影響組織之部位的遞送系統，並儘量減少對正常細胞之潛在損害，從而減少副作用。

【0184】熟悉此項技術者將理解，自細胞培養檢定及動物研究獲得的數據可用於調配用於人類的劑量範圍。本文所述之組合物的合適劑量通常在包含 ED₅₀ 且毒性很小或沒有毒性的組合物的循環濃度範圍內。視所用劑型及所用投予途徑而定，劑量可在此範圍內變化。對於本文所述之組合物，治療有效劑量可最初自細胞培養檢定中估計。可在動物模型中調配劑量以實現循環血漿濃度範圍，該範圍包括如在細胞培養物中確定的 I₀ (亦即，實現症狀之半數最大抑制的抗體濃度)。此類資訊可用於更準確地確定人類的有用劑量。例如，可藉由高效液相層析法量測血漿中之水準。在一些實施例中，例如，在需要局部投予(例如，對眼睛或關節)的情況下，細胞培養或動物建模可用於確定在局部部位內達到治療有效濃度所需之劑量。

組合療法

【0185】在各種實施例中，如本文所述之抗 Clec12A 抗體可包括在進一步包括向個體投予至少一種額外的藥劑的治療過程中。在各種實施例中，與本文所述之抗 Clec12A 抗體組合投予的額外的藥劑可為化學治療劑。在各種實施例中，與本文所述之抗體組合投予的額外的藥劑可為抑制發炎的藥劑。

【0186】 在一些實施例中，其抗 Clec12A 抗原結合片段係對人類 Clec12A 具有特異性之單鏈可變片段(scFv)。在一些實施例中，抗 Clec12A scFv 可經偶聯至(例如，連接至)治療劑(例如，化學治療劑及放射性原子)用於結合至癌細胞，將治療劑遞送至癌細胞，並殺死表現人類 Clec12A 之癌細胞。在一些實施例中，抗 Clec12A 抗體經連接至治療劑。在一些實施例中，治療劑係化學治療劑、細胞介素、放射性原子、siRNA 或毒素。在一些實施例中，治療劑係化學治療劑。在一些實施例中，治療劑係放射性原子。

【0187】 在一些實施例中，該等方法可與用於 Clec12A 相關病症的其他療法結合進行。例如，該組合物可在化療的同時、之前或之後投予至個體。在一些實施例中，該組合物可在過繼治療方法的同時、之前或之後投予於個體。

【0188】 在各種實施例中，與本文所述之抗 Clec12A 抗體組合投予的額外的藥劑可與抗 Clec12A 抗體同時投予，與抗 Clec12A 抗體在同一天投予，或與抗 Clec12A 抗體在同一週投予。在各種實施例中，與本文所述之抗 Clec12A 抗體組合投予的額外的藥劑可與抗 Clec12A 抗體在單一調配物中投予。在某些實施例中，以與本文所述之抗 Clec12A 抗體的投予暫時分開的方式投予額外的藥劑，例如，在投予抗 Clec12A 抗體之前或之後一或多個小時、之前或之後一或多天、之前或之後一或多週，或之前或之後一或多個月。在各種實施例中，該一或多種額外的藥劑的投予頻率可與本文所述之抗 Clec12A 抗體之投予頻率相同、相似或不同。

【0189】 組合療法中涵蓋包括投予如本文所述之兩種不同抗體的治療方案及/或包括藉由多種調配物及/或投予途徑投予如本文所述之抗體的治療方案。

【0190】 在一些實施例中，組合物可與一或多種額外的治療劑一起調配，

例如用於治療或預防個體中 Clec12A 相關病症(例如，癌症或自體免疫病症)的額外療法。用於治療個體中 Clec12A 相關病症的其他藥劑可根據所治療之特定病症而變化，但可包括但不限於利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、強體松、異環磷醯胺(osfamide)、卡鉑、依託泊苷、地塞米松、阿糖胞苷、順鉑、環磷醯胺或氟達拉濱。

【0191】 本文所述之組合物可替代或增強先前或當前投予的療法。例如，在用本文所述之組合物治療後，一或多種額外的活性劑的投予可停止或減少，例如，以更低水準投予，例如降低投予本文所述之抗 Clec12A 抗體後交叉競爭 Clec12A 結合的參考抗體的水準。在一些實施例中，可維持先前療法之投予。在一些實施例中，將維持先前療法直到組合物之水準達到足以提供治療效果之水準。該兩種療法可組合投予。

重組基因技術

【0192】 根據本揭示案，可採用此項技術中技術範圍內的習知分子生物學、微生物學及重組 DNA 技術。此類技術在文獻中有所描述(參見例如 Sambrook, Fritsch & Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; DNA Cloning: A Practical Approach, Volumes I and II (D. N. Glover ed. 1985); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait 編輯 1984); Nucleic Acid Hybridization (B. D. Hames & S. J. Higgins 編輯(1985)); Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins 編輯(1984)); Animal Cell Culture (R. I. Freshney 編輯(1986)); Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, (1986)); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); F. M. Ausubel 等人 (編輯), Current Protocols in 99521

Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (1994)。

【0193】 基因諸如編碼多肽諸如本文所述之抗 Clec12A 抗體之核酸之重組表現，可包括構築含有編碼該多肽之核酸之表現載體。一旦獲得多核苷酸，就可使用此項技術中已知的技術藉由重組 DNA 技術來產生用於生產多肽之載體。已知的方法可用於構築包含多肽編碼序列及適當的轉錄及轉譯控制信號的表現載體。此等方法包括，例如，*活體外*重組 DNA 技術、合成技術及*活體內*基因重組。

【0194】 可藉由習知技術將表現載體轉移到宿主細胞中，並且然後可藉由習知技術培養轉染之細胞以產生多肽。

【0195】 本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻皆以引用之方式整體併入。另外，材料、方法及實例僅係說明性的，而不欲為限制性的。除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬領域者通常所理解相同之含義。儘管與本文所述之方法及材料類似或等效之方法及材料可用于本發明之實踐或測試，但本文闡述了適宜方法及材料。

實例

【0196】 以下實例描述了製造及實踐本發明的一些較佳模式。然而，應當理解，此等實例僅用於說明目的，並不意味著限制本發明之範疇。

實例 1. 抗 Clec12A 抗體之鑑定及表徵

【0197】 本實例展示了抗 Clec12A 抗體結合親和力之推導及表徵。

【0198】 為了選擇及篩選 Clec12A 抗體，使用了雜交瘤技術。對過表現 Clec12A 之 CHO-S 細胞進行選擇。針對多種序列選擇抗體。針對一系列可溶性及細胞上 Clec12A 結合親和力，自 74 種抗體中選出了 16 種抗體。

【0199】 Clec12A 抗體之結合親和力藉由 Biacore 分析確定。

【0200】簡而言之，在 Biacore SPR 系統中測試了源自雜交瘤及在雜交瘤中產生的人類抗 Clec12A 抗體對可溶性 Clec12A 的結合親和力。簡而言之，將抗體固定在抗小鼠 IgG 感測器晶片上並在溶液相中以 100 nM 結合可溶性 Clec12A-His 蛋白(Clec12A 胞外域與 6 x His 標籤(SEQ ID NO：79)融合)。生成的 Biacore 跡線如圖 1 所示，並且結合動力學之總結如表 1。

【0201】表 1. Biacore Clec12A-His 結合動力學總結

純系#	IgG K _D (M)單價	kon (1/Ms)	koff (1/s)
A	2.87E-09	4.62E+06	1.32E-02
B	3.78E-09	1.76E+05	6.66E-04
C	4.99E-13	1.82E+05	9.08E-08
D	1.99E-09	2.73E+10	5.44E+01

【0202】總體而言，抗 Clec12A 抗體之親和力範圍為高端(純系 C)之 0.1 pM 及低端之 3.8 nM(純系 B)。

實例 2. 抗 Clec12A 抗體之細胞上結合

【0203】此實例說明了藉由流式細胞術量測的抗 Clec12A 抗體之細胞上結合。

【0204】藉由流式細胞術對用 100 nM 鈣黃綠素-AM 標記的過表現 Clec12A 之 CHO-S 細胞株及親代 CHO-S 細胞株評估抗 Clec12A 抗體之細胞上結合。在兩種細胞株上測試各抗體以確認細胞上標靶特異性結合。

【0205】流式細胞術層析圖顯示在圖 2 中。結果表明，Clec12A 陽性細胞株與相應親本細胞株之背景結合相比有 2-3 個對數偏移。

【0206】 總體而言，連續稀釋流式細胞術結果證明了對內源性表現 Clec12A 之 U937 細胞的飽和結合。

【0207】 表 2. U937 細胞上抗 Clec12A 抗體之 EC50 總結

ADI 名稱	U937 細胞上結合親和力 EC ₅₀ (M)
A	6.21E-10
B	3.36E-09
C	3.35E-09
D	2.18E-10

【0208】 如表 2 所示，自曲線計算之 EC50 值顯示，四種抗體中的各者以 0.2 nM(抗體 D)至 3.3 nM(抗體 B)之高親和力結合 U937 細胞。在 Clec12A 陽性細胞上觀察到的比可溶性蛋白更高的親和力表明，此等抗體 A 及抗體 D 抗體結合的抗原決定基可能比 Clec12A-His 融合蛋白更天然地呈現在細胞上。

實例 3. 藉由交叉競爭進行的抗原決定基分組

【0209】 進行交叉競爭抗原決定基分組檢定以確定是否有任何抗 Clec12A 抗體結合與兩個參考抗 Clec12A 抗體(參考 1 及參考 2)結合獨特的非競爭抗原決定基。

【0210】 使用夾心式交叉封閉檢定進行抗原決定基分組/配體阻斷。將對照抗靶 IgG 加載到 AHQ 感測器上，並用不相關的人類 IgG1 抗體封閉感測器上未佔用的 Fc 結合位點。然後將感測器暴露於 100 nM 靶抗原，之後暴露於第二抗靶抗體或配體。

【0211】 抗原締合後第二抗體或配體的額外結合指示未佔用的抗原決定基(非競爭者)，而沒有結合只是抗原決定基封閉(競爭者或配體封閉)。

【0212】 表 3：抗原決定基分組總結

經測試的 mAb	捕獲 mAb	
純系名稱	參考抗體 1	參考抗體 2
A	143%	103%
B	83%	17%
C	139%	32%
D	31%	68%
參考抗體 1	17%	47%
參考抗體 2	1%	1%

【0213】 用於研究的 ELISA 檢定方法包括圖 4 所示的示意圖中所示的彼等。簡而言之，將抗 Clec12A 參考對照抗體固定在 ELISA 板上，並用 BSA 封閉板。將各測試抗體與可溶性生物素化 Clec12A-His 蛋白預孵育，然後將混合物添加至板中。用 HRP 偶聯之鏈黴親和素偵測結合的可溶性 Clec12A。與參考抗體結合非競爭性抗原決定基的彼等抗體將反映可溶性蛋白質與參考抗體之結合信號，而具有相同抗原決定基之抗體被參考抗體封閉，由無結合信號或低結合信號反映。

【0214】 結果表明，抗 Clec12A 抗體 B、C 及 D 結合的抗原決定基分別與參考抗體 1 及參考抗體 2 競爭，並且抗體 A 結合獨特的抗原決定基。

實例 4. 抗 Clec12A scFv 之 Clec12A 結合的表徵

【0215】 此實例評估了抗 Clec12A 抗體之非特異性結合。為了評估抗 Clec12A 抗體結合非特異性膜蛋白之潛力，在表面膜蛋白(SMP)檢定中評估了源自 4 種先導抗體的 scFv(圖 5A)。

【0216】使用的 SMP 檢定係基於 ELISA 之檢定，用人類 HEK-293 或昆蟲 SF9 細胞膜包被在板上以測試測試抗體與此等膜之非特異性結合。包括內部對照高及低非特異性結合抗體。

【0217】使用的高非特異性結合對照 sc209 係在臨床中具有脫靶毒性之抗體，而低非特異性結合對照 5f9 在臨床中尚未證明脫靶毒性(圖 5B)。

【0218】總之，結果顯示了抗 Clec12A 抗體 B、C 及 D 的低非特異性結合(圖 5B)。

實例 5. 脫靶篩選小組檢定

【0219】此實例說明了抗 Clec12A scFvs 在脫靶結合檢定中之特異性。

【0220】簡而言之，為了測試抗 Clec12A scFv 對 Clec12A 以及其他膜蛋白之特異性，進行了脫靶結合檢定。兩個選定的 Clec12A scFv 純系在「削減檢定」中運行，以篩選超過 3000 種人類受體之結合。

【0221】在削減檢定中，結合越高，相互作用真實的可能性就越高。一般而言，標記為「V. weak(極弱)」的命中不太可能為真實的相互作用。抗 Clec12A 抗體 D 未顯示與除 Clec12A 以外的任何受體或在該檢定中作為偽影出現的受體的任何非特異性相互作用。

【0222】削減檢定用於篩選純系以進行脫靶檢定。選定的 scFv-Fc 純系正在額外的篩選及確認分析中進行更全面的測試。

實例 6. 抗 Clec12A 抗體純系之測序

【0223】對抗 Clec12A 抗體進行測序，並且可變區胺基酸序列如表 5(重鏈 CDR 序列)、表 6(重鏈可變區序列)、表 7(輕鏈 CDR 序列)、表 8(輕鏈可變區序列)所示。

【0224】 所有 4 條重鏈序列都具有獨特的 CDR3，儘管抗 Clec12A 抗體 B 及 C 都源自相同的種系框架，而抗 Clec12A 抗體 A 及 D 抗體係獨特的框架。所有 4 條重鏈序列都具有獨特的 CDR3，儘管 B 及 C 抗體都源自相同的種系框架，而 A 及 D 抗體係獨特的框架。

【0225】 表 5. 抗 Clec12A 抗體重鏈可變區 CDR 序列

純系#	CDR1	SEQ ID NO :	CDR2	SEQ ID NO :	CDR3	SEQ ID NO :
A	GGSISTYY	19	IYYSGST	20	AREDYYGSGSPFDY	21
B	GFTFSSYG	73	ISYDGSDK	25	ARDKGYFFDY	26
C	GFTFSSYG	73	ISYDGSDK	25	ARDGSRFFDY	30
D	GGSISSSTYY	33	THYRGST	34	ARELTGEVFDY	35
E	GGSISTYY	19	IYFSGST	38	AREDYYGSGSPFDY	21
F	GGSISTDY	41	IYFSGST	38	AREDYYGSGSPFDY	21
G	GFTFSSYG	73	ISYDGSDK	25	ARDGQFFDY	43
H	GFTFSNYG	45	ISYDGSDK	25	ARDSGRYFFDY	46
I	GFTFSKYG	50	IWYDGSIK	51	ARGSLWFGEFFDY	52

【0226】 表 6. 抗 Clec12A 抗體重鏈序列

純系#	種系	重鏈序列	SEQ ID NO :
A	IGHV4-59	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWI RQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRTISVDTS KNLFSCLKSSVTAADTAVYYCAREDDYGGSGSPFDYW GQGTLVTVSS	1
B	IGHV3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYYFD YWGQGTLLTVSS	3
C	IGHV3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYSADSVKGRFNI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRYFD YWGQGTLLTVSS	5
D	IGHV4-39	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWG WIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYW GQGTLVTVSS	7
E		QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSW IRQPPGKGLEWLGYYIFSGSTNYPNPSLKSRLTISVAA SKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYGGSGSPFDY WGQGTLLTVSS	9
F		QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSW	11

		IRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYGGSGSPFD YWGQGTLVTVSS	
G		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYGMH WVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDKYYADSVKGRFTI SRDNSKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFD YWGQGTLVTVSS	13
H		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMH WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTI ARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGRYFF DYWGQGTLVTVSS	15
I		QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIWDGSIKKNYADSVKGRFT TSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFG EFYFDYWGQGTLVTVSS	17

【0227】 表 7. 抗 Clec12A 抗體輕鏈 CDR 序列

純系#	CDR1	CDR2	CDR3
A	QGIRYD (SEQ ID NO : 68)	AAS (SEQ ID NO : 69)	LQDYNFPRT (SEQ ID NO : 70)
B	QSVGNRY (SEQ ID NO : 27)	GAS (SEQ ID NO : 28)	QQDYNLPLT (SEQ ID NO : 29)
C	QSVHSKY (SEQ ID NO : 71)	GAS (SEQ ID NO : 28)	QQDYNLPIT (SEQ ID NO : 32)
D	QSISSY (SEQ ID NO : 72)	AAS (SEQ ID NO : 23)	QQSYSTPFT (SEQ ID NO : 37)
E	QGIRND (SEQ ID NO : 39)	AAS (SEQ ID NO : 23)	LQDYNYPRT (SEQ ID NO : 40)
F	QDIRND (SEQ ID NO : 42)	AAS (SEQ ID NO : 23)	LQDYNFPRT (SEQ ID NO : 24)
6	QSVTSRY (SEQ ID NO : 44)	GAS (SEQ ID NO : 28)	QQDYNLPLT (SEQ ID NO : 29)
H	QSVSSRS (SEQ ID NO : 47)	GPS (SEQ ID NO : 48)	HQDYNLPLT (SEQ ID NO : 49)
I	QGISSA (SEQ ID NO : 53)	DAS (SEQ ID NO : 54)	QQFNYPRT (SEQ ID NO : 55)

【0228】 表 8. 抗 Clec12A 抗體輕鏈序列

純系#	輕鏈序列
A	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI ~~RY~~ DLGWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS ~~SL~~ QPEDFATYYC ~~LD~~ <i>QDYNFP</i> RFTFG QG ~~TK~~ VEIK (SEQ ID NO : 2)
B	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS ~~SL~~ QPEDFAVYYC ~~LD~~ <i>QDYNLPL</i> TF GGG ~~TK~~ VEIK (SEQ ID NO : 4)
C	EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH ~~SK~~ YLSWYQQKPGQAPSLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS ~~SL~~ QPEDFAVYYC ~~LD~~ <i>QDYNLPIT</i> F GQG ~~TR~~ LEIK (SEQ ID NO : 6)
D	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS ~~SL~~ QPEDFATYYC ~~LD~~ <i>QSYSTP</i> FTFG PG ~~TK~~ V ~~DI~~ K (SEQ ID NO : 8)
E	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI ~~RN~~ DLGWFQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTIS ~~SL~~ QPEDSATYYC ~~LD~~ <i>QDYNYP</i> RFTF GQG ~~TK~~ VEIK (SEQ ID NO : 10)
F	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDI ~~RN~~ DLGWFQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS ~~SL~~ QPEDFATYYC ~~LD~~ <i>QDYNFP</i> RFTF GQG ~~TK~~ VEIK (SEQ ID NO : 12)
G	EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLM YGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS ~~SL~~ QPEDFAVYYC ~~LD~~ <i>QDYNLPL</i> TF GGG ~~TK~~ VEIK (SEQ ID NO : 14)

H	EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIY GPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO : 16)
I	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIY DASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO : 18)

實例 7. Clec12A 蛋白之表現

【0229】 此實例展示了 Clec12A 蛋白之表現。

【0230】 將編碼人類 Clec12A ECD (H65-A265)之 DNA 片段與 N 端 6 x 組胺酸標籤(SEQ ID NO : 79)融合，然後選殖於 pcDNA3.4 載體中。使用 293fection 將表現質體瞬時轉染於 Expi293F 細胞中，然後使用 Ni 管柱、接著 SEC 自培養物中純化表現的蛋白質。

【0231】 表 9. Clec12A-His 蛋白

Clec12A (H65-A265-WT-EOm-NIgKss-6His)
METDTLLLWVLLLWVPGSTGHHHHHHVTLKIE MKKM NKLQNISEELQR NISLQLMSNMNISNKIRNLSTTLQTIATKL CRELYSKEQE HKCKPCPRRWIW HKDSCYFLSDDVQ TWQESKMACAAQNASLLKINNKNAL EFIKSQSR SYDY WLGLSPEEDSTRGMRVDNIINSSAWVIRNAPDLNNMYCGYINRLYVQYYH CTYKKRMICEKMANPVQLGSTYFREA (SEQ ID NO : 74)

【0232】 SMP 檢定及脫靶結合評估之結果表明，抗 Clec12A 純系 D 抗體係一種高親和力、高特異性的抗體。該抗體對 Clec12A 陽性細胞具有高親和力，而可溶性 Clec12A 親和力稍低，可能係由於可溶性融合蛋白中的非天然 Clec12A 構象所致。此外，抗原決定基分組數據表明純系 D 抗體與參考 1 及參考 2 抗體靶向之抗原決定基競爭。

其他實施例

【0233】 儘管本文描述了本發明之多個實施例，但可改變本揭示案內容及實例以提供本發明之其他方法及組合物。因此，應理解，本發明之範疇除已藉由實例代表的特定實施例之外，還將由所附申請專利範圍來界定。本文引用的所有參考文獻均以引用之方式併入本文。

【符號說明】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段，其包含：

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTVISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：1)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO：2)；

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：3)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO：4)；

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO : 5)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO : 6)；或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO : 7)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO : 8)；

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLG
YIYFSGSTNYPNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 9), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序
列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO : 10) ;

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序
列：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYFSGSTKYNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 11), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序
列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO : 12) ;

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序
列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWV
TVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDG
QFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 13), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMY
GASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGK
VEIK (SEQ ID NO : 14)；

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
SGRYFFDYWGQGLTVSS (SEQ ID NO : 15)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYG
PSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGKVE
IK (SEQ ID NO : 16)；或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEW
VAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG
SLWFGEFYFDYWGQGLTVSS (SEQ ID NO : 17)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDA
SSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGKVEI
K (SEQ ID NO : 18)。

【請求項2】 如請求項 1 所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段，其包含：

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSCLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 1)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含以下胺基酸序列：

IQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO : 2)；

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 3)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含以下胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO : 4)；

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含以下胺基酸序列：

ofQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA

VISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGS
RYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 5), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含以下胺基酸序列：

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO : 6) ; 或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含以下胺基酸序列：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 7), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含以下胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO : 8) ;

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLG
YIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 9), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO : 10) ;

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYFSGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 11), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區, 其包含以下胺基酸序列:

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO : 12);

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWV
TVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDG
QFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 13), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區,

其包含以下胺基酸序列:

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMY
GASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGK
VEIK (SEQ ID NO : 14);

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
SGRYFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 15), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區,

其包含以下胺基酸序列:

EHIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYG
PSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGGTKVE
IK (SEQ ID NO : 16) ; 或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(V_H)區，其包含以下胺基酸序列：

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEW
VAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG
SLWFGEFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 17)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(V_L)區，

其包含以下胺基酸序列：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTTTCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDA
SSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGGTKVEI
K (SEQ ID NO : 18)。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段，其包含：

(a) 重鏈互補決定區(HCDR) 1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO : 19)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYYSGST (SEQ ID NO : 20)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDY YGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21)；
及

輕鏈互補決定區(LCDR) 1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRYD (SEQ ID NO : 22)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，及 LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO : 24)；

(b) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO：73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO：25)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDKGYFDY (SEQ ID NO：26)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVGNRY (SEQ ID NO：27)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO：28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO：29)；

(c) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO：73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO：25)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGSRYFDY (SEQ ID NO：30)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVHSKY (SEQ ID NO：31)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO：28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPIT (SEQ ID NO：32)；或

(d) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISSSTYY (SEQ ID NO：33)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 THYRGST (SEQ ID NO：34)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARELTGEVFDY (SEQ ID NO：35)；及 LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSISSY (SEQ ID NO：36)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO：23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQSYSTPFT (SEQ ID NO：37)；

(e) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO：19)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO：38)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO：21)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRND (SEQ ID NO：39)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO：23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNYPRT (SEQ ID NO：40)；

(f) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTDY (SEQ ID NO：41)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO：38)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDDYGGSGSPFDY (SEQ ID NO：21)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QDIRND (SEQ ID NO：42)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO：23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO：24)；

(g) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO：73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO：25)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGQFYFDY (SEQ ID NO：43)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVTSRY (SEQ ID NO：44)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO：28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO：29)；

(h) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSNYG (SEQ ID NO：45)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO：25)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO：46)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVSSRS (SEQ ID NO：47)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GPS (SEQ ID NO：48)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 HQDYNLPLT (SEQ ID NO：49)；或

(i) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSKYG (SEQ ID NO：50)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IWYDGSIK (SEQ ID NO：51)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARGSLWFGFIFYFDY (SEQ ID NO：52)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGISSA (SEQ ID NO：53)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 DAS (SEQ ID NO：54)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQFNYPRT (SEQ ID NO：55)。

【請求項4】如前述請求項中任一項所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段，其中，該抗 Clec12A 抗體或其片段選自由以下組成之群組：IgA 抗體、IgG 抗體、IgE 抗體、IgM 抗體、雙-或多特異性抗體、Fab 片段、Fab' 片段、F(ab')₂ 片段、Fd' 片段、Fd 片段、分離的 CDR 或其組；單鏈可變片段(scFv)、多肽-Fc 融合體、單域抗體、駱駝抗體；掩蔽抗體、小模組免疫醫藥(「SMIPsTM」)、單鏈、串聯雙價抗體、VHH、抗運載蛋白、奈米抗體、微小抗體、BiTE、錨蛋白重複蛋白、DARPIN、Avimer、DART、TCR 樣抗體、阿德耐汀、人泛蛋白、穿膜抗體；親和體、TrimerX、MicroProtein、Fynomer、Centyrin；及 KALBITOR。

【請求項5】如前述請求項中任一項所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段，其中，該抗 Clec12A 抗體或其片段係單株抗體或單鏈可變片段(scFv)。

【請求項6】如前述請求項中任一項所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段，其中，該抗 Clec12A 抗體係包含 IgG 恆定區之抗體。

【請求項7】如前述請求項中任一項所述之抗 Clec12A 抗體或其抗體結合片段，其中，該抗 Clec12A 抗原結合片段係單鏈可變片段(scFv)。

【請求項8】如請求項 7 所述之抗 Clec12A 抗體或其抗體結合片段，其中，該 scFv 包含前導序列、重鏈可變序列、GS-連接子及輕鏈可變序列。

【請求項9】 如請求項 8 所述之抗 Clec12A 抗體或抗原結合片段，其中，該 scFv 包含與以下具有至少約 80%一致性的序列：

(a)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTVISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVT
ITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 56) ;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIV
ISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERA
TLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 57) ;

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERAT
LSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDF
LTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 58) ; 或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF

DYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVIT
TCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59)。

【請求項10】 如請求項 9 所述之抗 Clec12A 抗體或其抗體結合片段，其中，
該 scFv 包含以下序列：

(a)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVIT
ITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 56)；

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIV
ISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERA
TLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 57)；

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERAT
LSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDF
LTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 58)；或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI
TCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59)。

【請求項11】 如前述請求項中任一項所述之抗 Clec12A 抗體，其中，該抗 Clec12A 抗體或其片段以小於約 10^{-8} M、小於約 10^{-9} M、小於約 10^{-10} M、小於約 10^{-11} M、小於約 10^{-12} M 或小於約 10^{-13} M 之解離常數 (K_D) 與 Clec12A 結合。

【請求項12】 如請求項 11 所述之抗 Clec12A 抗體，其中，該 K_D 係約 0.1 pM 或更低。

【請求項13】 如請求項 11 所述之抗 Clec12A 抗體，其中，該 K_D 介於約 0.05 與約 0.5 pM 之間。

【請求項14】 如請求項 11 所述之抗 Clec12A 抗體，其中，該 K_D 介於約 0.1 nM 與約 5.0 nM 之間。

【請求項15】 如請求項 14 所述之抗 Clec12A 抗體，其中，該 K_D 介於約 0.3 nM 與約 3.5 nM 之間。

【請求項16】 如前述請求項中任一項所述之抗 Clec12A 抗體，其中，該 EC50 介於約 1 與約 100 nM 之間。

【請求項17】 一種治療個體癌症之方法，該方法包括向該個體投予如前述請求項中任一項所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段。

【請求項18】 如請求項 17 所述之方法，其中，該癌症選自白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

【請求項19】 一種包含抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其中，該抗 Clec12a 抗體或其抗原結合片段包含：

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSCLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：1)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO：2)；

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：3)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO：4)；

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO : 5)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO : 6)；或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO : 7)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO : 8)；

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLG
YIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO : 9)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO : 10) ;

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 11) , 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO : 12) ;

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWV
TVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDG
QFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 13) , 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，

其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMY
GASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGK
VEIK (SEQ ID NO : 14) ;

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
SGRYFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 15)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，

其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYG
PSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGTKVE
IK (SEQ ID NO : 16)；或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEW
VAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG
SLWFGFEFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 17)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，

其包含與以下至少約 80%一致之胺基酸序列：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDA
SSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGGTKVEI
K (SEQ ID NO : 18)。

【請求項20】 如請求項 19 所述之包含抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其中，該抗 Clec12a 抗體或其抗原結合片段包含：

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSCLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：1)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO：2)；

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：3)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKTKVEIK
(SEQ ID NO：4)；

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含與以下 80%一致之胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：5)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO：6)；或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

ofQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGS
THYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEV
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：7)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO：8)；

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLG
YIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO：9)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO：10)；

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYFSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 11), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO : 12);

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWV
TVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDG
QFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 13), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMY
GASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGK
VEIK (SEQ ID NO : 14);

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
SGRYFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 15), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYG
PSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGKVE
IK (SEQ ID NO : 16); 或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEW
VAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG
SLWFGEFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 17)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDA
SSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEI
K (SEQ ID NO : 18)。

【請求項21】 如請求項 19 或 20 所述之醫藥組合物，其中，該抗 Clec12a 抗體或其抗原結合片段包含：

(a) 重鏈互補決定區(HCDR) 1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO : 19)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYYSGST (SEQ ID NO : 20)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDY YGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21)；
及

輕鏈互補決定區(LCDR) 1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRYD (SEQ ID NO : 22)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，及 LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO : 24)；

(b) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDKGY YFDY (SEQ ID NO : 26)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVGNRY (SEQ ID NO : 27)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO : 28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO : 29)；

(c) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGSRYFDY (SEQ ID NO : 30)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVHISKY (SEQ ID NO : 31)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO : 28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPIT (SEQ ID NO : 32)；或

(d) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISSSTYY (SEQ ID NO : 33)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 THYRGST (SEQ ID NO : 34)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARELTGEVFDY (SEQ ID NO : 35)；及 LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSISSY (SEQ ID NO : 36)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQSYSTPFT (SEQ ID NO : 37)；

(e) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO : 19)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO : 38)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRND (SEQ ID NO : 39)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNYPRT (SEQ ID NO : 40)；

(f) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTDY (SEQ ID NO：41)，
HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO：38)，及 HCDR3，
該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDY YGSGSPFDY (SEQ ID NO：21)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QDIRND (SEQ ID NO：42)，LCDR2，
該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO：23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺
基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO：24)；

(g) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO：73)，
HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO：25)，及 HCDR3，
該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGQFYFDY (SEQ ID NO：43)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVTSRY (SEQ ID NO：44)，LCDR2，
該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO：28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺
基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO：29)；

(h) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSNYG (SEQ ID NO：45)，
HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO：25)，及 HCDR3，
該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO：46)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVSSRS (SEQ ID NO：47)，LCDR2，
該 LCDR2 包含胺基酸序列 GPS (SEQ ID NO：48)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺
基酸序列 HQDYNLPLT (SEQ ID NO：49)；或

(i) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSKYG (SEQ ID NO：50)，
HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IWYDGSIK (SEQ ID NO：51)，及 HCDR3，
該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARGSLWFGEFYFDY (SEQ ID NO：52)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGISSA (SEQ ID NO：53)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 DAS (SEQ ID NO：54)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQFNYPRT (SEQ ID NO：55)。

【請求項22】如請求項 19-21 中任一項所述之醫藥組合物，其中，該抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段選自由以下組成之群組：IgA 抗體、IgG 抗體、IgE 抗體、IgM 抗體、雙-或多特異性抗體、Fab 片段、Fab'片段、F(ab')₂ 片段、Fd'片段、Fd 片段、分離的 CDR 或其組；單鏈可變片段(scFv)、多肽-Fc 融合體、單域抗體、駱駝抗體；掩蔽抗體、小模組免疫醫藥(「SMIPsTM」)、單鏈、串聯雙價抗體、VHH、抗運載蛋白、奈米抗體、微小抗體、BiTE、錨蛋白重複蛋白、DARPIN、Avimer、DART、TCR 樣抗體、阿德耐汀、人泛蛋白、穿膜抗體；親和體，TrimerX，MicroProtein，Fynomer，Centyrin；及 KALBITOR。

【請求項23】如請求項 19-22 中任一項所述之醫藥組合物，其中，如前述請求項中任一項所述之抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段，其中，該抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段係單株抗體或單鏈可變片段(scFv)。

【請求項24】如請求項 23 所述之醫藥組合物，其中，該抗 Clec12A 抗體係包含 IgG 恆定區之抗體。

【請求項25】如請求項 19-24 中任一項所述之醫藥組合物，其中，該抗 Clec12A 抗原結合片段係單鏈可變片段(scFv)。

【請求項26】如請求項 25 所述之醫藥組合物，其中，該 scFv 包含前導序列、重鏈可變序列、GS-連接子及輕鏈可變序列。

【請求項27】如請求項 26 所述之醫藥組合物，其中，該 scFv 包含與以下具有至少約 80%一致性的序列：

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDDYGGSGSP
FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVT
ITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 56) ;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIV
ISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERA
TLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 57) ;

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERAT
LSCRASQSVHISKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDF
LTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 58) ; 或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI

TCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS
LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59) 。

【請求項28】 如請求項 26 所述之醫藥組合物，其中，該 scFv 包含以下序列：

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSCLKSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLASVGDRT
ITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGKVEIK (SEQ ID NO : 56) ；

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIV
ISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERA
TLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO : 57) ；

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERAT
LSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFT
LTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 58) ；或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST

HYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVIT
TCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS
LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59)。

【請求項29】 一種核酸序列，其編碼與請求項 1-29 中所述之胺基酸序列中之任一者至少約 90%一致之胺基酸序列。

【請求項30】 一種載體，其包含如請求項 29 所述之核酸序列。

【請求項31】 一種細胞，其包含如請求項 30 所述之載體。

【請求項32】 一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投予抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段，該抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段包含：

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFSCLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 1)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

IQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO : 2)；

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI

SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 3), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKTKVEIK
(SEQ ID NO : 4);

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含與以下 80%一致之胺基酸序列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 5), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO : 6); 或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

ofQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGS
THYRGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEV
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 7), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO : 8);

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLG
YIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO : 9), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO : 10) ;

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYFSGSTKYNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO : 11), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO : 12) ;

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWV
TVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDG
QFYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO : 13), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMY
GASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGK
VEIK (SEQ ID NO : 14) ;

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
SGRYFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 15)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYG
PSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGGTKVE
IK (SEQ ID NO : 16)；或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEW
VAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG
SLWFGEFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 17)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDA
SSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGKVEI
K (SEQ ID NO : 18)。

【請求項33】 如請求項 32 所述之治療癌症的方法，其中，該抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段包含：

(a) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 1)，及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

IQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO : 2) ;

(b) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 3) , 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS
TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKTKVEIK
(SEQ ID NO : 4) ;

(c) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

ofQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA
VISYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGS
RYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 5) , 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGAST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO : 6) ; 或

(d) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

ofQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGS

THYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEV
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 7), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO : 8);

(e) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLG
YIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 9), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO : 10);

(f) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGY
IYFSGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGS
GSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 11), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區, 其包含以下胺基酸序列:

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKV
EIK (SEQ ID NO : 12);

(g) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區, 其包含以下胺基酸序列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWV
TVISYDGSDDKYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDG
QFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 13), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，

其包含以下胺基酸序列：

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMY
GASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGK
VEIK (SEQ ID NO : 14)；

(h) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD
SGRYFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 15), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，其包含以下胺基酸序列：

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYG
PSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGKVE
IK (SEQ ID NO : 16)；或

(i) 免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，其包含以下胺基酸序列：

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEW
VAFIWYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG
SLWFGFEFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO : 17), 及

免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，

其包含以下胺基酸序列：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDA
SSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEI
K (SEQ ID NO : 18)。

【請求項34】 如請求項 32 或 33 所述之治療癌症的方法，其中，該抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段包含：

(a) 重鏈互補決定區(HCDR) 1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO : 19)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYYSGST (SEQ ID NO : 20)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21)；及

輕鏈互補決定區(LCDR) 1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRYD (SEQ ID NO : 22)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，及 LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO : 24)；

(b) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDKGYFFDY (SEQ ID NO : 26)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVGNRY (SEQ ID NO : 27)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO : 28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO : 29)；

(c) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGSRYFDY (SEQ ID NO : 30)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVHSKY (SEQ ID NO : 31)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO : 28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPIT (SEQ ID NO : 32)；或

(d) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISSSTYY (SEQ ID NO : 33)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 THYRGST (SEQ ID NO : 34)，HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARELTGEVFDY (SEQ ID NO : 35)；及 LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSISSY (SEQ ID NO : 36)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQSYSTPFT (SEQ ID NO : 37)；

(e) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTYY (SEQ ID NO : 19)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO : 38)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGIRND (SEQ ID NO : 39)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNYPRT (SEQ ID NO : 40)；

(f) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GGSISTDY (SEQ ID NO : 41)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IYFSGST (SEQ ID NO : 38)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO : 21)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QDIRND (SEQ ID NO : 42)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 AAS (SEQ ID NO : 23)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 LQDYNFPRT (SEQ ID NO : 24)；

(g) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSSYG (SEQ ID NO : 73)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDGQFYFDY (SEQ ID NO : 43)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVTSRY (SEQ ID NO : 44)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GAS (SEQ ID NO : 28)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQDYNLPLT (SEQ ID NO : 29)；

(h) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSNYG (SEQ ID NO : 45)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 ISYDGSDK (SEQ ID NO : 25)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO : 46)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QSVSSRS (SEQ ID NO : 47)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 GPS (SEQ ID NO : 48)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 HQDYNLPLT (SEQ ID NO : 49)；或

(i) HCDR1，該 HCDR1 包含胺基酸序列 GFTFSKYG (SEQ ID NO : 50)，HCDR2，該 HCDR2 包含胺基酸序列 IWYDGSIK (SEQ ID NO : 51)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含胺基酸序列 ARGSLWFGEFYFDY (SEQ ID NO : 52)；及

LCDR1，該 LCDR1 包含胺基酸序列 QGISSA (SEQ ID NO : 53)，LCDR2，該 LCDR2 包含胺基酸序列 DAS (SEQ ID NO : 54)，LCDR3，該 LCDR3 包含胺基酸序列 QQFNYPRT (SEQ ID NO : 55)。

【請求項35】 如請求項 32-34 中任一項所述之治療癌症的方法，其中，該抗 Clec12A 抗體或其抗原結合片段係單株抗體或單鏈可變片段(scFv)。

【請求項36】 如請求項 32-35 中任一項所述之治療癌症的方法，其中，該抗 Clec12A 抗體係包含 IgG 恆定區之抗體。

【請求項37】 如請求項 32-36 中任一項所述之治療癌症的方法，其中，該抗 Clec12A 抗原結合片段係單鏈可變片段(scFv)。

【請求項38】 如請求項 37 所述之治療癌症的方法，其中，該 scFv 包含前導序列、重鏈可變序列、GS-連接子及輕鏈可變序列。

【請求項39】 如請求項 38 所述之治療癌症的方法，其中，該 scFv 包含與以下具有至少約 80%一致性之序列：

(a)

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVT
ITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTEFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 56) ;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIV
ISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERA
TLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 57) ;

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIV
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERAT

LSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFT
LTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 58) ; 或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVIT
TCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS
LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59) 。

【請求項40】 如請求項 39 所述之治療癌症的方法，其中，該 scFv 包含以下
序列：

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVIT
ITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO : 56) ;

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIV
ISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGY
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERA
TLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO : 57) ;

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
SYDGSDKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERAT
LSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFT
LTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPIFTGQGTRLEIK (SEQ ID NO : 58) ; 或

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGST
HYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI
TCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO : 59) 。

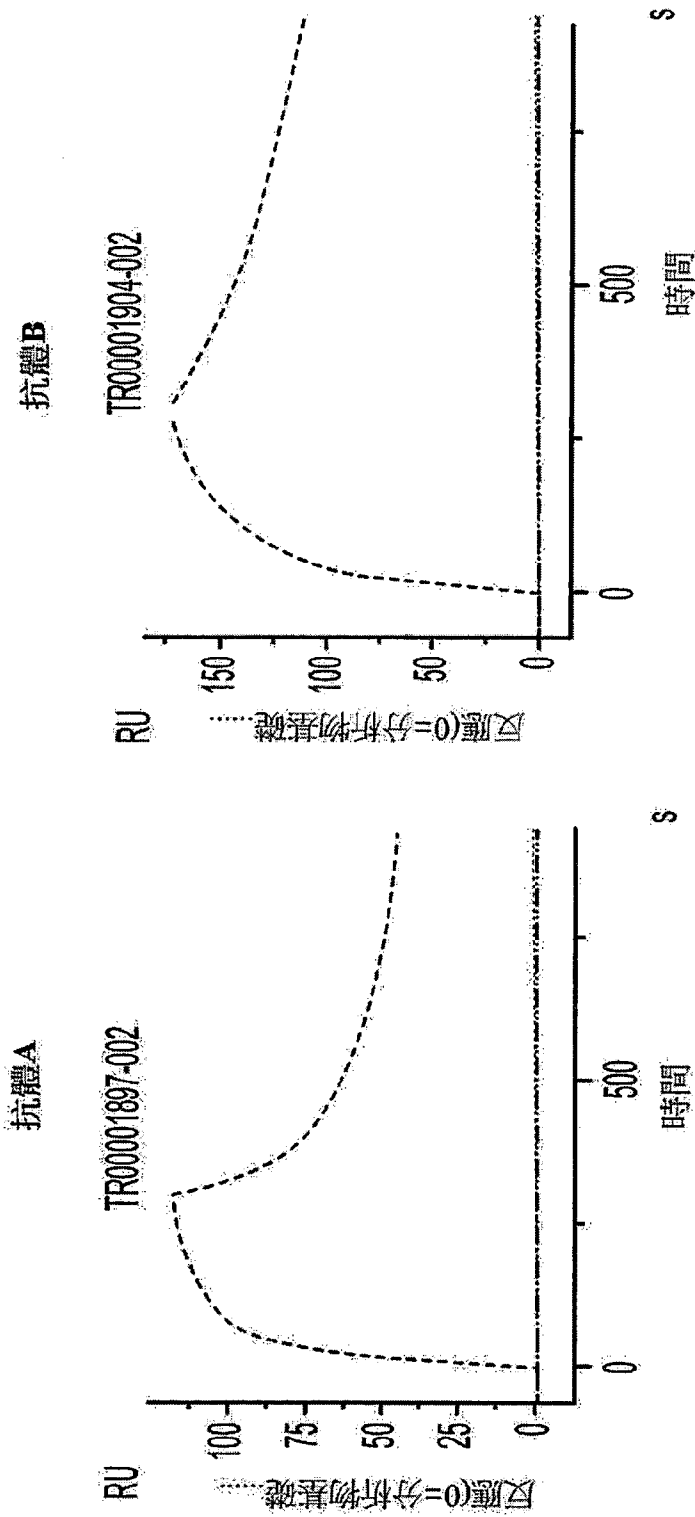
【請求項41】 如請求項 32-40 中任一項所述之治療癌症的方法，其中，該癌症選自白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

【請求項42】 如請求項 32-41 中任一項所述之治療癌症的方法，其中，該治療包括投予一或多種額外的藥劑。

【請求項43】 如請求項 42 所述之方法，其中，該一或多種額外的藥劑選自抗體、化學治療劑及放射療法。

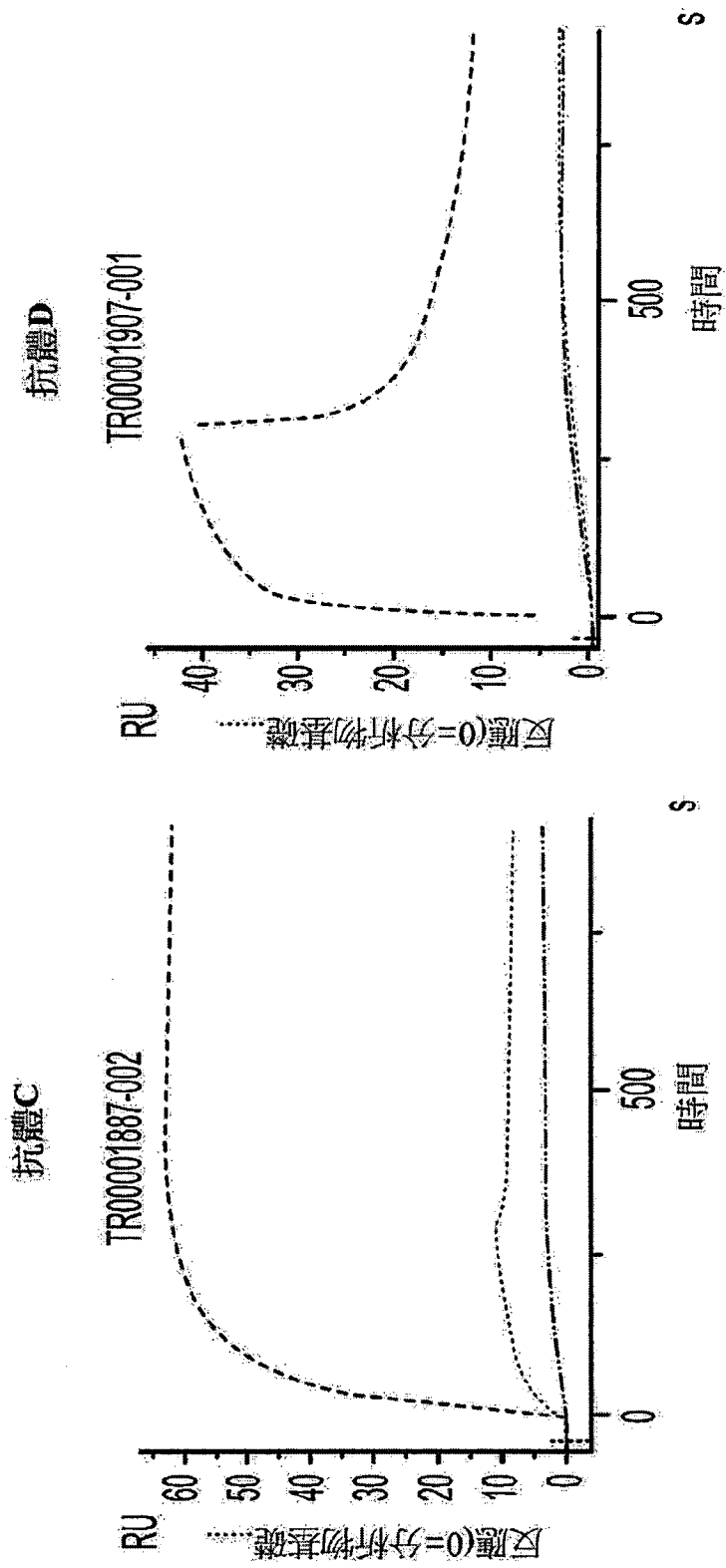
【發明圖式】

Biacore Clec12A-His結合跡線



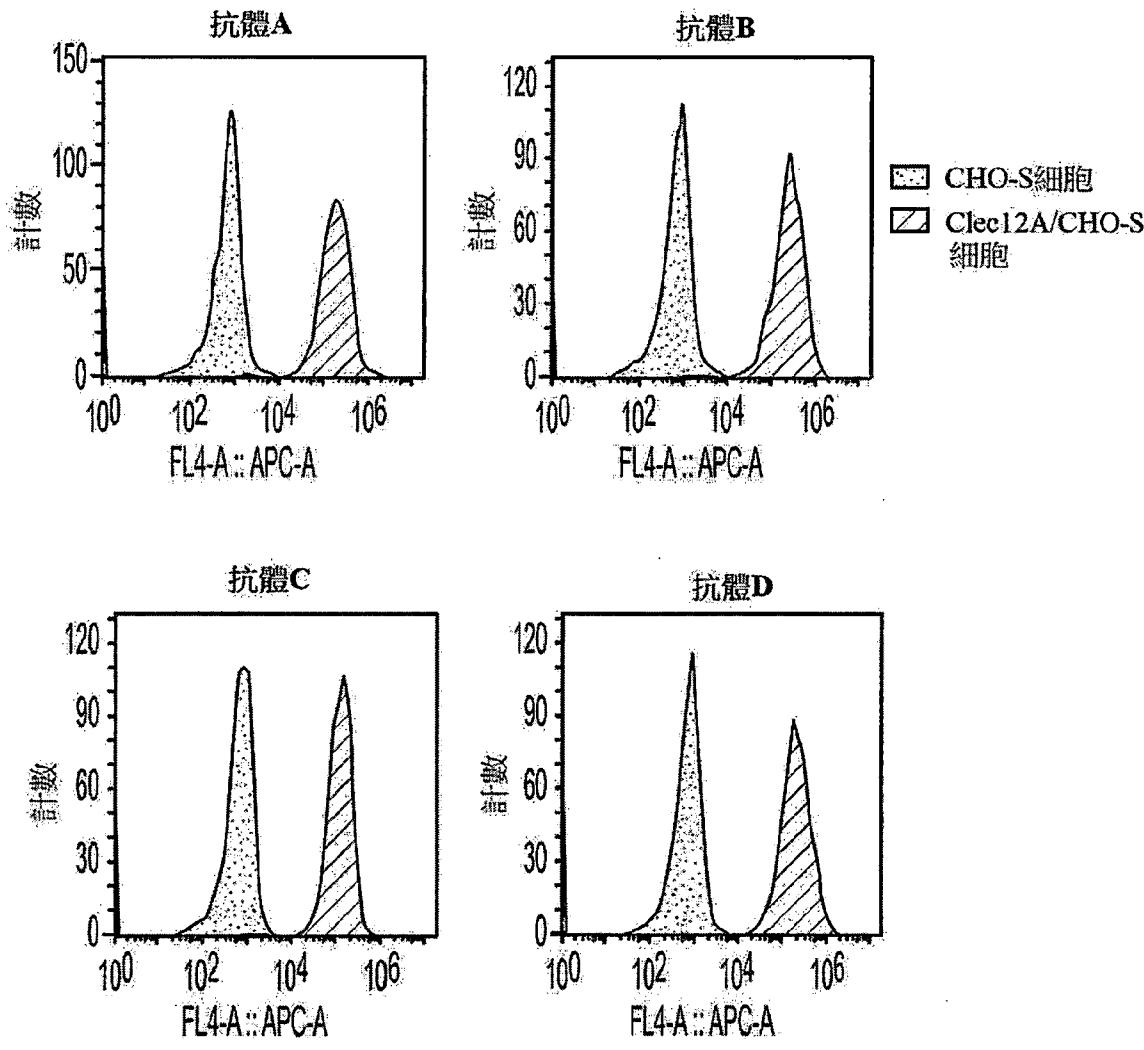
【圖1-1】

Biacore Clec12A-His結合跡線



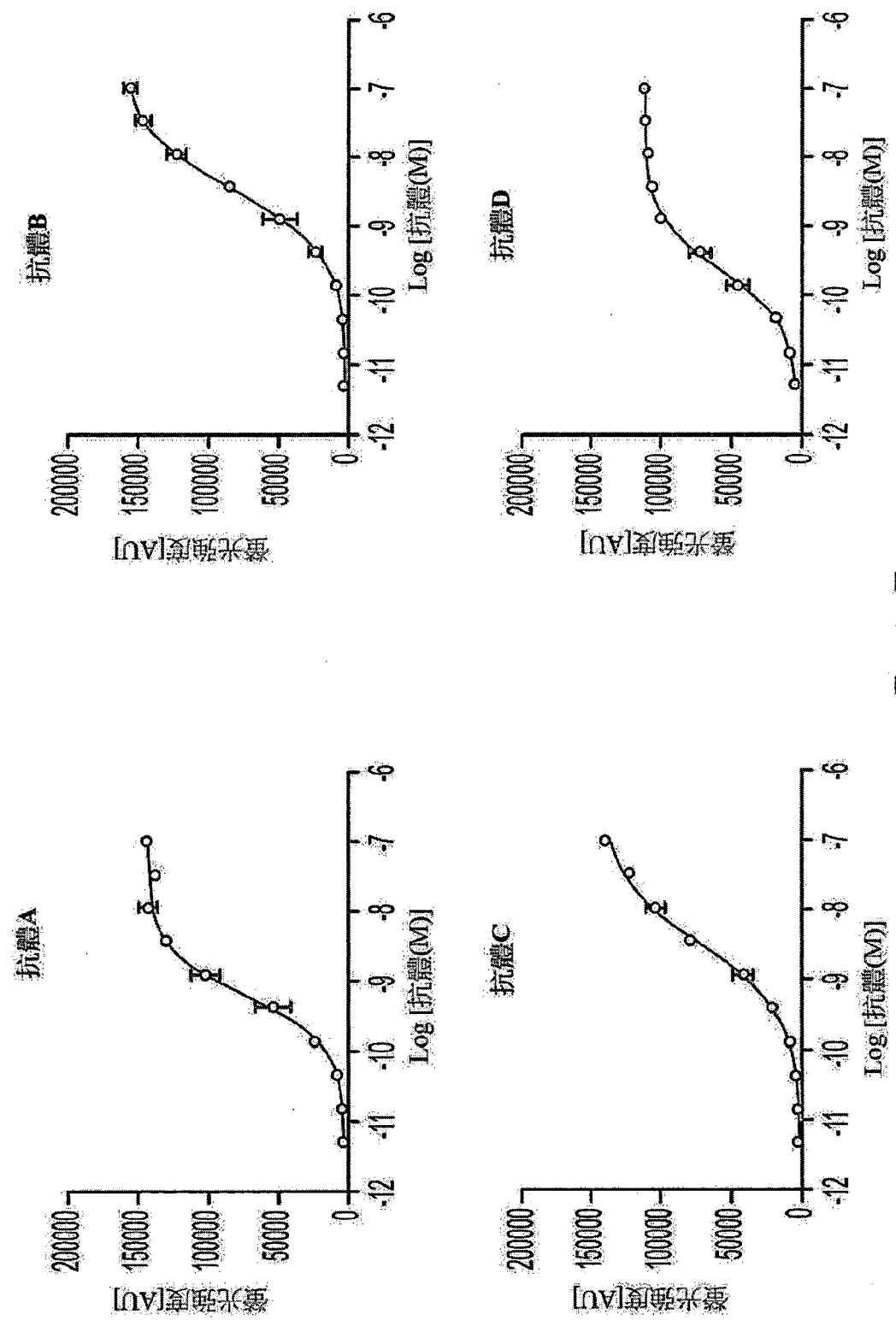
【圖1-2】

對野生型及Clec12A過表現細胞株之流式細胞術直方圖



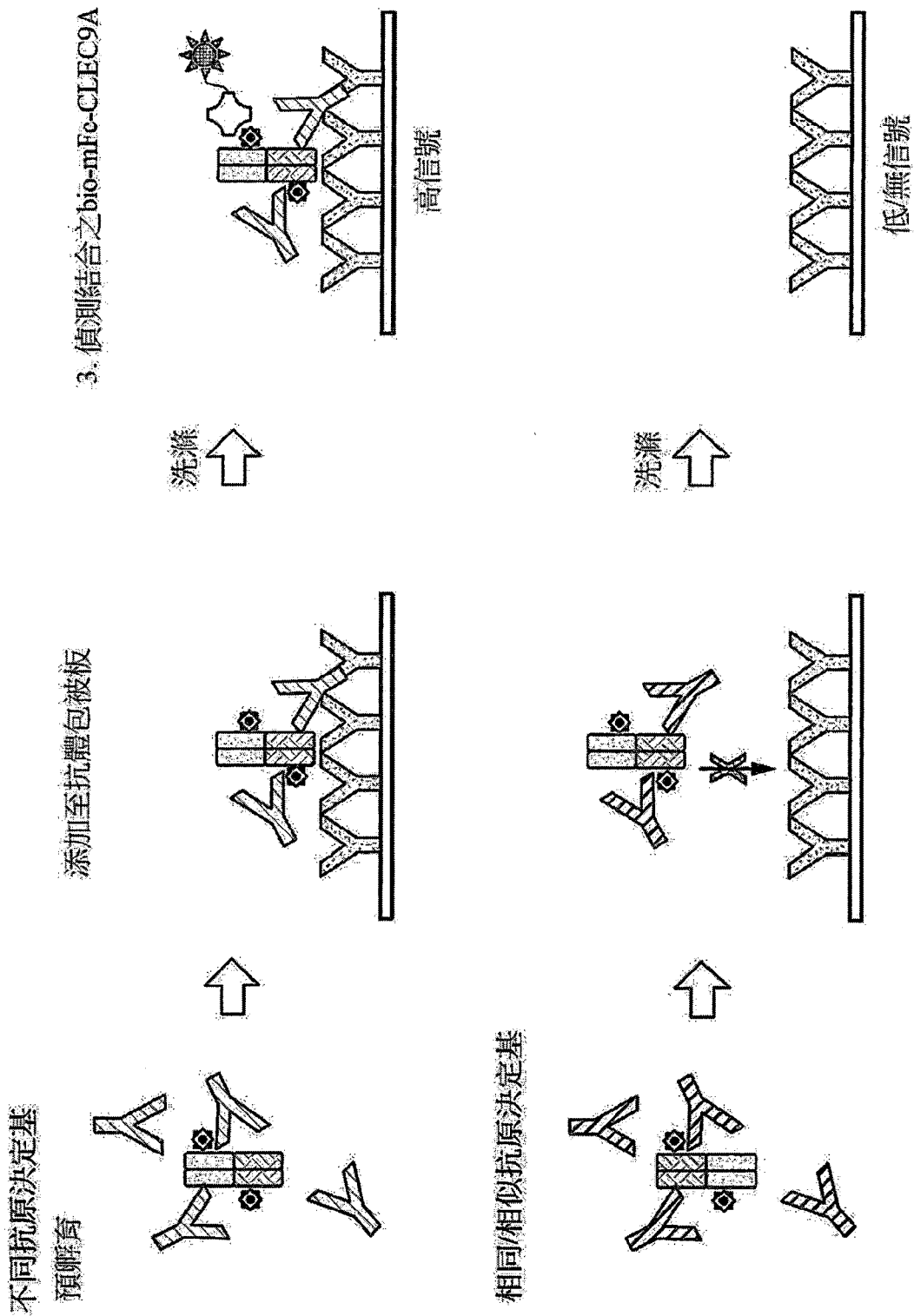
【圖2】

U937細胞上結合親和力濃度反應曲線

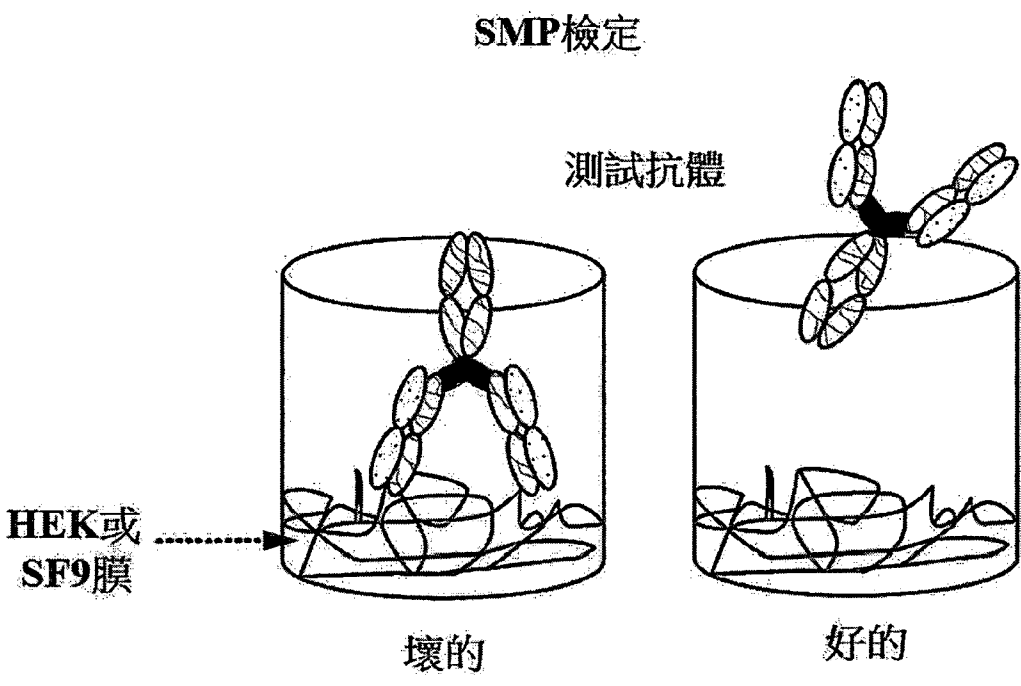


【圖3】

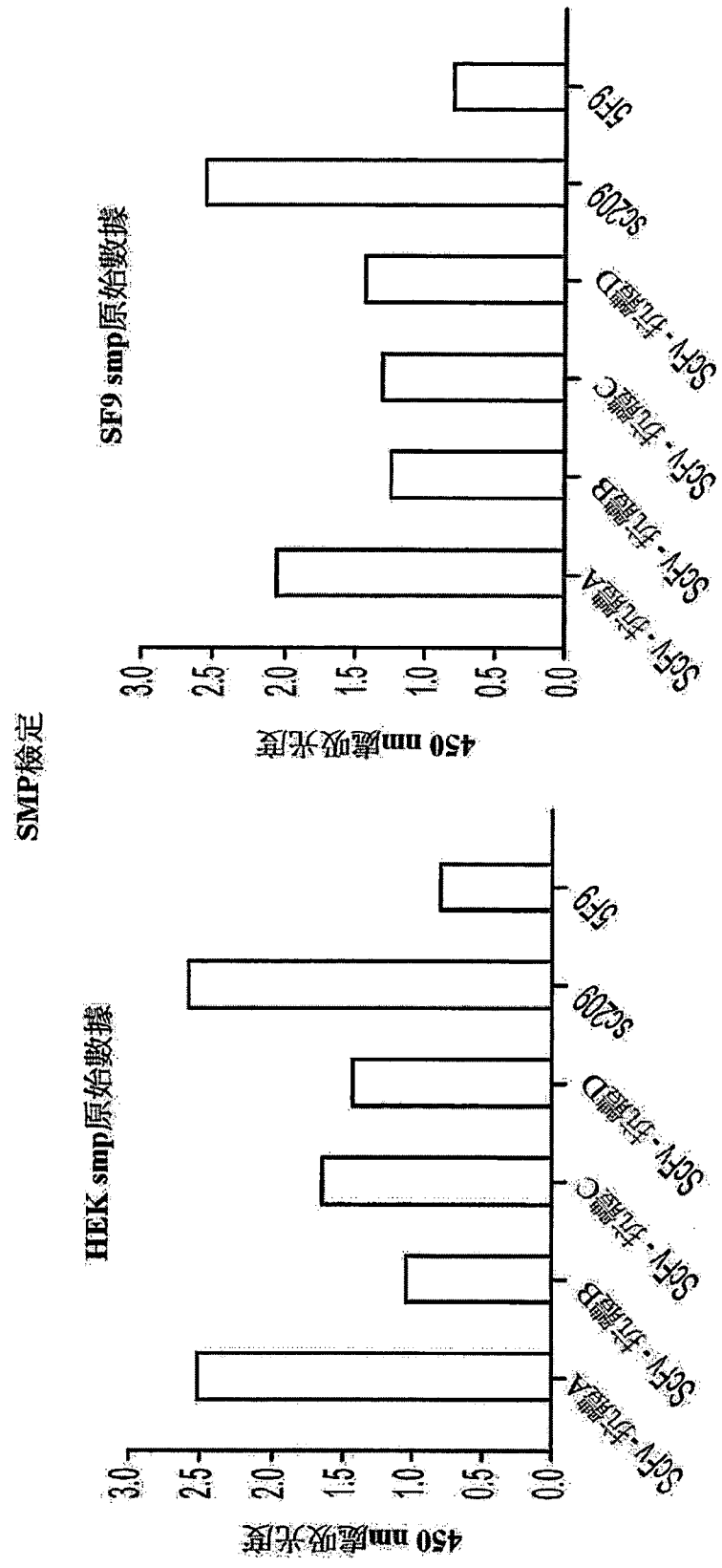
ELISA抗原決定基分組檢定形式



【圖4】



【圖5A】



【圖5B】