



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 110461875 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 21

(21) 申请号 201880019587.7

(22) 申请日 2018.01.24

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110461875 A

(43) 申请公布日 2019.11.15

(30) 优先权数据  
1701194.1 2017.01.24 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.09.19

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/GB2018/050203 2018.01.24

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/138496 EN 2018.08.02

(73) 专利权人 卡佩拉生物科学有限公司  
地址 英国伦敦

(72) 发明人 史蒂夫·福尔摩斯

(74) 专利代理机构 华进联合专利商标代理有限公司 44224  
专利代理师 刘培培 黄爱娇

(51) Int.Cl.  
C07K 16/28 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
W0 2015107331 A2,2015.07.23  
W0 2008027338 A2,2008.03.06  
CN 101663321 A,2010.03.03  
Wu H等.Humanization of a murine monoclonal antibody by simultaneous optimization of framework and CDR residues.《Journal of Molecular Bio, Academic Press, United Kindom》.1999,第294卷(第1期),151-162.

审查员 刘芳

权利要求书8页 说明书100页  
序列表36页 附图10页

(54) 发明名称

结合LIGHT的抗原结合分子

(57) 摘要

本发明涉及结合至TNF相关细胞因子LIGHT (TNFSF14),从而与LIGHT竞争结合至细胞受体疱疹病毒进入介体 (HVEM) 和淋巴毒素  $\beta$  受体的抗原结合分子,尤其抗体、其片段和变体,以及所述抗原结合分子治疗和/或预防炎症病症和免疫病症的用途。

1. 一种抗LIGHT抗体或其抗原结合片段,其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段与可溶性LIGHT相比对膜结合LIGHT具有更高的亲和力,其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段选自由以下组成的组:

(a) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36)组成的VLCDR3;

(b) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:6)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:7)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:8)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:2)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:3)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:4)组成的VLCDR3;

(c) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:15)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12)组成的VLCDR3;

(d) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12)组成的VLCDR3;

(e) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:31)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12)组成的VLCDR3;

(f) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12)组成的VLCDR3;

(g) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:15)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20)组成的VLCDR3;

(h) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH

(SEQ ID NO:22)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20)组成的VLCDR3;

(i) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:31)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20)组成的VLCDR3;

(j) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20)组成的VLCDR3;

(k) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:15)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28)组成的VLCDR3;

(l) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28)组成的VLCDR3;

(m) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:31)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28)组成的VLCDR3;

(n) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28)组成的VLCDR3;

(o) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:15)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:34)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36)组成的VLCDR3;

(p) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36)组成的VLCDR3;

(q) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:31)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36)组成的VLCDR3;

(r) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:46)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:47)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:48)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:42)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:43)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:44)组成的VLCDR3;

(s) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:50)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:52)组成的VLCDR3;

(t) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:50)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:52)组成的VLCDR3;

(u) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:50)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:52)组成的VLCDR3;

(v) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:50)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:52)组成的VLCDR3;

(w) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:

59)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60)组成的VLCDR3;

(x) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60)组成的VLCDR3;

(y) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60)组成的VLCDR3;

(z) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60)组成的VLCDR3;

(aa) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68)组成的VLCDR3;

(ab) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68)组成的VLCDR3;

(ac) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68)组成的VLCDR3;

(ad) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68)组成的VLCDR3;

(ae) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨

氨基酸序列RASENIYGALN(SEQ ID NO:74)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAE(SEQ ID NO:75)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:76)组成的VLCDR3;

(af) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:62)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG(SEQ ID NO:63)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:64)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列RASENIYGALN(SEQ ID NO:74)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAE(SEQ ID NO:75)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:76)组成的VLCDR3;

(ag) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:70)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG(SEQ ID NO:71)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:72)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列RASENIYGALN(SEQ ID NO:74)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAE(SEQ ID NO:75)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:76)组成的VLCDR3;和

(ah) 包含重链可变区和轻链可变区的抗体,所述重链可变区包含由氨基酸序列DSEMH(SEQ ID NO:78)组成的VHCDR1、由氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG(SEQ ID NO:79)组成的VHCDR2和由氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:80)组成的VHCDR3,所述轻链可变区包含由氨基酸序列RASENIYGALN(SEQ ID NO:74)组成的VLCDR1、由氨基酸序列GATNLAE(SEQ ID NO:75)组成的VLCDR2和由氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:76)组成的VLCDR3。

2. 如权利要求1所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段,其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段与可溶性LIGHT相比对膜结合LIGHT具有至少10倍的更高的亲和力。

3. 如权利要求1或2所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段,其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段是选自以下组成的组中的抗体:

(a) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:37的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:33的轻链可变区的抗LIGHT抗体;

(b) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:5的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:1的轻链可变区的抗LIGHT抗体;

(c) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:13的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:9的轻链可变区的抗LIGHT抗体;

(d) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:21的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:9的轻链可变区的抗LIGHT抗体;

(e) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:29的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:9的轻链可变区的抗LIGHT抗体;

(f) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:37的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:9的轻链可变区的抗LIGHT抗体;

(g) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:13的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:17的轻链可变区的抗LIGHT抗体;

(h) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:21的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:17的轻链可变区的抗LIGHT抗体;

(i) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:29的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:17的轻链可变区的抗LIGHT抗体;

(k) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:37的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:17的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(k) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:13的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:25的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(l) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:21的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:25的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(m) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:29的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:25的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(n) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:37的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:25的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(o) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:13的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:33的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(p) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:21的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:33的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(q) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:29的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:33的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(r) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:45的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:41的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(s) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:53的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:49的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(t) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:61的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:49的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(u) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:69的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:49的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(v) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:77的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:49的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(w) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:53的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:57的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(x) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:61的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:57的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(y) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:69的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:57的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(z) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:77的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:57的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(I) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:53的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:65的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(II) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:61的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:65的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(III) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:69的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:65的

轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(IV) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:77的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:65的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(V) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:53的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:73的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(VI) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:61的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:73的轻链可变区的抗LIGHT抗体；

(VII) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:69的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:73的轻链可变区的抗LIGHT抗体；和

(VIII) 包括含有氨基酸序列SEQ ID NO:77的重链可变区和含有氨基酸SEQ ID NO:73的轻链可变区的抗LIGHT抗体。

4. 如权利要求1所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段，其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段结合至包含氨基酸序列GRATSSSRVW (SEQ ID NO:124) 的人类LIGHT的表位。

5. 如权利要求1所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段，其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段是Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、scFv或双体抗体。

6. 如权利要求1所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段，其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体。

7. 如权利要求1所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段，其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段是IgA、IgD、IgE、IgG、IgM或IgY抗体或其抗原结合片段。

8. 根据权利要求7所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段，其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段是IgG抗体或其抗原结合片段。

9. 根据权利要求8所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段，其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段是IgG4抗体或抗体片段。

10. 如前述权利要求1所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段，其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段抑制膜LIGHT与HVEM和/或LTβR的结合或LIGHT表达细胞与HVEM和/或LTβR的结合。

11. 如权利要求1所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段，其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段部分地抑制膜LIGHT与诱饵受体3或表达膜LIGHT的细胞与诱饵受体3的结合，和/或其中所述抗LIGHT抗体或其抗原结合片段当体内或体外施用减少IL-8的分泌。

12. 一种药物组合物，其包含如前述权利要求1-11中任一项所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的赋形剂。

13. 一种试剂盒，其包括如权利要求1至11中任一项所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段或如权利要求12所述的药物组合物，并且还包括额外治疗活性剂。

14. 如权利要求1至11中任一项所述的抗LIGHT抗体或其抗原结合片段或如权利要求12所述的药物组合物或如权利要求13所述的试剂盒，在制备用于治疗或预防炎性疾病或自体免疫疾病的药物上的用途。

15. 如权利要求14所述的用途，其中所述炎性或自体免疫疾病选自自由以下组成的组：强直性脊柱炎、炎性肠病 (IBD)、类风湿性关节炎、牛皮癣、齿龈炎、移植排斥反应、哮喘、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病、肾病、败血性休克、纤维化、斯耶



格伦氏综合征、狼疮、肝病、乳糜泄、皮炎和嗜酸粒细胞增多症。

16. 如权利要求14所述的用途,其中炎性或自体免疫疾病选自由以下组成的组:异位性皮炎、溃疡性结肠炎、气道炎症、同种异体移植排斥反应、多发性硬化、肝炎和原发性胆汁性肝硬化。

17. 如权利要求14所述的用途,其中炎性或自体免疫疾病选自由以下组成的组:移植物抗宿主病(GvHD)或细支气管炎。

18. 如权利要求14所述的用途,其中所述炎性疾病是克罗恩氏病。

## 结合LIGHT的抗原结合分子

### 技术领域

[0001] 本发明涉及结合至TNF相关细胞因子LIGHT (TNFSF14), 从而与LIGHT竞争结合至细胞受体疱疹病毒进入介体 (HVEM) 和淋巴毒素 $\beta$ 受体的抗原结合分子, 尤其抗体、其片段和变体, 以及所述抗原结合分子治疗和/或预防炎症病症和免疫病症的用途。

### 背景技术

[0002] LIGHT (淋巴毒素样, 展现可诱导性表达并且为了由T淋巴细胞表达的受体HVEM与HSV糖蛋白D竞争), 也称为TNFSF14或CD258, 在活化的T细胞上调。LIGHT在原初T细胞上不表达但在活化后上调, 在T细胞上在4小时内出现、至12-24小时达峰值且至48小时消失 (“调控肿瘤坏死因子相关LIGHT基因的表达的机制. 钙信号传导路径在转录控制中的作用 (Mechanisms regulating expression of the tumor necrosis factor-related LIGHT gene. Role of calcium-signaling pathway in the transcriptional control)”, Castellano R等《生物化学杂志(J Biol Chem)》.2002年11月8日;277:42841-51)。LIGHT也由不成熟树突状细胞、NK细胞和单核细胞表达 (“淋巴毒素/LIGHT、淋巴微环境和自体免疫疾病 (Lymphotoxin/light, lymphoid microenvironments and autoimmune disease)”. Gommerman JL等《自然免疫学综述 (Nat Rev Immunol)》2003, 3:642-655; “TNF样分子LIGHT共刺激T细胞增殖并且为树突状细胞介导的同种异体T细胞反应所需 (LIGHT, a TNF-like molecule, costimulates T cell proliferation and is required for dendritic cell-mediated allogeneic T cell response)”. Tamada K等《免疫学杂志(J Immunol)》2000, 164:4105-4110)。LIGHT是以下三种TNFSF受体的配体: 疱疹病毒进入介体 (HVEM), 主要由T细胞表达 (“TNF家族受体疱疹病毒进入介体和其配体LIGHT在活化的T细胞上的互反表达: LIGHT下调其自身的受体 (Reciprocal Expression of the TNF Family Receptor Herpes Virus Entry Mediator and Its Ligand LIGHT on Activated T Cells: LIGHT Down-Regulates Its Own Receptor)”. Morel Y.等《免疫学杂志(J. Immunol.)》2001, 167:2479-2486); 淋巴毒素 $\beta$ 受体 (LTBR), 由基质和非淋巴造血细胞表达 (“淋巴毒素 $\beta$ 受体和TR2/HVEM的新颖配体LIGHT经由基因转移诱导凋亡并且抑制体内肿瘤形成 (LIGHT, a novel ligand for lymphotoxin beta receptor and TR2/HVEM induces apoptosis and suppresses in vivo tumor formation via gene transfer)”. Zhai Y等《临床研究杂志(J. Clin. Invest.)》1998, 102:1142-1151); 以及可溶性蛋白质诱饵受体3 (DcR3/TNFRSF6B)。

[0003] 首先鉴别LIGHT当显示促进T细胞增殖和IFN $\gamma$ 产生时对HVEM具有共刺激作用, 并且LIGHT对DC的阻断抑制同种异体T细胞反应 (“TNF样分子LIGHT共刺激T细胞增殖并且为树突状细胞介导的同种异体T细胞反应所需 (LIGHT, a TNF-like molecule, costimulates T cell proliferation and is required for dendritic cell-mediated allogeneic T cell response)”. Tamada K.等《免疫学杂志(J Immunol)》2000, 164:4105-4110; “针对TNF受体超家族的新成员TR2 (疱疹病毒进入介体) 的抗体阻断T细胞增殖、活化标志物的表达和细

胞因子的产生(Antibodies to TR2(herpesvirus entry mediator),anew member of the TNF receptor superfamily,block T cell proliferation,expression of activation markers,and production of cytokines)".Harrop等《免疫学杂志(J Immunol)》1998,161:1786-1794)。还已经显示LIGHT-HVEM相互作用促进NK细胞、嗜中性粒细胞和单核细胞的活化和效应功能("LIGHT经由HVEM增强人类单核细胞和嗜中性粒细胞的杀细菌活性(LIGHT enhances the bactericidal activity of human monocytes and neutrophils via HVEM)"Heo SK等《白细胞生物学杂志(J Leukocyte Biol)》2006,79:330-338;"单核细胞中的HVEM信号传导由细胞内钙动员介导(HVEM signaling in monocytes is mediated by intracellular calcium mobilization)"Heo SK等《免疫学杂志(J Immunol)》2007,179:6305-6310)。

[0004] 尽管LTβR主要在例如基质细胞的非造血细胞上表达,但最近已经显示LIGHT-LTβR介导的信号传导涉及于DC活化和扩张中("刺激树突状细胞上的淋巴毒素β受体对于其内环境稳定和扩张是关键性的(Stimulating lymphotoxin beta receptor on the dendritic cells is critical for their homeostasis and expansion)".Wang YG等《免疫学杂志(J Immunol)》2007,175:6997-7002)。LTβR信号传导对于二级淋巴结构的发育也是至关重要的("调节肠道免疫系统:淋巴毒素和GALT器官的作用(Modulating the intestinal immune system:the role of lymphotoxin and GALT organs)".Spahn TW等《肠(Gut)》2004,53:456-465),并且小鼠中LTβ与LIGHT的缺失导致所有二级淋巴结构的缺乏("LIGHT的靶向破坏引起共刺激T细胞活化的缺陷并且揭示与淋巴毒素β在肠系膜淋巴结生成中协作(Targeted disruption of LIGHT causes defects in costimulatory T cell activation and reveals cooperation with lymphotoxin beta in mesenteric lymph node genesis)".Scheu,S.等《实验医学杂志(JExp Med)》2002,195:1613-1624)。

[0005] LIGHT已经牵涉于慢性炎症自体免疫疾病的过程中("TNF超家族的新成员LIGHT和淋巴毒素α是疱疹病毒进入介体的配体(LIGHT,anew member of the TNF superfamily,and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator)",Mauri DN等《免疫(Immunity)》.1998年1月;8(1):21-30)并且最新证据指示LIGHT有助于早发性炎症肠病。

[0006] 发炎性肠病(IBD)是一组结肠和小肠炎性病状。IBD的主要类型是克罗恩氏病(Crohn's disease,CD)和溃疡性结肠炎(UC)。占据少得多的病例的是IBD的其它形式,例如:胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞氏病(Behcet's disease)和未定型结肠炎。

[0007] CD与UC之间的主要区别是炎症变化的位置和性质。CD可以影响从口腔至肛门的胃肠道的任何部分,不过大多数病例始于末端回肠中。相比之下,UC局限于结肠和直肠中。另外,CD和UC不同比例地呈现有肠外表现,例如肝脏问题、关节炎、皮肤表现和眼睛问题。

[0008] 尽管是大不相同的疾病,但CD与UC都可以呈现有以下症状中的任一种:腹痛、呕吐、腹泻、直肠出血、骨盆区中的严重内部抽搐/肌肉痉挛、减重,以及各种相关疾患或疾病,例如关节炎、坏疽性脓皮病和原发性硬化性胆管炎。诊断一般是通过使用病理性病灶的活检进行结肠镜检查。虽然IBD可能由于疼痛、呕吐、腹泻和其它社会上不可接受的症状而限制个人的生活质量,但其本身是极少致命的。IBD的治疗对卫生保健系统提出大量要求并且

与增加的卫生保健成本相关联。IBD的最佳治疗取决于其形式。举例来说,美沙拉嗪(mesalazine)对UC比CD更有用。一般来说,取决于严重水平,IBD可能需要用药物免疫抑制,例如强的松(prednisone)、硫唑嘌呤(azathioprine)(依木兰(Imuran))、甲氨蝶呤(methotrexate)或6-巯基嘌呤。类固醇常用于控制疾病突发。最近,已经使用基于蛋白质的治疗剂,例如中和TNF的抗体(TNF抑制剂)。然而,仅三分之一患有IBD的患者对TNF抑制剂反应良好,并且三分之一显示完全无反应。IBD的严重病例可能需要手术,例如肠切除、狭窄成形术(strictureplasty),或临时或永久结肠造口术或回肠造口术。

[0009] 治疗通常通过施用具有广泛消炎作用的药物,例如强的松开始。如果成功地控制炎症,那么患者通常转换至用以保持疾病处于缓解中的更轻度药物,例如亚沙可(Asacol),美沙拉嗪。如果不成功,那么取决于患者,可以施用或可以不施用前述免疫抑制药物与美沙拉嗪(其也可以具有消炎作用)的组合。治疗的目标是旨在达成缓解,此后患者通常转换至具有更少潜在副作用的更轻度药物。然而,常常可能出现原始症状的急性再现;这被称为“突然复发”。视情况而定,这可能会自行消退或需要药物治疗。突然复发之间的时间可以从数周至数年的任何时间,并且在患者和疗法之间变化很大。

[0010] 因此,在本领域中迫切需要更持续有效地治疗IBD,并且对于在人类中使用是非免疫原性的和安全的改善治疗方案。

[0011] 新实验方法正在研究中。用抑制性LT $\beta$ R-Fc融合蛋白治疗的小鼠减少结肠炎的CD4+CD45RB高T细胞转移模型,CD4+T细胞介导的病理学中的炎症症状(《胃肠病学(Gastroenterology)》.1998年12月;115(6):1464-75,“淋巴毒素与肿瘤坏死因子路径都涉及于结肠炎的实验性鼠类模型中(Both the lymphotoxin and tumor necrosis factor pathways are involved in experimental murine models of colitis)”,Mackay F等)。还已经显示LIGHT的组成性转基因T细胞特异性表达导致具有类似于人类IBD的自体免疫样病理学的严重肠道炎症(“LIGHT在促进肠道炎症和克罗恩氏病中的关键作用(The critical role of LIGHT in promoting intestinal inflammation and Crohn's disease)”,Wang J等《免疫学杂志(J Immunol)》.2005年6月15日;174:8173-82;“LIGHT在T细胞上的组成性表达导致淋巴细胞活化、炎症和组织破坏(Constitutive expression of LIGHT on T cells leads to lymphocyte activation,inflammation,and tissue destruction)”,Shaikh RB等《免疫学杂志(J Immunol)》.2001,167:6330-7;“TNF家族成员LIGHT在T细胞发育中的关键作用(The critical role of LIGHT,a TNF family member,in T cell development)”,Wang J等《免疫学杂志(J Immunol)》.2001,167:5099-105;“LIGHT在T细胞上的表达失调介导肠道炎症并且有助于IgA肾病变(Dysregulated LIGHT expression on T cells mediates intestinal inflammation and contributes to IgA nephropathy)”,Wang J等《临床研究杂志(J Clin Invest)》.2004,113:826-35)。当来自LIGHT转基因动物的肠系膜淋巴结细胞转移至RAG-/-小鼠时,LIGHT表达淋巴细胞可以诱导IBD样症状(例如,人类克罗恩氏病的细胞因子型态、裂隙状溃疡、回肠炎,以及结肠IFN- $\gamma$ 和TNF的增加)(“LIGHT在促进肠道炎症和克罗恩氏病中的关键作用(The critical role of LIGHT in promoting intestinal inflammation and Crohn's disease)”,Wang J等《免疫学杂志(J Immunol)》.2005;174:8173-82)。在人类疾病中,在患有活动性克罗恩氏病的患者中观测到LIGHT表达的增加(Cohavy等2005同上;Wang等2005同上;Wang等2004同上;“粘

膜T细胞对LIGHT的表达可以调控肠道中的IFN- $\gamma$ 表达(LIGHT expression by mucosal T cells may regulate IFN-gamma expression in the intestine)",Cohavy O等《免疫学杂志(J Immunol)》.2004,173:251-8)。还已经证实LIGHT在IBD患者的肠T细胞中升高(Cohavy等2004同上)。基因证据也支持LIGHT在IBD中的作用("LIGHT的基因组表征揭示与染色体19p13.3上的免疫反应基因座和通过替代性剪接或蛋白水解产生的独特亚型的联系(Genomic characterization of LIGHT reveals linkage to an immune response locus on chromosome 19p13.3 and distinct isoforms generated by alternate splicing or proteolysis)",Granger SW等《免疫学杂志(J Immunol)》.2001,167:5122-8)。LIGHT的基因组表征还揭示与染色体19p13.3上的免疫反应基因座和通过替代性剪接或蛋白水解产生的独特亚型的联系("患有炎症性肠病的加拿大人家族中的全基因组搜索揭示两个新颖的易感基因座(Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci)",Rioux JD等Rioux等《美国人类遗传学杂志(Am J Hum Genet)》.2000,66:1863-70;"炎症性肠病与19p13相联系并且与ICAM-12相关联(Inflammatory bowel disease is linked to 19p13 and associated with ICAM-12)",Low JH等《炎症性肠病(Inflamm Bowel Dis)》.2004,10:173-81;"炎症性肠病的遗传学(The genetics of inflammatory bowel disease)",Bonnen DK,Cho JH《胃肠病学(Gastroenterology)》2003,124:521-36)。另外,DcR3中的缺陷性变体在一些IBD病例的发病机理中具有作用并且已经表明靶向这组肿瘤坏死因子家族成员的干预可以有益于患有IBD的患者("靶向重测序鉴别小儿发病型炎症性肠病中的诱饵受体3的缺陷性变体(Targeted resequencing identifies defective variants of decoy receptor 3 in pediatric-onset inflammatory bowel disease)",Cardinale CJ等《基因与免疫(Genes Immun)》.2013,14:447-52)。

[0012] 人类LIGHT (LIGHT) 还已经牵涉于移植物抗宿主病(GvHD)中。举例来说,已经显示LIGHT提供对T细胞的强效共刺激活性,增强Th1细胞因子的增殖和产生而不依赖于B7-CD28路径(参见例如Tamada等2000同上)。抗HVEM单克隆抗体或HVEM-1g对LIGHT-HVEM共刺激的阻断抑制同种异体T细胞反应(参见例如Tamada等2000同上;Harrop JA等1998同上)。此外,LT $\beta$ R-1g或鼠类抗LIGHT抗体的体内施用抑制鼠类急性GvHD模型中的抗宿主细胞毒性T淋巴细胞(CTL)反应("经由LIGHT共刺激路径调节肿瘤和移植物抗宿主病模型中的T细胞介导的免疫(Modulation of T-cell-mediated immunity in tumor and graft-versus-host disease models through the LIGHT co-stimulatory pathway)",Tamada K等《自然医学(Nat Med)》.2000,6:283-9)。

[0013] 引导由HVEM进行的促炎性和抑制性信号传导的许多作用受控于细胞表面处。这些独特的信号传导结果源于三个关键的生物物理参数:配体与受体的特异性配对、可溶性或膜锚定位置中的配体的形式以及配体-受体啮合的顺式或反式情形。配体和受体的特异性提供了引导炎性和抑制性信号传导的主要机制。HVEM起到作为受体与配体的双重作用,这是因为BTLA(B和T淋巴细胞衰减子)和LIGHT啮合HVEM上的独特位点,HVEM本身是BTLA的活化配体。HVEM的胞外域含有TNFR超家族的特征基序富半胱氨酸结构域四个重复("TNF超家族的分子架构(The molecular architecture of the TNF superfamily)",Bodmer JL等《生物化学科学前沿(Trends Biochem Sci)》.2002;27:19-26)。BTLA结合位点位于HVEM

的N端处的第一富半胱氨酸结构域中,而同源建模指示LIGHT结合于第二和第三结构域中,但在HVEM的相对面上(“减弱淋巴细胞活性:BTLA-HVEM复合物的晶体结构(Attenuating lymphocyte activity:the crystal structure of the BTLA-HVEM complex)”,Compaan DM等《生物化学杂志(J Biol Chem)》.2005;280:39553-39561)。II型跨膜蛋白LIGHT可以经过蛋白水解,释放可溶性、生物活性形式(“LIGHT的基因组表征揭示与染色体19p13.3上的免疫反应基因座和通过替代性剪接或蛋白水解产生的独特亚型的联系(Genomic Characterization of LIGHT Reveals Linkage to an Immune Response Locus on Chromosome 19p13.3 and Distinct Isoforms Generated by Alternate Splicing or Proteolysis)”,Granger等《免疫学杂志(J Immunol)》.2001;167:5122-5128)。可溶性LIGHT以高亲和力结合HVEM,但不与BTLA竞争,允许两种配体同时占据HVEM。实际上,可溶性LIGHT和LT $\alpha$ 增强BTLA与HVEM的结合,这牵涉到三分子复合物的形成(“进化上分歧的疱疹病毒通过靶向疱疹病毒进入介体共信号传导路径来调节T细胞活化(Evolutionarily divergent herpesviruses modulate Tcell activation by targeting the herpesvirus entry mediator cosignaling pathway)”,Cheung TC等《美国国家科学院院刊(Proc Natl Acad Sci U S A)》.2005;102:13218-13223)。成鲜明对比,LIGHT的膜形式通过非竞争性机制,据推测是归因于膜的接近性所致的立体位阻而干扰HVEM-BTLA结合。

#### [0014] 反式信号传导

[0015] 基于若干TNF配体-受体晶体结构中所见的保守性,膜LIGHT的立体构象必须呈反式(在相邻细胞膜中)以啮合HVEM并活化信号传导。如由基于流式细胞术的FRET系统所揭示,BTLA在活细胞的膜中形成二聚体。BTLA的二聚构象表明丛集HVEM的机制并且这一机制在证实BTLA作为膜蛋白或工程改造为与IgG的Fc的可溶性二聚融合蛋白诱导HVEM的活化的实验中得到确认(“TNF超家族网络:疱疹病毒进入介体(TNFSF14)的双向和干扰路径(TNF SUPERFAMILY NETWORKS:Bidirectional and Interference Pathways of the Herpesvirus Entry Mediator(TNFSF14))”,Ware CF和Sedy J《免疫学今朝视点(Curr Opin Immunol)》.2011;23:627-631)。

[0016] 尽管结合区位于HVEM的相对侧上,但LIGHT与BTLA都经由TRAF2依赖性机制诱导典型NF $\kappa$ B RelA路径,指示信号传导结果对于两种配体定性上是相同的(“疱疹病毒进入介体的非常规配体活化对细胞存活进行信号传导(Unconventional ligand activation of herpesvirus entry mediator signals cell survival)”,Cheung TC等《美国国家科学院院刊(Proc Natl Acad Sci U S A)》.2009;106:6244-6249)。这一结果表明两种配体都为HVEM提供足够的构象重新组织以起始活化NF $\kappa$ B的TRAF2 E3连接酶路径。HVEM不将TRAF3如同例如LT $\beta$ R的其它TNFR一样募集成其信号传导复合物,并且因此HVEM的信号传导活性限于NF $\kappa$ B RelA的活化。

#### [0017] HVEM的顺式和反式

[0018] HVEM和BTLA在T细胞中的共表达建立干扰LIGHT和其它配体达及并活化HVEM的能力的固有机制(“HVEM与BTLA之间的T细胞固有异二聚复合物确定对周围微环境的接受能力(T cell intrinsic heterodimeric complexes between HVEM and BTLA determine receptivity to the surrounding microenvironment)”,Cheung TC等《免疫学杂志(J Immunol)》.2009;183:7286-7296)。先前研究已经在很大程度上设想LIGHT的可溶形式的行

为代表其膜结合形式。这种设想在可溶性LIGHT活化上皮细胞中的LT $\beta$ R或HVEM的能力方面确实如此。然而,可溶性与膜LIGHT之间的差异在T细胞的研究中出现,与上皮细胞成对比,所述T细胞共表达HVEM与其抑制性受体BTLA。来源于人类血液和原初小鼠脾的T细胞组成性地共表达HVEM和BTLA。如在任一基因中有遗传缺陷的小鼠中所示,HVEM和BTLA彼此独立地表达。合在一起,HVEM-BTLA顺式复合物是稳定的并且在细胞表面处表达,不过无信号传导活性与HVEM相关联。顺式复合物的形成仅需要HVEM结合BTLA的胞外域,并且影响BTLA反式结合至HVEM的突变也影响顺式结合,指示HVEM-BTLA顺式复合物占据与反式相同的结合位点。确实,共表达HVEM和BTLA的细胞不能结合HVEM或BTLA-Fc,这提供了以1:1的比率定量T细胞的细胞表面上的HVEM和BTLA的方法,其中>85%的分子在顺式复合物中。重要地,如通过NF $\kappa$ B的诱导所检测,可溶性LIGHT或LT $\alpha$ 的添加未能活化HVEM,不过LIGHT的结合如预期是可检测的,并且在单独表达HVEM的细胞中,这些配体是完全功能性的。可溶性或膜位置中的BTLA或CD160也未能活化表达顺式复合物的细胞中的HVEM。因此,BTLA当与HVEM共表达时起到抑制剂的功能(“TNF超家族网络:疱疹病毒进入介体(TNFSF14)的双向和干扰路径(TNF SUPERFAMILY NETWORKS:Bidirectional and Interference Pathways of the Herpesvirus Entry Mediator(TNFSF14))”,Ware CF和Sedy J《免疫学今朝视点(Curr Opin Immunol)》.2011,23:627-631)。

[0019] LIGHT的膜形式是能够活化与BTLA的顺式复合物内的HVEM的唯一细胞配体。然而,这种活化与不存在BTLA的情况下HVEM的膜LIGHT活化相比降低。破坏顺式复合物的针对BTLA的抗体的存在与LIGHT协同作用以活化HVEM,这表明HVEM从BTLA离解是膜LIGHT活化HVEM的能力的关键生物物理特征。总之,这些结果指示膜LIGHT具有四种独特的信号传导功能:HVEM的活化、HVEM-BTLA顺式复合物的破坏、LT $\beta$ R的活化以及呈增强复合物形成的可溶形式,即,可溶性LIGHT是消炎的(“经由淋巴毒素和LIGHT路径靶向淋巴细胞活化(Targeting lymphocyte activation through the lymphotoxin and LIGHT pathways)”,Ware CF《免疫学综述(Immunol Rev)》.2008;223:186-201)。

## 发明内容

[0020] 本发明者已经鉴别了特异性地结合LIGHT,尤其膜LIGHT的抗原结合分子。本发明的抗原结合分子以比可溶性LIGHT更高的亲和力结合膜LIGHT。本发明的抗原结合分子也以1个抗原结合分子比1个LIGHT三聚体的比率优先结合LIGHT的三聚体。

[0021] 在本发明的第一个方面,提供了一种包含以下的抗原结合分子或其片段或变体:包含VHCDR3的重链可变区和/或包含VLCDR3的轻链可变区,其中所述抗原结合分子结合至LIGHT。

[0022] 在本发明的第二个方面,提供了一种包含以下的抗原结合分子或其片段或变体:各自包含3个CDR区的重链可变区和/或轻链可变区,其中所述抗原结合分子结合至LIGHT。

[0023] 在本发明的第三个方面,提供了抗原结合分子,其中所述抗原结合分子是特异性地结合至LIGHT并且选自由以下组成的组的抗体:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、

3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。本发明还提供了来源于所述抗体的片段和变体。

[0024] 在本发明的第四个方面,提供了一种抗原结合分子或其片段或变体,其结合至LIGHT并且与本发明的第一个、第二个或第三个方面的抗原结合分子竞争结合至LIGHT。

[0025] 在本发明的第五个方面,提供了一种抗原结合分子,其特异性地结合至由本发明的第一个、第二个或第三个方面的抗原结合分子结合的LIGHT的表位。

[0026] 在本发明的第六个方面,提供了一种抗原结合分子,其特异性地结合至LIGHT的表位,其中所述表位包含氨基酸GRATSSSRVW(SEQ ID NO:124)。

[0027] 在本发明的第七个方面,提供了一种抗原结合分子,其以1个抗原结合分子比1个LIGHT三聚体的比率特异性地结合至LIGHT分子的三聚体。

[0028] 在本发明的第八个方面,提供了一种抗原结合分子,其特异性地结合至LIGHT并且抑制LIGHT与本发明的第一个、第二个或第三个方面的抗原结合分子的结合。

[0029] 在本发明的第九个方面,提供了一种抗LIGHT抗原结合分子,其包含来自本发明的第一个、第二个或第三个方面的抗原结合分子的1至10个、1至5个或1至2个氨基酸取代。在本发明的另一个方面,提供了一种抗LIGHT抗原结合分子,其中所述抗LIGHT抗原结合分子是本发明的抗LIGHT抗原结合分子的人源化衍生物。

[0030] 在本发明的另一个方面,提供了本发明的抗原结合分子或抗体的亲和力成熟突变体。

[0031] 在本发明的又另一个方面,提供了一种抗LIGHT抗原结合分子或其亲和力成熟突变体,其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体对膜LIGHT具有小于约1nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约1nM的 $K_D$ 值,尤其是对膜LIGHT具有小于约1nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约5nM的 $K_D$ 值的抗LIGHT抗原结合分子或其亲和力成熟突变体,并且优选是对膜LIGHT具有小于约0.5nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约10nM的 $K_D$ 值,或对膜LIGHT具有小于约0.1nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约10nM的 $K_D$ 值的抗LIGHT抗原结合分子或其亲和力成熟突变体。

[0032] 在本发明的另一个方面,提供了一种抗LIGHT抗体,其抑制膜LIGHT与HVEM和/或LT $\beta$ R的结合或LIGHT表达细胞与HVEM和/或LT $\beta$ R的结合并且任选地部分抑制膜LIGHT与诱饵受体3或表达膜LIGHT的细胞与诱饵受体3的结合。

[0033] 在本发明的另一个方面,提供了一种药物组合物,其包含本发明的抗原结合分子或其片段或变体。

[0034] 在本发明的又另一个方面,提供了本发明的抗原结合分子或药物组合物,其用于医学中。

[0035] 在另一个方面,提供了本发明的抗原结合分子或药物组合物,其用于预防和/或治疗炎症性病症或疾病。

[0036] 在另一个方面,提供了本发明的抗原结合分子或药物组合物用于制造用以治疗炎症性病症或疾病的药剂的用途。

[0037] 在另一个方面,提供了一种治疗或预防有需要的受试者的炎症性病症或疾病的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本发明的抗原结合分子或药物组合物。

[0038] 还提供了编码本发明的抗原结合分子的核酸、包含核酸的载体、和宿主细胞以及



试剂盒;抑制LIGHT蛋白质与HVEM和/或LTBR的结合或LIGHT表达细胞与HVEM和/或LTBR的结合的方法;产生表达抗LIGHT抗原结合分子的细胞的方法,其包括用本发明的质粒或载体转染所述细胞;和产生抗LIGHT抗原结合分子的方法,其包括在用以在本发明的宿主细胞内部表达质粒或载体的编码核酸序列的条件下在细胞培养基中培养所述细胞。

## 附图说明

[0039] 图1A示出了所有7个首要抗膜LIGHT mAb与稳定转染的LIGHT EL4细胞的结合。描绘了每个mAb的EC50并且2A11是阴性对照抗HEL mAb。

[0040] 图1B示出了在HeLa细胞荧光素酶报告基因细胞测定中抗膜LIGHT mAb与生理和疾病浓度的可溶性LIGHT的结合的缺乏。通过荧光素酶测定来测量抗膜LIGHT mAb 3B04和3D12对可溶性LIGHT介导的LTbR依赖性NF-kB活化的作用的缺乏。

[0041] 图2A和2B示出了抗膜LIGHT mAb 3D12、3B04、3E09、2B11、2E08、3A07和3C10对抗生物素化HVEM-Fc(图2A)或生物素化LTbR-Fc(图2B)结合至膜LIGHT(HEK293FF人类LIGHT细胞)的竞争测定。IRR是阴性对照抗HEL mAb。

[0042] 图3示出了由首要抗膜LIGHT mAb对稳定转染的EL4-LIGHT细胞刺激的IL-8从HT-29细胞分泌的抑制。IRR是阴性对照抗HEL mAb。

[0043] 图4示出了抗膜LIGHT mAb 3D12、3B04和2B11对抗DcR3-Fc结合至膜LIGHT(EL4-LIGHT)细胞的竞争结合。为作比较,包括来自EP2292663的mAb F19。

[0044] 图5示出了7个首要抗膜LIGHT mAb 3D12、3B04、3E09、2B11、2E08、3A07和3C10(粗实黑线)结合至刺激的CD8 T细胞上的LIGHT的流式细胞术图。虚线是单独的二级抗体,而细实黑线是对照抗HEL mAb(02A11)。

[0045] 图6示出了7个首要抗膜LIGHT mAb(3D12、3B04、3E09、2B11、2E08、3A07和3C10)结合至三个LIGHT变体的流式细胞术图。每个mAb重复实验3次。无关抗HEL mAb用作阴性对照并且商业抗LIGHT mAb用作阳性对照。

[0046] 图7示出了七个鼠类单克隆抗LIGHT重链可变区的氨基酸序列。每个重链可变区的CDR(CDR1、CDR2和CDR3)突出显示。

[0047] 图8示出了七个鼠类单克隆抗LIGHT抗体轻链可变区的氨基酸序列。每个轻链可变区的CDR(CDR1、CDR2和CDR3)突出显示。

[0048] 图9示出了来源于3B04亲本抗体的可变重和轻人源化和去免疫链的氨基酸序列。每个重和轻链可变区的CDR(CDR1、CDR2和CDR3)突出显示。

[0049] 图10示出了来源于3D12亲本抗体的可变重和轻人源化和去免疫链的氨基酸序列。每个重和轻链可变区的CDR(CDR1、CDR2和CDR3)突出显示。

[0050] 图11示出了与其它抗LIGHT(膜和可溶性)mAb相比,抗膜LIGHT mAb 3B04和3D12与稳定转染的LIGHT EL4细胞的结合。为作比较,包括来自EP2292663的mAb F19和mAb F23。

[0051] 图12示出了LIGHT的晶体结构的3D可视化,其描绘mAb 3B04、3D12、2E08、3A07、3C10、2B11和3E09的表位位置(aa 188-197)。

[0052] 图13示出了与阴性(IgG)和阳性(修美乐(humira),抗TNF)对照相比,抗膜LIGHT mAb 3B04(变体16)在hu-NOG小鼠中的DSS诱导的结肠炎体内模型中的作用。

## 具体实施方式

[0053] 如本文所用的“抗原结合分子”是对彼此具有结合特异性的一对分子的成员。抗原结合对的成员可以源自天然或完全或部分地合成产生。分子对的一个成员在其表面上具有可以是凸部或凹部的区域,所述区域特异性地结合至分子对的另一个成员的特定空间和极性组织并且因此与其互补。因此,所述对的成员具有特异性地结合至彼此的特性。抗原结合对的类型的实例是抗原-抗体、生物素-抗生物素蛋白、激素-激素受体、受体-配体和酶-底物。本发明一般涉及抗原-抗体型相互作用。本发明中所用的抗原结合分子以比结合至其它分子更大的亲和力结合至LIGHT、hLIGHT、膜LIGHT、LIGHT的表位或hLIGHT的表位,即,其特异性地结合至LIGHT、hLIGHT、膜LIGHT、LIGHT的表位或hLIGHT的表位。抗原结合分子对LIGHT、hLIGHT、膜LIGHT、LIGHT的表位或hLIGHT的表位的结合亲和力可以使用离解常数( $K_D$ )测量。抗原结合分子对LIGHT、hLIGHT、膜LIGHT、LIGHT的表位或hLIGHT的表位的结合亲和力也可以使用缔合常数( $K_a$ )测量。抗原结合分子对本文所述的hLIGHT的表位的 $K_D$ 值将低于抗原结合分子对LIGHT的替代性表位或非LIGHT表位的 $K_D$ 值。

[0054] 结合至LIGHT、hLIGHT和/或膜LIGHT的抗原结合分子包括抗LIGHT抗体。本发明中所用的抗原结合分子通常是抗体。

[0055] 如本文所用的术语“抗体”是指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即,含有特异性地结合抗原的抗原结合位点的分子,无论是天然的还是部分地或完全合成产生。这个术语还涵盖具有结合结构域的任何多肽或蛋白质,所述结合结构域是抗体结合结构域或与抗体结合结构域同源。抗体可以是多克隆或单克隆的。这些可以来源于天然来源,或其可以部分地或完全合成产生。抗体是通常含有两个相同重链和小于重链的两个相同轻链的多肽。在哺乳动物中存在两种轻链类型,称为lambda ( $\lambda$ ) 和kappa ( $\kappa$ )。重链中的每一个和轻链中的每一个由可变区和恒定区组成。重链可变区被称作VH区并且轻链可变区被称作VL区。对于 $\kappa$ 轻链,VL区也可以被称作VK区。重和轻链的可变区中的每一个包含三个互补决定区(CDR),CDR1、CDR2和CDR3。这些分别命名为VLCDR1、VLCDR2、VLCDR3、VHCDR1、VHCDR2和VHCDR3。抗体的实例是免疫球蛋白同种型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD和IgA)和其同种型子类;包含抗原结合结构域的片段,例如Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、scFv、dAb、Fd;和双体抗体。

[0056] 抗体和抗原结合分子的片段

[0057] 本发明的抗原结合分子可以是抗体的片段,特别是抗体的抗原结合片段。抗原结合片段包含一个或多个抗原结合区。已经显示完整抗体的片段可以执行结合抗原的功能。结合片段的实例是(i)由VL、VH、CL及CH1结构域组成的Fab片段;(ii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段;(iii)由单一抗体的VL和VH结构域组成的Fv片段;(iv)由VH结构域组成的dAb片段(Ward,E.S.等,《自然(Nature)》341:544-546(1989));(v)分离的CDR区;(vi)F(ab')<sub>2</sub>片段,包含两个连接的Fab片段的二价片段;(vii)单链Fv分子(scFv),其中VH结构域和VL结构域由肽连接子连接,所述肽连接子允许两个结构域缔合形成抗原结合位点(Bird等,《科学(Science)》242:423-426(1988);Huston等,《美国国家科学院院刊(PNAS USA)》85:5879-5883(1988));(viii)双特异性单链Fv二聚体(PCT/US92/09965);以及(ix)“双体抗体”,通过基因融合构筑的多价或多特异性片段(W094/13804;P.Hollinger等,《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》90:6444-6448(1993))。通常,片段是Fab、F(ab')<sub>2</sub>或Fv片段或scFv分子。

[0058] 双体抗体是多肽的多聚体,每个多肽包含:包含免疫球蛋白轻链的结合区的第一结构域和包含免疫球蛋白重链的结合区的第二结构域,这两个结构域连接(例如,由肽连接子)但不能彼此缔合形成抗原结合位点:抗原结合位点是通过多聚体内的一个多肽的第一结构域与多聚体内的另一个多肽的第二结构域缔合形成(W094/13804)。

[0059] 在有待使用双特异性抗体的情况下,这些可以是常规双特异性抗体,其可以按多种方式制造(Hollinger和Winter,《生物化学今朝视点(Current Opinion Biotechnol)》.4:446-449(1993)),例如化学制备或从杂交瘤制备,或可以是下文所提及的双特异性抗体片段中的任一个。可能优选使用scFv二聚体或双体抗体而不是完整抗体。可以仅使用可变结构域构筑不含Fc区的双体抗体和scFv,潜在地降低抗独特型反应的作用。双特异性抗体的其它形式包括Traunecker等,《欧洲分子生物学组织杂志(EMBO Journal)》10:3655-3659(1991)中所述的单链“加诺欣(Janusins)”。

[0060] 与双特异性完整抗体相反,双特异性双体抗体由于其可以容易地构筑并且在大肠杆菌中表达而可能也适用。适当结合特异性的双体抗体(和许多其它多肽,例如抗体片段)可以使用噬菌体展示(W094/13804)从文库中容易地选择。如果双体抗体的一个臂将保持恒定,例如,具有针对抗原X的特异性,那么可以制造文库,其中另一个臂改变并且选择适当特异性的抗体。

[0061] 同一性和同源性

[0062] 如本领域中已知的“同一性”是如通过比较序列所确定的两个或更多个多肽序列或两个或更多个多核苷酸序列之间的关系。在本领域中,同一性还意指多肽或多核苷酸序列之间的序列相关性的程度,视情况而定,如通过此类序列的串之间的匹配所确定。虽然存在许多方法来测量两个多肽或两个多核苷酸序列之间的同一性,但通常采用的确定同一性的方法编入计算机程序中。用以确定两个序列之间的同一性的优选计算机程序包括但不限于GCG程序包(Devereux等,《核酸研究(Nucleic Acids Research)》,12,387(1984))、BLASTP、BLASTN和FASTA(Atschul等,《分子生物学杂志(J.Molec.Biol.)》215,403(1990))。

[0063] 可以使用例如CLUSTAL程序的程序来比较氨基酸序列。这个程序比较氨基酸序列并且通过适当时将间隙插入任一序列中而发现最佳比对。对于最佳比对有可能计算氨基酸同一性或相似性(同一性加上氨基酸类型的保守性)。如BLASTx的程序将比对相似序列的最长段并且为这个拟合赋值。因此有可能获得发现若干相似性区的比较,每个区具有不同得分。同一性分析的两种类型都涵盖于本发明中。

[0064] 通过出于最佳比较目的比对序列(例如,可以将空位引入第一序列中用于与序列最佳比对)并且比较对应位置处的氨基酸残基或核苷酸来确定两个氨基酸序列或两个核酸序列的百分比同一性。“最佳比对”是得到最高百分比同一性的两个序列的比对。由正在比較的序列中的相同氨基酸残基或核苷酸的数目确定百分比同一性(即, %同一性=相同位置的数目/位置的总数×100)。一般来说,除非上下文另有指定或暗示,否则本文中提及%同一性是指沿着分子的整个长度的%同一性。

[0065] 两个序列之间的百分比同一性的确定可以使用本领域技术人员已知的数学算法来实现。用于比较两个序列的数学算法的一个实例是Karlin和Altschul(1990)《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》87:2264-2268的算法,在Karlin和Altschul(1993)《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》90:5873-5877中加以修改。

Altschul等(1990)《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》215:403-410的NBLAST和XBLAST程序已经合并此种算法。可以用NBLAST程序、得分=100、字长=12执行BLAST核苷酸搜索,以获得与本发明的核酸分子同源的核苷酸序列。可以用XBLAST程序、得分=50、字长=3执行BLAST蛋白质搜索,以获得与本发明的蛋白质分子同源的氨基酸序列。为出于比较目的获得空位比对,如Altschul等(1997)《核酸研究(Nucleic Acids Res.)》25:3389-3402中所述可以利用空位BLAST。或者,PSI-Blast可以用于执行检测分子之间的远缘关系的迭代搜索(同上)。当利用BLAST、空位BLAST和PSI-Blast程序时,可以使用相应程序(例如,XBLAST和NBLAST)的缺省参数。参见<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>。所利用的比较序列的数学算法的另一个实例是Myers和Miller,《生物科学中的计算机应用(CABIOS)》(1989)的算法。作为CGC序列比对软件包的一部分的ALIGN程序(2.0版)已经合并此种算法。本领域中已知的用于序列分析的其它算法包括如Torellis和Robotti(1994)《生物科学中的计算机应用(Comput.Appl.Biosci.)》,10:3-5中所述的ADVANCE和ADAM;以及Pearson和Lipman(1988)《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.)》85:2444-8中所述的FASTA。在FASTA内,ktup是设置搜索的灵敏度和速度的控制选项。

[0066] 通常,本发明中提供的抗原结合分子的CDR的氨基酸序列在氨基酸水平上与下文所述的CDR的氨基酸序列具有至少70%同一性,例如使用由HGMP(人类基因组定位计划(Human Genome Mapping Project))提供的BLAST计算机程序(Atschul等,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》215,403-410(1990))的缺省参数。更通常,CDR序列在氨基酸水平上与下文所示的序列具有至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或至少99%同一性。通常,本发明中所用的抗原结合分子的CDR序列中的每一个与下文所列出的CDR的氨基酸序列具有这种同一性水平。或者,本发明中所用的抗原结合分子的CDR中的任何1个、2个、3个、4个或5个与下文所列出的CDR的氨基酸序列具有这种同一性水平。

[0067] 本发明中提供的抗原结合分子的VH和VL区的氨基酸序列在氨基酸水平上与下文所述的VH和VL区的氨基酸序列具有至少70%同一性,例如使用由HGMP(人类基因组定位计划)提供的BLAST计算机程序(Atschul等,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》215,403-410(1990))的缺省参数。更通常,VH和VL区在氨基酸水平上与下文所示的序列具有至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或至少99%同一性。通常,本发明中所用的抗原结合分子的VH和VL区中的每一个与下文所列出的VH和VL区的氨基酸序列具有这种同一性水平。或者,本发明中所用的抗原结合分子的VH和VL区中仅一个与下文所列出的VH和VL区的氨基酸序列具有这种同一性水平。

[0068] 如本文所用的同一性与“同源性”和“相似性”可互换使用。提及特定%同一性等适用于%同源性和%相似性。同源性和相似性可以使用适当算法,例如FASTA、BLAST和空位BLAST确定。用于执行这些分析的软件公开可用。

[0069] 变体

[0070] 本发明还延伸至下文所提及的肽序列的变体。如本文所用的术语“变体”涉及具有相似的氨基酸序列和/或保留相同功能的蛋白质。举例来说,术语“变体”涵盖包括一个或多个氨基酸添加、缺失、取代等等的蛋白质或多肽。本发明的变体的一个实例是除了用一个或多个其它氨基酸取代一个或多个氨基酸以外,包含如下文所定义的肽的蛋白质。技术人认

识到各种氨基酸具有相似特性。物质的一个或多个此类氨基酸常常可以由一个或多个其它此类氨基酸取代而不消除那种物质的所需活性。

[0071] 因此,氨基酸甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸常常可以彼此取代(具有脂肪族侧链的氨基酸)。在这些可能的取代当中,优选甘氨酸和丙氨酸用于彼此取代(因为其具有相对短的侧链)并且缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸用于彼此取代(因为其具有疏水性的更大脂肪族侧链)。常常可以彼此取代的其它氨基酸包括:苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸(具有芳香族侧链的氨基酸);赖氨酸、精氨酸和组氨酸(具有碱性侧链的氨基酸);天冬氨酸盐和谷氨酸盐(具有酸性侧链的氨基酸);天冬酰胺和谷氨酰胺(具有酰胺侧链的氨基酸);以及半胱氨酸和甲硫氨酸(具有含硫侧链的氨基酸)。

[0072] 这种性质的取代常常称作“保守”或“半保守”氨基酸取代。

[0073] 使用三字母和单字母代码,氨基酸可以如下提及:甘氨酸(G或Gly)、丙氨酸(A或Ala)、缬氨酸(V或Val)、亮氨酸(L或Leu)、异亮氨酸(I或Ile)、脯氨酸(P或Pro)、苯丙氨酸(F或Phe)、酪氨酸(Y或Tyr)、色氨酸(W或Trp)、赖氨酸(K或Lys)、精氨酸(R或Arg)、组氨酸(H或His)、天冬氨酸(D或Asp)、谷氨酸(E或Glu)、天冬酰胺(N或Asn)、谷氨酰胺(Q或Gln)、半胱氨酸(C或Cys)、甲硫氨酸(M或Met)、丝氨酸(S或Ser)和苏氨酸(T或Thr)。在残基可以是天冬氨酸或天冬酰胺的情况下,可以使用符号Asx或B。在残基可以是谷氨酸或谷氨酰胺的情况下,可以使用符号Glx或Z。除非上下文另有指定,否则提及天冬氨酸包括天冬氨酸盐,并且谷氨酸包括谷氨酸盐。

[0074] 还可以相对于下文所提及的融合蛋白的氨基酸序列制造氨基酸缺失或插入。因此,举例来说,对多肽活性不具有实质性影响或至少不消除此种活性的氨基酸可以缺失。此类缺失可以是有利的,这是因为多肽的总长度和分子量可以减小同时仍然保留活性。这可以使出于特定目的所需的多肽的量减少-例如,剂量水平可以减少。

[0075] 因此,氨基酸甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸常常可以彼此取代(具有脂肪族侧链的氨基酸)。在这些可能的取代当中,优选甘氨酸和丙氨酸用于彼此取代(因为其具有相对短的侧链)并且缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸用于彼此取代(因为其具有疏水性的更大脂肪族侧链)。常常可以彼此取代的其它氨基酸包括:苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸(具有芳香族侧链的氨基酸);赖氨酸、精氨酸和组氨酸(具有碱性侧链的氨基酸);天冬氨酸盐和谷氨酸盐(具有酸性侧链的氨基酸);天冬酰胺和谷氨酰胺(具有酰胺侧链的氨基酸);以及半胱氨酸和甲硫氨酸(具有含硫侧链的氨基酸)。

[0076] 在一些实施方案中,对于保守氨基酸取代,以下氨基酸可以彼此交换:

种类	可交换的氨基酸
脂肪族	甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸
含羟基或硫/硒	丝氨酸、半胱氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸
芳香族	苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸
碱性	组氨酸、赖氨酸、精氨酸
酸性和其酰胺	天冬氨酸盐、谷氨酸盐、天冬酰胺、谷氨酰胺

[0078] 相对于下文所给出的序列的氨基酸变化可以使用任何适合的技术,例如通过使用定点诱变或固相合成来制造。

[0079] 应了解,在本发明的范围内的氨基酸取代或插入可以使用天然产生或非天然产生的氨基酸制造。无论是否使用天然或合成氨基酸,优选的是仅存在L-氨基酸。

[0080] 在本发明的一个实施方案中,提供了本发明的抗原结合分子或其抗原结合片段,其在抗体结合结构域或抗原结合结构域中包含介于1个与10个之间、优选介于1个与5个之间的氨基酸取代。举例来说,在本发明的一个实施方案中,提供了一种抗LIGHT抗体或其抗原结合片段,其中抗LIGHT抗体、其抗原结合片段包含选自以下组成的组的抗体的6个CDR区:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16,其中所述抗原结合分子跨域所有其CDR区具有介于1个与10个之间的氨基酸取代,优选介于1个与5个之间的氨基酸取代。在本发明的另一个实施方案中,提供了一种抗LIGHT抗原结合分子或其抗原结合片段,其中抗LIGHT抗体、其抗原结合片段包含选自以下组成的组的抗体的VH和VL序列:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16,其中所述抗原结合分子跨越其VH和VL序列具有介于1个与10个之间的氨基酸取代,优选介于1个与5个之间的氨基酸取代。在本发明的又一个实施方案中,提供了一种抗LIGHT抗体,其中抗LIGHT抗体是选自以下组成的组的抗体:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16,其中所述抗体具有介于1个与10个之间的氨基酸取代,优选介于1个与5个之间的氨基酸取代。

[0081] 在一些实施方案中,一个或多个氨基酸取代在一个或多个CDR区中。在其它实施方案中,一个或多个氨基酸取代在框架区中,即,在可变重和轻链中但不在一个或多个CDR区中。在其它实施方案中,一个或多个氨基酸取代可以在可变重和/或可变轻区中的任何位置处。

[0082] 在本发明的范围内的其它变体包括经过修饰以对LIGHT,优选膜LIGHT具有增加的亲和力的本发明的抗原结合分子。在一个实施方案中,本发明的抗原结合分子是亲和力成熟抗体。在一个实施方案中,本发明的抗原结合分子是人源化亲和力成熟抗体。

[0083] 任何已知的方法可以用于增加本发明的抗原结合分子的亲和力以产生对LIGHT,优选膜LIGHT具有增加的亲和力的亲和力成熟抗体或人源化亲和力成熟抗体。

[0084] 因此提供了抗原结合分子,其为本发明的抗原结合分子的亲和力成熟突变体或变体。举例来说,在一个实施方案中,提供了选自以下组成的组的抗体的亲和力成熟变体:

2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。一般来说，亲和力和成熟突变体与亲本抗体(突变体所来源的抗体)相比对LIGHT(尤其人类LIGHT)具有更高亲和力。本发明还提供了通过本发明的抗原结合分子或抗体的亲和力成熟可获得或获得的抗原结合分子和抗体。

[0085] 本发明的抗原结合分子通常是抗体，更通常是单克隆抗体。在优选实施方案中，本发明的单克隆抗体是人源化抗体。在一些实施方案中，抗体是完全人类单克隆抗体，其中采用人类恒定区。

[0086] 产生单克隆抗体的方法为技术人员所熟知，例如，如Frenzel等，“重组抗体的表达(Expression of Recombinant Antibodies)”，《免疫学前沿(Front Immunol)》，2013,4:217中所述，其内容特此以引用的方式并入。

[0087] 本发明的单克隆抗体可以通过修饰抗体的氨基酸序列来人源化。用以减少本发明的抗原结合分子的免疫原性的方法包括CDR移植至适合的抗体框架支架中或可变表面残基重塑，例如，通过定点诱变或其它通常使用的分子生物学技术(Roguska等《蛋白质工程(Protein Eng.)》9 895-904(1996))。

[0088] 可应用的其它方法可以包括鉴别分子内的潜在T细胞表位，以及后续例如通过定点诱变(去免疫)去除这些表位。在分子将用作治疗剂的情况下可能需要抗原结合分子的人源化。如有需要可以进行CDR区或周围框架序列的人源化。

[0089] 有可能获取单克隆和其它抗体并且使用重组DNA科技的技术以产生保留原始抗体的特异性的其它抗体或嵌合分子。此类技术可以涉及将编码抗体的免疫球蛋白可变区或互补决定区(CDR)的DNA引入不同免疫球蛋白的恒定区或恒定区加上框架区中。产生抗体的杂交瘤或其它细胞可以经受可能改变或可能不改变所产生的抗体的结合特异性的基因突变或其它变化。

[0090] 在一个实施方案中，重链可变区和/或轻链可变区至少85%人源化、至少90%人源化、至少95%人源化、至少96%人源化、至少97%人源化、至少98%人源化或至少99%人源化。在一些实施方案中，抗体保守人源化，例如以保留更好的抗原结合。在此类保守人源化抗体中，可以制造与人源化抗体相比更少的抗体取代。

[0091] 举例来说，在一个实施方案中，轻可变区可以人源化但可以保留Arg38、Gln40、Gln45和Ser59，并且重可变区可以人源化但可以保留Ile48、Asn61、Lys65和Ala68。在另一个实施方案中，轻可变区可以人源化但可以保留Arg38和Gln40，并且重可变区可以经过人源化但可以保留Ile48和Asn61。

[0092] 在一些实施方案中，本发明的抗原结合分子经过去免疫，例如使用Jones等，“单克隆抗体的去免疫(Deimmunization of monoclonal antibodies)”，《分子生物学方法(Methods Mol Biol)》，2009,525:405-23中所述的方法，其内容特此以引用的方式并入。去免疫使用组合的免疫学和分子生物学技术从序列中去除T细胞表位。

[0093] 在本发明的一些实施方案中，因此提供了一种去免疫抗LIGHT抗原结合分子或其

抗原结合片段,其中抗LIGHT抗原结合分子或其抗原结合片段包含选自以下组成的组的抗体的6个CDR区的去免疫变体:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。在本发明的另一个实施方案中,提供了一种去免疫抗LIGHT抗原结合分子或其抗原结合片段,其中抗LIGHT抗原结合分子或其抗原结合片段包含来自选自以下组成的组的抗体的VH和/或VL序列的去免疫变体:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。在本发明的又另一个实施方案中,提供了一种去免疫抗LIGHT抗体,其中抗LIGHT抗体是选自以下组成的组的抗体的去免疫变体:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。

[0094] 抗原结合分子和其抗原结合片段基于7个亲本抗体3B04、3D12、2E08、3C10、3A07、3E09和2B11。除了亲本抗体之外,本发明特别涉及包括以下的亲本抗体的人源化和去免疫衍生物:3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16,然而,还提供了其余5个亲本抗体的人源化和去免疫衍生物。本发明还基于包含来自本发明的亲本或人源化/去免疫抗体的一个或多个抗原结合结构域的抗体片段,以及含有1个或多个保守氨基酸取代(例如介于1个与10个或优选1个与5个之间的取代)的其它变体,例如抗原结合结构域,和本发明的抗原结合分子的亲和力成熟变体。本发明的所有抗原结合分子特异性地结合LIGHT。

[0095] 本发明的抗原结合分子,尤其抗体可以是任何适合的类型,包括IgA、IgD、IgE、IgG、IgM和IgY,不过IgG可以是优选的。IgG4骨架可以是最优选的。在相关实施方案中,可以修饰本发明的抗体的恒定区用于有利作用,例如以增加稳定性并且减少Fc $\gamma$ 受体相互作用。此类修饰包括Fc区中的S241P和L248E取代。其它合适的修饰为技术人员所知。

[0096] 下文提供了由本发明提供的抗体的汇总。作为本发明的一部分还提供其抗原结合变体、衍生物和片段。

[0097] 表1.两种亲本抗体的亲本小鼠抗体和保守人源化、人源化和去免疫型式的汇总



[0098]

抗体	SEQ ID NO							
	VL	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3	VH	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3
亲本 3B04	1	2	3	4	5	6	7	8
3B04_var1	9	10	11	12	13	14	15	16
3B04_var2	9	10	11	12	21	22	23	24
3B04_var3	9	10	11	12	29	30	31	32
3B04_var4	9	10	11	12	37	38	39	40
3B04_var5	17	18	19	20	13	14	15	16
3B04_var6	17	18	19	20	21	22	23	24
3B04_var7	17	18	19	20	29	30	31	32
3B04_var8	17	18	19	20	37	38	39	40

[0099]

3B04_var9	25	26	27	28	13	14	15	16
3B04_var10	25	26	27	28	21	22	23	24
3B04_var11	25	26	27	28	29	30	31	32
3B04_var12	25	26	27	28	37	38	39	40
3B04_var13	33	34	35	36	13	14	15	16
3B04_var14	33	34	35	36	21	22	23	24
3B04_var15	33	34	35	36	29	30	31	32
3B04_var16	33	34	35	36	37	38	39	40
亲本 3D12	41	42	43	44	45	46	47	48
3D12_var1	49	50	51	52	53	54	55	56
3D12_var2	49	50	51	52	61	62	63	64
3D12_var3	49	50	51	52	69	70	71	72
3D12_var4	49	50	51	52	77	78	79	80
3D12_var5	57	58	59	60	53	54	55	56
3D12_var6	57	58	59	60	61	62	63	64
3D12_var7	57	58	59	60	69	70	71	72
3D12_var8	57	58	59	60	77	78	79	80
3D12_var9	65	66	67	68	53	54	55	56
3D12_var10	65	66	67	68	61	62	63	64
3D12_var11	65	66	67	68	69	70	71	72
3D12_var12	65	66	67	68	77	78	79	80
3D12_var13	73	74	75	76	53	54	55	56
3D12_var14	73	74	75	76	61	62	63	64
3D12_var15	73	74	75	76	69	70	71	72
3D12_var16	73	74	75	76	77	78	79	80
亲本 2E08	81	82	83	84	85	86	87	88
亲本 3C10	89	90	91	92	93	94	95	96
亲本 3A07	97	98	99	100	101	102	103	104
亲本 3E09	105	106	107	108	109	110	111	112
亲本 2B11	113	114	115	116	117	118	119	120

[0100] 表2.3B04人源化和去免疫.

[0101]

链	链名称	SEQ ID NO				描述
		链	CDR1	CDR2	CDR3	
L	3B04_VL	1	2	3	4	亲本轻链可变区
L	3B04_VL_1	9	10	11	12	保留 L:Arg38、L:Gln40、L:Gln45、L:Ser59 的保守人源化链
L	3B04_VL_2	17	18	19	20	保留 L:Arg38 和 L:Gln40 的保守人源化链
L	3B04_VL_3	25	26	27	28	人源化链
L	3B04_VL_4	33	34	35	36	具有取代 L:G24R 和 L:D55E 的去免疫链
H	3B04_VH	5	6	7	8	亲本重链可变区
H	3B04_VH_1	13	14	15	16	保留 H:Ile48、H:Ser61、H:Lys65、H:Ala68 的保守人源化链
H	3B04_VH_2	21	22	23	24	保留 H:Ile48 和 H:Ser61 的保守人源化链

[0102]

H	3B04_VH_3	29	30	31	32	人源化链
H	3B04_VH_4	37	38	39	40	具有取代 H:F83L 的去免疫链

[0103] 表3.3D12人源化和去免疫.

[0104]

链	链名称	SEQ ID NO				描述
		链	CDR1	CDR2	CDR3	
L	3D12_VL	41	42	43	44	亲本轻链可变区
L	3D12_VL_1	49	50	51	52	保留 L:Arg38、L:Gln40、L:Gln45、L:Ser59 的保守人源化链
L	3D12_VL_2	57	58	59	60	保留 L:Arg38 和 L:Gln40 的保守人源化链
L	3D12_VL_3	65	66	67	68	人源化链
L	3D12_VL_4	73	74	75	76	具有取代 L:G24R 和 L:D56E 的去免疫链
H	3D12_VH	45	46	47	48	亲本重链可变区
H	3D12_VH_1	53	54	55	56	保留 H:Ile48、H:Asn61、H:Lys65、H:Ala68 的保守人源化链
H	3D12_VH_2	61	62	63	64	保留 H:Ile48 和 H:Asn61 的保守人源化链
H	3D12_VH_3	69	70	71	72	人源化链
H	3D12_VH_4	77	78	79	80	具有取代 H:D26G 和 H:I34M 的去免疫链

[0105] 表4- 人源化/去免疫重和轻链可变区的组合产生来源于3B04亲本抗体的16个抗体

[0106]

变体名称	轻链	SEQ ID No.	重链	SEQ ID No.
3B04	3B04_VL	1	3B04_VH	5
3B04_var1	3B04_VL_1	9	3B04_VH_1	13
3B04_var2	3B04_VL_1	9	3B04_VH_2	21
3B04_var3	3B04_VL_1	9	3B04_VH_3	29

3B04_var4	3B04_VL_1	9	3B04_VH_4	37
3B04_var5	3B04_VL_2	17	3B04_VH_1	13
3B04_var6	3B04_VL_2	17	3B04_VH_2	21
3B04_var7	3B04_VL_2	17	3B04_VH_3	29
3B04_var8	3B04_VL_2	17	3B04_VH_4	37
3B04_var9	3B04_VL_3	25	3B04_VH_1	13
3B04_var10	3B04_VL_3	25	3B04_VH_2	21
3B04_var11	3B04_VL_3	25	3B04_VH_3	29
3B04_var12	3B04_VL_3	25	3B04_VH_4	37
3B04_var13	3B04_VL_4	33	3B04_VH_1	13
3B04_var14	3B04_VL_4	33	3B04_VH_2	21
3B04_var15	3B04_VL_4	33	3B04_VH_3	29
3B04_var16	3B04_VL_4	33	3B04_VH_4	37

[0107] 表5-人源化/去免疫重和轻链可变区的组合产生来源于3D12亲本抗体的16个抗体

[0108]

变体名称	轻链	SEQ ID No.	重链	SEQ ID No.
3D12	3D12_VL	41	3D12_VH	45
3D12_var1	3D12_VL_1	49	3D12_VH_1	53
3D12_var2	3D12_VL_1	49	3D12_VH_2	61
3D12_var3	3D12_VL_1	49	3D12_VH_3	69
3D12_var4	3D12_VL_1	49	3D12_VH_4	77
3D12_var5	3D12_VL_2	57	3D12_VH_1	53
3D12_var6	3D12_VL_2	57	3D12_VH_2	61
3D12_var7	3D12_VL_2	57	3D12_VH_3	69
3D12_var8	3D12_VL_2	57	3D12_VH_4	77
3D12_var9	3D12_VL_3	65	3D12_VH_1	53
3D12_var10	3D12_VL_3	65	3D12_VH_2	61
3D12_var11	3D12_VL_3	65	3D12_VH_3	69
3D12_var12	3D12_VL_3	65	3D12_VH_4	77
3D12_var13	3D12_VL_4	73	3D12_VH_1	53
3D12_var14	3D12_VL_4	73	3D12_VH_2	61
3D12_var15	3D12_VL_4	73	3D12_VH_3	69
3D12_var16	3D12_VL_4	73	3D12_VH_4	77

[0109] 现在更详细地论述本发明的各种实施方案。

[0110] 包含VHCDR3和/或VLCDR3区的抗原结合分子

[0111] 3B04

[0112] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:8) 具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:4) 具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:8)具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:4)具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0113] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:8)的重链可变区和/或包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:4)的轻链可变区。在特定实施方案中,抗原结合分子是抗体或其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY (SEQ ID NO:8)和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QNVLTTPWT (SEQ ID NO:4)。

[0114] 3D12

[0115] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:48)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:44)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:48)具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:44)具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0116] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:48)的重链可变区和/或包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:44)的轻链可变区。在特定实施方案中,抗原结合分子是抗体或其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY (SEQ ID NO:48)和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QNVLTTPWT (SEQ ID NO:44)。

[0117] 2E08

[0118] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列SRGEYGNVDAMDY (SEQ ID NO:88)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QQSNEDPLT (SEQ ID NO:84)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列SRGEYGNVDAMDY (SEQ ID NO:88)具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QQSNEDPLT (SEQ ID NO:15)具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0119] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含氨基酸序列SRGEYGNVDAMDY (SEQ ID NO:88)的重链可变区和/或包含氨基酸序列QQSNEDPLT (SEQ ID NO:84)的轻链可变区。在特定实施方案中,抗原结合分子是抗体或其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是SRGEYGNVDAMDY (SEQ ID NO:88)和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QQSNEDPLT (SEQ ID NO:84)。

[0120] 3C10

[0121] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:96)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QQWSSYPLT(SEQ ID NO:92)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:96)具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QQWSSYPLT(SEQ ID NO:92)具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0122] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:96)的重链可变区和/或包含氨基酸序列QQWSSYPLT(SEQ ID NO:92)的轻链可变区。在特定实施方案中,抗原结合分子是抗体或其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY(SEQ ID NO:96)和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QQWSSYPLT(SEQ ID NO:92)。

[0123] 3A07

[0124] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:104)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QQWSSYPLT(SEQ ID NO:100)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:104)具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QQWSSYPLT(SEQ ID NO:100)具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0125] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:104)的重链可变区和/或包含氨基酸序列QQWSSYPLT(SEQ ID NO:100)的轻链可变区。在特定实施方案中,抗原结合分子是抗体或其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY(SEQ ID NO:104)和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QQWSSYPLT(SEQ ID NO:100)。

[0126] 3E09

[0127] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列GTGDGFAY(SEQ ID NO:112)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QQNNEDPYT(SEQ ID NO:108)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列GTGDGFAY(SEQ ID NO:112)具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QQNNEDPYT(SEQ ID NO:108)具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0128] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:

包含氨基酸序列GTGDGFAY(SEQ ID NO:112)的重链可变区和/或包含氨基酸序列QQNNEDPYT(SEQ ID NO:108)的轻链可变区。在特定实施方案中,抗原结合分子是抗体或其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是GTGDGFAY(SEQ ID NO:112)和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QQNNEDPYT(SEQ ID NO:108)。

[0129] 2B11

[0130] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列SRGEYGNVDAMDY序列(SEQ ID NO:120)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QQSNEDPYT(SEQ ID NO:116)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列SRGEYGNVDAMDY序列(SEQ ID NO:120)具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QQSNEDPYT(SEQ ID NO:116)具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0131] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含氨基酸序列SRGEYGNVDAMDY序列(SEQ ID NO:120)的重链可变区和/或包含氨基酸序列QQSNEDPYT(SEQ ID NO:116)的轻链可变区。在特定实施方案中,抗原结合分子是抗体或其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是SRGEYGNVDAMDY序列(SEQ ID NO:120)和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QQSNEDPYT(SEQ ID NO:116)。

[0132] 3B04变体

[0133] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:16)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:12)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,重链可变区包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:16)具有至少90%同一性的氨基酸序列和/或轻链可变区包含与氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:12)具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0134] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:16)的重链可变区和/或包含氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:12)的轻链可变区。在特定实施方案中,提供了抗体、其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY(SEQ ID NO:16)和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QNVLTTPWT(SEQ ID NO:12)。

[0135] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:24)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:20)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序

列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20) 具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0136] 在一个实施方案中, 提供了包含以下的抗体、其片段或变体: 包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 的重链可变区和/或包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20) 的轻链可变区。在特定实施方案中, 提供了抗体、其片段或变体, 其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20)。

[0137] 在一个实施方案中, 提供了包含以下的抗原结合分子, 例如抗体、其片段或变体: 包含与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中, 提供了包含以下的抗原结合分子, 例如抗体、其片段或变体: 包含与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0138] 在一个实施方案中, 提供了包含以下的抗体、其片段或变体: 包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 的重链可变区和/或包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 的轻链可变区。在特定实施方案中, 提供了抗体、其片段或变体, 其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28)。

[0139] 在一个实施方案中, 提供了包含以下的抗原结合分子, 例如抗体、其片段或变体: 包含与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36) 具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中, 提供了包含以下的抗原结合分子, 例如抗体、其片段或变体: 包含与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36) 具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0140] 在一个实施方案中, 提供了包含以下的抗体、其片段或变体: 包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 的重链可变区和/或包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36) 的轻链可变区。在特定实施方案中, 提供了抗体、其片段或变体, 其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36)。

[0141] 3D12变体

[0142] 在一个实施方案中, 提供了包含以下的抗原结合分子, 例如抗体、其片段或变体: 包含与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56) 具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:52) 具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个

实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:56)具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:52)具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0143] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:56)的重链可变区和/或包含氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:52)的轻链可变区。在特定实施方案中,提供了抗体、其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY(SEQ ID NO:56)和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:52)。

[0144] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:64)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:60)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:64)具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:60)具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0145] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:64)的重链可变区和/或包含氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:60)的轻链可变区。在特定实施方案中,提供了抗体、其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY(SEQ ID NO:64)和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:60)。

[0146] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:72)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:68)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:72)具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:68)具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0147] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:72)的重链可变区和/或包含氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:68)的轻链可变区。在特定实施方案中,提供了抗体、其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY(SEQ ID NO:72)和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:68)。

[0148] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:80)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:76)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一个



实施方案中,提供了包含以下的抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体:包含与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:180) 具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区和/或包含与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76) 具有至少90%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

[0149] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80) 的重链可变区和/或包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76) 的轻链可变区。在特定实施方案中,提供了抗体、其片段或变体,其中所述抗体或其片段或变体的VHCDR3区是ETDYFFDY (SEQ ID NO:80) 和/或所述抗体或其片段或变体的VLCDR3区是QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76)。

[0150] 重和/或轻链CDR

[0151] 3B04

[0152] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0153] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:6) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:7) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:8) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0154] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:2) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:3) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:4) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0155] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0156] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:6) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:7) 包含至少90%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:8) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0157] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:2) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:3) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:4) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0158] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0159] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:6) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:7) 的VHCDR2、包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:8) 的VHCDR3;和/或

[0160] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:2) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:3) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:4) 的VLCDR3。

[0161] 3D12

[0162] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0163] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:46)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG(SEQ ID NO:47)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:48)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0164] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:42)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:43)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:44)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0165] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0166] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:46)包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG(SEQ ID NO:47)包含至少90%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:48)包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0167] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:42)包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:43)包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:44)包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0168] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0169] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:46)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG(SEQ ID NO:47)的VHCDR2、包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:48)的VHCDR3;和/或

[0170] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:42)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:43)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:44)的VLCDR3。

[0171] 2E08

[0172] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0173] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYAIH(SEQ ID NO:86)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列VISTYYGDASYNQKFKG(SEQ ID NO:87)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列SRGEYGNVDAMDY(SEQ ID NO:88)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0174] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列KASQSVDDYDGSYMN(SEQ ID NO:82)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列AASNLES(SEQ ID NO:83)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列

QQSNEDPLT (SEQ ID NO:84) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0175] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0176] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYAIH (SEQ ID NO:86) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列VISTYYGDASYNQKFKG (SEQ ID NO:87) 包含至少90%同一性的VHCDR2、与氨基酸SRGEYGNVDAMDY序列 (SEQ ID NO:88) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0177] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列KASQSVDYDGD SYMN (SEQ ID NO:82) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列AASNLES (SEQ ID NO:83) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QQSNEDPLT (SEQ ID NO:84) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0178] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0179] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYAIH (SEQ ID NO:86) 的VHCDR1、包含氨基酸序列VISTYYGDASYNQKFKG (SEQ ID NO:87) 的VHCDR2、包含氨基酸SRGEYGNVDAMDY序列 (SEQ ID NO:88) 的VHCDR3;和/或

[0180] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列KASQSVDYDGD SYMN (SEQ ID NO:82) 的VLCDR1、包含氨基酸序列AASNLES (SEQ ID NO:83) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QQSNEDPLT (SEQ ID NO:84) 的VLCDR3。

[0181] 3C10

[0182] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0183] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:94) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:95) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:96) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0184] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列SASSSVSYMY (SEQ ID NO:90) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列DTSNLS (SEQ ID NO:91) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QQWSSYPLT (SEQ ID NO:92) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0185] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0186] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:94) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:95) 包含至少90%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:96) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0187] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列SASSSVSYMY (SEQ ID NO:90) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列DTSNLS (SEQ ID NO:91) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QQWSSYPLT (SEQ ID NO:92) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0188] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0189] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:94) 的VHCDR1、包含氨基

酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:95)的VHCDR2、包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:96)的VHCDR3;和/或

[0190] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列SASSSVSYMY (SEQ ID NO:90)的VLCDR1、包含氨基酸序列DTSNLAS (SEQ ID NO:91)的VLCDR2和包含氨基酸序列QQWSSYPLT (SEQ ID NO:92)的VLCDR3。

[0191] 3A07

[0192] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0193] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:102) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:103) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:104) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0194] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列SASSSVSYMY (SEQ ID NO:98) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列DTSNLAS (SEQ ID NO:99) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QQWSSYPLT (SEQ ID NO:100) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0195] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0196] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:102) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:103) 包含至少90%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:104) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0197] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列SASSSVSYMY (SEQ ID NO:98) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列DTSNLAS (SEQ ID NO:99) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QQWSSYPLT (SEQ ID NO:100) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0198] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0199] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:102) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:103) 的VHCDR2、包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:104) 的VHCDR3;和/或

[0200] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列SASSSVSYMY (SEQ ID NO:98) 的VLCDR1、包含氨基酸序列DTSNLAS (SEQ ID NO:99) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QQWSSYPLT (SEQ ID NO:100) 的VLCDR3。

[0201] 3E09

[0202] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0203] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYMY (SEQ ID NO:110) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列AIGDGGIYTYADTVKG (SEQ ID NO:111) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列

GTGDGFAY (SEQ ID NO:112) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0204] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASESVDSYGNSFMH (SEQ ID NO:106) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列LASNLES (SEQ ID NO:107) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QQNNEDPYT (SEQ ID NO:108) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0205] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0206] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYMY (SEQ ID NO:110) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列AIGDGGIYTYADTVKG (SEQ ID NO:111) 包含至少90%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列GTGDGFAY (SEQ ID NO:112) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0207] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASESVDSYGNSFMH (SEQ ID NO:106) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列LASNLES (SEQ ID NO:107) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QQNNEDPYT (SEQ ID NO:108) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0208] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0209] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYMY (SEQ ID NO:110) 的VHCDR1、包含氨基酸序列AIGDGGIYTYADTVKG (SEQ ID NO:111) 的VHCDR2、包含氨基酸序列GTGDGFAY (SEQ ID NO:112) 的VHCDR3;和/或

[0210] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASESVDSYGNSFMH (SEQ ID NO:106) 的VLCDR1、包含氨基酸序列LASNLES (SEQ ID NO:107) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QQNNEDPYT (SEQ ID NO:108) 的VLCDR3。

[0211] 2B11

[0212] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0213] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYAIH (SEQ ID NO:118) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列VISTYYGDASYNQKFKG (SEQ ID NO:119) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2、与氨基酸序列SRGEYGNVDAMDY (SEQ ID NO:120) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0214] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASESVDSYGNSFMH (SEQ ID NO:114) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列RASNLES (SEQ ID NO:115) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QQSNEDPYT (SEQ ID NO:116) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0215] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0216] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYAIH (SEQ ID NO:118) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列VISTYYGDASYNQKFKG (SEQ ID NO:119) 包含至少90%同一性的

VHCDR2、与氨基酸序列SRGEYGNVDAMDY (SEQ ID NO:120) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0217] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASESVDSYGNSFMH (SEQ ID NO:114) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列RASNLES (SEQ ID NO:115) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QQSNEDPYT (SEQ ID NO:116) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0218] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0219] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYAIH (SEQ ID NO:118) 的VHCDR1、包含氨基酸序列VISTYYGDASYNQKFKG (SEQ ID NO:119) 的VHCDR2、包含氨基酸序列SRGEYGNVDAMDY (SEQ ID NO:120) 的VHCDR3;和/或

[0220] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASESVDSYGNSFMH (SEQ ID NO:114) 的VLCDR1、包含氨基酸序列RASNLES (SEQ ID NO:115) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QQSNEDPYT (SEQ ID NO:116) 的VLCDR3。

[0221] 3b04\_var 1

[0222] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0223] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0224] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0225] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0226] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0227] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0228] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0229] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 的VHCDR3;和/或

[0230] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:

12)的VLCDR3。

[0231] 3b04\_var 2

[0232] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0233] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0234] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0235] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0236] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0237] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0238] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0239] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 的VHCDR3;和/或

[0240] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 的VLCDR3。

[0241] 3b04\_var3

[0242] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0243] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:31) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0244] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的

VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0245] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0246] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:31) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0247] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0248] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0249] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:31) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 的VHCDR3;和/或

[0250] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 的VLCDR3。

[0251] 3b04\_var4

[0252] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0253] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0254] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0255] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0256] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0257] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 包含至少90%同一性的VLCDR3。



[0258] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0259] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYA QKFQG (SEQ ID NO:39)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40)的VHCDR3;和/或

[0260] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:10)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:11)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12)的VLCDR3。

[0261] 3b04\_var5

[0262] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0263] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0264] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0265] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0266] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0267] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0268] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0269] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16)的VHCDR3;和/或

[0270] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20)的VLCDR3。

[0271] 3b04\_var6

[0272] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0273] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与

氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0274] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0275] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0276] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0277] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0278] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0279] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 的VHCDR3;和/或

[0280] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20) 的VLCDR3。

[0281] 3b04\_var 7

[0282] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0283] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:31) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0284] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0285] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0286] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH(SEQ ID NO:30)包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG(SEQ ID NO:31)包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:32)包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0287] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:18)包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:19)包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:20)包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0288] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0289] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH(SEQ ID NO:30)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG(SEQ ID NO:31)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:32)的VHCDR3;和/或

[0290] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:18)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:19)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:20)的VLCDR3。

[0291] 3b04\_var 8

[0292] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0293] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH(SEQ ID NO:38)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG(SEQ ID NO:39)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:40)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0294] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:18)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:19)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:20)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0295] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0296] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH(SEQ ID NO:38)包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG(SEQ ID NO:39)包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:40)包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0297] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:18)包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:19)包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:20)包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0298] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0299] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH(SEQ ID NO:38)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG(SEQ ID NO:39)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:40)的VHCDR3;和/或

[0300] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:18)的VLCDR1、包

含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20)的VLCDR3。

[0301] 3b04\_var 9

[0302] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0303] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0304] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0305] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0306] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0307] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 包含至少90%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0308] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0309] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 的VHCDR3;和/或

[0310] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 的VLCDR3。

[0311] 3b04\_var10

[0312] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0313] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0314] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 包含至少70%、

75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0315] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0316] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0317] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0318] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0319] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 的VHCDR3;和/或

[0320] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 的VLCDR3。

[0321] 3b04\_var 11

[0322] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0323] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:31) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0324] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0325] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0326] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:31) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0327] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与

氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0328] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0329] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:31) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 的VHCDR3;和/或

[0330] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 的VLCDR3。

[0331] 3b04\_var 12

[0332] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0333] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0334] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0335] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0336] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0337] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0338] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0339] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 的VHCDR3;和/或

[0340] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28) 的VLCDR3。

[0341] 3b04\_var 13

[0342] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0343] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14) 包含至少70%、75%、

80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0344] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0345] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0346] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0347] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0348] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0349] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 的VHCDR3;和/或

[0350] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36) 的VLCDR3。

[0351] 3b04\_var 14

[0352] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0353] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0354] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0355] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0356] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH(SEQ ID NO:22)包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG(SEQ ID NO:23)包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:24)包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0357] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN(SEQ ID NO:34)包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE(SEQ ID NO:35)包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:36)包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0358] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0359] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH(SEQ ID NO:22)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG(SEQ ID NO:23)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:24)的VHCDR3;和/或

[0360] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN(SEQ ID NO:34)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE(SEQ ID NO:35)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:36)的VLCDR3。

[0361] 3b04\_var15

[0362] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0363] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH(SEQ ID NO:30)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG(SEQ ID NO:31)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:32)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0364] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN(SEQ ID NO:34)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE(SEQ ID NO:35)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:36)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0365] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0366] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH(SEQ ID NO:30)包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG(SEQ ID NO:31)包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:32)包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0367] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN(SEQ ID NO:34)包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE(SEQ ID NO:35)包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:36)包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0368] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0369] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH(SEQ ID NO:30)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG(SEQ ID NO:31)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:32)的VHCDR3;和/或



[0370] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36)的VLCDR3。

[0371] 3b04\_var 16

[0372] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0373] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0374] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0375] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0376] 重链可变区,其包含:

[0377] 与氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0378] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0379] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0380] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 的VHCDR3;和/或

[0381] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36) 的VLCDR3。

[0382] 3d12\_var 1

[0383] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0384] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0385] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:50) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:52) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0386] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0387] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0388] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:50) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:52) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0389] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0390] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56) 的VHCDR3;和/或

[0391] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:50) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:52) 的VLCDR3。

[0392] 3d12重2,轻1var 2

[0393] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0394] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0395] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:50) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:52) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0396] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0397] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0398] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:50)包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:51)包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:52)包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0399] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0400] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:62)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNAQKFQG(SEQ ID NO:63)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:64)的VHCDR3;和/或

[0401] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:50)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:51)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:52)的VLCDR3。

[0402] 3d12重3,轻1,var 3

[0403] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0404] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:70)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNAQKFQG(SEQ ID NO:71)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:72)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0405] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:50)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:51)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:52)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0406] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0407] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:70)包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNAQKFQG(SEQ ID NO:71)包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:72)包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0408] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:50)包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:51)包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:52)包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0409] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0410] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:70)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNAQKFQG(SEQ ID NO:71)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:72)的VHCDR3;和/或

[0411] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:50)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:51)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:52)的VLCDR3。

[0412] 3d12重4,轻1,var 4

[0413] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0414] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEMH(SEQ ID NO:78)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG(SEQ ID NO:79)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:80)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0415] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:50)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:51)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:52)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0416] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0417] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEMH(SEQ ID NO:78)包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG(SEQ ID NO:79)包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:80)包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0418] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:50)包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:51)包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:52)包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0419] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0420] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEMH(SEQ ID NO:78)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG(SEQ ID NO:79)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:80)的VHCDR3;和/或

[0421] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:50)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:51)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:52)的VLCDR3。

[0422] 3d12,重1,轻2,var 5

[0423] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0424] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:54)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG(SEQ ID NO:55)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:56)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0425] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:58)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:59)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列

QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCRD3。

[0426] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0427] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0428] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58) 包含至少90%同一性的VLCRD1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59) 包含至少90%同一性的VLCRD2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60) 包含至少90%同一性的VLCRD3。

[0429] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0430] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56) 的VHCDR3;和/或

[0431] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58) 的VLCRD1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59) 的VLCRD2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60) 的VLCRD3。

[0432] 3d12重2,轻2,var 6

[0433] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0434] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0435] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCRD1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCRD2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCRD3。

[0436] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0437] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0438] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58) 包含至少90%同一性的VLCRD1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59) 包含至少90%同一性的VLCRD2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60) 包含至少90%同一性的VLCRD3。

[0439] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0440] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62) 的VHCDR1、包含氨基

酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64)的VHCDR3;和/或

[0441] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60)的VLCDR3。

[0442] 3d12,重3,轻2,var 7

[0443] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0444] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0445] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0446] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0447] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0448] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0449] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0450] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72) 的VHCDR3;和/或

[0451] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60) 的VLCDR3。

[0452] 3d12重4,轻2,var 8

[0453] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0454] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列

ETDYFFDY (SEQ ID NO:80) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0455] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0456] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0457] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0458] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0459] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0460] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80) 的VHCDR3;和/或

[0461] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60) 的VLCDR3。

[0462] 3d12,重1,轻3,var 9

[0463] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0464] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0465] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0466] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0467] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55) 包含至少90%同一性的VHCDR2

和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0468] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0469] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0470] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55) 的VHCDR2、和VHCDR3;和/或

[0471] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68) 的VLCDR3。

[0472] 3d12重2,轻3var 10

[0473] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0474] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:63) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0475] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0476] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0477] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:63) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0478] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0479] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0480] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:63) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64) 的VHCDR3;和/或

[0481] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68) 的VLCDR3。

[0482] 3d12,重3,轻3,var 11



[0483] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0484] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:70)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG(SEQ ID NO:71)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:72)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0485] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:66)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:67)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:68)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0486] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0487] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:70)包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG(SEQ ID NO:71)包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:72)包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0488] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:66)包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:67)包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:68)包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0489] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0490] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH(SEQ ID NO:70)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG(SEQ ID NO:71)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:72)的VHCDR3;和/或

[0491] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:66)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:67)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT(SEQ ID NO:68)的VLCDR3。

[0492] 3d12重4,轻3,var 12

[0493] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0494] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEMH(SEQ ID NO:78)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG(SEQ ID NO:79)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:80)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0495] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:66)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:67)包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列

QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCRD3。

[0496] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0497] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0498] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66) 包含至少90%同一性的VLCRD1、与氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67) 包含至少90%同一性的VLCRD2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68) 包含至少90%同一性的VLCRD3。

[0499] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0500] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80) 的VHCDR3;和/或

[0501] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66) 的VLCRD1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67) 的VLCRD2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68) 的VLCRD3。

[0502] 3d12,重1,轻4,var 13

[0503] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0504] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0505] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCRD1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCRD2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCRD3。

[0506] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0507] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0508] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74) 包含至少90%同一性的VLCRD1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75) 包含至少90%同一性的VLCRD2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76) 包含至少90%同一性的VLCRD3。

[0509] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0510] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54) 的VHCDR1、包含氨基

酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55)的VHCDR2、和VHCDR3;和/或

[0511] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76)的VLCDR3。

[0512] 3d12重2,轻4,var 14

[0513] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0514] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0515] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0516] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0517] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0518] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0519] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0520] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64) 的VHCDR3;和/或

[0521] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76) 的VLCDR3。

[0522] 3d12,重3,轻4,var 15

[0523] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0524] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0525] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0526] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0527] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0528] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74) 包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75) 包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76) 包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0529] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0530] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70) 的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71) 的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72) 的VHCDR3;和/或

[0531] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74) 的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75) 的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76) 的VLCDR3。

[0532] 3d12重4,轻4,var 16

[0533] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0534] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0535] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76) 包含至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0536] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0537] 重链可变区,其包含:与氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78) 包含至少90%同一性的VHCDR1、与氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79) 包含至少90%同一性的VHCDR2和与氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80) 包含至少90%同一性的VHCDR3;和/或

[0538] 轻链可变区,其包含:与氨基酸序列RASENIYGALN(SEQ ID NO:74)包含至少90%同一性的VLCDR1、与氨基酸序列GATNLAE(SEQ ID NO:75)包含至少90%同一性的VLCDR2和与氨基酸序列QNVLPSTWT(SEQ ID NO:76)包含至少90%同一性的VLCDR3。

[0539] 在一个实施方案中,提供了包含以下的抗体、其片段或变体:

[0540] 重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEMH(SEQ ID NO:78)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG(SEQ ID NO:79)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:80)的VHCDR3;和/或

[0541] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN(SEQ ID NO:74)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE(SEQ ID NO:75)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTWT(SEQ ID NO:76)的VLCDR3。

[0542] 重和/或轻链可变区

[0543] 在一个实施方案中,本发明提供了一种结合至LIGHT的抗原结合分子,尤其抗体,其包含:与选自由SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:117组成的组的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区,和/或与选自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:113组成的组的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区。

[0544] 在一个实施方案中,抗体结合至LIGHT并且包含具有选自由SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:117组成的组的氨基酸序列的重链可变区,和/或具有选自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:113组成的组的氨基酸序列的轻链可变区。

[0545] 在一个实施方案中,提供了一种抗原结合分子,例如抗体、其变体或片段,其中所述抗原结合分子包含选自由以下组成的组的重链可变区和轻链可变区:

[0546] (a) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:1至少90%相同的VH和VL序列);

[0547] (b) 包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:41至少90%相同的VH和VL序列);

[0548] (c) 包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:81至少90%相同的VH和VL序列);

[0549] (d) 包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:89至少90%相同的VH和VL序列);

[0550] (d) 包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:97至少90%相同的VH和VL序列);

[0551] (e) 包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的

VL(或包含分别与SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:105至少90%相同的VH和VL序列)；

[0552] (f) 包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:117和SEQ ID NO:113至少90%相同的VH和VL序列)；

[0553] (g) 包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:9至少90%相同的VH和VL序列)；

[0554] (h) 包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:9至少90%相同的VH和VL序列)；

[0555] (i) 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:9至少90%相同的VH和VL序列)；

[0556] (j) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:9至少90%相同的VH和VL序列)；

[0557] (k) 包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:17至少90%相同的VH和VL序列)；

[0558] (l) 包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:17至少90%相同的VH和VL序列)；

[0559] (m) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:17至少90%相同的VH和VL序列)；

[0560] (n) 包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:25至少90%相同的VH和VL序列)；

[0561] (o) 包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:25至少90%相同的VH和VL序列)；

[0562] (p) 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:25至少90%相同的VH和VL序列)；

[0563] (q) 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:25至少90%相同的VH和VL序列)；

[0564] (r) 包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:33至少90%相同的VH和VL序列)；

[0565] (s) 包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:33至少90%相同的VH和VL序列)；

[0566] (t) 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:33至少90%相同的VH和VL序列)；

[0567] (u) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VL(分别与SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:33至少90%相同的VH和VL序列)；

[0568] (v) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:49至少90%相同的VH和VL序列)；

[0569] (x) 包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:49至少90%相同的VH和VL序列)；

[0570] (y) 包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:49至少90%相同的VH和VL序列)；

[0571] (z) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:49至少90%相同的VH和VL序列)；

[0572] (aa) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:57至少90%相同的VH和VL序列)；

[0573] (ab) 包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:57至少90%相同的VH和VL序列)；

[0574] (ac) 包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:57至少90%相同的VH和VL序列)；

[0575] (ad) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:57至少90%相同的VH和VL序列)；

[0576] (ae) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:57至少90%相同的VH和VL序列)；

[0577] (af) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:65至少90%相同的VH和VL序列)；

[0578] (ag) 包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:65至少90%相同的VH和VL序列)；

[0579] (ah) 包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:65至少90%相同的VH和VL序列)；

[0580] (ai) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:65至少90%相同的VH和VL序列)；

[0581] (aj) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:73至少90%相同的VH和VL序列)；

[0582] (ak) 包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:73至少90%相同的VH和VL序列)；

[0583] (al) 包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:73至少90%相同的VH和VL序列)；以及

[0584] (am) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL(或分别与SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:73至少90%相同的VH和VL序列)。

[0585] 因此如上文所论述还提供了变体,包括其人源化和亲和力成熟变体,以及一个或多个指定序列具有更小或更大的%同一性或同源性,例如至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性或同源性的变体。还提供了具有一个或多个氨基酸取代的变体。

[0586] 编码抗原结合分子的核酸序列

[0587] 在本发明的一个方面,提供了编码本发明的抗原结合分子,包括其片段和变体的核酸序列。

[0588] 在一个实施方案中,提供了编码结合至LIGHT的抗原结合分子的核酸分子,所述抗原结合分子包含与选自由SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:117组成的组的氨

氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区,和/或与选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:113组成的组的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区。

[0589] 在一个实施方案中,提供了编码结合至LIGHT的抗体的核酸分子,所述抗体包含具有选自SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:117组成的组的氨基酸序列的重链可变区,和/或具有选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:113组成的组的氨基酸序列的轻链可变区。

[0590] 本发明还提供了具有以下CDRH和CDRL序列的抗light抗原结合分子:

轻	CDR1	X <sub>1</sub> ASENIYGALN
	CDR2	GATNLADX <sub>2</sub>
	CDR3	QNVLPSTPWT
重	CDR1	DX <sub>3</sub> EX <sub>4</sub> H
	CDR2	EIDPETGX <sub>6</sub> TAYX <sub>7</sub> QKFX <sub>8</sub> G
	CDR3	ETDYFFDY

[0592] 其中X<sub>1</sub>至X<sub>8</sub>中的每一个是任何氨基酸,优选任何天然产生的氨基酸。在优选实施方案中,X<sub>1</sub>至X<sub>8</sub>中的每一个选自G、R、D、E、Y、S、M、I、A、N、K和Q组成的组。在更优选实施方案中:

[0593] X<sub>1</sub>是G或R或其保守氨基酸取代;

[0594] X<sub>2</sub>是D或E或其保守氨基酸取代;

[0595] X<sub>3</sub>是Y或S或其保守氨基酸取代;

[0596] X<sub>4</sub>是M或I或其保守氨基酸取代;

[0597] X<sub>6</sub>是D或G或其保守氨基酸取代;

[0598] X<sub>7</sub>是S、A或N或其保守氨基酸取代;并且

[0599] X<sub>8</sub>是K或Q或其保守氨基酸取代。

[0600] 还提供了编码根据SEQ ID NO 1至120中的任一个的氨基酸序列的核酸分子。

[0601] 还提供了包含编码本发明的抗原结合分子的核酸序列的质粒和载体。核酸可以并入用于表达的质粒或载体中,尤其真核表达系统,更具体地是哺乳动物细胞系中。因此,还提供了用本发明的质粒或载体转染的宿主细胞,例如NS0鼠类骨髓瘤细胞或CHO细胞。

[0602] 还提供了一种产生抗LIGHT抗原结合分子的方法,其包括在用以在本发明的宿主细胞内部表达质粒或载体的编码核酸序列的条件下在细胞培养基中培养所述细胞。所述方法还可以包括从细胞培养上清液获得抗LIGHT抗原结合分子。此外,提供了一种产生表达抗LIGHT抗原结合分子的细胞的方法,其包括用本发明的质粒或载体转染所述细胞。然后可以



培养所述细胞用于产生抗原结合分子。

[0603] 抗原

[0604] 本发明的抗原结合分子特异性地结合至LIGHT,尤其人类LIGHT或hLIGHT。最优选地,本发明的抗原结合分子特异性地结合至膜结合人类LIGHT。

[0605] 本发明的抗原结合分子一般不结合至小鼠LIGHT。

[0606] LIGHT也称为肿瘤坏死因子超家族成员14(TNFSF14)、LTg、CD258和HVEM。LIGHT由疱疹病毒进入介体(HVEM或TNFRSF14)以及LT $\beta$ R和诱饵受体3识别。本发明的一些抗原结合分子因此能够破坏LIGHT与例如HVEM和LT $\beta$ R之间的相互作用。本发明的抗原结合分子还可以部分地抑制LIGHT,尤其膜LIGHT与诱饵受体3的结合。

[0607] LIGHT蛋白质可以起到用于活化淋巴样细胞的共刺激因子的功能并且起到疱疹病毒感染遏制剂的功能。已经显示这种蛋白质刺激T细胞的增殖,并且触发各种肿瘤细胞的凋亡。还报道了这种蛋白质防止肿瘤坏死因子 $\alpha$ 介导的原代肝细胞凋亡。

[0608] 已经报道了编码独特亚型的至少两种替代性剪接转录变体:204氨基酸剪接变体(NCBI参考序列NM\_172014.3/XM\_005259670)和240氨基酸剪接变体(NCBI参考序列NM\_003807.4)。尽管本发明的结合分子可以识别这两种变体,但240氨基酸剪接变体优选作为本发明的结合分子的抗原。

[0609] 还已知LIGHT的多态变体,包括E214K和S32L。本发明的抗原结合分子可以结合至一种或两种变体,以及LIGHT的214E和32S变体。

[0610] 下文提供了本发明的抗原结合分子结合的三种人类LIGHT变体的氨基酸序列。

[0611] 人类LIGHT-214E

[0612] 氨基酸序列(SEQ ID NO:121)

[0613] MEESVVRPSVFVVDGQTDIPFTRLGRSHRRQSCSVARVGLLLLLLMGAGLAVQGWFLQLHWRLGEMV  
TRLPDGPAGSWEQLIQERRSHEVNPA AHLTGANSSLTGSGGPLLWETQLGLAFLRGLSYHDGALVVT KAGYYYIYSK  
VQLGGVGCPLGLASTITHGLYKRTPRYPEELELLVSQQSPCGRATSSSRVWWDSSFLGGVVHLEAGEEVVVRV LDER  
LVRLRDGTRSYFGAFMV

[0614] 人类LIGHT-214K

[0615] 氨基酸序列(SEQ ID NO:122)

[0616] MEESVVRPSVFVVDGQTDIPFTRLGRSHRRQLCSVARVGLLLLLLMGAGLAVQGWFLQLHWRLGEMV  
TRLPDGPAGSWEQLIQERRSHEVNPA AHLTGANSSLTGSGGPLLWETQLGLAFLRGLSYHDGALVVT KAGYYYIYSK  
VQLGGVGCPLGLASTITHGLYKRTPRYPEELELLVSQQSPCGRATSSSRVWWDSSFLGGVVHLEAGEKVVVRV LDER  
LVRLRDGTRSYFGAFMV

[0617] 人类LIGHT-32L(SEQ ID NO:123)

[0618] MEESVVRPSVFVVDGQTDIPFTRLGRSHRRQLCSVARVGLLLLLLMGAGLAVQGWFLQLHWRLGEMV  
TRLPDGPAGSWEQLIQERRSHEVNPA AHLTGANSSLTGSGGPLLWETQLGLAFLRGLSYHDGALVVT KAGYYYIYSK  
VQLGGVGCPLGLASTITHGLYKRTPRYPEELELLVSQQSPCGRATSSSRVWWDSSFLGGVVHLEAGEEVVVRV LDER  
LVRLRDGTRSYFGAFMV

[0619] LIGHT蛋白质在体内可以是膜结合的(即,全长LIGHT)或可以是可溶性的。本发明者已经惊讶地发现本发明的抗原结合分子与可溶性LIGHT相比以更大亲和力结合至膜LIGHT(即,全长LIGHT)。抗原结合分子因此识别并且可以靶向表达膜LIGHT的细胞。

[0620] 膜LIGHT是指膜结合LIGHT蛋白质。特别地,本发明的抗原结合分子(尤其3B04和3D12和其抗体片段和变体)与膜LIGHT相比对可溶性LIGHT(例如,全长LIGHT的氨基酸残基74至240和/或64至240)具有小于10倍、小于50倍或小于100倍的交叉反应性。对膜LIGHT对比可溶性LIGHT的这种反应结合亲和力是显著的,这是因为可溶性LIGHT被认为具有消炎作用,而膜LIGHT被认为在体内具有促炎作用。因此,本发明的抗原结合分子尤其适用作潜在消炎剂。举例来说,交叉反应性或结合偏好的差异可以通过在NF- $\kappa$ B荧光素酶报告基因测定中使用HeLa-NF- $\kappa$ B报告基因细胞确定本发明的抗原结合分子与500pg/ml可溶性LIGHT的结合来测量。更具体地说,测定可以包括以下步骤:在4℃下将500pg/ml可溶性LIGHT与至多1 $\mu$ g/ml测试抗原结合分子孵育20分钟,继而在37℃下将100 $\mu$ l LIGHT/抗体溶液与细胞孵育24小时。

[0621] 结合膜LIGHT的本发明的抗原结合分子因此还结合至表达LIGHT的细胞。因此,本发明还提供了具有式TM-Ln-AM的结合分子,其中TM是靶向部分并且是本发明的抗原结合分子,L是连接子,n是0与1之间的数字(因此连接子可能存在或可能不存在),并且AM是活性部分。本发明的抗原结合分子可以用于使活性部分靶向表达膜LIGHT的细胞。适合的连接子包括胍基、多肽、二硫基和硫醚基,并且连接子可以通过酶作用而可裂解。适合的活性部分包括适合或需要与本发明的抗原结合分子组合使用的药学活性组分,例如消炎剂、免疫抑制剂或其它此类组分。别处也论述了适合的此类药剂。

[0622] 在一个实施方案中,本发明的抗原结合分子对膜LIGHT具有小于约5nM的 $K_D$ 值。在优选实施方案中,本发明的抗原结合分子对膜LIGHT具有小于约1nM的 $K_D$ 值。在更优选实施方案中,本发明的抗原结合分子对膜LIGHT具有小于约0.5nM的 $K_D$ 值。术语 $K_D$ 为技术人员所熟知并且是指测量抗体与抗原之间的结合相互作用的强度的平衡离解常数。 $K_D$ 可以根据任何适合的方式测量。举例来说,适合的测定可以是流式细胞术测定,其包括在4℃下将EL4-LIGHT细胞与至多70 $\mu$ g/mL浓度的测试抗原结合分子孵育30至40分钟。

[0623] 在本发明的一些实施方案中,本发明的抗原结合分子对可溶性LIGHT具有大于约1nM的 $K_D$ 值。在更优选实施方案中,本发明的抗原结合分子对可溶性LIGHT具有大于约5nM的 $K_D$ 值。在更优选实施方案中,本发明的抗原结合分子对可溶性LIGHT具有大于约10nM的 $K_D$ 值。

[0624] 在本发明的特定实施方案中,抗原结合分子对膜LIGHT具有小于约1nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约1nM的 $K_D$ 值。在优选实施方案中,抗原结合分子对膜LIGHT具有小于约1nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约5nM的 $K_D$ 值。在最优选实施方案中,抗原结合分子对膜LIGHT具有小于约0.5nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约10nM的 $K_D$ 值,或对膜LIGHT具有约0.1nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约10nM的 $K_D$ 值。

[0625] 在本发明的一些实施方案中,本发明者已经发现抗原结合分子减少IL-8的分泌。在本发明的其它实施方案中,DcR3(诱饵受体3)与LIGHT,尤其膜light的结合由本发明的抗原结合分子部分地抑制。值得注意地,不同于现有技术的一些抗体(例如F19),本发明的抗原结合分子不显示DcR3结合至LIGHT的完全抑制。举例来说,本发明的抗原结合分子使LIGHT与DcR3(或表达LIGHT的细胞与DcR3)的结合抑制至多约60%或至多约40%,例如,如使用抗膜LIGHT抗体与DcR3-Fc的竞争结合测定所测量。此种竞争结合测定可以如下:使用在4℃下EL4-LIGHT细胞与至多128 $\mu$ g/ml浓度的缀合至IgG1的Fc部分的DcR3共孵育40分钟的流式细胞术分析测量LIGHT结合至DcR3的百分比抑制,并且与作为对照的F19抗体比较。

[0626] 或者,本发明的抗原结合分子使LIGHT与DcR3(或表达LIGHT的细胞与DcR3)的结合抑制至多约45%或至多约35%,如使用抗膜LIGHT抗体与His标记的DcR3(DcR3-His)的竞争结合测定所测量。此种竞争结合测定可以如下:使用在4℃下EL4-LIGHT细胞与至多100nM浓度的测试抗原结合分子预孵育15分钟,继而在4℃下与1nM组氨酸标记的DcR3孵育30分钟的流式细胞术分析测量LIGHT结合至DcR3的百分比抑制,并且与作为对照的抗鸡卵溶菌酶(HEL)抗体比较。

[0627] 本发明者还已经发现本发明的抗原结合分子抑制膜LIGHT表达细胞与HVEM和/或LTβR的结合。在一些实施方案中,本发明的抗原结合分子使结合抑制至少约25%、至少约50%或优选至少约75%。在一些实施方案中,结合完全受抑制。抑制结合至HVEM的IC<sub>50</sub>可以小于约50nM,或小于30nM,或介于约0.1nM与约30nM之间,或介于约0.1nM与5nM之间,例如,如在EL4细胞中测量。抑制结合至LTβR的IC<sub>50</sub>可以小于约50nM,或介于约0.1与约40nM之间,例如,如在EL4细胞中测量。适合于使用EL4-LIGHT细胞测量IC<sub>50</sub>的测定可以如下:在4℃下将50μl至多300nM的测试抗原结合分子与EL4-LIGHT细胞孵育30分钟,继而在4℃下与50μl浓度例如为测试配体结合至LIGHT的EC<sub>50</sub>的两倍的标记的测试配体(HVEM或LTβR)孵育90分钟,与作为对照的抗HEL mAb比较。

[0628] 抑制IL-8分泌的IC<sub>50</sub>可以小于约50nM,或介于约0.05nM与约2.5nM之间,例如,如在抑制由EL4-NC-LIGHT细胞中表达的膜LIGHT刺激的IL-8从HT-29细胞分泌中所测量。举例来说,适合的测定可以是在37℃下将至多100nM测试抗原结合分子与EL4-NC-LIGHT细胞孵育15分钟,继而在37℃和5% CO<sub>2</sub>下与HT-29细胞孵育2小时,与作为对照的单独HT29细胞比较。

[0629] 在一个方面,提供了一种抗LIGHT抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体,其中所述抗原结合分子与如上文所定义的本发明的抗原结合分子竞争结合至LIGHT。

[0630] 举例来说,在一个实施方案中,本发明提供了一种抗原结合分子(优选抗体),其中所述抗原结合分子特异性地结合至LIGHT,尤其膜LIGHT,并且与选自以下组成的组的抗体竞争结合至(膜)LIGHT:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。还提供了与其片段和变体竞争结合至膜LIGHT的抗原结合分子(例如,包含上述抗体的6个CDR区或VH和VL序列的抗原结合分子,以及其它变体)。

[0631] 为了确定测试抗原结合分子是否可以竞争结合至与由本发明的抗体结合的表位相同的表位,可以进行交叉阻断测定,例如竞争ELISA测定。在例示性竞争ELISA测定中,在存在或不存在候选竞争抗体的情况下预孵育微量滴定板的LIGHT涂布的孔、或LIGHT涂布的琼脂糖珠粒,然后添加本发明的生物素标记的抗LIGHT抗体。可以使用抗生物素蛋白过氧化酶缀合物和适当底物测量结合至孔中或珠粒上的LIGHT抗原的标记的抗LIGHT抗体的量。

[0632] 或者,可以例如用放射性或荧光标记或一些其它可检测和可测量的标记来标记抗LIGHT抗体。结合至抗原的标记的抗LIGHT抗体的量将与候选竞争抗体(测试抗原结合分子)竞争结合至抗原上的相同表位的能力具有反向相关性,即,测试抗原结合分子对相同表位

的亲和力越大,标记的抗LIGHT抗体将越少结合至抗原涂布的孔。

[0633] 如果与不存在候选竞争抗体的情况下(但可以在已知的非竞争抗体存在下)平行进行的对照相比,候选竞争抗体可以使抗LIGHT抗体的结合阻断至少20%、优选至少20-50%、甚至更优选至少50%,那么认为候选竞争抗体是与本发明的抗LIGHT抗体大体上结合至相同表位或竞争结合至相同表位的抗体。将了解,可以对这种测定进行变更以得到相同的定量值。

[0634] 在本发明的一个实施方案中,提供了一种抗LIGHT抗原结合分子,例如抗体、其片段或变体,其中所述抗原结合分子与如上文所定义的本发明的抗原结合分子竞争结合至LIGHT,其中如在竞争ELISA测定中所测量,竞争抗体可以使本发明的抗LIGHT抗体的结合阻断至少50%。

[0635] 还提供了一种抗原结合分子,其特异性地结合至膜LIGHT并且抑制膜LIGHT与本发明的抗原结合分子的结合。

[0636] 举例来说,在一个实施方案中,抗原结合分子(优选抗体)特异性地结合至膜LIGHT并且抑制膜LIGHT与选自以下组成的组的抗体的结合:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。还提供了特异性地结合至膜LIGHT并且抑制膜LIGHT与其片段和变体的结合的抗原结合分子(例如,包含上述抗体的6个CDR区或VH和VL序列的抗原结合分子,以及其它变体)。

[0637] 还提供了特异性地结合至由本发明的抗原结合分子结合的LIGHT的表位的抗原结合分子。

[0638] 举例来说,在一个实施方案中,本发明提供了一种抗原结合分子(优选抗体),其中所述抗原结合分子特异性地结合至由选自以下组成的组的抗体结合的LIGHT的表位:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。还提供了特异性地结合至由其片段和变体结合的LIGHT的表位的抗原结合分子(例如,包含上述抗体的6个CDR区或VH和VL序列的抗原结合分子,以及其它变体)。

[0639] 在一个方面,还提供了特异性地结合至不同于DcR3结合区(即,人类LIGHT的氨基酸170至178)的LIGHT的表位的抗原结合分子。

[0640] 举例来说,在一个实施方案中,本发明提供了特异性地结合至人类LIGHT的表位的抗原结合分子,其中所述表位包含氨基酸段GRATSSSRVW(SEQ ID NO:124)中所包含的一个或多个氨基酸残基。在一个实施方案中,本发明提供了特异性地结合至人类LIGHT的表位的抗原结合分子,其中所述表位包含氨基酸序列GRATSSSRVW(SEQ ID NO:124)。表位GRATSSSRVW可以与优先结合LIGHT的膜形式(即,呈三聚形式的LIGHT)的抗LIGHT抗原结合

分子具有特定相关性。表位可以通过本领域中已知的任何适合方法,例如丙氨酸扫描法确定。

[0641] 在一个实施方案中,提供了特异性地结合至人类LIGHT的表位的抗原结合分子,其中所述表位包含SEQ ID NO:121、122或123的氨基酸188至197的氨基酸段 (GRATSSSRVW) 中所包含的一个或多个氨基酸残基。

[0642] 在一个实施方案中,本发明提供了特异性地结合至人类LIGHT的表位的抗原结合分子,其中所述表位包含氨基酸段GRATSSSRVW (SEQ ID NO:124) 中所包含的一个或多个氨基酸残基并且其中所述抗原结合分子选自2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16,或其片段或变体。

[0643] 在一个实施方案中,本发明提供了特异性地结合至人类LIGHT的表位的抗原结合分子,其中所述表位包含氨基酸GRATSSSRVW (SEQ ID NO:124) 并且其中所述抗原结合分子选自2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16,或其片段或变体。

[0644] 在一个实施方案中,提供了特异性地结合人类LIGHT的抗原结合分子,其中由抗原结合分子结合的表位包含GRATSSSRVW (SEQ ID NO:124) 并且其中所述抗原结合分子是3B04\_var16,或其变体或片段。在一个实施方案中,提供了特异性地结合人类LIGHT的抗原结合分子,其中由抗原结合分子结合的表位包含GRATSSSRVW (SEQ ID NO:124) 并且其中所述抗原结合分子是3B04,或其变体或片段。在一个实施方案中,提供了特异性地结合人类LIGHT的抗原结合分子,其中由抗原结合分子结合的表位包含GRATSSSRVW (SEQ ID NO:124) 并且其中所述抗原结合分子是3D12,或其变体或片段。

[0645] 与可以按三个抗体结合至一个原生LIGHT三聚体的比率(抗体分子比LIGHT三聚体的3:1比率)结合原生三聚LIGHT的针对LIGHT的已知抗体成对比,本发明的抗原结合分子具有1:1的结合比率,即,一个本发明的抗原结合分子结合至一个原生LIGHT三聚体。在一个实施方案中,提供了特异性地结合人类LIGHT的抗原结合分子,其中抗原结合分子与人类LIGHT三聚体的结合的比率是1:1。

[0646] 在一个实施方案中,提供了特异性地结合人类LIGHT的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子以1:1的比率结合至人类LIGHT的三聚体并且其中所述抗原结合分子选自2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、

3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16,或其片段或变体。

[0647] 在一个实施方案中,提供了特异性地结合人类LIGHT的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子以1:1的比率结合至人类LIGHT的三聚体并且其中所述抗原结合分子是3B04\_var16,或其变体或片段。在一个实施方案中,提供了特异性地结合人类LIGHT的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子以1:1的比率结合至人类LIGHT的三聚体并且其中所述抗原结合分子是3B04,或其变体或片段。在一个实施方案中,提供了特异性地结合人类LIGHT的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子以1:1的比率结合至人类LIGHT的三聚体并且其中所述抗原结合分子是3D12,或其变体或片段。

[0648] 在一个实施方案中,提供了特异性地结合至人类LIGHT的表位的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子以1:1的比率结合至人类LIGHT的三聚体并且其中由抗原结合分子结合的表位包含GRATSSSRVW(SEQ ID NO:124)。

[0649] 在一个实施方案中,提供了特异性地结合至人类LIGHT的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子与可溶性LIGHT相比对膜结合LIGHT具有更高亲和力(例如,对膜LIGHT至少偏好50倍)并且其中由抗原结合分子结合的表位包含GRATSSSRVW(SEQ ID NO:124)。

[0650] 在一个实施方案中,提供了特异性地结合至人类LIGHT的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子以1:1的比率结合至人类LIGHT的三聚体并且其中所述抗原结合分子与可溶性LIGHT相比对膜结合LIGHT具有更高亲和力(例如,对膜LIGHT至少偏好50倍)。

[0651] 在一个实施方案中,提供了特异性地结合至人类LIGHT的表位的抗原结合分子;

[0652] 其中所述抗原结合分子以1:1的比率结合至人类LIGHT的三聚体(例如,对膜LIGHT至少偏好50倍);并且

[0653] 其中所述抗原结合分子与可溶性LIGHT相比对膜结合LIGHT具有更高亲和力;

[0654] 并且其中由抗原结合分子结合的表位包含GRATSSSRVW(SEQ ID NO:124)。

[0655] 组合物

[0656] 在本发明的一个方面,提供了一种药物组合物,其包含本发明的抗原结合分子。

[0657] 可以配制本发明的组合物用于通过任何便利的途径使用。本发明的药物组合物除了本发明的抗原结合分子之外将通常包括药学上可接受的载剂、赋形剂、稀释剂、佐剂、媒剂、缓冲剂或稳定剂。此类载剂包括但不限于盐水、缓冲盐水、葡萄糖、脂质体、水、甘油、聚乙二醇、乙醇和其组合。

[0658] 药物组合物可以呈任何适合的形式,这取决于将其施用于患者的所需方法。

[0659] 本发明的药物组合物可以呈现为单位剂型,每个剂量含有预定量的每种活性成分。此种单位可以适于提供5-100毫克/天的化合物,优选5-15毫克/天、10-30毫克/天、25-50毫克/天、40-80毫克/天或60-100毫克/天。对于式I化合物,提供100-1000毫克/天的范围内的剂量,优选100-400毫克/天、300-600毫克/天或500-1000毫克/天。此类剂量可以按单次剂量或作为许多离散剂量提供。最终剂量当然将取决于所治疗的病状、施用途径以及患者的年龄、体重和状况并且将由医师决定。

[0660] 本发明的药物组合物可以适于通过任何适当途径施用,例如通过经口(包括经颊或舌下)、经直肠、经鼻、局部(包括经颊、舌下或经皮)、经阴道或肠道外(包括皮下、肌肉内、静脉内或皮内)途径。静脉内(IV)施用可以是优选的。此类制剂可以通过药剂学领域中已知

的任何方法,例如通过使活性成分与一种或多种载剂或赋形剂缔合来制备。

[0661] 适于经口施用的药物制剂可以呈现为离散单位,例如胶囊或片剂;粉末或颗粒;水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;可食用泡沫或发泡体;或水包油液体乳液或油包水液体乳液。

[0662] 适于经皮施用的药物制剂可以呈现为离散贴片,所述贴片将要与接受者的表皮保持密切接触一段较长时间。举例来说,活性成分可以通过如《药学研究 (Pharmaceutical Research) 》,3(6),318(1986)中一般描述的离子导入法从贴片递送。

[0663] 适于局部施用的药物制剂可以配制成软膏、乳膏、悬浮液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、喷雾、气雾剂或油。

[0664] 对于施加至眼睛或其它外部组织,例如口腔和皮肤,制剂优选作为局部软膏或乳膏施加。当配制成软膏时,活性成分可以与石蜡性或水可混溶性软膏基剂一起采用。或者,活性成分可以与水包油乳膏基剂或油包水基剂一起配制成乳膏。

[0665] 适于局部施用于眼睛的药物制剂包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮于适合的载剂,尤其水性溶剂中。

[0666] 适于局部施用于口腔中的药物制剂包括含片、喉片和漱口剂。

[0667] 适于经直肠施用的药物制剂可以呈现为栓剂或灌肠剂。

[0668] 载剂是固体的适于经鼻施用的药物制剂包括具有例如在20至500微米范围内的粒度的粗粉,其以吸鼻烟的方式施用,即,通过经由鼻部通道从保持贴近鼻部的粉末的容器快速吸入。用于作为鼻喷雾或作为滴鼻剂施用的载剂是液体的适合制剂包括活性成分的水溶液或油溶液。

[0669] 适于通过吸入施用的药物制剂包括细粒粉或烟,其可以借助于各种类型的定剂量加压气雾剂、喷雾器或吹入器产生。

[0670] 适于经阴道施用的药物制剂可以呈现为子宫托、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂。

[0671] 适于肠道外施用的药物制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和促使制剂与预期接受者的血液等张的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可以包括悬浮剂和增稠剂。制剂可以呈现于单位剂量或多剂量容器中,例如密封安瓿和小瓶,并且可以储存于冷冻干燥(冻干)条件中,其仅需要在临用前添加无菌液体载剂,例如注射用水。临时注射溶液和悬浮液可以从无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0672] 本发明的药物组合物除了本发明的分子之外还可以含有一种或多种其它治疗活性剂。

[0673] 在一些实施方案中,活性药物浓缩物的制剂可以包含药学上可接受的张度剂、缓冲剂和药学上可接受的表面活性剂。

[0674] 或者,制剂可以包含活性成分加上磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠、聚山梨醇酯80或聚山梨醇酯20(用以使搅动诱导的聚集风险降至最低的表面活性剂)和水(美国药典(USP)/欧洲药典(Ph.Eur)),任选地pH调整至约6.0至7.0,例如大约6.5。

[0675] 优选的单位剂量制剂是含有活性成分的如本文中上文所叙述的日剂量或亚剂量或其适当部分的那些。

[0676] 应了解,除了上文特别提及的成分之外,制剂还可以包括考虑到所讨论的制剂类

型的本领域中的其它常规试剂,例如,适合于经口施用的那些可以包括调味剂。

**[0677] 治疗方法**

**[0678]** 本发明的抗原结合分子适用于预防和/或治疗LIGHT介导的病症或疾病,尤其炎性病症或疾病。本发明的这个方面因此还包括一种治疗受试者的LIGHT介导的病症或疾病(例如炎性病症或疾病)的方法,其包括向受试者施用本发明的抗原结合分子。本发明因此还延伸至本发明的抗原结合分子制造用于治疗 and/或治疗LIGHT介导的病症或疾病(例如炎性病症或疾病)的药剂的用途,和本发明的抗原结合分子预防和/或治疗此类病状的用途。

**[0679]** 治疗方法可以针对人类或动物受试者并且本发明同样延伸至人类和/或兽医学中的用途。本发明的抗原结合分子优选以“治疗有效量”施用于个体,这足以对个体显示出益处。如本文所用的“治疗”包括可以有益于人类或非人类动物,优选哺乳动物的任何方案。治疗可以关于现有病状或可以是预防性的(预防性治疗)。

**[0680]** 在一个实施方案中,本发明的抗原结合分子用于炎症中,炎性病症包括自体免疫疾病。在优选实施方案中,本发明的抗原结合分子用于治疗炎性肠病。如本文所用的“炎性肠病”(IBD)涉及结肠和小肠的炎性病状。这些包括强直性脊柱炎、异位性皮炎、乳糜泄、炎性肠病(IBD)、克罗恩氏病、类风湿性关节炎、牛皮癣、细支气管炎、齿龈炎、移植排斥反应、同种异体移植排斥反应、移植物抗宿主病(GvHD)、哮喘、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病、肾病、败血性休克、溃疡性结肠炎、纤维化(即,纤维化疾病)、多发性硬化、斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、狼疮、气道炎症、肝病、肝炎、乳糜泄、皮炎、嗜酸粒细胞增多症和原发性胆汁性肝硬化。特别关注的是炎性肠病,例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病的治疗。

**[0681]** 取决于所治疗的病状,本发明的抗原结合分子可以与其它药学活性组分组合使用用于同时、独立或依序使用。举例来说,当治疗炎性疾病或病症时,本发明的抗原结合分子可以与消炎剂组合使用。适合的消炎剂包括非类固醇消炎药(NSAIDS)和类固醇。NSAIDS可以是优选的,包括但不限于水杨酸类(例如阿司匹林(aspirin)(乙酰水杨酸)、二氟尼柳(diflunisal)、水杨酸、双水杨酯(salsalate))、丙酸衍生物(布洛芬(ibuprofen)、右旋布洛芬(dexibuprofen)、萘普生(naproxen))、乙酸衍生物(吲哚美辛(indomethacin)、双氯芬酸(diclofenac))、烯醇酸衍生物、邻氨基苯甲酸衍生物(芬那酯(fenamate))、选择性COX-2抑制剂和磺酰苯胺(sulfonanilide)。

**[0682]** 当治疗免疫介导的病症或疾病时,可以使用免疫抑制剂,例如糖皮质激素、细胞抑制剂(例如烷化剂、抗代谢物、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、巯基嘌呤或细胞毒性抗生素)。与GvHD特别相关的是糖皮质激素,例如皮质醇(cortisol)、可的松(cortisone)、强的松、泼尼松龙(prednisolone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龙(triamcinolone)、倍氯米松(beclomethasone)、氟氢可的松(fludrocortisone)、去氧皮质酮(deoxycorticosterone)和醛固酮(aldosterone)。

**[0683]** 需要与本发明的抗原结合分子组合使用的其它额外组分包括TNF抑制剂、IL-12抑制剂、IL-23抑制剂和 $\alpha 4\beta 7$ 整合素抑制剂。抑制剂本身可以是抗原结合分子,例如抗体并且优选单克隆抗体。

**[0684]** 适合的TNF抑制剂包括英夫利昔单抗(infliximab)(瑞米凯德(Remicade))、阿达木单抗(adalimumab)(修美乐)、聚乙二醇化赛妥珠单抗(certolizumab pegol)(西玛兹



(Cimzia)) 和戈利木单抗 (golimumab) (欣普尼 (Simponi))。适合的 IL-12 和 IL-23 抑制剂包括优特克单抗 (ustekinumab) (喜达诺 (Stelara))，其为两者的抑制剂。适合的  $\alpha 4\beta 7$  整合素抑制剂包括维多珠单抗 (vedolizumab) (恩替维 (Entyvio))。

[0685] 可以配制本发明的药物组合物以包括一种或多种额外药学活性组分，例如上文列出的那些。本发明的抗原结合分子可以作为试剂盒的一部分提供。此类试剂盒可以包括使用说明书和/或额外药学活性组分。抗原结合分子和额外药学活性组分可以独立地安置于试剂盒内，或在一些实施方案中抗原结合分子和额外药学活性组分可以配制在一起。

[0686] 在本发明的一个实施方案中，提供了特异性地结合至 LIGHT 的抗体，尤其单克隆抗体。抗体选自由以下组成的组：2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15 和 3D12\_var16。抗体用于治疗炎性疾病，包括 IBD。

[0687] 在一个实施方案中，本发明提供了特异性地结合至人类 LIGHT 的表位的抗原结合分子，其中所述抗原结合分子选自 2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15 和 3D12\_var16，或其片段或变体，用于治疗强直性脊柱炎、异位性皮炎、乳糜泄、炎性肠病 (IBD)、克罗恩氏病、类风湿性关节炎、牛皮癣、细支气管炎、齿龈炎、移植排斥反应、同种异体移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GvHD)、哮喘、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病、肾病、败血性休克、溃疡性结肠炎、纤维化疾病、多发性硬化、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、肝病、肝炎、乳糜泄、皮炎、嗜酸粒细胞增多症和原发性胆汁性肝硬化。

[0688] 在一个实施方案中，本发明提供了特异性地结合至人类 LIGHT 的表位的抗原结合分子，其中所述抗原结合分子选自 3B04、3D12 和 3B04\_var16，或其片段或变体，用于治疗炎性肠病。在一个实施方案中，抗原结合分子是 3B04\_var16。

[0689] 在一个实施方案中，本发明提供了特异性地结合至人类 LIGHT 的表位的抗原结合分子，其中所述抗原结合分子选自 3B04、3D12 和 3B04\_var16，或其片段或变体，用于治疗克罗恩氏病。在一个实施方案中，抗原结合分子是 3B04\_var16。

[0690] 在一个实施方案中，本发明提供了特异性地结合至人类 LIGHT 的表位的抗原结合分子，其中所述抗原结合分子选自 3B04、3D12 和 3B04\_var16，或其片段或变体，用于治疗溃疡性结肠炎。在一个实施方案中，抗原结合分子是 3B04\_var16。

[0691] 本发明的这个方面因此还延伸至一种治疗炎性肠病症的方法，其包括向受试者施用本发明的抗原结合分子。在一个实施方案中，炎性肠病可以是克罗恩氏病。在一个实施方案中，炎性肠病可以是溃疡性结肠炎。在替代性实施方案中，本发明可以视为提供本发明的抗原结合分子制备用于治疗炎性肠病症的药剂的用途。在一个实施方案中，炎性肠病可以

是克罗恩氏病。在一个实施方案中,炎性肠病可以是溃疡性结肠炎。

[0692] 现在将参考许多特定实施例进一步描述本发明,这些实施例出于说明的目的呈现并且不应解释为限制本发明的范围。

[0693] 实施例

[0694] 抗原制备、免疫程序、RNA提取和Fab产生

[0695] 以下实施例提供了一组抗人膜LIGHT Fab的产生和鉴别的详细描述。采用免疫耐受方案以使用包括依序注射人类可溶性重组人类LIGHT (氨基酸74-240)、环磷酰胺和表达LIGHT的重组细胞系的经过修改的免疫程序产生抗人膜LIGHT Fab。这种方案有效扩增对膜LIGHT表位具有反应性的克隆体。所采用的方法类似于Salata RA等(应用免疫耐受程序以产生对牛生长激素的替代性蛋白质亚型有特异性的单克隆抗体(Application of an immune-tolerizing procedure to generate monoclonal antibodies specific to an alternate protein isoform of bovine growth hormone).《分析生物化学(Anal Biochem)》.1992年11月15日;207(1):142-9)和Chin NW等(对肺鳞状细胞癌和各种部位的腺癌具有反应性的针对细胞角蛋白18的新颖单克隆抗体(A novel monoclonal antibody to cytokeratin 18 with reactivity toward lung squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of various sites).《美国病理学杂志(Am J Pathol)》.1992年5月;140(5):1061-9)中所述的方案。

[0696] 重组人类LIGHT (214E) 和食蟹猴LIGHT的克隆和表达

[0697] 将编码全长人类LIGHT (214E等位基因) 和食蟹猴(食蟹猕猴(Macaca fascicularis))LIGHT蛋白质的cDNA经由KpnI/NotI克隆至pCDNA3.1(+)表达载体中。

[0698] 根据制造商的说明书使用脂质转染胺2000(Lipofectamine 2000)转染试剂(Invitrogen,11668019)用30微克人类或食蟹猴LIGHT构筑体转染CHO-K1细胞(ATCC® CCL-61TM)和HEK293FF细胞(Invitrogen,R79007)的0.5-5.0×10<sup>6</sup>个细胞。24小时后,通过流式细胞术测定使用小鼠抗LIGHT抗体(R&D Systems,MAB664)继之以山羊抗小鼠APC缀合的抗体(BD Biosciences,550826)测定转染和非转染的细胞的人类和食蟹猴LIGHT的细胞表面表达。结果显示26%和50%的用人人类构筑体转染的CHO-K1和HEK293FF细胞分别显示LIGHT蛋白质的表达。在用食蟹猴构筑体转染的细胞的情况下,36%和53%的转染的CHO-K1和HEK293FF细胞分别显示LIGHT蛋白质的表达。在非转染的细胞系中的任一个中未检测到LIGHT表达。

[0699] 免疫程序

[0700] 每2周用10μg重组人类可溶性LIGHT蛋白质(R&D Systems,664-LI-025)在Sigma佐剂系统(SAF,Sigma-Aldrich,S6322-1VL)中腹膜内(i.p.)使Balb/c小鼠免疫,总共3次注射。在可溶性LIGHT之后15分钟、1天和两天腹膜内注射0.1毫升/小鼠(20mg/ml,于PBS中)的环磷酰胺单水合物(Sigma目录号C0768)。以两周时间间隔重复这个程序两次。第42天,将200μl含CHO-LIGHT细胞(6×10<sup>6</sup>)的SAF腹膜内注射至每只小鼠中并且第56天和第70天重复。第87天静脉内(i.v.)注射CHO-LIGHT细胞(6×10<sup>6</sup>)并且第91天收集脾。

[0701] 通过FACS使用HEK293FF人类LIGHT细胞确定血清效价

[0702] 将含2×10<sup>5</sup>个WT HEK293FF细胞、HEK293FF-人类LIGHT细胞或HEK293FF-食蟹猴LIGHT细胞的100μl FACS缓冲液(1×PBS+0.5% Hi-FBS)分配至96孔U底板(Greiner)中并

且用参考抗体(人类LIGHT/TNFSF14MAb664, R&D Systems)染色,或在4℃下与先前制备的在FACS缓冲液中稀释的小鼠血清滴定液孵育60分钟。孵育后,将细胞加上血清样品用FACS缓冲液洗涤3次,并且在4℃和避光下与50μl 1:500稀释度的二级山羊抗小鼠APC缀合的抗体(BD Biosciences, 550826)孵育30分钟。孵育后,将细胞在FACS缓冲液中洗涤3次,然后再悬浮于100μl FACS缓冲液中。通过流式细胞术使用FACS Accuri C6仪器在FL4通道中测量阳性APC信号强度(几何平均值和百分比结合)。

#### [0703] RNA提取和Fab产生

[0704] 对于每只免疫的小鼠,通过机械和热处理使用DNase/RNase游离组织研磨机和TRIzol试剂(AMBIION, 目录号15596026)从一半脾制备细胞悬浮液。根据制造商的说明书使用Direct-zol RNA MiniPrep试剂盒(Zymo Research, 目录号R2050)从细胞悬浮液进行RNA提取。通过测量260和280nm下的光密度并且通过在对应于28S和18S rRNA的1%琼脂糖/TAE凝胶的色带中视觉分析来确认提取的RNA的纯度和完整性。

#### [0705] Fab文库构筑

[0706] 从免疫谱系扩增抗体基因。从提取的RNA,通过RT-PCR使用SuperScript III第一股合成系统(Invitrogen, 目录号18080-051)合成cDNA。使用扩张高保真系统(Expand High Fidelity System)(Roche, 目录号4738268001)从cDNA对编码重链(VH)的可变结构域、IgG1重链的第一恒定结构域和铰链(CH1-铰链)的一部分、抗体κ轻链的可变结构域(Vκ)和恒定结构域(Cκ)的基因进行PCR扩增。设计这些PCR反应中所用的引物以在小鼠铰链中和Cκ区的3'中以及不同小鼠V基因的一个区的框架的5'中粘接。使用先前的扩增产物作为模板和用进一步克隆至噬菌粒中所需的限制位点标记的与上文所用相同的引物进行巢式PCR。

[0707] 对于每只小鼠,将编码VH1、CH1和一小部分铰链的基因以及编码Vκ和Cκ的基因独立地克隆至噬菌粒中并且转化至大肠杆菌TG1细胞中,产生重链和轻链子文库。

[0708] 通过克隆VHCH1-铰链插入物构筑最终Fab文库,所述插入物是通过将重链子文库DNA消化至含有轻链子文库的噬菌粒载体中并且通过转化大肠杆菌TG1细胞而获得。产生尺寸从4.0E+08变化至8.8E+09cfu的总共四个Fab噬菌体展示文库,其中噬菌体粒子将Fab表达为具有C端His6-c-myc标签并且具有Gene-III蛋白质的融合蛋白。

#### [0709] HEK293FF人类LIGHT细胞中的细胞周质提取物筛选

[0710] 将细胞周质提取物(P.E.)在FACS缓冲液(1×PBS+0.5% Hi-FBS)中1:5稀释,并且在室温下在板振荡器上与1:1000稀释度的小鼠抗c-myc(Gentaur CMYC-9E10, 0.5mg/ml)以100μl的最终体积孵育30分钟。在4℃下在板振荡器上将2.0E+05HEK293FF人类LIGHT转染的细胞与100μl P.E.和小鼠抗c-myc混合物孵育60分钟。然后将细胞用FACS缓冲液洗涤3次,并且在4℃下在板振荡器上用50μl 1:500稀释度的山羊抗小鼠APC染色30分钟。结束时,将细胞用FACS缓冲液洗涤3次,再悬浮于100μl FACS缓冲液中,并且通过流式细胞术使用FACS Accuri C6仪器在FL4通道中读取阳性结合物。

#### [0711] 用于选择HEK293FF人类LIGHT细胞中的特异性Fab克隆体的竞争测定

[0712] 在室温下将8个阳性筛选的克隆体(EC50浓度)中的每一个的纯化的Fab在存在和不存在1μg可溶性LIGHT蛋白质的情况下孵育30分钟。孵育后,在4℃下在板振荡器上将100μl Fab加上可溶性LIGHT蛋白质的混合物与2.0E+05HEK293FF人类LIGHT细胞孵育60分钟。将细胞用FACS缓冲液洗涤3次,并且在4℃下在板振荡器上用50μl 1:500稀释度的山羊抗小鼠

APC染色30分钟。最后,将细胞用FACS缓冲液洗涤3次,并且通过流式细胞术使用FACS Accuri C6仪器在FL4通道中读取阳性结合物。

[0713] LIGHT特异性Fab的选择和筛选

[0714] 根据标准方案使用VCSM13辅助噬菌体产生表达Fab的噬菌体,在PEG/NaCl中沉淀并且在对表达人类LIGHT的细胞进行连续两轮淘选中使用。转染的HEK293FF和CHO-K1细胞分别用于第一轮和第二轮。在4℃下将噬菌体与细胞在溶液中孵育一小时,然后用10% FBS/PBS洗涤数次。在室温下使用胰蛋白酶回收结合的噬菌体。由蛋白酶抑制剂AEBSF立即中和蛋白酶活性。将所有噬菌体输出感染至对数生长的大肠杆菌TG1细胞中,并且由异丙基1-硫-β-D-半乳糖吡喃糖苷诱导个别大肠杆菌细胞中可溶性Fab的产生。通过冷冻/解冻循环提取含有可溶性Fab的细菌细胞周质提取物(P.E.),使细菌成团并且在-20℃下冷冻过夜,然后在室温下解冻并且再悬浮于PBS中。在室温下振荡30分钟并离心后收集含有可溶性Fab的上清液(P.E.)。在FAC中测试含有可溶性Fab的总共380P.E.与人类LIGHT转染和非转染的HEK293FF细胞的结合。通过使用抗myc抗体(Gentaur,目录号04-CMYC-9E10)和山羊抗小鼠APC缀合的抗体(BD Biosciences,目录号550826)检测缔合的c-myc标签来评估可溶性Fab的结合。通过在流式细胞仪(Accuri C6,BD Biosciences)的FL4-A通道检测器中查看阳性细胞百分比(%)和平均荧光强度水平(MFI)来分析结果。总共70个克隆体显示结合至转染的细胞,其中一个克隆体还显示结合至非转染的细胞。

[0715] 用于选择HEK293FF人类LIGHT细胞中的特异性P.E.克隆体的中和测定

[0716] 在4℃下在板振荡器上将HEK293FF人类LIGHT转染的细胞与以下孵育120分钟:先前在室温下在板振荡器上与小鼠抗c-myc(1:1000)孵育30分钟的50μl来自所选克隆体的P.E.(1:5),和50μl LTβR-Fc配体(15nM-EC50;R&D Systems目录号356-HV-100)或50μl HVEM-Fc(45nM-EC50;R&D Systems目录号629-LR-100)。将细胞用FACS缓冲液洗涤3次,并且在4℃下在板振荡器上用50μl 1:500稀释度的山羊抗小鼠APC染色30分钟。最后,将细胞用FACS缓冲液洗涤3次,并且通过流式细胞术使用FACS Accuri C6仪器在FL4通道中读取阳性结合物。作为对照,将细胞仅与配体孵育并且使用50μl山羊抗人IgG FITC(Sigma目录号F9512-2ML,1:1500)(FL1通道)检测。从初级筛选中的69个阳性结合物,由本发明者选择24个中和Fab,其抑制LTβR-Fc与HVEM-Fc结合至HEK293FF细胞上表达的LIGHT。

[0717] 使用可溶性LIGHT的竞争测定和食蟹猴交叉反应性

[0718] 在存在和不存在可溶性LIGHT蛋白质(R&D Systems,目录号664-LI0252)的情况下再测试显示特异性结合至表达人类LIGHT的HEK293FF细胞的69个克隆体的P.E.与相同细胞的结合。通过测试可以阻断抗LIGHT抗体(R&D Systems,目录号MAB664)与细胞的结合的不同量的可溶性LIGHT来确定有待用于竞争测定中的可溶性LIGHT(10μg/ml)的量。在存在或不存在10μg/ml LIGHT蛋白质的情况下将来自69个克隆体的P.E.与小鼠抗c-myc抗体(Gentaur,目录号04-CMYC-9E10)预孵育,然后添加至人类LIGHT HEK293FF转染的细胞中。对于特异性膜LIGHT结合物的确定,计算在存在或不存在可溶性LIGHT的情况下P.E.的结合%和MFI值的比率,其中呈现高于0.70的值的克隆体被视为膜LIGHT特异性结合物。

[0719] 鉴别总共24个膜LIGHT特异性结合物克隆体。还测试这些克隆体结合用食蟹猴LIGHT构筑体转染的HEK293FF细胞。因此,七个抗LIGHT Fab归类为人类/食蟹猴交叉反应性的。

[0720] 产生嵌合mAb

[0721] 将编码七个抗LIGHT小鼠Fab加上无关Fab的可变结构域的合成基因再克隆至哺乳动物表达载体中,所述载体包含人类IgG4 HC(在位置214处具有S至P转变以防止IgG4转换并且在位置248处具有L至E转变以消除残余Fc受体结合活性)和人类CL结构域。在哺乳动物表达系统中进行含有重和轻链的载体的共转染,继而在变性和非变性PAGE上进行嵌合体IgG的基于蛋白质A的纯化、定量和QC。Nu-Page分析确认对于非还原条件的150Kda色带和在还原条件下的两个色带(50和25KDa)的纯度和存在。

[0722] 抗LIGHT IgG4与EL4细胞上的LIGHT的平衡结合

[0723] 稳定转导的LIGHT表达EL4细胞(小鼠淋巴瘤细胞系;EL4-LIGHT;Cheung等《免疫学杂志(J. Immunol.)》2009;183:7286-7296)用于基于流式细胞术的结合分析。在4℃下将EL4-LIGHT细胞与抗LIGHT IgG4克隆体(0.017ng/ml至70μg/ml的分级浓度)孵育40分钟。洗涤细胞并且Alexa Fluor 647缀合的山羊抗人IgG(Fab)2片段特异性多克隆抗体(Jackson Immuno Research, West Grove, USA)用于检测EL4-LIGHT细胞上结合的抗LIGHT IgG。

[0724] 由抗膜LIGHT mAb抑制HVEM和LTBR结合至EL4-LIGHT细胞

[0725] 根据制造商的说明书使用购自ThermoFisher的试剂盒(EZ-Link NHS-LC-生物素;目录号21336)制备生物素-LTBR-Fc和生物素-HVEM-Fc。在EL4-LIGHT细胞中使用抗膜LIGHT抗体的结合竞争测定如下:50微升/孔的抗体3D12、3B04、3E09、2B11、2E08、3A07、3C10(300nM至0.005nM的3倍稀释)添加至EL4-LIGHT细胞( $0.25 \times 10^6$ )中并且在4℃下孵育30分钟,然后将50微升/孔的两倍EC50浓度的每个配体(生物素-LTBR-Fc或生物素-HVEM-Fc)添加至单独或加上抗体的EL4-LIGHT细胞中,并且在4℃下孵育90分钟。所用的稀释剂是FACS缓冲液。将细胞用FACS缓冲液洗涤3次,并且在4℃下用抗生物素蛋白链菌素-APC(1:400;BioLegend目录号405207)进行生物素-LTBR-Fc和生物素-HVEM-Fc与细胞的结合检测持续30分钟,并且在RL-1通道中读取荧光。抗HEL mAb 2A11用作背景对照。

[0726] 由抗膜LIGHT mAb抑制IL-8从HT-29细胞分泌

[0727] CHO K1 LIGHT细胞测定

[0728] 将HT29细胞(美国菌种保藏中心(American Type Culture Collection), ATCC编号HTB-38)维持于McCoy's 5a培养基(GIBCO)+10%v/vFBS(GIBCO)中。使细胞从100%汇合在1:4与1:12之间分裂用于常规培养。在37℃下在细胞培养基中将100μl  $0.03 \times 10^6$ 个瞬时转染的LIGHT CHO K1细胞与抗膜LIGHT抗体(或阴性对照抗HEL,鸡卵溶酶体抗体)孵育30分钟,然后添加至100μl  $1 \times 10^5$ 个HT29细胞中,并且在37℃下在CO<sub>2</sub>细胞孵育器腔室中孵育6小时。回收上清液,并且使用人类IL-8Duo-set ELISA试剂盒(R&D Systems)确定IL-8水平。包括HT29细胞的阴性对照以及HT-29细胞的阳性对照加上TNFα(10ng/ml)或LTα1β2(0.5μg/ml)。

[0729] EL4-NC-LIGHT细胞测定

[0730] 将HT29细胞(美国菌种保藏中心, ATCC编号HTB-38)维持于McCoy's 5a培养基(GIBCO)+10%v/v FBS(GIBCO)中。使细胞从100%汇合在1:4与1:12之间分裂用于常规培养。在37℃与5% CO<sub>2</sub>下在加湿气氛腔室中将100μl  $1 \times 10^5$ 个HT-29细胞于培养基中孵育过夜。

[0731] 使EL4-NC-LIGHT细胞(除使用不含残基81-84的稳定转染的LIGHT以限制LIGHT裂

解以外如EL4-LIGHT细胞一样制备)离心并且用培养基洗涤,然后再悬浮于细胞培养基中,达到 $2.5 \times 10^6$ 个细胞/毫升的最终浓度,并且在37℃下在圆底96孔板中将100 $\mu$ l ( $2.5 \times 10^5$ 个细胞/孔)与100微升/孔的抗LIGHT抗体预孵育15分钟。抽吸含有HT-29接种细胞的来自96孔板的培养基,并且将抗LIGHT抗体加上EL4-NC-LIGHT细胞(200 $\mu$ l总体积)添加至HT29细胞中,并且在37℃和5% CO<sub>2</sub>下在具有加湿气氛的细胞培养孵育箱中孵育2小时。回收上清液,并且使用人类IL-8Duo-set ELISA试剂盒(R&D Systems)确定IL-8水平。包括HT29细胞的阴性对照以及HT-29细胞的阳性对照加上TNF $\alpha$  (10ng/ml)或LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 (0.5 $\mu$ g/ml)。

[0732] 抗膜LIGHT抗体与DcR3的竞争结合

[0733] DcR3 (TNFRSF6B) 是对于配体结合与受体竞争的诱饵受体。DcR3可以以高亲和力结合并中和LIGHT并且以较低亲和力结合TL1A和FasL (Zhan C等《结构(Structure)》.2011, 19:162-71"诱饵策略:TL1A:DcR3复合物的结构(Decoy strategies:the structure of TL1A:DcR3 complex)”。稳定转导的LIGHT表达EL4细胞(小鼠淋巴瘤细胞系;EL4-LIGHT)用于基于流式细胞术的竞争结合分析。

[0734] 使用DcR3-Fc的测定

[0735] 在4℃下将EL4-LIGHT细胞与Alexa Fluor 647缀合的DcR3-Fc (DcR3-Fc-AF647; 0.8 $\mu$ g/ml)和分级浓度(31pg/ml至128 $\mu$ g/ml)的抗膜LIGHT抗体(3B04、03D12和02B11)共孵育40分钟。包括结合可溶性与膜LIGHT的mAb的对照(来自EP2292663的F19)。将样品洗涤三次并且进行流式细胞术分析。从DcR3-Fc-AF647与EL4细胞上的LIGHT的结合获得的特异性平均荧光强度(MFI)用于确定竞争结合的水平。

[0736] 使用His标记的DcR3的测定

[0737] 在4℃下将EL4-LIGHT细胞( $0.25 \times 10^6$ )与抗膜LIGHT mAb (0-300nM)预孵育15分钟,继而在4℃下与His标记的DcR3 (1nM, Creative BioMart; 参考号:TNFRSF6B-552H, 批号:962512)孵育30分钟。然后在4℃下将样品与小鼠抗his标签抗体(1:500稀释, Biolegend, 目录号652502)孵育30分钟,继而在4℃下与抗小鼠APC (1:500稀释, BDBiosciences, 目录号550826)孵育30分钟。在检测抗体阶段中的每一个之后将管洗涤三次,并且进行流式细胞术分析。从DcR3-His与EL4细胞上的LIGHT的结合获得的特异性平均荧光强度(MFI)用于确定竞争结合的水平。

[0738] 测量抗膜LIGHT mAb结合至刺激的CD8细胞上的原生LIGHT

[0739] 从正常血液供体收集40ml血液,并且通过使20ml血液(在PBS中1:1稀释)在Percoll (10ml)上以Polymorphprep (10ml)梯度分层来制备细胞用于分离。在25℃下在最低加速并且无制动下以500g梯度离心30分钟。将单核细胞(MNC)从血液与Percoll之间的界面收集至50ml锥形管中,并且添加磷酸盐缓冲盐水(PBS)达到50ml总体积,并且在4℃下使细胞以1500rpm离心10分钟。倾析上清液,并且使细胞再悬浮于50ml PBS中,并且在4℃下以1200rpm再次离心5分钟。倾析上清液,并且使细胞以 $1 \times 10^6$ /ml再悬浮于10% RPMI中。然后将100 $\mu$ l细胞添加至用1 $\mu$ g/ml抗CD3预涂布的平底96孔板的孔中,然后将100 $\mu$ l 2 $\mu$ g/ml可溶性抗CD28添加至每个孔中。在37℃、5% CO<sub>2</sub>下将板孵育5天,然后将细胞转移至U底96孔板中,并且以1800rpm离心2分钟以使细胞成团,并且倾析上清液。然后通过以1800rpm离心2分钟将细胞在FACS缓冲液中洗涤1次,然后在室温下用1:100人类Fc阻断剂在FACS缓冲液中阻断30分钟。

[0740] 将以下流式组的抗体添加至细胞的每个孔中:

[0741] 用APC(ThermoFisher,各自1 $\mu$ g)标记的TCR-PE、CD14-eVolve 605、CD8-APCe780、CD4-V450、CD19-Alexa 700、CD16-BV711、CD15-PerCPe710、CD11b-PECy7、CD45-V500和抗膜LIGHT mAb。在室温下在黑暗中孵育30分钟后,将细胞用FACS缓冲液以1800rpm洗涤1次持续2分钟,然后在4℃下在黑暗中固定于2%多聚甲醛中20分钟,然后在流式细胞仪上读取。

[0742] 测量抗膜LIGHT mAb结合至多态LIGHT

[0743] 为了确定mAb对LIGHT SNP的特异性,利用以下细胞系:II23、II23-LIGHT 214E、II23-LIGHT 214K和II23-LIGHT 32L。使细胞以 $1 \times 10^7$ 个细胞/毫升悬浮,并且将100 $\mu$ L等分试样置于96孔板的孔中,使细胞旋转降速,并且在FACS缓冲液中以1800rpm洗涤2分钟。在室温下用抗CD16/CD32(eBioscience, San Diego, USA)于FACS缓冲液中的1:100稀释液阻断细胞20分钟,然后在FACS缓冲液中以1800rpm洗涤1次持续2分钟。然后在室温下在黑暗中使细胞再悬浮于100 $\mu$ L FACS缓冲液+4 $\mu$ g抗膜LIGHT mAb或抗LIGHT-PE(eBioscience,批号:E01621-1632)中30分钟,继而在FACS缓冲液中以1800rpm洗涤1次持续2分钟,然后在4℃下在黑暗中再悬浮于100 $\mu$ L FACS缓冲液加上1:100山羊抗人Fc $\gamma$ -PE二级抗体或无二级抗体中30分钟。将细胞在FACS缓冲液中以1800rpm再次洗涤1次持续2分钟,并且在4℃下固定于200 $\mu$ L 2%多聚甲醛中过夜,并且在流式细胞仪上读取。

[0744] 测量抗体对可溶性和膜LIGHT的亲合力

[0745] 如本文所用的术语“表面等离子体共振”是指允许例如使用BIAcore系统(GE Healthcare)通过检测生物传感器矩阵内蛋白质浓度的改变来分析实时生物特异性相互作用的光学现象。对于进一步描述,参见Jönsson,U.等(1993)《临床生物学年鉴(Ann.Biol.Clin.)》51:19-26;Jönsson,U.等(1991)《生物技术(Biotechniques)》11:620-627;Johnsson,B.等(1995)《分子识别杂志(J.Mol.Recognit.)》8:125-131;和Johnnson,B.等(1991)《分析生物化学(Anal.Biochem.)》198:268-277。

[0746] 可溶性LIGHT

[0747] 根据制造商的说明书和标准程序通过表面等离子体共振(SPR)使用BIAcore系统(GE Healthcare)测量在生物传感器矩阵上经由山羊抗人Fc IgG捕获的捕获抗体(嵌合抗膜LIGHT单克隆抗体)与重组可溶性LIGHT之间的实时结合相互作用。简单地说,在HBS运行缓冲液(GE Healthcare)中稀释可溶性LIGHT,并且经由固定的蛋白质矩阵以30 $\mu$ l/mm的流动速率注射等分试样。BIAevaluation软件用于计算缔合速率、离解速率(kd)和亲合力( $K_D$ )。

[0748] 与可溶性LIGHT的交叉反应性

[0749] 通过用含有NF-kB荧光素酶报告基因的慢病毒载体转导来产生稳定的HeLa-NF-kB报告基因细胞(如“作为选择性NOD1抑制剂的2-氨基苯并咪唑衍生物发现和表征(Discovery and characterization of 2-aminobenzimidazole derivatives as selective NOD1 inhibitors)”.Correa RG等,《化学与生物学(Chemistry and Biology)》2011,18:825-832中所述)。在37℃下将转导的细胞在含10% FBS的DMEM中孵育48小时。然后将细胞在含10% FBS的DMEM中洗涤5次,并且在37℃CO<sub>2</sub>孵育箱中在96孔板中以20,000个细胞/孔的密度在100 $\mu$ l含10% FBS的DMEM中培养3-4小时。在4℃下将可溶性LIGHT(R&D Systems,664-LI/CF,74-240)与缓冲液或抗体孵育20分钟,并且将100 $\mu$ l LIGHT/抗体混合

物添加至细胞中并在37℃下孵育24小时。去除培养基并且将细胞用PBS洗涤两次。然后将50  $\mu$ l 1×被动裂解缓冲液添加至每个孔中,并且在室温下在缓缓摆动下孵育30分钟,继而将50  $\mu$ l 荧光素酶试剂添加至每个孔(Promega双荧光素酶报告基因测定,E1960)中。然后在板读取器上读取发光。

[0750] 表位定位

[0751] 原生质谱方法

[0752] 将LIGHT蛋白质(R&D Systems 664-LI-025)以4  $\mu$ M的最终浓度溶解于PBS缓冲液中,而将mAb以20  $\mu$ M维持于PBS中。在质谱法优化之前经由具有40kDa截止的柱将样品缓冲液更换为不同浓度的乙酸铵pH 7.4。对于LIGHT蛋白质和抗体进行至多六个脱盐阶段,而发现最佳乙酸铵浓度是200mM。将样品储存于4℃下并且在一周内使用。在MS分析之前将抗体稀释至1  $\mu$ M。对于复合物形成,将LIGHT蛋白质与每个抗体独立地以1:5比率在冰上孵育,并且在孵育后30分钟进行原生重量测量。

[0753] 使用针对高m/z离子的传输和检测而修改的Q Exactive hybrid quadrupole-Orbitrap质谱仪(Thermo Fisher Scientific)进行纳米电喷雾电离测量。将样品从金涂布的毛细管在高椎体和毛细管电压以及高温下电喷雾,使得原生寡聚物部分离解。在前部光学装置中施加高压,并且在优化的碰撞能量下记录质谱。在35000的分辨率下进行高分辨率测量,而在2000的分辨率下获得低分辨的光谱。用Xcaliber软件分析数据并且人工解卷积。

[0754] 氢氘交换(HDX)质谱法

[0755] 将LIGHT蛋白质(R&D Systems 664-LI-025)以8  $\mu$ M的最终浓度溶解于PBS缓冲液中,而将抗体以20  $\mu$ M维持于PBS中。对于复合物形成,将LIGHT蛋白质与每个抗体独立地以1:5比率在冰上孵育,并且在孵育后30分钟进行HDX测量。在配备有HDX平台的waters Synapt G2Si上记录所有数据。人工进行每个样品的加载以在低温下维持样品,发现低温对于蛋白质稳定性是关键的。通过将5  $\mu$ L样品添加至65  $\mu$ L氘化PBS缓冲液中进行氘标记,并且在4个时间点20s、60s、300s和1800s平衡。随后用50  $\mu$ L pH 2的2M氯化胍淬灭每个样品。使样品历时5分钟穿过胃蛋白酶柱以消化蛋白质,并且使用反相色谱法分离肽。用DynamX软件分析数据。以15个氨基酸的最大长度和5ppm质量精度误差选择肽。这些过滤器设置得到LIGHT蛋白质的48个独特肽。对于每个mAb重复分析3次。

[0756] 膜LIGHT的丙氨酸扫描

[0757] 适用于鉴别LIGHT内作为抗体表位的某些残基或区域的方法被称为如Cunningham和Wells《科学(Science)》,244:1081-1085(1989)所述的“丙氨酸扫描诱变”。此处,鉴别残基或一组靶残基并且由中性氨基酸(最优选丙氨酸)置换以影响氨基酸与抗体的相互作用。然后鉴别展示对取代的功能敏感度的那些氨基酸位置。

[0758] 由GeneArt(ThermoFisher Scientific)合成全长LIGHT基因并且克隆至哺乳动物表达载体pcDNA 3.1(+)中。将以下Ala突变引入LIGHT基因中:30个单氨基酸丙氨酸取代F57A至E86A;2个单氨基酸丙氨酸取代G188A、R189A;一个丝氨酸取代A190S;17个单氨基酸丙氨酸取代T191A至V207A;和10个四氨基酸丙氨酸取代60-63、64-67、68-71、72-75、76-79、80-83、84-87、88-91、92-95和96-99。根据制造商说明书使用DEPC处理 and 无菌过滤的水重建构筑体。用100ng每个构筑体转化感受态TOP10大肠杆菌细胞,并且挑选来自每个构筑体的单一集落并且用于接种10ml LB/carb100/glu2%培养基并在37℃、200rpm下生长过夜。使



用Qiagen QIAprep Spin Miniprep试剂盒 (250) 进行构筑体DNA的提取,并且通过在分光光度计中测量260nm下的O.D.来确定浓度。

[0759] 在补充有2mM L-谷氨酰胺的Freestyle™293表达培养基 (ThermoFisher scientific目录号12338018) 中培养HEK293FF细胞。转染当天,将细胞以 $0.6 \times 10^6$ 个细胞/孔接种于24孔板中。将3μl脂质转染胺2000 (ThermoFisher scientific) 与50μl OptiMEM培养基 (GIBCO) 混合,然后添加至50μl 含有3μg质粒DNA的Opti-MEM培养基中,并且在室温下孵育20分钟以形成DNA-脂质转染胺2000复合物,然后将其添加至HEK293FF细胞中并且在37℃、5% CO<sub>2</sub>下孵育24小时。对于每个构筑体,在96孔圆底板中一式两份使用 $0.60 \times 10^6$ 个细胞/孔。在4℃下使细胞以 $300 \times g$ 离心3分钟,弃去上清液,并且用150μl FACS缓冲液 (含0.5% FBS的磷酸盐缓冲盐水) 洗涤细胞。重复这个过程3次。对于每个构筑体,在4℃下在振荡下将 $1 \times 10^6$ 个细胞/孔与EC50浓度的抗LIGHT抗体并且与抗LIGHT mAb MAB664 (R&D Systems)、mAb F19 (EP2292663) 或LTBR-Fc (R&D Systems) 的阳性对照以50微升/孔的最终体积孵育30分钟。将孔如上洗涤3次,并且适当时将50微升/孔的山羊抗人IgG FITC (在FACS缓冲液中1:1500稀释, SIGMA F9512-2ML) 或山羊抗小鼠APC (在FACS缓冲液中1/500稀释, BDBioscience 550826) 添加至孔中,并且在4℃避光下在振荡下孵育30分钟。然后将细胞如上洗涤,再悬浮于100μl FACS缓冲液中,并且使用流式细胞术测量抗体与构筑体的结合,并且对于每个样品摄取总共10,000个细胞。还使用缓冲液和仅二级抗体以及HEK293FF非转染细胞的对照。

[0760] 评估mAb 3B04变体16在人源化小鼠的葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱发的急性结肠炎中的体内功效

[0761] 如Manfroi B等 (《癌症研究 (Cancer Res.)》2017;77:1097-1107) 所述,用移植有从人类脐带血分离的CD34+造血干细胞的NOD/Shi-scid/IL-2Rγ null免疫缺陷小鼠品系 (NOD) 进行实验。小鼠中人类免疫系统的重建持续至少14周,并且使用具有至少25% 人类CD45+/总CD45细胞的hu-小鼠。考虑到人源化率和CD34+细胞供体,将雌性hu-NOD小鼠随机分成3个组 (n=10)。这个研究中所述的所有动物研究已经由当地伦理委员会 (CELEAG) 审查和批准。在实验开始之前允许小鼠适应实验环境5天。从第2天至第8天,持续7天施用DSS。将DSS (3%) 添加至饮水水中 (随意) 并且每两天更换新鲜的。

[0762] 所有处理在DSS诱发的结肠炎之前开始。第0天、第3天、第6天、第9天腹膜内施用3B04 var16 (5mg/kg) 和同种型对照和抗TNF (修美乐) 抗体 (10mg/kg)。第12天终止实验。持续12天每天记录以下参数: 体重,克 (g); 腹泻和大便软硬度; 出血和死亡率。总体临床得分计算如下:

[0763]

临床征象	描述	得分
腹泻或粪便软硬度	正常粪便	0
	较软粪便	1
	未成形粪便	2
	水样粪便	3 (严重)
		4 (极严重)
出血	无	0
	微弱出血	1
	可见便血	2

	新鲜直肠出血	3 (严重)
		4 (极严重)
[0764]	体重减轻 <2%	0
	2%<X>5%	1
	5%<X>10%	2
	10%<X>15%	3
	15%<X>20%	4
	20%<X>25%	5
	25%<X>30%	6
	X>35%	7

[0765] 最大累积总体临床得分是15并且如果减重>35%就处死动物。

[0766] 结果

[0767] 为了产生偏向于LIGHT的膜形式的免疫反应,首先用针对可溶性LIGHT的免疫使小鼠耐受,然后继之以使用CHO细胞上表达的LIGHT的免疫方案。所有4只小鼠都产生抗LIGHT特异性抗体,通过FACS分析测量的人类LIGHT和食蟹猴LIGHT特异性IgG效价在1/4000至1/39000的范围内。然后从所有4个脾产生Fab文库。测试总共380个可溶性Fab特异性结合至HEK293细胞上表达的膜LIGHT。在这些当中,选择69个Fab用于在使用HVEM-Fc和LTBR的中和测定中测试。选择24个中和Fab,其抑制两种受体结合至HEK293FF细胞上表达的LIGHT。然后测试这24个克隆体与食蟹猴膜LIGHT的交叉反应性和与可溶性LIGHT的反应性。分离七个抗膜Fab,其具有对膜LIGHT的选择性的所需特性,中和HVEM和LTBR结合至膜LIGHT,并且是食蟹猴膜LIGHT交叉反应性的。将这些Fab转变为嵌合IgG4 mAb用于进一步测试。

[0768] 为了比较mAb与人类和食蟹猴LIGHT的交叉反应性,利用瞬时转染的人类或食蟹猴LIGHT-HEK293FF细胞,其中用山羊抗人IgG FITC检测到约50%的细胞表达的LIGHT和结合的mAb。针对背景结合至未转染的细胞校正之后,每个mAb的EC50描绘于表6中。(注意,当受体占用与反应之间的关系成线性时,EC50可以等效或大体上等效于 $K_D$ )。

[0769] 表6.mAb与人类和食蟹猴膜LIGHT的交叉反应性。

mAb	2E08	3A07	3B04	3C10	3D12	3E09	2B11
[0770] 食蟹猴 LIGHT EC50 nM	0.3	7.6	0.1	10.3	0.3	0.7	0.02

[0771] 人类 LIGHT EC50 nM	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	1.3	0.4
----------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[0772] 显示七个抗膜LIGHT mAb结合至稳定的人类LIGHT表达细胞系EL4-LIGHT,但不结合至亲本EL4细胞。7个mAb的EC50从结合至EL4-LIGHT细胞计算(图1)。这些抗LIGHT抗体中的6个的结合达到饱和,并且通过滴定标记EL4-LIGHT细胞所需的抗体的量来确定每个抗体的功能性平衡结合亲和力。进行非线性回归分析以确定每个mAb的功能性结合亲和力测量或EC50。观测功能性亲和力的范围。

[0773] 表7.7个首要mAb结合至EL4细胞上稳定表达的LIGHT的EC50计算。

[0774]

mAb	2E08	3A07	3B04	3C10	3D12	3E09	2B11
人类膜 LIGHT EC50, pM	2730	133	95	118	70	10440	83

[0775] 抗膜LIGHT mAb结合生理和疾病浓度的可溶性LIGHT的能力描绘于图1B中。与荧光素酶报告基因测定相结合的表达LTBR的HeLa细胞用于测量可溶性LIGHT信号传导的活性。在可溶性LIGHT的生理浓度(25或75pg/ml)下,抗膜LIGHT mAb 3B04和3D12不抑制可溶性LIGHT活性。相比之下,结合可溶性LIGHT与膜LIGHT的抗LIGHT mAb F19(来自EP2292663的IgG4mAb)同等良好地完全抑制可溶性LIGHT信号传导。在可溶性LIGHT的疾病浓度(150、300或500pg/ml)下,0.5和1 $\mu$ g/ml的抗膜LIGHT mAb 3B04和3D12不抑制可溶性LIGHT信号传导(图1B中所示的500pg/ml可溶性LIGHT的数据)。相比之下,可溶性LIGHT反应性mAb F19抑制可溶性LIGHT诱导的荧光素酶。另外,在测定中使用比mAb的EC50高17倍或34倍的过量mAb(表6,3B04和3D12,以及对于F19的2.5nM),抗膜LIGHT mAb 3B04和3D12对可溶性LIGHT信号传导无影响。这些结果指示本发明的mAb 3B04和3D12对可溶性LIGHT的生理和疾病水平下的膜LIGHT有特异性。

[0776] 通过BIAcore分析确定两个首要抗膜LIGHT mAb对可溶性LIGHT的特异性并且与从表7中的EC50值计算的 $K_D$ 相比较(表9中的结果)。简单地说,将mAb 3D12、3B04与结合可溶性与膜LIGHT的mAb F19(来自EP2292663的F19 IgG4 mAb)相比较。无关抗HEL mAb 2A11用作阴性对照。在抗人Fc mAb涂布的芯片上捕获mAb,并且使可溶性LIGHT在表面上通过,并且使用BIAcore 3000软件计算动力学参数。所用的可溶性LIGHT制剂是氨基酸74-240LIGHT(R&D Systems,664-LI-025)和64-240LIGHT(Abcam,ab82123)。结果描绘于表8中。

[0777] 表8.来自BIAcore分析的mAb结合至可溶性LIGHT的动力学常数

[0778]

mAb	74-240 LIGHT $K_a$ (1/Ms)	74-240 LIGHT $K_d$ (1/s)	74-240 LIGHT $K_D$ (nM)	64-240 LIGHT $K_a$ (1/Ms)	64-240 LIGHT $K_d$ (1/s)	64-240 LIGHT $K_D$ (nM)
F19	7.06E $\times$ 104	8.8 $\times$ 10 <sup>-4</sup>	5.4	1.34 $\times$ 10 <sup>5</sup>	3.12 $\times$ 10 <sup>-4</sup>	2.3
3B04	2.22 $\times$ 10 <sup>5</sup>	3.48 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	15.7	2.51 $\times$ 10 <sup>5</sup>	3.45 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	13.8
3D12	1.68 $\times$ 10 <sup>5</sup>	2.35 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	14.0	2.19 $\times$ 10 <sup>5</sup>	2.34 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	10.7

[0779] 如从表9可见,F19 mAb以2.3-5.4nM的 $K_D$ 同等程度地结合可溶性和膜LIGHT(这个mAb通过用可溶性LIGHT免疫而产生)。本发明的首要mAb以至少50至100倍的特异性优先结合膜LIGHT。

[0780] 表9.mAb结合至膜LIGHT的 $K_D$ 比较

[0781]

mAb	可溶性LIGHT 74-240 K <sub>D</sub> (nM)	可溶性LIGHT 64-240 K <sub>D</sub> (nM)	膜LIGHT K <sub>D</sub> (nM)
F19	5.4	2.3	2.9
3B04	15.7	13.8	0.1
3D12	14.0	10.7	0.07

[0782] 使用基于流式细胞术的测定的7个嵌合mAb阻断与细胞表面表达的LIGHT的生物素-HVEM:Fc和生物素-LTβR:Fc融合蛋白的能力分别示于图2A和2B中。在这些实验中,将分级量的每个抗体添加至具有50%饱和量的受体融合蛋白的HEK293FF细胞中。如所示,与对任一Fc受体结合无影响的无关抗体对照成对比,抗体中的每一个阻断任一受体融合蛋白结合LIGHT。在每个实验中,所有抗体以剂量依赖性方式阻断受体结合,使得能够通过非线性回归分析以确定如表10A中所示的IC<sub>50</sub>剂量。

[0783] 表10A HVEM和LTβR结合至HEK293FF细胞上瞬时表达的膜LIGHT的mAb抑制的IC<sub>50</sub>剂量。

[0784]

mAb	2E08	3A07	3B04	3C10	3D12	3E09	2B11
HVEM结合至膜LIGHT的抑制, IC <sub>50</sub> nM	23.8	2.5	1.2	2.1	1.0	36.6	2.9
LTβR结合至膜LIGHT的抑制, IC <sub>50</sub> nM	14.4	1.4	1.1	1.9	0.6	12.0	2.1

[0785] 利用EL4细胞上稳定表达的LIGHT重复上述实验并且结果描绘于表10B中。

[0786] 表10B HVEM和LTβR结合至EL4-LIGHT细胞中稳定表达的膜LIGHT的抑制的IC<sub>50</sub>剂量。

[0787]

mAb	2E08	3A07	3B04	3C10	3D12	3E09	2B11
HVEM结合至膜LIGHT的抑制, IC <sub>50</sub> nM	4.3	0.32	0.13	0.8	0.16	24.1	0.34
LTβR结合至膜LIGHT的抑制, IC <sub>50</sub> nM	5.7	0.35	0.19	0.86	0.19	38.0	0.36

[0788] 当在HEK293FF细胞上瞬时表达LIGHT时,约50%的细胞表达LIGHT,导致计算IC<sub>50</sub>中的潜在可变性和不精确性。表10B反映了稳定表达的EL4-LIGHT细胞中的IC<sub>50</sub>值并且与相同细胞中计算的EC<sub>50</sub>值相关联(表7)。(因为基于竞争细胞的测定和EC<sub>50</sub>确定在4℃下进行,所以膜LIGHT是稳定的并且并无归因于从内源性蛋白酶裂解而释放可溶性LIGHT)。

[0789] 为了直接确定本发明的拮抗性抗膜LIGHT抗体阻断膜LIGHT介导的刺激,确立用以测量体外膜LIGHT介导的信号传导的测定。用固定数目的表达LIGHT的CHO K1细胞处理表达LTβR与HVEM的细胞系HT29,并且经过6小时时程分析生长培养基的分泌IL-8的存在。TNF用作经由TNF受体的IL-8诱导的阳性对照,而淋巴毒素用作经由LTβR的信号传导的阳性对照。

通过使细胞与LIGHT接触产生的IL-8水平等效于由TNF或淋巴毒素产生的那些。如图3中可见,在10nM单一浓度下测试的所有mAb抑制IL-8分泌。

[0790] 发现在37℃下在6小时培养时段期间CHO K1-LIGHT细胞可以经由膜LIGHT的内源性酶促剪切产生可溶性LIGHT。在这种情况下,膜LIGHT与可溶性LIGHT在这个测定中对于HT-29细胞上表达的HVEM和LTBR相竞争。由于本发明的mAb仅选择性地抑制膜LIGHT,因而将仅观测到部分抑制,如图3中显而易见。为了克服这个限制,制备对膜LIGHT的内源性酶促裂解更有抗性的EL4-NC-LIGHT细胞。利用在37℃下EL4-NC-LIGHT细胞的两小时孵育揭示在这个时段期间未检测到可溶性LIGHT。因此,在37℃下在本发明的mAb存在下孵育EL4-NC-LIGHT细胞和HT-29细胞2小时将使得仅检测到膜形式的LIGHT信号传导的抑制。利用EL4-NC-LIGHT细胞,mAb的IC50示于表11中。

[0791] 表11由EL4-NC-LIGHT细胞中稳定表达的膜LIGHT刺激的IL-8从HT-29细胞分泌的mAb抑制的IC50剂量

mAb	2E08	3A07	3B04	3C10	3D12	3E09	2B11
[0792] 由膜LIGHT使IL-8从HT-29细胞分泌的抑制(EL4-NC-LIGHT细胞), IC50 nM	1.8	2.0	0.2	1.9	0.1	ND	0.6

[0793] 本发明的mAb抑制HT-29细胞中存在的HVEM和LTBR信号传导(IL-8释放)的膜LIGHT刺激的IC50值再次与EC50(表7)和LTBR/HVEM结合至EL4-LIGHT细胞的IC50抑制(表10B)密切相关。

[0794] 这个细胞反应测定用于测量膜LIGHT信号传导并且评估本公开的抗体体外阻断膜LIGHT介导的信号传导事件的能力。据信通过细胞表面LIGHT结合至其它细胞上的其同源受体起始的信号传导对于发挥经由HVEM相互作用而观测的T细胞共刺激活性或经由肠、脾或淋巴结中基质或上皮起源的细胞上表达的LTBR而增加的IL-8产生可能是关键的。

[0795] 在人类中,LIGHT由TNFR超家族的独特可溶性成员DcR3中和,DcR3紧密结合LIGHT(可溶性与膜形式)并且抑制其与HVEM和LTBR的相互作用。DcR3中和的主要结合决定簇是LIGHT上的区域T170-E178(Liu等《结构(Structure)》2014:9;1252-1262)。mAb F19(来自EP2292663)完全抑制DcR3结合至LIGHT(图4),指示mAb F19与DcR3具有类似或重叠的表位。抗LIGHT mAb与DcR3竞争结合至EL4细胞上稳定表达的LIGHT的能力描绘于图4中。本发明的抗膜mAb(尤其3D12、3B04和2B11)仅部分地抑制DcR3结合至膜LIGHT。结合可溶性LIGHT与膜LIGHT的抗LIGHT mAb(F19,来自EP2292663)同等良好地完全从结合至膜LIGHT移置DcR3。

[0796] 利用可以代表蛋白质的更原生构型的DcR3-His标记的变体(代替DcR3-Fc融合蛋白)重复这个测定(表12)。本发明的mAb(3B04、3D12、2E08、3A07、3C10、2B11和3E09)仅部分地抑制LIGHT的天然可溶性抑制剂DcR3以至多100nM结合至膜LIGHT。相比之下,结合可溶性LIGHT与膜LIGHT的抗LIGHT mAb F19(来自EP2292663)同等良好地完全从结合至膜LIGHT移置DcR3,突出强调了本发明的抗膜LIGHT mAb与已经针对可溶性LIGHT产生或针对可溶性LIGHT筛选的其它抗LIGHT mAb之间的令人惊讶的重要功能性差异。

[0797] 表12.针对DcR3-His的抗膜LIGHT mAb 3B04、3D12、2E08、3A07、3C10、2B11和3E09对于结合至膜LIGHT(EL4-LIGHT)细胞的竞争结合。为作比较,包括来自EP2292663的mAb

F19。结果表示为无关(无关抗HEL)mAb的平均结合百分比。

[0798]	DcR3-His, nM	3B04	3D12	2E08	3A07	3C10	2B11	3E09	无关mAb	F19
	100	75.8	80.3	53.7	64.2	63.8	70.6	65.0	98.0	13.7
	33.3	85.1	78.1	78.4	67.5	81.9	79.8	70.5	100.8	42.8
	11.1	78.3	61.1	85.7	75.8	83.6	77.5	71.1	93.5	85.5
	3.7	78.5	68.6	66.1	89.6	86.9	78.6	80.4	101.9	99.9
	1.23	75.1	72.8	118.3	90.6	95.5	115.4	66.9	102.2	99.1
	0.41	94.8	99.4	107.0	102.0	124.3	113.9	94.2	99.9	98.8

[0799] 这个结果的含意是双重的。首先,本发明的mAb仅部分地关于膜LIGHT与内源性LIGHT抑制剂DcR3相竞争。第二,DcR3是经由与硫酸乙酰肝素蛋白多糖相互作用而结合至细胞的细胞粘附蛋白(Y-C Chang等《免疫学杂志(J.Immunol.)》2006:176;173-180)。经由这一机制,DcR3可以是通过蛋白酶裂解从活化的免疫细胞释放的可溶性LIGHT的储仓。结合可溶性LIGHT的mAb或受体融合物(LTBR-Ig)可以经由竞争结合从DcR3移置可溶性LIGHT。确实,在用LTBR-Ig(Bienkowska J等《公共科学图书馆-综合(PLoS ONE)》9:e112545)或抗LIGHT mAb(Zhang M等《药物研发中的临床药理学(Clin Pharmacol Drug Dev)》.2017;6:292-301)治疗的人类的研究中已经报道了可溶性LIGHT的增加水平。使用结合可溶性LIGHT和/或对于可溶性LIGHT与DcR3相竞争的药剂的长期治疗可能是有害的。本发明的mAb(3B04、3D12、2E08、3A07、3C10、2B11和3E09)仅部分地抑制膜LIGHT结合至DcR3并且另外对可溶性LIGHT的特异性比膜LIGHT小了>100倍并且因此将不预期在体内从DcR3移置可溶性LIGHT。

[0800] 为了确定本发明的mAb结合至供体细胞上表达的原生LIGHT,用抗CD3和抗CD8刺激CD8 T细胞并且通过流式细胞术评估结合(图5)。每个直方图代表用所指示的抗体染色的刺激的细胞、用无关抗体2A11染色的刺激的细胞和用所指示的抗体染色的未刺激的细胞。所有七个抗膜LIGHT mAb特异性地结合至CD8细胞。在相同实验中,在刺激的CD4细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞中还观测到所有七个抗膜LIGHT mAb的阳性结合。

[0801] 抗体结合至LIGHT的单核苷酸多态(SNP)变体

[0802] 对于人类LIGHT存在至少三个非同义单核苷酸多态(SNP)变体。一个SNP变体编码氨基酸位置214处的谷氨酸(E)或赖氨酸(K),并且另一个SNP变体编码氨基酸位置32处的丝氨酸(S)或亮氨酸(L)。跨越多种种族群体的每个SNP变体的等位基因频率有变化,因此,结合给定的SNP变体的抗膜LIGHT抗体在具有给定的SNP变体的更高出现率的那些种族群体中可能更有效治疗或预防LIGHT介导的疾病或其症状。

[0803] 在这个实施例中(图6),显示本文所提供的抗膜LIGHT抗体结合LIGHT细胞外和细胞质结构域中存在的非同义LIGHT SNP变体。用每个mAb对每个LIGHT SNP变体重复实验3次。无关抗HEL mAb用作阴性对照并且商业抗LIGHT mAb用作阳性对照。mAb 3C10、3B04、3A07、3D12和2B11同等良好地结合所有LIGHT SNP变体。mAb 2E08和3E09显示较少结合至E214SNP。

[0804] 人源化3B04和3D12 IgG4 mAb的分析

[0805] mAb 3B04和3D12的人源化和去免疫变体的序列描绘于图9和10中。将3B04和3D12的所有16个变体制备成人类IgG4(S241P和L248E,Kabat)并且在两个测定中测试;mAb结合

至EL4细胞上稳定表达的LIGHT的EC50分析和由膜LIGHT (EL4-NC-LIGHT细胞) 刺激的IL-8从HT-29细胞分泌的mAb抑制的IC50计算。分析结果示于表13中。

[0806] 表13-来自图9和10的3B04和3D12 (IgG4) 的16个人源化和去免疫变体的EC50和IC50值

	3B04 嵌合	3B04VH1 VK1	3B04VH1 VK2	3B04VH1 VK3	3B04VH1 VK4	3B04VH2 VK1	3B04VH2 VK2	3B04VH2 VK3	3B04VH2 VK4
EC50, nM	0.12	0.24	0.27	0.26	0.32	0.38	0.27	0.49	0.30
IC50, nM	0.05	0.05	0.04	0.09	0.04	0.06	0.08	0.04	0.05

	3D12 嵌合	3D12VH1 VK1	3D12VH1 VK2	3D12VH1 VK3	3D12VH1 VK4	3D12VH2 VK1	3D12VH2 VK2	3D12VH2 VK3	3D12VH2 VK4
EC50, nM	0.08	0.22	0.33	0.36	0.24	0.47	0.31	0.39	0.23
IC50, nM	0.32	0.33	0.59	0.71	0.45	0.74	0.47	0.44	0.45

[0807]

	3B04VH3 VK1	3B04VH3 VK2	3B04VH3 VK3	3B04VH3 VK4	3B04VH4 VK1	3B04VH4 VK2	3B04VH4 VK3	3B04VH4 VK4
EC50, nM	0.32	0.23	0.37	0.39	0.26	0.28	0.24	0.24
IC50, nM	0.04	0.05	0.06	0.10	0.04	0.05	0.07	0.10

	3D12VH3 VK1	3D12VH3 VK2	3D12VH3 VK3	3D12VH3 VK4	3D12VH4 VK1	3D12VH4 VK2	3D12VH4 VK3	3D12VH4 VK4
EC50, nM	0.33	0.38	0.34	0.22	0.32	0.31	0.33	0.26
IC50, nM	0.53	0.54	0.55	0.38	0.66	0.67	0.58	0.52

[0808]

[0809] 所有3B04变体和所有3D12变体依据结合至膜LIGHT的EC50和抑制膜LIGHT刺激的IL-8从HT-29细胞释放的IC50而具有类似活性。另外,所有3B04变体和所有3D12变体具有与亲本嵌合抗体等效的活性(表13)。人源化mAb对于LTBR-Fc或HVEM-Fc结合至膜LIGHT的竞争测定还得到3B04和3D12的所有变体的类似抑制和与亲本嵌合mAb等效的活性。

[0810] 通过质谱法的mAb结合至LIGHT的结合比率

[0811] 利用原生质谱法以确定mAb结合至原生三聚LIGHT的比率。3B04\_ (IgG4) 的测量质量是 $147256 \pm 0.7$ Da, 并且F19抗LIGHT mAb (来自EP2292663的IgG4 mAb) 是 $147364 \pm 6.6$ Da。不同于单克隆抗体, LIGHT蛋白质如预期是高度异质的, 这归因于翻译后糖基化。记录light蛋白质的两个主要群体具有68kDa和71kDa的测量质量。这两种蛋白型(proteoform)的质量高于蛋白质的理论三聚质量62827.38Da。增加的质量值分别是每个单体2000Da和3002Da, 这归因于不同多糖。将LIGHT与每个抗体以1:5的摩尔比(蛋白质:抗体)孵育以形成LIGHT-抗体复合物。LIGHT与F19 mAb的孵育得以形成具有一个LIGHT蛋白质和三个F19抗体的化学计量的大复合物( $504370 \pm 57$ Da), 指示F19 mAb (其同等地结合可溶性和膜LIGHT) 结合至三聚体中的一个LIGHT拷贝(即, 3:1比率)。在LIGHT与3B04结合的情况下, 化学计量可以指定为每一个LIGHT蛋白质一个抗体(记录 $219630 \pm 221$ Da和 $216960 \pm 380$ 的质量)。

[0812] 通过流式细胞术的mAb结合至膜LIGHT的结合比率

[0813] 图11描绘了抗膜LIGHT mAb (3B04和3D12) 结合至EL4细胞上稳定表达的LIGHT的流式细胞术分析。IgG4 mAb 3B04和3D12结合至膜LIGHT的最大信号为约40000MFI。相比之下, 抗LIGHT mAb F19和F23 (来自EP2292663的IgG4 mAb) 得到约120000MFI的最大信号。mAb F19和mAb F23的结合比率为抗膜LIGHT mAb 3B04和3D12的约3倍。这一数据证实mAb 3B04和3D12以1:1的比率结合膜LIGHT, 这与以3:1的比率结合LIGHT的其它抗LIGHT mAb (其结合

膜与可溶性LIGHT)直接成对比。本发明的其它mAb2E08、3A07、3C10、3E09和2B11当通过流式细胞术与mAb F19和F23相比较时也以1:1的比率结合LIGHT。

[0814] 从氢氘交换(HDX)HDX质谱法的表位鉴别

[0815] HDX用作鉴别抗体3B04结合至LIGHT蛋白质的表位的起点。达成LIGHT蛋白质的69.2%的序列覆盖率并且未观测到的区域是归因于二硫键和糖基化的存在。多糖不从LIGHT去除以保留处于原生态的蛋白质结构。LIGHT的消化得到总共50个肽并且这些肽中的48个用于分析(覆盖LIGHT的残基84-238)。表14中的数据一式三份来自四个时间点并且示出48个LIGHT肽中的5个的结果和在mAb 3B04和对照mAb存在下的氘吸收。示出了肽203-209和203-219,证实在3B04与对照mAb之间吸收无显著差异。其它43个肽也显示在存在或不存在氘的情况下mAb 3B04的吸收无差异(数据未示出)。通过比较mAb 3B04结合至LIGHT和氘化LIGHT,观测到3B04使得尤其在氨基酸R195、V196和W197处的吸收更少。(在3B04与对照mAb之间的吸收差异,表14,加粗的值)。通过HDX定义的mAb 3B04的表位集中于可溶性LIGHT的残基195-197。来自HDX光谱法的结果用作指导以鉴别随后使用丙氨酸扫描分析的所关注区域。

[0816] 表14. 在与mAb 3B04孵育后LIGHT肽的平均氘吸收 (n=3) 和与对照mAb相比的吸收差异

蛋白质	起点	终点	序列	质量	暴露 (sec)	吸收 3B04	吸收 3B04 标准差	吸收对 照 mAb	吸收差异 (3B04-对照)
LIGHT	194	202	SRVWDDSSF	1169.537	0.00	0	0	0	<u>0</u>
LIGHT	194	202	SRVWDDSSF	1169.537	0.33	0.744	0.016	1.041	<b>-0.296</b>
LIGHT	194	202	SRVWDDSSF	1169.537	1.00	0.885	0.051	1.328	<b>-0.443</b>
LIGHT	194	202	SRVWDDSSF	1169.537	5.00	1.159	0.023	1.564	<b>-0.405</b>
LIGHT	194	202	SRVWDDSSF	1169.537	30.00	1.392	0.043	2.048	<b>-0.656</b>
LIGHT	195	202	RVWDDSSF	1082.505	0.00	0	0	0	<u>0</u>
LIGHT	195	202	RVWDDSSF	1082.505	0.33	0.393	0.060	0.648	<b>-0.254</b>
LIGHT	195	202	RVWDDSSF	1082.505	1.00	0.480	0.055	0.878	<b>-0.399</b>
LIGHT	195	202	RVWDDSSF	1082.505	5.00	0.631	0.054	1.106	<b>-0.474</b>
LIGHT	195	202	RVWDDSSF	1082.505	30.00	0.805	0.057	1.561	<b>-0.756</b>
LIGHT	197	202	WWDSSF	827.3359	0.00	0	0	0	<u>0</u>
LIGHT	197	202	WWDSSF	827.3359	0.33	0.240	0.0111	0.427	<b>-0.187</b>
LIGHT	197	202	WWDSSF	827.3359	1.00	0.336	0.016	0.605	<b>-0.269</b>
LIGHT	197	202	WWDSSF	827.3359	5.00	0.501	0.0140	0.718	<b>-0.217</b>
LIGHT	197	202	WWDSSF	827.3359	30.00	0.603	0.023	0.855	<b>-0.252</b>
LIGHT	203	209	LGGVVHL	694.4246	0.00	0	0	0	0
LIGHT	203	209	LGGVVHL	694.4246	0.33	0.145	0.060	0.174	-0.029
LIGHT	203	209	LGGVVHL	694.4246	1.00	0.147	0.060	0.174	-0.027
LIGHT	203	209	LGGVVHL	694.4246	5.00	0.237	0.056	0.250	-0.014
LIGHT	203	209	LGGVVHL	694.4246	30.00	0.384	0.048	0.436	-0.052
LIGHT	203	214	LGGVVHLEAGEE	1209.611	0.00	0	0	0	0
LIGHT	203	214	LGGVVHLEAGEE	1209.611	0.33	0.202	0.0058	0.252	-0.050
LIGHT	203	214	LGGVVHLEAGEE	1209.611	1.00	0.266	0.0415	0.299	-0.033
LIGHT	203	214	LGGVVHLEAGEE	1209.611	5.00	0.399	0.0044	0.487	-0.087
LIGHT	203	214	LGGVVHLEAGEE	1209.611	30.00	0.807	0.0048	0.880	-0.081

[0818] 通过丙氨酸扫描诱变和流式细胞术的表位鉴别



[0819] 来自HDX质谱法的结果帮助设计用于丙氨酸扫描诱变的肽,所述肽包括195-197表位,而且包括HDX不覆盖的肽(例如,LIGHT的氨基酸188-193)。另外,这种方法可以用于定义原生膜LIGHT中的表位。

[0820] 将丙氨酸突变引入转染至HEK293细胞中的全长LIGHT中的结果揭示,30个单氨基酸丙氨酸取代F57A至E86A和10个四氨基酸丙氨酸取代60-63、64-67、68-71、72-75、76-79、80-83、84-87、88-91、92-95和96-99不产生本发明的mAb 3B04和3D12与WT LIGHT对照之间的结合差异。另外,LTBR-Fc也不显示上述丙氨酸取代LIGHT构筑体与WT LIGHT之间的结合差异。这指示mAb 3B04和3D12的表位不在LIGHT氨基酸57-99的区域中。2个单氨基酸丙氨酸取代G188A、R189A、一个丝氨酸取代A190S和17个单氨基酸丙氨酸取代T191A至V207A得以鉴别由本发明的mAb识别的表位,并且结果呈现于表15中。利用残基D199A至V207A中的丙氨酸取代与WT对照相比在本发明的mAb之间不存在结合差异,并且这些结果未示出。另外,LTBR-Fc不显示与WT LIGHT相比与氨基酸取代G188A至V207A的结合差异,指示所述氨基酸取代并不损害LIGHT结合至其受体LTBR。那些取代显示对比WT对照的结合显著减少并且在表15中加粗突出显示。本发明的所有mAb显示类似型态,其表位位于LIGHT的氨基酸188-197处。LIGHT中A190S、S192A和V196A的保守取代不显示与WT对照相比mAb的结合差异。通过丙氨酸扫描诱变定义的本发明的mAb的表位是LIGHT的残基188-197。利用来自LIGHT的晶体结构的LIGHT三聚体的3D可视化,这直观地描绘于图12中,所述晶体结构来自Liu等(《结构(Structure)》22:1252-62;2014)。这将使得mAb结合至LIGHT三聚体的“顶端”并且解释1:1结合。这个表位的影响将使得与例如mAb F19和F23(EP2292663的)相比中和膜LIGHT所需的mAb 3B04的给药少33.3%,所述F19和F23同等地结合可溶性与膜LIGHT并且以3:1的比率结合LIGHT。

[0821] 表15.mAb 3B04、3D12、2E08、3A07、3C10、2B11和3E09与野生型(WT)膜LIGHT和包含残基G188A至W198A中的诱变的膜LIGHT的结合。与WT LIGHT的结合描绘为100%并且与其它LIGHT构筑体的结合以WT结合的百分比示出。加粗的构筑体显示与WT相比结合的显著减少。

[0822]

aa突变	3B04	3D12	2E08	3A07	3C10	2B11	3E09
WT	100	100	100	100	100	100	100
G188A	6	20	44	5	3	3	35
R189A	0	1	2	0	0	0	1
A190S	68	82	93	47	40	52	97
T191A	2	8	22	4	3	1	88
S192A	88	84	122	41	35	96	50
S193A	0	0	0	0	0	0	0
S194A	0	2	3	1	0	0	1
R195A	1	25	43	15	6	78	1
V196A	80	70	99	77	78	73	34
W197A	0	1	0	1	0	0	1
W198A	81	83	83	82	86	77	48

[0823] mAb 3B04 var16的体内功效

[0824] 在hu-NOG小鼠的DSS诱发的结肠炎模型中测试抗膜LIGHT mAb 3B04var16的体内

功效(图13)。在这个模型中,阳性对照修美乐(抗TNF)通常诱导从第9天至第11天总体临床得分与IgG对照相比的显著下降。令人惊讶的是,mAb 3B04 var16诱导在这个模型中早在第2天总体临床得分对比IgG和修美乐对照的显著( $p<0.05$ )降低。3B04 var16诱导在整个实验方案中持续的疾病消退的快速、早期发生。3B04 var16的作用在这个模型中同样显著( $p<0.05$ )优于抗TNF阳性对照。预期至少3B04、3D12、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16的施用引起hu-NOG小鼠的DSS诱发的结肠炎模型中的总体临床得分的类似显著( $p<0.05$ )降低。

[0825] 条款

[0826] 本发明另外提供了以编号的条款列出的以下实施方案,其可以与本发明的其它特征和方面组合:

[0827] 1.一种抗LIGHT抗原结合分子,其包含:

[0828] 与SEQ ID NO 8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112和120中的任一个的氨基酸序列具有至少80%同一性的VHCDR3;和/或

[0829] 与SEQ ID NO 4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108和116中的任一个的氨基酸序列具有至少80%同一性的VLCDR3。

[0830] 2.如条款1所述的抗LIGHT抗原结合分子,其包含:

[0831] 与SEQ ID NO 8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112和120中的任一个的氨基酸序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;和/或

[0832] 与SEQ ID NO 4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108和116中的任一个的氨基酸序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0833] 3.如条款1所述的抗LIGHT抗原结合分子,其包含:

[0834] 包含SEQ ID NO 8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112和120中的任一个的氨基酸序列的VHCDR3;和/或

[0835] 包含SEQ ID NO 4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108和116中的任一个的氨基酸序列的VLCDR3。

[0836] 4.如条款1至3中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其包含:

[0837] 与SEQ ID NO 6、14、22、30、38、46、54、62、70、78、86、94、102、110、118中的任一个的氨基酸序列具有至少80%同一性的VHCDR1;

[0838] 与SEQ ID NO 7、15、23、31、39、47、55、63、71、79、87、95、103、111、119中的任一个的氨基酸序列具有至少80%同一性的VHCDR2;以及

[0839] 与SEQ ID NO 8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112和120中的任一个的氨基酸序列具有至少80%同一性的VHCDR3;

[0840] 和/或

[0841] 与SEQ ID NO 2、10、18、26、34、42、50、58、66、74、82、90、98、106、114中的任一个的

氨基酸序列具有至少80%同一性的VLCDR1;

[0842] 与SEQ ID NO 3、11、19、27、35、43、51、59、67、75、83、91、99、107、115中的任一个的氨基酸序列具有至少80%同一性的VLCDR2;以及

[0843] 与SEQ ID NO 4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108和116中的任一个的氨基酸序列具有至少80%同一性的VLCDR3。

[0844] 5.如条款1至4中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其包含:

[0845] 与SEQ ID NO 6、14、22、30、38、46、54、62、70、78、86、94、102、110、118中的任一个的氨基酸序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR1;

[0846] 与SEQ ID NO 7、15、23、31、39、47、55、63、71、79、87、95、103、111、119中的任一个的氨基酸序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR2;以及

[0847] 与SEQ ID NO 8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112和120中的任一个的氨基酸序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VHCDR3;

[0848] 和/或

[0849] 与SEQ ID NO 2、10、18、26、34、42、50、58、66、74、82、90、98、106、114中的任一个的氨基酸序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR1;

[0850] 与SEQ ID NO 3、11、19、27、35、43、51、59、67、75、83、91、99、107、115中的任一个的氨基酸序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR2;以及

[0851] 与SEQ ID NO 4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108和116中的任一个的氨基酸序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VLCDR3。

[0852] 6.如条款1至5中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其包含:

[0853] 包含SEQ ID NO 6、14、22、30、38、46、54、62、70、78、86、94、102、110、118中的任一个的氨基酸序列的VHCDR1;

[0854] 包含SEQ ID NO 7、15、23、31、39、47、55、63、71、79、87、95、103、111、119中的任一个的氨基酸序列的VHCDR2;以及

[0855] 包含SEQ ID NO 8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112和120中的任一个的氨基酸序列的VHCDR3;

[0856] 和/或

[0857] 包含SEQ ID NO 2、10、18、26、34、42、50、58、66、74、82、90、98、106、114中的任一个的氨基酸序列的VLCDR1;

[0858] 包含SEQ ID NO 3、11、19、27、35、43、51、59、67、75、83、91、99、107、115中的任一个的氨基酸序列的VLCDR2;以及

[0859] 包含SEQ ID NO 4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108和116中的任一个的氨基酸序列的VLCDR3。

[0860] 7.如条款1至6中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其包含:

[0861] 与选自自由SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:117组成的组的氨基酸序列具有至少80%同一性的重链可变区;

[0862] 和/或

[0863] 与选自自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:113组成的组的氨基酸序列具有至少80%同一性的轻链可变区。

[0864] 8.如条款1至7中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其包含:

[0865] 与选自自由SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:117组成的组的氨基酸序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链可变区;

[0866] 和/或

[0867] 与选自自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:113组成的组的氨基酸序列具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链可变区。

[0868] 9.如条款1至8中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其包含:

[0869] 具有选自自由SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:117组成的组的氨基酸序列的重链可变区;

[0870] 和/或

[0871] 具有选自自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:113组成的组的氨基酸序列的轻链可变区。

[0872] 10.如前述条款中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述抗原结合分子选自自由以下组成的组:

[0873] (a)包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH(SEQ ID NO:6)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG(SEQ ID NO:7)的VHCDR2、包含氨基酸序列ETDYFFDY(SEQ ID NO:8)的VHCDR3;以及

[0874] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN(SEQ ID NO:2)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD(SEQ ID NO:3)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT(SEQ ID NO:4)

的VLCDR3;

[0875] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0876] (b) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:46)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:47)的VHCDR2、包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:48)的VHCDR3;以及

[0877] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:42)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:43)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:44)的VLCDR3;

[0878] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0879] (c) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYAIH (SEQ ID NO:86)的VHCDR1、包含氨基酸序列VISTYYGDASYNQKFKG (SEQ ID NO:87)的VHCDR2、包含氨基酸SRGEYGNVDAMDY序列 (SEQ ID NO:88)的VHCDR3;以及

[0880] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列KASQSVDDYDGD SYMN (SEQ ID NO:82)的VLCDR1、包含氨基酸序列AASNLES (SEQ ID NO:83)的VLCDR2和包含氨基酸序列QQSNEDPLT (SEQ ID NO:84)的VLCDR3;

[0881] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0882] (d) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:94)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:95)的VHCDR2、包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:96)的VHCDR3;以及

[0883] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列SASSSVSYMY (SEQ ID NO:90)的VLCDR1、包含氨基酸序列DTSNLAS (SEQ ID NO:91)的VLCDR2和包含氨基酸序列QQWSSYPLT (SEQ ID NO:92)的VLCDR3;

[0884] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0885] (e) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:102)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:103)的VHCDR2、包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:104)的VHCDR3;以及

[0886] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列SASSSVSYMY (SEQ ID NO:98)的VLCDR1、包含氨基酸序列DTSNLAS (SEQ ID NO:99)的VLCDR2和包含氨基酸序列QQWSSYPLT (SEQ ID NO:100)的VLCDR3;

[0887] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0888] (f) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYMY (SEQ ID NO:110)的VHCDR1、包含氨基酸序列AIGDGGIYTYADTVKG (SEQ ID NO:111)的VHCDR2、包含氨基酸序列GTGDFAY (SEQ ID NO:112)的VHCDR3;以及

[0889] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASESVDSYGNSFMH (SEQ ID NO:106)的VLCDR1、包含氨基酸序列LASNLES (SEQ ID NO:107)的VLCDR2和包含氨基酸序列QQNNEDPYT (SEQ ID NO:108)的VLCDR3;

[0890] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;以及

[0891] (g) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列

DYAIH (SEQ ID NO:118) 的 VHCDR1、包含氨基酸序列 VISTYYGDASYNQKFKG (SEQ ID NO:119) 的 VHCDR2、包含氨基酸序列 SRGEYGNVDAMDY (SEQ ID NO:120) 的 VHCDR3; 以及

[0892] 轻链可变区, 其包含: 包含氨基酸序列 RASESVDSYGNSFMH (SEQ ID NO:114) 的 VLCDR1、包含氨基酸序列 RASNLES (SEQ ID NO:115) 的 VLCDR2 和包含氨基酸序列 QQSNEDPYT (SEQ ID NO:116) 的 VLCDR3;

[0893] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的 VHCDR 和 VLCDR 序列。

[0894] 11. 如前述条款中任一项所述的抗 LIGHT 抗原结合分子, 其中所述抗原结合分子选自由以下组成的组:

[0895] (a) 包含以下的抗 LIGHT 抗原结合分子: 重链可变区, 其包含: 包含氨基酸序列 DYEMH (SEQ ID NO:14) 的 VHCDR1、包含氨基酸序列 EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 的 VHCDR2 和包含氨基酸序列 ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 的 VHCDR3; 以及

[0896] 轻链可变区, 其包含: 包含氨基酸序列 GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 的 VLCDR1、包含氨基酸序列 GATNLAD (SEQ ID NO:11) 的 VLCDR2 和包含氨基酸序列 QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 的 VLCDR3;

[0897] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的 VHCDR 和 VLCDR 序列;

[0898] (b) 包含以下的抗 LIGHT 抗原结合分子: 重链可变区, 其包含: 包含氨基酸序列 DYEMH (SEQ ID NO:22) 的 VHCDR1、包含氨基酸序列 EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23) 的 VHCDR2 和包含氨基酸序列 ETDYFFDY (SEQ ID NO:24) 的 VHCDR3; 以及

[0899] 轻链可变区, 其包含: 包含氨基酸序列 GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 的 VLCDR1、包含氨基酸序列 GATNLAD (SEQ ID NO:11) 的 VLCDR2 和包含氨基酸序列 QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 的 VLCDR3;

[0900] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的 VHCDR 和 VLCDR 序列;

[0901] (c) 包含以下的抗 LIGHT 抗原结合分子: 重链可变区, 其包含: 包含氨基酸序列 DYEMH (SEQ ID NO:30) 的 VHCDR1、包含氨基酸序列 EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:31) 的 VHCDR2 和包含氨基酸序列 ETDYFFDY (SEQ ID NO:32) 的 VHCDR3; 以及

[0902] 轻链可变区, 其包含: 包含氨基酸序列 GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 的 VLCDR1、包含氨基酸序列 GATNLAD (SEQ ID NO:11) 的 VLCDR2 和包含氨基酸序列 QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 的 VLCDR3;

[0903] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的 VHCDR 和 VLCDR 序列;

[0904] (d) 包含以下的抗 LIGHT 抗原结合分子: 重链可变区, 其包含: 包含氨基酸序列 DYEMH (SEQ ID NO:38) 的 VHCDR1、包含氨基酸序列 EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39) 的 VHCDR2 和包含氨基酸序列 ETDYFFDY (SEQ ID NO:40) 的 VHCDR3; 以及

[0905] 轻链可变区, 其包含: 包含氨基酸序列 GASENIYGALN (SEQ ID NO:10) 的 VLCDR1、包含氨基酸序列 GATNLAD (SEQ ID NO:11) 的 VLCDR2 和包含氨基酸序列 QNVLTTPWT (SEQ ID NO:12) 的 VLCDR3;

[0906] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的 VHCDR 和 VLCDR 序列;

[0907] (e) 包含以下的抗 LIGHT 抗原结合分子: 重链可变区, 其包含: 包含氨基酸序列 DYEMH (SEQ ID NO:14) 的 VHCDR1、包含氨基酸序列 EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15) 的 VHCDR2 和包含氨基酸序列 ETDYFFDY (SEQ ID NO:16) 的 VHCDR3; 以及

[0908] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20)的VLCDR3;

[0909] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0910] (f) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24)的VHCDR3;以及

[0911] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20)的VLCDR3;

[0912] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0913] (g) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:31)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32)的VHCDR3;以及

[0914] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20)的VLCDR3;

[0915] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0916] (h) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40)的VHCDR3;以及

[0917] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:18)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:19)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:20)的VLCDR3;

[0918] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0919] (i) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFKG (SEQ ID NO:15)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16)的VHCDR3;以及

[0920] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28)的VLCDR3;

[0921] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0922] (j) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24)的VHCDR3;以及

[0923] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28)的VLCDR3;

[0924] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0925] (k) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:31)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32)的VHCDR3;以及

[0926] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28)的VLCDR3;

[0927] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0928] (l) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40)的VHCDR3;以及

[0929] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:26)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:27)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:28)的VLCDR3;

[0930] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0931] (m) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:14)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:15)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:16)的VHCDR3;以及

[0932] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36)的VLCDR3;

[0933] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0934] (n) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:22)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:23)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:24)的VHCDR3;以及

[0935] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36)的VLCDR3;

[0936] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0937] (o) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:30)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYSQKFQG (SEQ ID NO:31)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:32)的VHCDR3;以及

[0938] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36)的VLCDR3;

[0939] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;以及

[0940] (p) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DYEMH (SEQ ID NO:38)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGDTAYAQKFQG (SEQ ID NO:39)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:40)的VHCDR3;以及



[0941] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:34)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:35)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:36)的VLCDR3;

[0942] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列。

[0943] 12.如前述条款中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述抗原结合分子选自自由以下组成的组:

[0944] (a) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56)的VHCDR3;以及

[0945] GASENIYGALN (SEQ ID NO:50)、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:52)的VLCDR3;

[0946] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0947] (b) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64)的VHCDR3;以及

[0948] GASENIYGALN (SEQ ID NO:50)、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:52)的VLCDR3;

[0949] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0950] (c) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72)的VHCDR3;以及

[0951] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:50)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:52)的VLCDR3;

[0952] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0953] (d) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80)的VHCDR3;以及

[0954] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:50)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:51)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:52)的VLCDR3;

[0955] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0956] (e) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:56)的VHCDR3;以及

[0957] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLTTPWT (SEQ ID NO:60)的VLCDR3;

[0958] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0959] (f) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64)的VHCDR3;以及

[0960] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60)的VLCDR3;

[0961] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0962] (g) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72)的VHCDR3;以及

[0963] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60)的VLCDR3;

[0964] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0965] (h) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:79)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80)的VHCDR3;以及

[0966] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:58)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:59)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:60)的VLCDR3;

[0967] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0968] (i) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFKG (SEQ ID NO:55)的VHCDR2、和VHCDR3;以及

[0969] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68)的VLCDR3;

[0970] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0971] (j) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64)的VHCDR3;以及

[0972] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66)的VLCDR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67)的VLCDR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68)的VLCDR3;

[0973] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCDR序列;

[0974] (k) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQKFQG (SEQ ID NO:71)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72)的VHCDR3;以及

[0975] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66)的VLCDR1、包

含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67)的VLCADR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68)的VLCADR3;

[0976] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCADR序列;

[0977] (1) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQQKFQG (SEQ ID NO:79)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80)的VHCDR3;以及

[0978] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列GASENIYGALN (SEQ ID NO:66)的VLCADR1、包含氨基酸序列GATNLAD (SEQ ID NO:67)的VLCADR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:68)的VLCADR3;

[0979] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCADR序列;

[0980] (m) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:54)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:55)的VHCDR2、和VHCDR3;以及

[0981] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74)的VLCADR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75)的VLCADR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76)的VLCADR3;

[0982] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCADR序列;

[0983] (n) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:62)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYNQKFQG (SEQ ID NO:63)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:64)的VHCDR3;以及

[0984] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74)的VLCADR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75)的VLCADR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76)的VLCADR3;

[0985] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCADR序列;

[0986] (o) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEIH (SEQ ID NO:70)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQQKFQG (SEQ ID NO:71)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:72)的VHCDR3;以及

[0987] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74)的VLCADR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75)的VLCADR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76)的VLCADR3;以及

[0988] 或包含与其至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VHCDR和VLCADR序列;

[0989] (p) 包含以下的抗LIGHT抗原结合分子:重链可变区,其包含:包含氨基酸序列DSEMH (SEQ ID NO:78)的VHCDR1、包含氨基酸序列EIDPETGGTAYAQQKFQG (SEQ ID NO:79)的VHCDR2和包含氨基酸序列ETDYFFDY (SEQ ID NO:80)的VHCDR3;以及

[0990] 轻链可变区,其包含:包含氨基酸序列RASENIYGALN (SEQ ID NO:74)的VLCADR1、包含氨基酸序列GATNLAE (SEQ ID NO:75)的VLCADR2和包含氨基酸序列QNVLPSTPWT (SEQ ID NO:76)的VLCADR3。

[0991] 13.如前述条款中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述抗原结合分子包含选自由以下组成的组的重链可变区和轻链可变区:

[0992] (a) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:1至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[0993] (b) 包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:41至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[0994] (c) 包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:81至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[0995] (d) 包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:89至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[0996] (d) 包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:101和SEQ ID NO:97至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[0997] (e) 包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:105至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[0998] (f) 包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:117和SEQ ID NO:113至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列。

[0999] 14. 如前述条款中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子, 其中所述抗原结合分子包含选自自由以下组成的组的重链可变区和轻链可变区:

[1000] (a) 包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:9至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1001] (b) 包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:9至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1002] (c) 包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:9至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1003] (d) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:9至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1004] (e) 包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL(或包含分别与SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:17至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列);

[1005] (f) 包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL

或包含分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:17至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1006] (g)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:17至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1007] (h)包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:25至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1008] (i)包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:25至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1009] (j)包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:25至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1010] (k)包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VL或包含分别与SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:25至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1011] (l)包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:33至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1012] (m)包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:33至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1013] (n)包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:33至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1014] (o)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VL(分别与SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:33至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列)。

[1015] 15.如前述条款中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述抗原结合分子包含选自由以下组成的组的重链可变区和轻链可变区:

[1016] (a)包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:49至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1017] (b)包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:49至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列;

[1018] (c)包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:49至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的

VH和VL序列；

[1019] (d) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:49至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列；

[1020] (e) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:57至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列；

[1021] (f) 包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:57至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列；

[1022] (g) 包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:57至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列；

[1023] (h) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:57至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列；

[1024] (i) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:65至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列；

[1025] (j) 包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:65至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列；

[1026] (k) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:65至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列；

[1027] (l) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:73至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列；

[1028] (m) 包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:73至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列；

[1029] (n) 包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:73至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列；以及

[1030] (o) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的VH和包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的VL或分别与SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:73至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的VH和VL序列。

[1031] 16. 如前述条款中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子，其中所述抗LIGHT抗原结合分子是选自由以下组成的组的抗体：2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_

var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。

[1032] 17. 如条款16所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述抗体跨越所有6个CDR区包含1至10个、1至5个或1至2个保守氨基酸取代。

[1033] 18. 如条款16所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述抗体在所述可变重和轻区中的一个或两个中包含1至10个、1至5个或1至2个保守氨基酸取代。

[1034] 19. 如条款16所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述抗体在框架区中包含1至10个、1至5个或1至2个保守氨基酸取代。

[1035] 20. 一种抗原结合分子,其特异性地结合至LIGHT并且抑制LIGHT与如条款1至19中任一项所述的抗原结合分子的结合。

[1036] 21. 如条款20所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子特异性地结合至LIGHT并且抑制LIGHT与选自由以下组成的组的抗体的结合:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。

[1037] 22. 一种抗原结合分子,其特异性地结合至由如条款1至19中任一项所述的抗原结合分子结合的LIGHT的表位。

[1038] 23. 如条款22所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子特异性地结合至由选自由以下组成的组的抗体结合的LIGHT的表位:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。

[1039] 24. 一种抗原结合分子,其特异性地结合至人类LIGHT的表位,其中所述表位包含氨基酸GRATSSSRVW(SEQ ID NO:124)。

[1040] 25. 如条款24所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子选自由以下组成的组:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16,以及其片段和变体。

[1041] 26. 如条款25所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子是3B04\_var16。

[1042] 27. 一种抗原结合分子,其特异性地结合至人类LIGHT,其中所述抗原结合分子以1:1的比率结合至人类LIGHT的三聚体。

[1043] 28. 如条款27所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子选自3B04、3D12、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16,以及其片段和变体。

[1044] 29. 如条款33所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子是3B04\_var16。一种抗原结合分子,其特异性地结合至LIGHT并且与如条款1至19中任一项所述的抗原结合分子竞争结合至LIGHT。

[1045] 30. 如条款29所述的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子特异性地结合至LIGHT并且与选自由以下组成的组的抗体竞争结合至LIGHT:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。

[1046] 31. 如条款1至16中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其在一个或多个指定序列中包含1至10个氨基酸取代。

[1047] 32. 如条款31所述的抗LIGHT抗原结合分子,其在一个或多个指定序列中包含1至5个氨基酸取代。

[1048] 33. 如条款31所述的抗LIGHT抗原结合分子,其在一个或多个指定序列中包含1至2个氨基酸取代。

[1049] 34. 如条款31至33中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述一个或多个氨基酸取代在所述抗原结合分子的一个或多个CDR区中。

[1050] 35. 如条款31至33中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述一个或多个氨基酸取代在所述抗原结合分子的所述可变区中的一个或两个中。

[1051] 36. 如条款31至33中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述一个或多个氨基酸取代在所述抗原结合分子的框架区中。

[1052] 37. 如条款31至33中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述抗原结合分子是来源于选自由以下组成的组的抗体的变体:2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。

[1053] 38. 如条款17至19或31至33中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子,其中所述氨基酸取代是保守氨基酸取代。



- [1054] 39. 如前述条款中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子, 其中所述抗原结合分子是抗体或其片段或衍生物。
- [1055] 40. 如条款39所述的抗LIGHT抗原结合分子, 其中所述抗体片段或衍生物是Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、scFv、dAb、Fd或双体抗体。
- [1056] 41. 如条款39所述的抗LIGHT抗体, 其中所述抗体是单克隆抗体。
- [1057] 42. 如条款41所述的抗LIGHT抗体, 其中所述单克隆抗体经过人源化。
- [1058] 43. 如条款41所述的抗LIGHT抗体, 其中所述单克隆抗体经过去免疫。
- [1059] 44. 如条款39至43中任一项所述的抗LIGHT抗体或抗体片段, 其中所述抗体或抗体片段是IgA、IgD、IgE、IgG、IgM或IgY抗体或抗体片段。
- [1060] 45. 如条款39至44中任一项所述的抗LIGHT抗体或抗体片段, 其中所述抗体是IgG抗体。
- [1061] 46. 如条款45所述的抗LIGHT抗体或抗体片段, 其中所述IgG抗体或抗体片段是IgG4抗体或抗体片段。
- [1062] 47. 一种抗LIGHT抗原结合分子, 其中所述抗LIGHT抗原结合分子是如条款1至19中任一项所述的抗LIGHT抗原结合分子的人源化或去免疫衍生物。
- [1063] 48. 如条款47所述的抗LIGHT抗原结合分子, 其中所述抗LIGHT抗原结合分子是选自2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09和2B11组成的组的抗体的人源化或去免疫衍生物。
- [1064] 49. 一种如条款1至19中任一项所述的抗原结合分子或抗体的亲和力成熟突变体。
- [1065] 50. 如条款49所述的亲和力成熟突变体, 其中所述亲和力成熟突变体与所述亲本抗体相比对LIGHT具有更高亲和力。
- [1066] 51. 如条款49或条款50所述的亲和力成熟突变体, 其中所述亲和力成熟突变体是来源于选自以下组成的组的抗体的亲和力成熟突变体: 2E08、3A07、3B04、3C10、3D12、3E09、2B11、3B04\_var1、3B04\_var2、3B04\_var3、3B04\_var4、3B04\_var5、3B04\_var6、3B04\_var7、3B04\_var8、3B04\_var9、3B04\_var10、3B04\_var11、3B04\_var12、3B04\_var13、3B04\_var14、3B04\_var15、3B04\_var16、3D12\_var1、3D12\_var2、3D12\_var3、3D12\_var4、3D12\_var5、3D12\_var6、3D12\_var7、3D12\_var8、3D12\_var9、3D12\_var10、3D12\_var11、3D12\_var12、3D12\_var13、3D12\_var14、3D12\_var15和3D12\_var16。
- [1067] 52. 如前述条款中任一项所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体特异性地结合至人类LIGHT。
- [1068] 53. 如前述条款中任一项所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体特异性地结合至膜结合LIGHT。
- [1069] 54. 如前述条款中任一项所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体特异性地结合至膜结合人类LIGHT。
- [1070] 55. 如前述条款中任一项所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体与可溶性LIGHT相比对膜结合LIGHT具有更高亲和力。
- [1071] 56. 如条款55所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体与可溶性LIGHT相比对膜结合LIGHT具有至少约高10倍的亲和力。
- [1072] 57. 如条款55所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体与可溶性LIGHT相比对膜结合LIGHT具有至少约高50倍的亲和力。

- [1073] 58. 如条款55所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体与可溶性LIGHT相比对膜结合LIGHT具有至少约高100倍的亲和力。
- [1074] 59. 如前述条款中任一项所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体对膜LIGHT具有小于约5nM的 $K_D$ 值。
- [1075] 60. 如条款59所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体对膜LIGHT具有小于约1nM的 $K_D$ 值。
- [1076] 61. 如条款59所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体对膜LIGHT具有小于约0.5nM的 $K_D$ 值。
- [1077] 62. 如前述条款中任一项所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体对可溶性LIGHT具有大于约1nM的 $K_D$ 值。
- [1078] 63. 如前述条款中任一项所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体对可溶性LIGHT具有大于约5nM的 $K_D$ 值。
- [1079] 64. 如前述条款中任一项所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体对可溶性LIGHT具有大于约10nM的 $K_D$ 值。
- [1080] 65. 一种抗LIGHT抗原结合分子或其亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体对膜LIGHT具有小于约1nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约1nM的 $K_D$ 值。
- [1081] 66. 一种抗LIGHT抗原结合分子或其亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体对膜LIGHT具有小于约1nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约5nM的 $K_D$ 值。
- [1082] 67. 一种抗LIGHT抗原结合分子或其亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体对膜LIGHT具有小于约0.5nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约10nM的 $K_D$ 值, 或对膜LIGHT具有小于约0.1nM的 $K_D$ 值并且对可溶性LIGHT具有大于约10nM的 $K_D$ 值。
- [1083] 68. 如前述条款中任一项所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体抑制膜LIGHT与HVEM和/或LTBR的结合或LIGHT表达细胞与HVEM和/或LTBR的结合。
- [1084] 69. 如条款68所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体使所述结合抑制至少25%、至少50%或至少75%。
- [1085] 70. 如前述条款中任一项所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体部分地抑制膜LIGHT与诱饵受体3或表达膜LIGHT的细胞与诱饵受体3的结合。
- [1086] 71. 如前述条款中任一项所述的抗原结合分子或亲和力成熟突变体, 其中所述抗原结合分子或亲和力成熟突变体当体内或体外施用减少IL-8的分泌。
- [1087] 72. 一种药物组合物, 其包含如条款1至71中任一项所述的抗原结合分子或如条款49至71中任一项所述的亲和力成熟突变体。
- [1088] 73. 如条款72所述的药物组合物, 其还包含另一种治疗活性剂, 或其中所述药物组合物用于与另一种治疗活性剂组合使用。
- [1089] 74. 如条款73所述的药物组合物, 其中所述另一种治疗活性剂是消炎剂。
- [1090] 75. 如条款74所述的药物组合物, 其中所述消炎剂是NSAID或类固醇。

[1091] 76. 如条款75所述的药物组合物,其中所述NSAID选自由以下组成的组:水杨酸类(例如阿司匹林(乙酰水杨酸)、二氟尼柳、水杨酸、双水杨酯)、丙酸衍生物(布洛芬、右旋布洛芬、萘普生)、乙酸衍生物(吲哚美辛、双氯芬酸)、烯醇酸衍生物、邻氨基苯甲酸衍生物(芬那酯)、选择性COX-2抑制剂和磺酰苯胺。

[1092] 77. 如条款73所述的药物组合物,其中所述另一种治疗活性剂是免疫抑制剂。

[1093] 78. 如条款77所述的药物组合物,其中所述免疫抑制剂选自由糖皮质激素和细胞抑制剂组成的组。

[1094] 79. 如条款78所述的药物组合物,其中所述糖皮质激素选自由皮质醇、可的松、强的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、氟氢可的松、去氧皮质酮和醛固酮组成的组。

[1095] 80. 如条款78所述的药物组合物,其中所述细胞抑制剂选自由烷化剂、抗代谢物、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、巯基嘌呤和细胞毒性抗生素组成的组。

[1096] 81. 如条款73所述的药物组合物,其中所述另一种药理学活性剂是抑制剂,其中所述抑制剂选自由TNF抑制剂、IL-12抑制剂、IL-23抑制剂和 $\alpha$ 4 $\beta$ 7整合素抑制剂组成的组。

[1097] 82. 如条款81所述的药物组合物,其中所述抑制剂是单克隆抗体。

[1098] 83. 如条款81所述的药物组合物,其中所述抑制剂选自由英夫利昔单抗(瑞米凯德)、阿达木单抗(修美乐)、聚乙二醇化赛妥珠单抗(西玛兹)和戈利木单抗(欣普尼)、优特克单抗(喜达诺)和维多珠单抗(恩替维)组成的组。

[1099] 84. 一种试剂盒,其包括如条款1至66中任一项所述的抗原结合分子或如条款49至71中任一项所述的亲和力成熟突变体或如条款72至83中任一项所述的药物组合物,并且还包括额外治疗活性剂。

[1100] 85. 如条款84所述的试剂盒,其还包括使用说明书。

[1101] 86. 如条款84或条款85所述的试剂盒,其中所述药物组分独立地安置于所述试剂盒中。

[1102] 87. 如前述条款中任一项所述的试剂盒,其中所述额外治疗活性剂是消炎剂、免疫抑制剂或抑制剂。

[1103] 88. 如条款87所述的试剂盒,其中所述消炎剂是NSAID或类固醇。

[1104] 89. 如条款88所述的试剂盒,其中所述NSAID选自由以下组成的组:水杨酸类(例如阿司匹林(乙酰水杨酸)、二氟尼柳、水杨酸、双水杨酯)、丙酸衍生物(布洛芬、右旋布洛芬、萘普生)、乙酸衍生物(吲哚美辛、双氯芬酸)、烯醇酸衍生物、邻氨基苯甲酸衍生物(芬那酯)、选择性COX-2抑制剂和磺酰苯胺。

[1105] 90. 如条款87所述的试剂盒,其中所述免疫抑制剂选自由糖皮质激素和细胞抑制剂组成的组。

[1106] 91. 如条款90所述的试剂盒,其中所述糖皮质激素选自由皮质醇、可的松、强的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、氟氢可的松、去氧皮质酮和醛固酮组成的组。

[1107] 92. 如条款91所述的试剂盒,其中所述细胞抑制剂选自由烷化剂、抗代谢物、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、巯基嘌呤和细胞毒性抗生素组成的组。

[1108] 93. 如条款87所述的试剂盒,其中所述额外治疗活性剂是选自由TNF抑制剂、IL-12

抑制剂、IL-23抑制剂和 $\alpha 4\beta 7$ 整合素抑制剂组成的组的抑制剂。

[1109] 94. 如条款87或93所述的试剂盒,其中所述抑制剂是单克隆抗体。

[1110] 95. 如条款94所述的试剂盒,其中所述抑制剂选自由英夫利昔单抗(瑞米凯德)、阿达木单抗(修美乐)、聚乙二醇化赛妥珠单抗(西玛兹)和戈利木单抗(欣普尼)和依那西普(恩博)、优特克单抗(喜达诺)和维多珠单抗(恩替维)组成的组。

[1111] 96. 如前述条款中任一项所述的试剂盒,其中所述抗原结合分子、亲和力成熟突变体或药物组合物和所述额外治疗活性剂用于独立、依序或同时施用。

[1112] 97. 如条款1至71中任一项所述的抗原结合分子、如条款49至71中任一项所述的亲和力成熟突变体或如条款72至83中任一项所述的药物组合物,其用于医学中。

[1113] 98. 如条款1至71中任一项所述的抗原结合分子、如条款49至71中任一项所述的亲和力成熟突变体或如条款72至83中任一项所述的药物组合物,其用于治疗或预防炎症病症或疾病或自体免疫病症或疾病。

[1114] 99. 如条款98所述的用途的抗原结合分子、亲和力成熟突变体或药物组合物,其中所述炎性或自体免疫病症或疾病选自由以下组成的组:强直性脊柱炎、异位性皮炎、乳糜泄、炎性肠病(IBM)、克罗恩氏病、类风湿性关节炎、牛皮癣、细支气管炎、齿龈炎、移植排斥反应、同种异体移植排斥反应、移植物抗宿主病(GvHD)、哮喘、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病、肾病、败血性休克、溃疡性结肠炎、纤维化、多发性硬化、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、肝病、肝炎、乳糜泄、皮炎、嗜酸粒细胞增多症和原发性胆汁性肝硬化。

[1115] 100. 如条款99所述的用途的抗原结合分子、亲和力成熟突变体或药物组合物,其中所述炎性疾病是溃疡性结肠炎。

[1116] 101. 如条款100所述的用途的抗原结合分子、亲和力成熟突变体或药物组合物,其中所述炎性疾病是克罗恩氏病。

[1117] 102. 如条款1至66中任一项所述的抗原结合分子或如条款44至66中任一项所述的亲和力成熟突变体的用途,其用于制造用以治疗炎症病症或疾病或自体免疫病症或疾病的药剂。

[1118] 103. 如权利要求102所述的抗原结合分子的用途,其中所述炎性或自体免疫病症或疾病选自由以下组成的组:强直性脊柱炎、异位性皮炎、乳糜泄、炎性肠病(IBM)、克罗恩氏病、类风湿性关节炎、牛皮癣、细支气管炎、齿龈炎、移植排斥反应、同种异体移植排斥反应、移植物抗宿主病(GvHD)、哮喘、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病、肾病、败血性休克、溃疡性结肠炎、纤维化、多发性硬化、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、肝病、肝炎、乳糜泄、皮炎、嗜酸粒细胞增多症和原发性胆汁性肝硬化。

[1119] 104. 如权利要求103所述的抗原结合分子的用途,其中所述炎性疾病是溃疡性结肠炎。

[1120] 105. 如权利要求103所述的抗原结合分子的用途,其中所述炎性疾病是克罗恩氏病。

[1121] 106. 一种治疗或预防LIGHT介导的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用如条款1至71中任一项所述的抗原结合分子或如条款49至71中任一项所述的亲和力成熟突变体或如条款72至83中任一项所述的药物组合物。

[1122] 107. 如条款106所述的方法, 其中所述LIGHT介导的疾病或病症是炎性疾病或病症或免疫疾病或病症。

[1123] 108. 如条款107所述的治疗方法, 其中所述炎性或自体免疫病症或疾病选自以下组成的组: 强直性脊柱炎、异位性皮炎、乳糜泄、炎性肠病 (IBD)、克罗恩氏病、类风湿性关节炎、牛皮癣、细支气管炎、齿龈炎、移植排斥反应、同种异体移植排斥反应、移植物抗宿主病 (GvHD)、哮喘、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性心脏衰竭、慢性阻塞性肺病、肾病、败血性休克、溃疡性结肠炎、纤维化、多发性硬化、斯耶格伦氏综合征、狼疮、气道炎症、肝病、肝炎、乳糜泄、皮炎、嗜酸粒细胞增多症和原发性胆汁性肝硬化。

[1124] 109. 如条款108所述的治疗方法, 其中所述炎性疾病是溃疡性结肠炎。

[1125] 110. 如条款108所述的治疗方法, 其中所述炎性疾病是克罗恩氏病。

[1126] 111. 一种抑制LIGHT蛋白质与HVEM和/或LT $\beta$ R的结合或LIGHT表达细胞与HVEM和/或LT $\beta$ R的结合的方法, 其包括使所述LIGHT蛋白质或LIGHT表达细胞与如条款1至71中任一项所述的抗原结合分子或如条款49至71中任一项所述的亲和力成熟突变体接触。

[1127] 112. 如条款111所述的方法, 其中所述方法是体外方法。

[1128] 113. 如条款111所述的方法, 其中所述方法是体内方法。

[1129] 114. 一种核酸, 其编码如条款1至71中任一项所述的抗原结合分子。

[1130] 115. 一种质粒, 其包含如条款114所述的核酸。

[1131] 116. 一种载体, 其包含如条款114所述的核酸。

[1132] 117. 一种宿主细胞, 其包含如条款115或条款116所述的载体的质粒。

[1133] 118. 一种产生表达抗LIGHT抗原结合分子的细胞的方法, 其包括用如条款115或条款116所述的质粒或载体转染所述细胞。

[1134] 119. 一种产生抗LIGHT抗原结合分子的方法, 其包括在用以在如条款117所述的宿主细胞内部表达质粒或载体的编码核酸序列的条件下在细胞培养基中培养所述细胞。

[1135] 120. 如条款119所述的方法, 其还包括从细胞培养上清液获得所述抗LIGHT抗原结合分子。

[0001] 序列表

[0002] <110> Capella Bioscience Ltd卡佩拉生物科学有限公司

[0003] <120> 结合LIGHT的抗原结合分子

[0004]      <130>      P105891US

[0005]     <150>     US 62/621,346

[0006]      <151>      2018-01-24

[0007]      <160>    124

[0008] <170> PatentIn version 3.5

[0009]     <210>     1

[0010]      $\langle 211 \rangle$      108

[0011] &lt;212&gt; PRT

[0012]    <213>    Homo sapiens

[0013]     <400>     1

[0014] Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[0015]      1                          5                          10                          15

[0016] Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala

[0017]                      20                      25                      30

[0018] Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile

[0019]                      35                      40                      45

[0020] Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Met Ser Ser Arg Phe Ser Gly

[0021]                      50                      55                      60

[0022] Ser Gly Ser Gly Arg Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Leu His Pro

[002 $\bar{3}$ ]      65                          70                          75                          80

[0024] Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Thr Thr Pro Trp

[0025]	85	90	95
--------	----	----	----

[0026] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

[0027] 100 105

[0028]      $\langle 210 \rangle$      2

[0029]      $\langle 211 \rangle$      11

[0030]      $\langle 212 \rangle$      PRT

[0031]     $\langle 213 \rangle$     Homo sapiens

[0032]     <400>     2

[0033] Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn

[0034]           1                         5                         10

[0035]      $\langle 210 \rangle$      3

[0036]      $\langle 211 \rangle$      7

[0037]      $\langle 212 \rangle$      PRT

[0038]     <213>   Homo sapiens

[0039] <400> 3  
 [0040] Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp  
 [0041] 1 5  
 [0042] <210> 4  
 [0043] <211> 9  
 [0044] <212> PRT  
 [0045] <213> Homo sapiens  
 [0046] <400> 4  
 [0047] Gln Asn Val Leu Thr Thr Pro Trp Thr  
 [0048] 1 5  
 [0049] <210> 5  
 [0050] <211> 117  
 [0051] <212> PRT  
 [0052] <213> Homo sapiens  
 [0053] <400> 5  
 [0054] Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 [0055] 1 5 10 15  
 [0056] Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 [0057] 20 25 30  
 [0058] Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile  
 [0059] 35 40 45  
 [0060] Gly Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe  
 [0061] 50 55 60  
 [0062] Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 [0063] 65 70 75 80  
 [0064] Met Glu Phe Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 [0065] 85 90 95  
 [0066] Ser Arg Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 [0067] 100 105 110  
 [0068] Leu Thr Val Ser Ser  
 [0069] 115  
 [0070] <210> 6  
 [0071] <211> 5  
 [0072] <212> PRT  
 [0073] <213> Homo sapiens  
 [0074] <400> 6  
 [0075] Asp Tyr Glu Met His  
 [0076] 1 5  
 [0077] <210> 7

112



[0117]	1	5	10
[0118]	<210>	11	
[0119]	<211>	7	
[0120]	<212>	PRT	
[0121]	<213>	Homo sapiens	
[0122]	<400>	11	
[0123]	Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp		
[0124]	1	5	
[0125]	<210>	12	
[0126]	<211>	9	
[0127]	<212>	PRT	
[0128]	<213>	Homo sapiens	
[0129]	<400>	12	
[0130]	Gln Asn Val Leu Thr Thr Pro Trp Thr		
[0131]	1	5	
[0132]	<210>	13	
[0133]	<211>	117	
[0134]	<212>	PRT	
[0135]	<213>	Homo sapiens	
[0136]	<400>	13	
[0137]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[0138]	1	5	10 15
[0139]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr		
[0140]	20 25 30		
[0141]	Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[0142]	35 40 45		
[0143]	Gly Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe		
[0144]	50 55 60		
[0145]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[0146]	65 70 75 80		
[0147]	Met Glu Phe Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0148]	85 90 95		
[0149]	Ser Arg Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[0150]	100 105 110		
[0151]	Val Thr Val Ser Ser		
[0152]	115		
[0153]	<210>	14	
[0154]	<211>	5	
[0155]	<212>	PRT	

[0156] <213> Homo sapiens  
 [0157] <400> 14  
 [0158] Asp Tyr Glu Met His  
 [0159] 1 5  
 [0160] <210> 15  
 [0161] <211> 17  
 [0162] <212> PRT  
 [0163] <213> Homo sapiens  
 [0164] <400> 15  
 [0165] Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe Lys  
 [0166] 1 5 10 15  
 [0167] Gly  
 [0168] <210> 16  
 [0169] <211> 8  
 [0170] <212> PRT  
 [0171] <213> Homo sapiens  
 [0172] <400> 16  
 [0173] Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr  
 [0174] 1 5  
 [0175] <210> 17  
 [0176] <211> 108  
 [0177] <212> PRT  
 [0178] <213> Homo sapiens  
 [0179] <400> 17  
 [0180] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 [0181] 1 5 10 15  
 [0182] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala  
 [0183] 20 25 30  
 [0184] Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Gln Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 [0185] 35 40 45  
 [0186] Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 [0187] 50 55 60  
 [0188] Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 [0189] 65 70 75 80  
 [0190] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Thr Thr Pro Trp  
 [0191] 85 90 95  
 [0192] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 [0193] 100 105  
 [0194] <210> 18

[0195]	<211>	11														
[0196]	<212>	PRT														
[0197]	<213>	Homo sapiens														
[0198]	<400>	18														
[0199]		Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn														
[0200]		1				5							10			
[0201]	<210>	19														
[0202]	<211>	7														
[0203]	<212>	PRT														
[0204]	<213>	Homo sapiens														
[0205]	<400>	19														
[0206]		Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp														
[0207]		1				5										
[0208]	<210>	20														
[0209]	<211>	9														
[0210]	<212>	PRT														
[0211]	<213>	Homo sapiens														
[0212]	<400>	20														
[0213]		Gln Asn Val Leu Thr Thr Pro Trp Thr														
[0214]		1				5										
[0215]	<210>	21														
[0216]	<211>	117														
[0217]	<212>	PRT														
[0218]	<213>	Homo sapiens														
[0219]	<400>	21														
[0220]		Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala														
[0221]		1				5					10				15	
[0222]		Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr														
[0223]					20				25					30		
[0224]		Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile														
[0225]				35				40				45				
[0226]		Gly Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe														
[0227]				50				55				60				
[0228]		Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr														
[0229]		65				70				75				80		
[0230]		Met Glu Phe Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys														
[0231]					85				90					95		
[0232]		Ser Arg Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu														
[0233]					100				105					110		

[0234]	Val	Thr	Val	Ser	Ser														
[0235]				115															
[0236]	<210>		22																
[0237]	<211>		5																
[0238]	<212>		PRT																
[0239]	<213>		Homo sapiens																
[0240]	<400>		22																
[0241]	Asp	Tyr	Glu	Met	His														
[0242]	1				5														
[0243]	<210>		23																
[0244]	<211>		17																
[0245]	<212>		PRT																
[0246]	<213>		Homo sapiens																
[0247]	<400>		23																
[0248]	Glu	Ile	Asp	Pro	Glu	Thr	Gly	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe	Gln			
[0249]	1				5					10						15			
[0250]	Gly																		
[0251]	<210>		24																
[0252]	<211>		8																
[0253]	<212>		PRT																
[0254]	<213>		Homo sapiens																
[0255]	<400>		24																
[0256]	Glu	Thr	Asp	Tyr	Phe	Phe	Asp	Tyr											
[0257]	1				5														
[0258]	<210>		25																
[0259]	<211>		108																
[0260]	<212>		PRT																
[0261]	<213>		Homo sapiens																
[0262]	<400>		25																
[0263]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly			
[0264]	1				5					10						15			
[0265]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gly	Ala	Ser	Glu	Asn	Ile	Tyr	Gly	Ala			
[0266]				20					25					30					
[0267]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile			
[0268]			35					40					45						
[0269]	Tyr	Gly	Ala	Thr	Asn	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly			
[0270]		50					55					60							
[0271]	Ser	Gly	Ser	Gly	Arg	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro			
[0272]	65					70					75					80			

[0273]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Thr Thr Pro Trp
[0274]	85 90 95
[0275]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[0276]	100 105
[0277]	<210> 26
[0278]	<211> 11
[0279]	<212> PRT
[0280]	<213> Homo sapiens
[0281]	<400> 26
[0282]	Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn
[0283]	1 5 10
[0284]	<210> 27
[0285]	<211> 7
[0286]	<212> PRT
[0287]	<213> Homo sapiens
[0288]	<400> 27
[0289]	Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp
[0290]	1 5
[0291]	<210> 28
[0292]	<211> 9
[0293]	<212> PRT
[0294]	<213> Homo sapiens
[0295]	<400> 28
[0296]	Gln Asn Val Leu Thr Thr Pro Trp Thr
[0297]	1 5
[0298]	<210> 29
[0299]	<211> 117
[0300]	<212> PRT
[0301]	<213> Homo sapiens
[0302]	<400> 29
[0303]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0304]	1 5 10 15
[0305]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[0306]	20 25 30
[0307]	Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0308]	35 40 45
[0309]	Gly Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
[0310]	50 55 60
[0311]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0312]	65	70	75	80
[0313]	Met Glu Phe Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0314]		85	90	95
[0315]	Ser Arg Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
[0316]		100	105	110
[0317]	Val Thr Val Ser Ser			
[0318]		115		
[0319]	<210>	30		
[0320]	<211>	5		
[0321]	<212>	PRT		
[0322]	<213>	Homo sapiens		
[0323]	<400>	30		
[0324]	Asp Tyr Glu Met His			
[0325]	1	5		
[0326]	<210>	31		
[0327]	<211>	17		
[0328]	<212>	PRT		
[0329]	<213>	Homo sapiens		
[0330]	<400>	31		
[0331]	Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln			
[0332]	1	5	10	15
[0333]	Gly			
[0334]	<210>	32		
[0335]	<211>	8		
[0336]	<212>	PRT		
[0337]	<213>	Homo sapiens		
[0338]	<400>	32		
[0339]	Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr			
[0340]	1	5		
[0341]	<210>	33		
[0342]	<211>	108		
[0343]	<212>	PRT		
[0344]	<213>	Homo sapiens		
[0345]	<400>	33		
[0346]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[0347]	1	5	10	15
[0348]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala			
[0349]		20	25	30
[0350]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			

[0351]	35	40	45
[0352]	Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[0353]	50	55	60
[0354]	Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0355]	65	70	75
[0356]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Thr Thr Pro Trp		
[0357]	85	90	95
[0358]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg		
[0359]	100	105	
[0360]	<210> 34		
[0361]	<211> 11		
[0362]	<212> PRT		
[0363]	<213> Homo sapiens		
[0364]	<400> 34		
[0365]	Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn		
[0366]	1	5	10
[0367]	<210> 35		
[0368]	<211> 7		
[0369]	<212> PRT		
[0370]	<213> Homo sapiens		
[0371]	<400> 35		
[0372]	Gly Ala Thr Asn Leu Ala Glu		
[0373]	1	5	
[0374]	<210> 36		
[0375]	<211> 9		
[0376]	<212> PRT		
[0377]	<213> Homo sapiens		
[0378]	<400> 36		
[0379]	Gln Asn Val Leu Thr Thr Pro Trp Thr		
[0380]	1	5	
[0381]	<210> 37		
[0382]	<211> 117		
[0383]	<212> PRT		
[0384]	<213> Homo sapiens		
[0385]	<400> 37		
[0386]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[0387]	1	5	10
[0388]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr		
[0389]	20	25	30

[0390]	Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0391]	35 40 45
[0392]	Gly Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
[0393]	50 55 60
[0394]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0395]	65 70 75 80
[0396]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0397]	85 90 95
[0398]	Ser Arg Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0399]	100 105 110
[0400]	Val Thr Val Ser Ser
[0401]	115
[0402]	<210> 38
[0403]	<211> 5
[0404]	<212> PRT
[0405]	<213> Homo sapiens
[0406]	<400> 38
[0407]	Asp Tyr Glu Met His
[0408]	1 5
[0409]	<210> 39
[0410]	<211> 17
[0411]	<212> PRT
[0412]	<213> Homo sapiens
[0413]	<400> 39
[0414]	Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[0415]	1 5 10 15
[0416]	Gly
[0417]	<210> 40
[0418]	<211> 8
[0419]	<212> PRT
[0420]	<213> Homo sapiens
[0421]	<400> 40
[0422]	Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr
[0423]	1 5
[0424]	<210> 41
[0425]	<211> 108
[0426]	<212> PRT
[0427]	<213> Homo sapiens
[0428]	<400> 41



[0429]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0430]	1 5 10 15
[0431]	Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
[0432]	20 25 30
[0433]	Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
[0434]	35 40 45
[0435]	Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Met Ser Ser Arg Phe Ser Gly
[0436]	50 55 60
[0437]	Ser Gly Ser Gly Arg Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Leu His Pro
[0438]	65 70 75 80
[0439]	Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Trp
[0440]	85 90 95
[0441]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[0442]	100 105
[0443]	<210> 42
[0444]	<211> 11
[0445]	<212> PRT
[0446]	<213> Homo sapiens
[0447]	<400> 42
[0448]	Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn
[0449]	1 5 10
[0450]	<210> 43
[0451]	<211> 7
[0452]	<212> PRT
[0453]	<213> Homo sapiens
[0454]	<400> 43
[0455]	Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp
[0456]	1 5
[0457]	<210> 44
[0458]	<211> 9
[0459]	<212> PRT
[0460]	<213> Mus musculus
[0461]	<400> 44
[0462]	Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Trp Thr
[0463]	1 5
[0464]	<210> 45
[0465]	<211> 117
[0466]	<212> PRT
[0467]	<213> Homo sapiens

122

[0507] <210> 49  
 [0508] <211> 108  
 [0509] <212> PRT  
 [0510] <213> Homo sapiens  
 [0511] <400> 49  
 [0512] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 [0513] 1 5 10 15  
 [0514] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala  
 [0515] 20 25 30  
 [0516] Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Gln Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile  
 [0517] 35 40 45  
 [0518] Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly  
 [0519] 50 55 60  
 [0520] Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 [0521] 65 70 75 80  
 [0522] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Trp  
 [0523] 85 90 95  
 [0524] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 [0525] 100 105  
 [0526] <210> 50  
 [0527] <211> 11  
 [0528] <212> PRT  
 [0529] <213> Homo sapiens  
 [0530] <400> 50  
 [0531] Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn  
 [0532] 1 5 10  
 [0533] <210> 51  
 [0534] <211> 7  
 [0535] <212> PRT  
 [0536] <213> Homo sapiens  
 [0537] <400> 51  
 [0538] Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp  
 [0539] 1 5  
 [0540] <210> 52  
 [0541] <211> 9  
 [0542] <212> PRT  
 [0543] <213> Homo sapiens  
 [0544] <400> 52  
 [0545] Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Trp Thr

[0546]	1	5														
[0547]	<210>	53														
[0548]	<211>	117														
[0549]	<212>	PRT														
[0550]	<213>	Homo sapiens														
[0551]	<400>	53														
[0552]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala															
[0553]	1	5	10	15												
[0554]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Asp Ser															
[0555]		20	25	30												
[0556]	Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile															
[0557]		35	40	45												
[0558]	Gly Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe															
[0559]		50	55	60												
[0560]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr															
[0561]	65	70	75	80												
[0562]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys															
[0563]		85	90	95												
[0564]	Ser Arg Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu															
[0565]		100	105	110												
[0566]	Val Thr Val Ser Ser															
[0567]		115														
[0568]	<210>	54														
[0569]	<211>	5														
[0570]	<212>	PRT														
[0571]	<213>	Homo sapiens														
[0572]	<400>	54														
[0573]	Asp Ser Glu Ile His															
[0574]	1	5														
[0575]	<210>	55														
[0576]	<211>	17														
[0577]	<212>	PRT														
[0578]	<213>	Homo sapiens														
[0579]	<400>	55														
[0580]	Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys															
[0581]	1	5	10	15												
[0582]	Gly															
[0583]	<210>	56														
[0584]	<211>	8														

[0585]	<212>	PRT
[0586]	<213>	Homo sapiens
[0587]	<400>	56
[0588]	Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr	
[0589]	1	5
[0590]	<210>	57
[0591]	<211>	108
[0592]	<212>	PRT
[0593]	<213>	Homo sapiens
[0594]	<400>	57
[0595]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[0596]	1	15
[0597]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala	
[0598]	20	30
[0599]	Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Gln Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[0600]	35	45
[0601]	Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0602]	50	60
[0603]	Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[0604]	65	80
[0605]	Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Trp	
[0606]	85	95
[0607]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
[0608]	100	105
[0609]	<210>	58
[0610]	<211>	11
[0611]	<212>	PRT
[0612]	<213>	Homo sapiens
[0613]	<400>	58
[0614]	Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn	
[0615]	1	10
[0616]	<210>	59
[0617]	<211>	7
[0618]	<212>	PRT
[0619]	<213>	Homo sapiens
[0620]	<400>	59
[0621]	Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp	
[0622]	1	5
[0623]	<210>	60

[0624]	<211>	9
[0625]	<212>	PRT
[0626]	<213>	Homo sapiens
[0627]	<400>	60
[0628]	Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Trp Thr	
[0629]	1	5
[0630]	<210>	61
[0631]	<211>	117
[0632]	<212>	PRT
[0633]	<213>	Homo sapiens
[0634]	<400>	61
[0635]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[0636]	1	5 10 15
[0637]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Asp Ser	
[0638]	20	25 30
[0639]	Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[0640]	35	40 45
[0641]	Gly Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe	
[0642]	50	55 60
[0643]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[0644]	65	70 75 80
[0645]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0646]	85	90 95
[0647]	Ser Arg Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[0648]	100	105 110
[0649]	Val Thr Val Ser Ser	
[0650]	115	
[0651]	<210>	62
[0652]	<211>	5
[0653]	<212>	PRT
[0654]	<213>	Homo sapiens
[0655]	<400>	62
[0656]	Asp Ser Glu Ile His	
[0657]	1	5
[0658]	<210>	63
[0659]	<211>	17
[0660]	<212>	PRT
[0661]	<213>	Homo sapiens
[0662]	<400>	63

[0663]	Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
[0664]	1 5 10 15
[0665]	Gly
[0666]	<210> 64
[0667]	<211> 8
[0668]	<212> PRT
[0669]	<213> Homo sapiens
[0670]	<400> 64
[0671]	Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr
[0672]	1 5
[0673]	<210> 65
[0674]	<211> 108
[0675]	<212> PRT
[0676]	<213> Homo sapiens
[0677]	<400> 65
[0678]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0679]	1 5 10 15
[0680]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
[0681]	20 25 30
[0682]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0683]	35 40 45
[0684]	Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0685]	50 55 60
[0686]	Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0687]	65 70 75 80
[0688]	Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Trp
[0689]	85 90 95
[0690]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[0691]	100 105
[0692]	<210> 66
[0693]	<211> 11
[0694]	<212> PRT
[0695]	<213> Homo sapiens
[0696]	<400> 66
[0697]	Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn
[0698]	1 5 10
[0699]	<210> 67
[0700]	<211> 7
[0701]	<212> PRT

[0702]	<213>	Homo sapiens
[0703]	<400>	67
[0704]	Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp	
[0705]	1	5
[0706]	<210>	68
[0707]	<211>	9
[0708]	<212>	PRT
[0709]	<213>	Homo sapiens
[0710]	<400>	68
[0711]	Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Trp Thr	
[0712]	1	5
[0713]	<210>	69
[0714]	<211>	117
[0715]	<212>	PRT
[0716]	<213>	Homo sapiens
[0717]	<400>	69
[0718]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[0719]	1	5 10 15
[0720]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Asp Ser	
[0721]		20 25 30
[0722]	Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[0723]		35 40 45
[0724]	Gly Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe	
[0725]		50 55 60
[0726]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[0727]		65 70 75 80
[0728]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0729]		85 90 95
[0730]	Ser Arg Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[0731]		100 105 110
[0732]	Val Thr Val Ser Ser	
[0733]		115
[0734]	<210>	70
[0735]	<211>	5
[0736]	<212>	PRT
[0737]	<213>	Homo sapiens
[0738]	<400>	70
[0739]	Asp Ser Glu Ile His	
[0740]	1	5



129

[0780]	Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn
[0781]	1 5 10
[0782]	<210> 75
[0783]	<211> 7
[0784]	<212> PRT
[0785]	<213> Homo sapiens
[0786]	<400> 75
[0787]	Gly Ala Thr Asn Leu Ala Glu
[0788]	1 5
[0789]	<210> 76
[0790]	<211> 9
[0791]	<212> PRT
[0792]	<213> Homo sapiens
[0793]	<400> 76
[0794]	Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Trp Thr
[0795]	1 5
[0796]	<210> 77
[0797]	<211> 117
[0798]	<212> PRT
[0799]	<213> Homo sapiens
[0800]	<400> 77
[0801]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0802]	1 5 10 15
[0803]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
[0804]	20 25 30
[0805]	Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0806]	35 40 45
[0807]	Gly Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
[0808]	50 55 60
[0809]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0810]	65 70 75 80
[0811]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0812]	85 90 95
[0813]	Ser Arg Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0814]	100 105 110
[0815]	Val Thr Val Ser Ser
[0816]	115
[0817]	<210> 78
[0818]	<211> 5

131

132

[0897]		100		105		110
[0898]	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser					
[0899]		115		120		
[0900]	<210>	86				
[0901]	<211>	5				
[0902]	<212>	PRT				
[0903]	<213>	Homo sapiens				
[0904]	<400>	86				
[0905]	Asp Tyr Ala Ile His					
[0906]	1		5			
[0907]	<210>	87				
[0908]	<211>	17				
[0909]	<212>	PRT				
[0910]	<213>	Homo sapiens				
[0911]	<400>	87				
[0912]	Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys					
[0913]	1		5		10	15
[0914]	Gly					
[0915]	<210>	88				
[0916]	<211>	13				
[0917]	<212>	PRT				
[0918]	<213>	Homo sapiens				
[0919]	<400>	88				
[0920]	Ser Arg Gly Glu Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr					
[0921]	1		5		10	
[0922]	<210>	89				
[0923]	<211>	106				
[0924]	<212>	PRT				
[0925]	<213>	Homo sapiens				
[0926]	<400>	89				
[0927]	Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly					
[0928]	1		5		10	15
[0929]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met					
[0930]		20		25		30
[0931]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr					
[0932]		35		40		45
[0933]	Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser					
[0934]		50		55		60
[0935]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu					

[0936]	65	70	75	80
[0937]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr			
[0938]		85	90	95
[0939]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys			
[0940]		100	105	
[0941]	<210>	90		
[0942]	<211>	10		
[0943]	<212>	PRT		
[0944]	<213>	Homo sapiens		
[0945]	<400>	90		
[0946]	Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr			
[0947]	1	5	10	
[0948]	<210>	91		
[0949]	<211>	7		
[0950]	<212>	PRT		
[0951]	<213>	Homo sapiens		
[0952]	<400>	91		
[0953]	Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser			
[0954]	1	5		
[0955]	<210>	92		
[0956]	<211>	9		
[0957]	<212>	PRT		
[0958]	<213>	Homo sapiens		
[0959]	<400>	92		
[0960]	Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr			
[0961]	1	5		
[0962]	<210>	93		
[0963]	<211>	117		
[0964]	<212>	PRT		
[0965]	<213>	Homo sapiens		
[0966]	<400>	93		
[0967]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala			
[0968]	1	5	10	15
[0969]	Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Asp Ser			
[0970]		20	25	30
[0971]	Glu Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile			
[0972]		35	40	45
[0973]	Gly Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe			
[0974]		50	55	60

[0975]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0976]	65 70 75 80
[0977]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0978]	85 90 95
[0979]	Ser Arg Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[0980]	100 105 110
[0981]	Leu Thr Val Ser Ser
[0982]	115
[0983]	<210> 94
[0984]	<211> 5
[0985]	<212> PRT
[0986]	<213> Homo sapiens
[0987]	<400> 94
[0988]	Asp Ser Glu Ile His
[0989]	1 5
[0990]	<210> 95
[0991]	<211> 17
[0992]	<212> PRT
[0993]	<213> Homo sapiens
[0994]	<400> 95
[0995]	Glu Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
[0996]	1 5 10 15
[0997]	Gly
[0998]	<210> 96
[0999]	<211> 8
[1000]	<212> PRT
[1001]	<213> Homo sapiens
[1002]	<400> 96
[1003]	Glu Thr Asp Tyr Phe Phe Asp Tyr
[1004]	1 5
[1005]	<210> 97
[1006]	<211> 106
[1007]	<212> PRT
[1008]	<213> Homo sapiens
[1009]	<400> 97
[1010]	Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[1011]	1 5 10 15
[1012]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[1013]	20 25 30

[1014]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[1015]	35 40 45
[1016]	Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
[1017]	50 55 60
[1018]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
[1019]	65 70 75 80
[1020]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
[1021]	85 90 95
[1022]	Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1023]	100 105
[1024]	<210> 98
[1025]	<211> 10
[1026]	<212> PRT
[1027]	<213> Homo sapiens
[1028]	<400> 98
[1029]	Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
[1030]	1 5 10
[1031]	<210> 99
[1032]	<211> 7
[1033]	<212> PRT
[1034]	<213> Homo sapiens
[1035]	<400> 99
[1036]	Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[1037]	1 5
[1038]	<210> 100
[1039]	<211> 9
[1040]	<212> PRT
[1041]	<213> Homo sapiens
[1042]	<400> 100
[1043]	Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
[1044]	1 5
[1045]	<210> 101
[1046]	<211> 117
[1047]	<212> PRT
[1048]	<213> Homo sapiens
[1049]	<400> 101
[1050]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
[1051]	1 5 10 15
[1052]	Pro Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Asp Ser



[1053]	20					25					30						
[1054]	Glu	Ile	His	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Pro	Val	His	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
[1055]	35					40					45						
[1056]	Gly	Glu	Ile	Asp	Pro	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	
[1057]	50					55					60						
[1058]	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	
[1059]	65					70					75					80	
[1060]	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[1061]	85					90					95						
[1062]	Ser	Arg	Glu	Thr	Asp	Tyr	Phe	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
[1063]	100					105					110						
[1064]	Leu	Thr	Val	Ser	Ser												
[1065]	115																
[1066]	<210>	102															
[1067]	<211>	5															
[1068]	<212>	PRT															
[1069]	<213>	Homo sapiens															
[1070]	<400>	102															
[1071]	Asp	Ser	Glu	Ile	His												
[1072]	1	5															
[1073]	<210>	103															
[1074]	<211>	17															
[1075]	<212>	PRT															
[1076]	<213>	Homo sapiens															
[1077]	<400>	103															
[1078]	Glu	Ile	Asp	Pro	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	
[1079]	1	5					10					15					
[1080]	Gly																
[1081]	<210>	104															
[1082]	<211>	8															
[1083]	<212>	PRT															
[1084]	<213>	Homo sapiens															
[1085]	<400>	104															
[1086]	Glu	Thr	Asp	Tyr	Phe	Phe	Asp	Tyr									
[1087]	1	5															
[1088]	<210>	105															
[1089]	<211>	111															
[1090]	<212>	PRT															
[1091]	<213>	Homo sapiens															

[1092]	<400>	105
[1093]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
[1094]	1	5 10 15
[1095]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr	
[1096]	20	25 30
[1097]	Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[1098]	35	40 45
[1099]	Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala	
[1100]	50	55 60
[1101]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp	
[1102]	65	70 75 80
[1103]	Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn	
[1104]	85	90 95
[1105]	Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[1106]	100	105 110
[1107]	<210>	106
[1108]	<211>	15
[1109]	<212>	PRT
[1110]	<213>	Homo sapiens
[1111]	<400>	106
[1112]	Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His	
[1113]	1	5 10 15
[1114]	<210>	107
[1115]	<211>	7
[1116]	<212>	PRT
[1117]	<213>	Homo sapiens
[1118]	<400>	107
[1119]	Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser	
[1120]	1	5
[1121]	<210>	108
[1122]	<211>	9
[1123]	<212>	PRT
[1124]	<213>	Homo sapiens
[1125]	<400>	108
[1126]	Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr Thr	
[1127]	1	5
[1128]	<210>	109
[1129]	<211>	116
[1130]	<212>	PRT

[1131] <213> Homo sapiens  
 [1132] <400> 109  
 [1133] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 [1134] 1 5 10 15  
 [1135] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 [1136] 20 25 30  
 [1137] Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val  
 [1138] 35 40 45  
 [1139] Ala Ala Ile Gly Asp Gly Gly Ile Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Thr Val  
 [1140] 50 55 60  
 [1141] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Tyr  
 [1142] 65 70 75 80  
 [1143] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Asn Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 [1144] 85 90 95  
 [1145] Ala Arg Gly Thr Gly Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 [1146] 100 105 110  
 [1147] Val Thr Val Ser  
 [1148] 115  
 [1149] <210> 110  
 [1150] <211> 5  
 [1151] <212> PRT  
 [1152] <213> Homo sapiens  
 [1153] <400> 110  
 [1154] Asp Tyr Tyr Met Tyr  
 [1155] 1 5  
 [1156] <210> 111  
 [1157] <211> 17  
 [1158] <212> PRT  
 [1159] <213> Homo sapiens  
 [1160] <400> 111  
 [1161] Ala Ile Gly Asp Gly Gly Ile Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys  
 [1162] 1 5 10 15  
 [1163] Gly  
 [1164] <210> 112  
 [1165] <211> 8  
 [1166] <212> PRT  
 [1167] <213> Homo sapiens  
 [1168] <400> 112  
 [1169] Gly Thr Gly Asp Gly Phe Ala Tyr

140

[1209]	Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
[1210]	1 5
[1211]	<210> 117
[1212]	<211> 122
[1213]	<212> PRT
[1214]	<213> Homo sapiens
[1215]	<400> 117
[1216]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Val
[1217]	1 5 10 15
[1218]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[1219]	20 25 30
[1220]	Ala Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[1221]	35 40 45
[1222]	Gly Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
[1223]	50 55 60
[1224]	Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[1225]	65 70 75 80
[1226]	Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
[1227]	85 90 95
[1228]	Ala Arg Ser Arg Gly Glu Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp
[1229]	100 105 110
[1230]	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[1231]	115 120
[1232]	<210> 118
[1233]	<211> 5
[1234]	<212> PRT
[1235]	<213> Homo sapiens
[1236]	<400> 118
[1237]	Asp Tyr Ala Ile His
[1238]	1 5
[1239]	<210> 119
[1240]	<211> 17
[1241]	<212> PRT
[1242]	<213> Homo sapiens
[1243]	<400> 119
[1244]	Val Ile Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
[1245]	1 5 10 15
[1246]	Gly
[1247]	<210> 120

[1248]	<211>	13														
[1249]	<212>	PRT														
[1250]	<213>	Homo sapiens														
[1251]	<400>	120														
[1252]	Ser Arg Gly Glu Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr															
[1253]	1	5	10													
[1254]	<210>	121														
[1255]	<211>	240														
[1256]	<212>	PRT														
[1257]	<213>	Homo sapiens														
[1258]	<400>	121														
[1259]	Met Glu Glu Ser Val Val Arg Pro Ser Val Phe Val Val Asp Gly Gln															
[1260]	1	5	10	15												
[1261]	Thr Asp Ile Pro Phe Thr Arg Leu Gly Arg Ser His Arg Arg Gln Ser															
[1262]		20	25	30												
[1263]	Cys Ser Val Ala Arg Val Gly Leu Gly Leu Leu Leu Leu Leu Met Gly															
[1264]		35	40	45												
[1265]	Ala Gly Leu Ala Val Gln Gly Trp Phe Leu Leu Gln Leu His Trp Arg															
[1266]		50	55	60												
[1267]	Leu Gly Glu Met Val Thr Arg Leu Pro Asp Gly Pro Ala Gly Ser Trp															
[1268]	65	70	75	80												
[1269]	Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser His Glu Val Asn Pro Ala Ala															
[1270]		85	90	95												
[1271]	His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu															
[1272]		100	105	110												
[1273]	Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Ser Tyr															
[1274]		115	120	125												
[1275]	His Asp Gly Ala Leu Val Val Thr Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr															
[1276]		130	135	140												
[1277]	Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser															
[1278]	145	150	155	160												
[1279]	Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu															
[1280]		165	170	175												
[1281]	Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser															
[1282]		180	185	190												
[1283]	Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val His															
[1284]		195	200	205												
[1285]	Leu Glu Ala Gly Glu Glu Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu															
[1286]		210	215	220												

[1287]	Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val
[1288]	225 230 235 240
[1289]	<210> 122
[1290]	<211> 240
[1291]	<212> PRT
[1292]	<213> Homo sapiens
[1293]	<400> 122
[1294]	Met Glu Glu Ser Val Val Arg Pro Ser Val Phe Val Val Asp Gly Gln
[1295]	1 5 10 15
[1296]	Thr Asp Ile Pro Phe Thr Arg Leu Gly Arg Ser His Arg Arg Gln Ser
[1297]	20 25 30
[1298]	Cys Ser Val Ala Arg Val Gly Leu Gly Leu Leu Leu Leu Leu Met Gly
[1299]	35 40 45
[1300]	Ala Gly Leu Ala Val Gln Gly Trp Phe Leu Leu Gln Leu His Trp Arg
[1301]	50 55 60
[1302]	Leu Gly Glu Met Val Thr Arg Leu Pro Asp Gly Pro Ala Gly Ser Trp
[1303]	65 70 75 80
[1304]	Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser His Glu Val Asn Pro Ala Ala
[1305]	85 90 95
[1306]	His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu
[1307]	100 105 110
[1308]	Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Ser Tyr
[1309]	115 120 125
[1310]	His Asp Gly Ala Leu Val Val Thr Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr
[1311]	130 135 140
[1312]	Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser
[1313]	145 150 155 160
[1314]	Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu
[1315]	165 170 175
[1316]	Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser
[1317]	180 185 190
[1318]	Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val His
[1319]	195 200 205
[1320]	Leu Glu Ala Gly Glu Lys Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu
[1321]	210 215 220
[1322]	Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val
[1323]	225 230 235 240
[1324]	<210> 123
[1325]	<211> 240

[1326]	<212>	PRT
[1327]	<213>	Homo sapiens
[1328]	<400>	123
[1329]	Met Glu Glu Ser Val Val Arg Pro Ser Val Phe Val Val Asp Gly Gln	
[1330]	1 5 10 15	
[1331]	Thr Asp Ile Pro Phe Thr Arg Leu Gly Arg Ser His Arg Arg Gln Leu	
[1332]	20 25 30	
[1333]	Cys Ser Val Ala Arg Val Gly Leu Gly Leu Leu Leu Leu Leu Met Gly	
[1334]	35 40 45	
[1335]	Ala Gly Leu Ala Val Gln Gly Trp Phe Leu Leu Gln Leu His Trp Arg	
[1336]	50 55 60	
[1337]	Leu Gly Glu Met Val Thr Arg Leu Pro Asp Gly Pro Ala Gly Ser Trp	
[1338]	65 70 75 80	
[1339]	Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser His Glu Val Asn Pro Ala Ala	
[1340]	85 90 95	
[1341]	His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu	
[1342]	100 105 110	
[1343]	Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Ser Tyr	
[1344]	115 120 125	
[1345]	His Asp Gly Ala Leu Val Val Thr Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr	
[1346]	130 135 140	
[1347]	Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser	
[1348]	145 150 155 160	
[1349]	Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu	
[1350]	165 170 175	
[1351]	Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser	
[1352]	180 185 190	
[1353]	Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val His	
[1354]	195 200 205	
[1355]	Leu Glu Ala Gly Glu Glu Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu	
[1356]	210 215 220	
[1357]	Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val	
[1358]	225 230 235 240	
[1359]	<210>	124
[1360]	<211>	10
[1361]	<212>	PRT
[1362]	<213>	Homo sapiens
[1363]	<400>	124
[1364]	Gly Arg Ala Thr Ser Ser Ser Arg Val Trp	



---

[1365]	1	5	10
--------	---	---	----

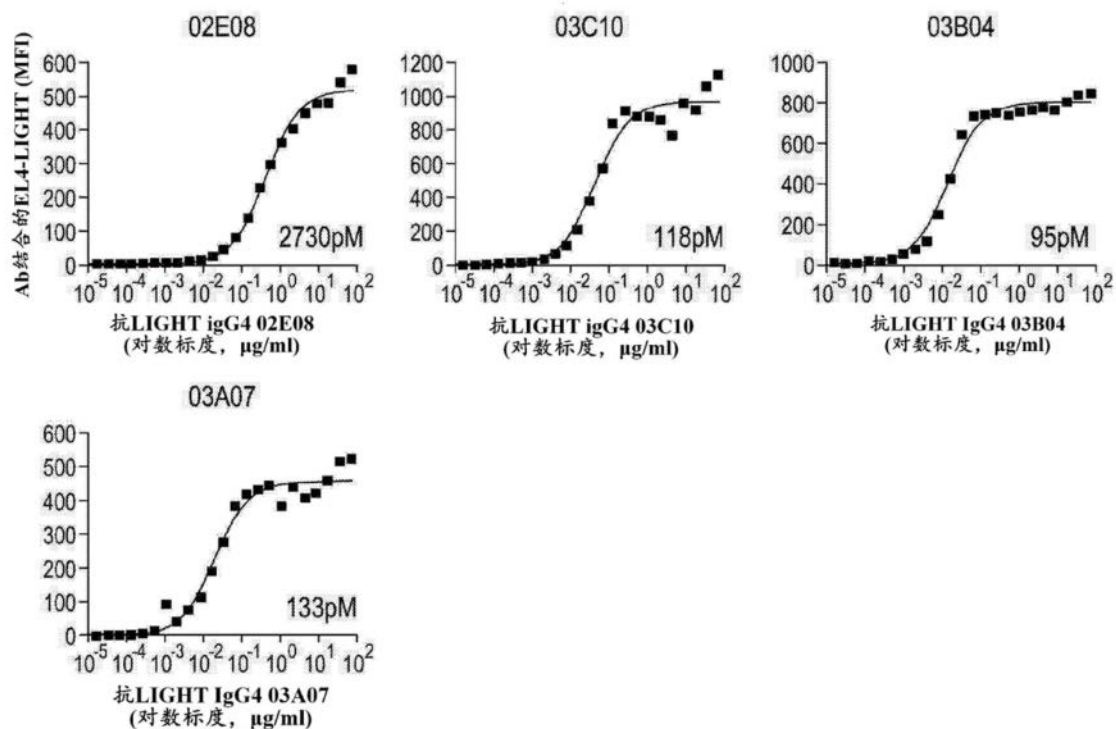


图1A

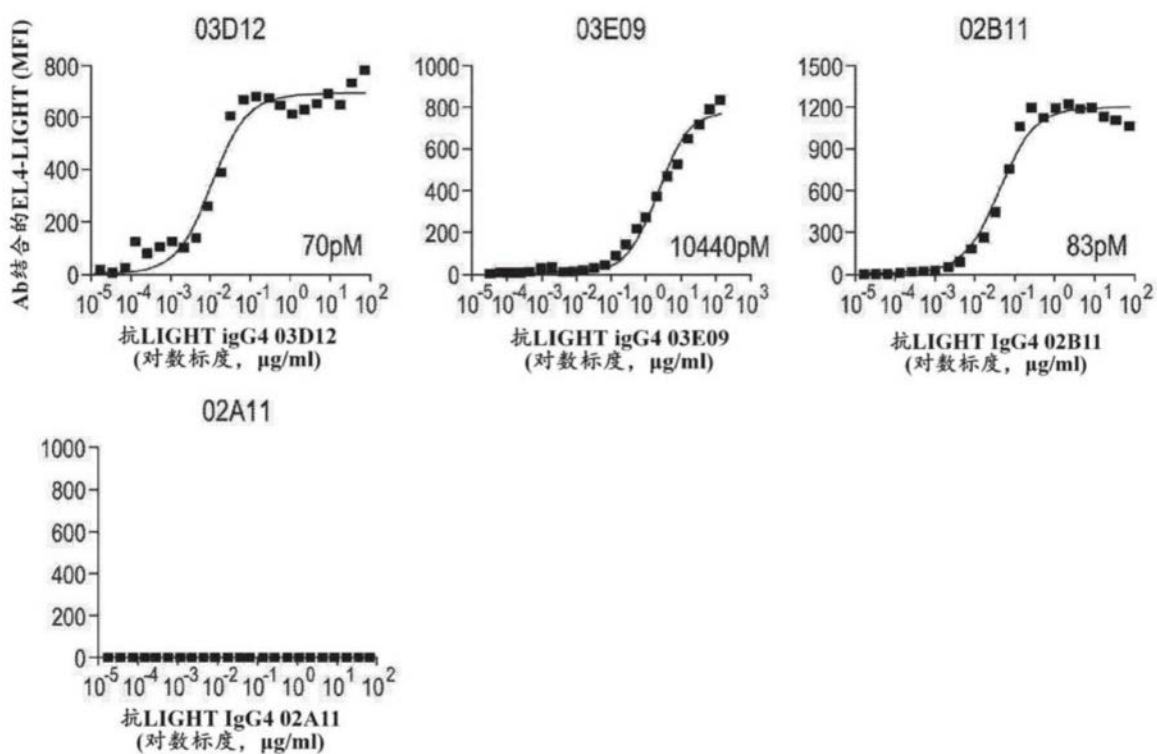


图1A(续).

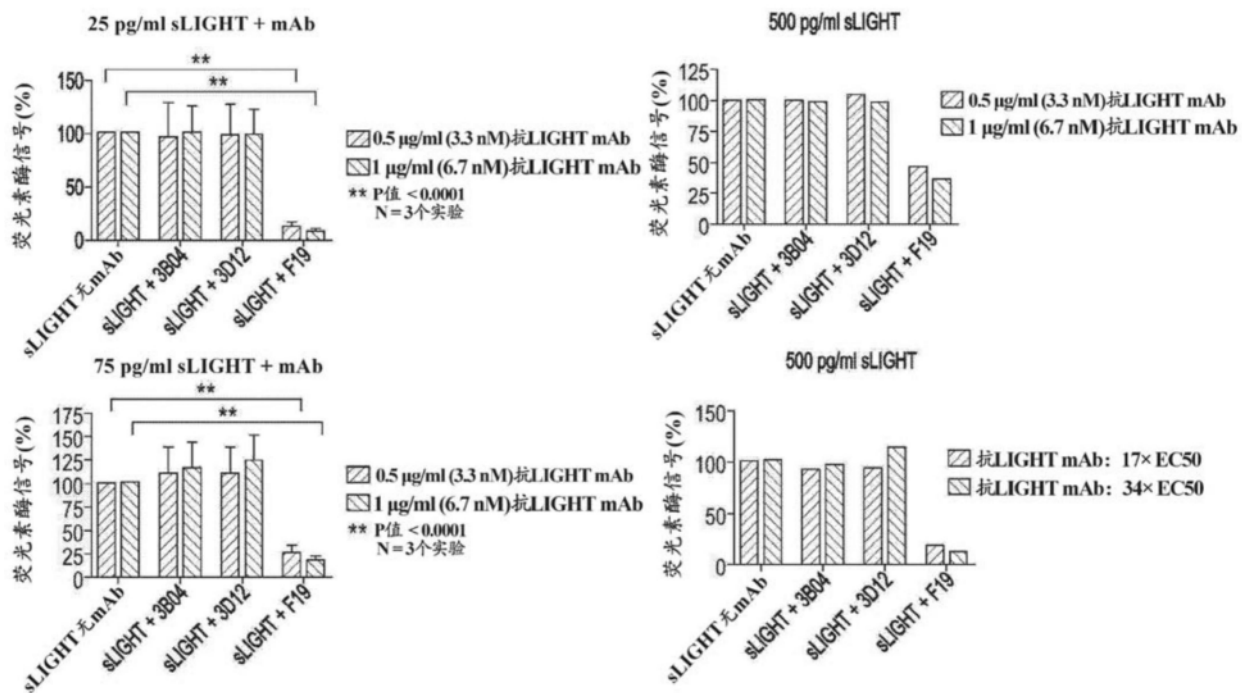


图1B

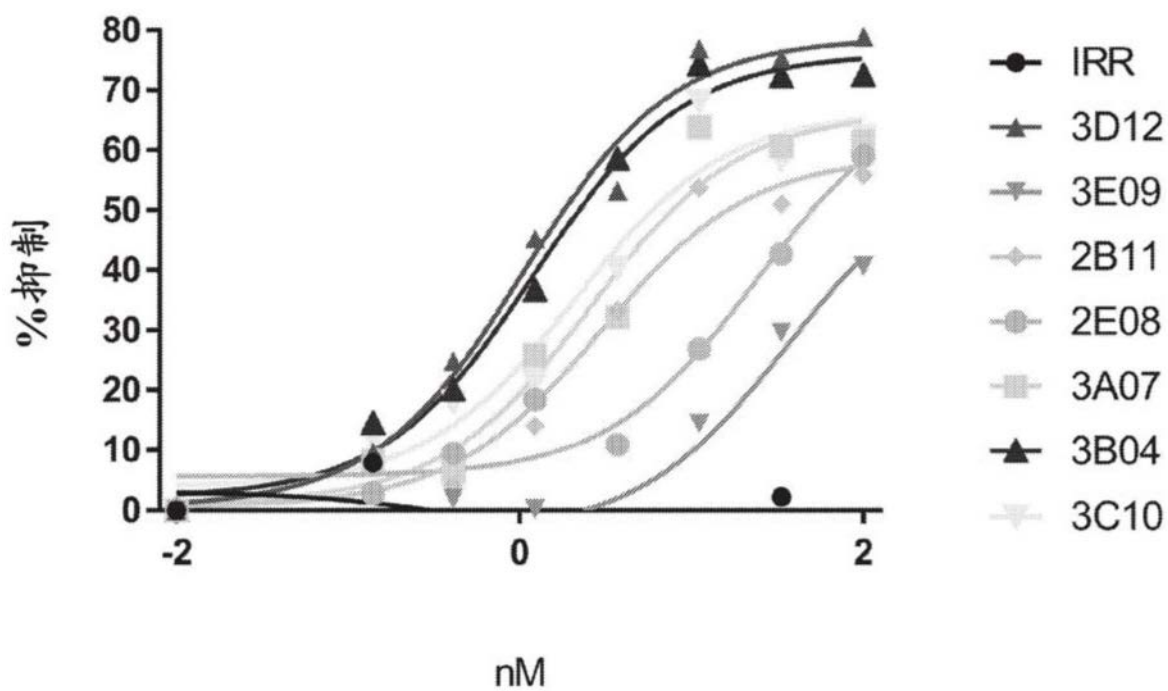


图2A

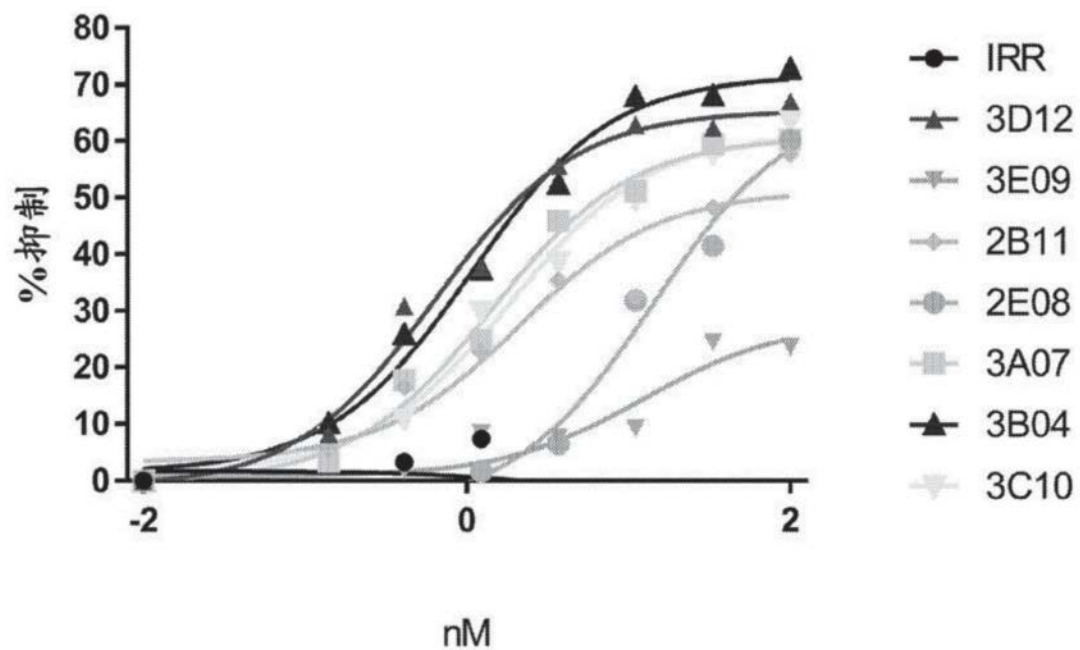


图2B

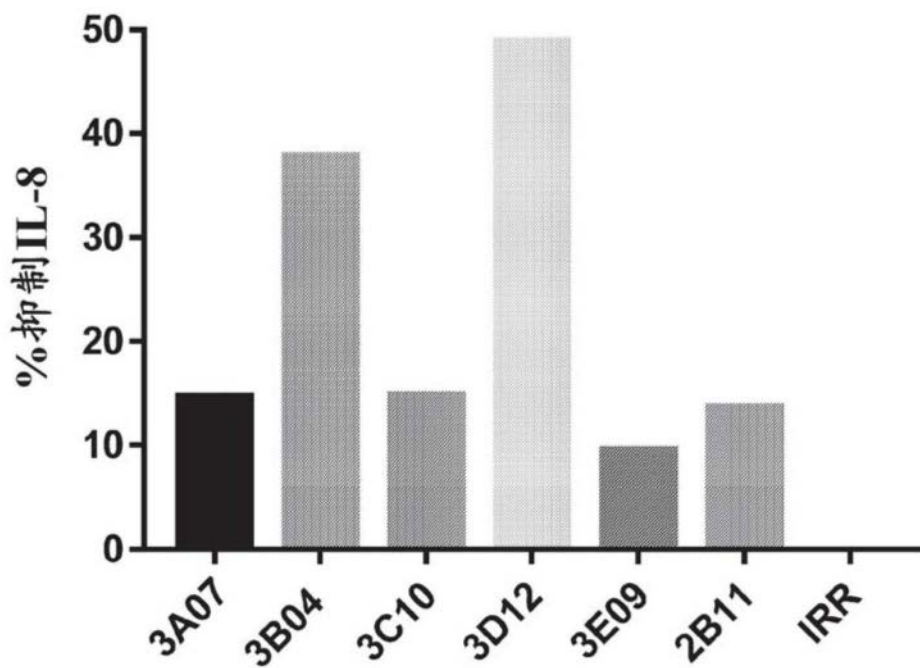


图3

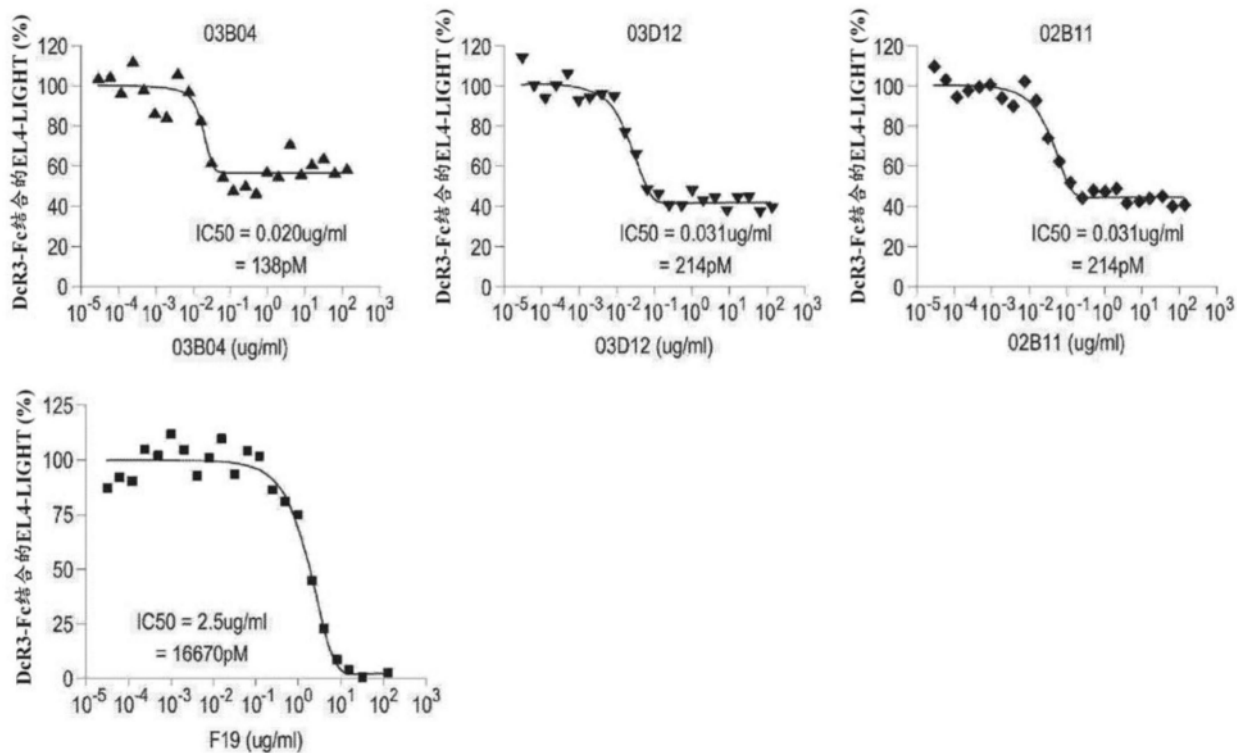


图4

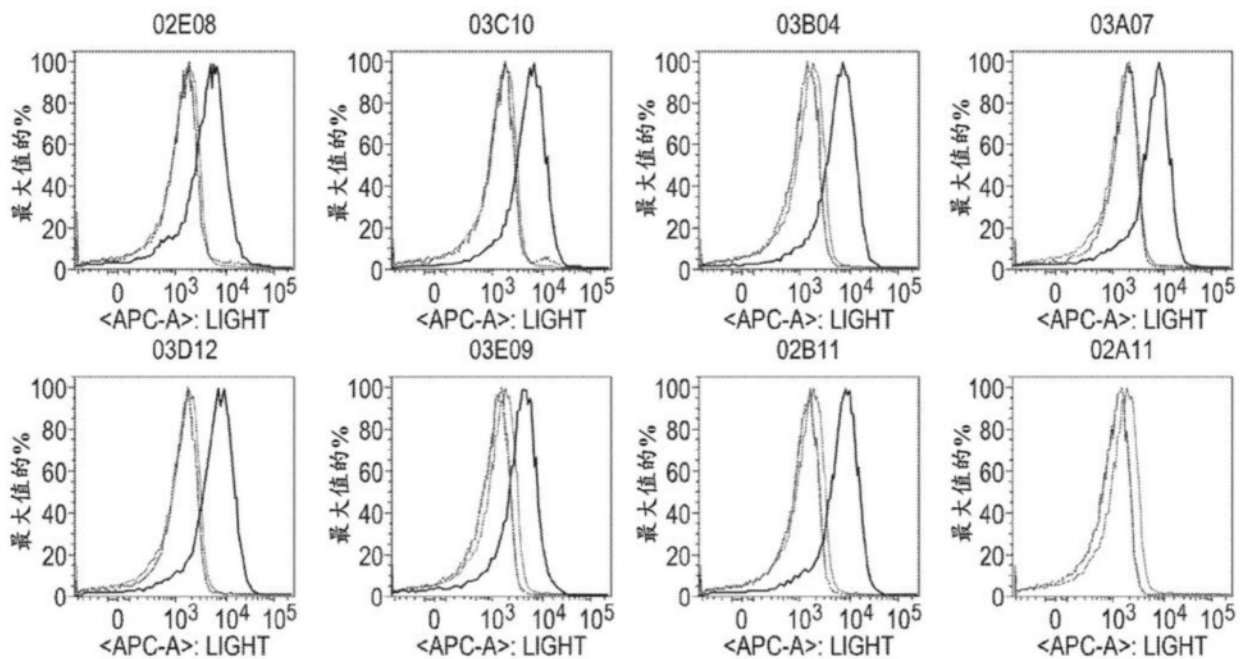


图5

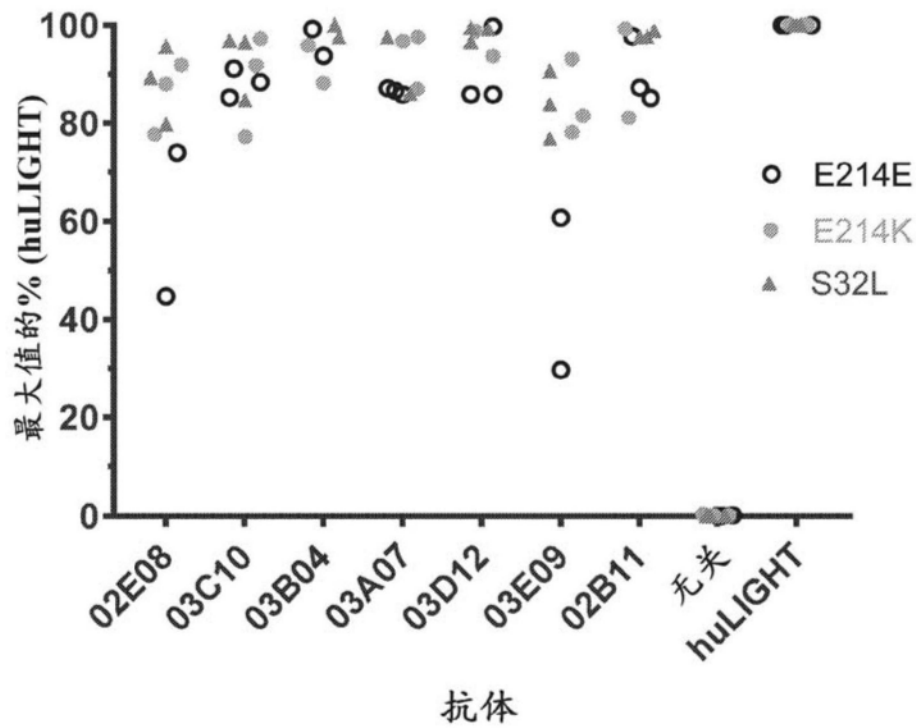


图6

结构域类型	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
3B04 VH	Q	V	Q	L	Q	Q	P	G	A	E	L	V	R	P	G	A	S	V	T	L	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	E	M	H	W	V	K	Q	T	P	V	H	G
3D12 VH	Q	V	Q	L	Q	Q	P	G	A	E	L	V	R	P	G	A	S	V	T	L	S	C	K	A	S	D	Y	T	F	T	D	S	E	I	H	W	V	K	Q	T	P	V	H	G
2E08 VH	Q	V	Q	M	K	E	S	G	A	E	L	V	R	P	G	V	S	V	K	I	S	C	K	G	S	G	Y	T	F	T	D	Y	A	I	H	W	V	K	Q	S	H	A	K	T
3C10 VH	E	V	Q	L	Q	Q	S	G	A	E	L	V	R	P	G	A	S	V	T	L	S	C	K	A	S	D	Y	T	F	T	D	S	E	I	H	W	V	K	Q	T	P	V	H	G
3A07 VH	Q	V	Q	L	Q	Q	S	G	A	E	L	V	R	P	G	A	P	V	T	L	S	C	K	A	S	D	Y	T	F	T	D	S	E	I	H	W	V	K	Q	T	P	V	H	G
3E09 VH	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	K	P	G	G	S	L	K	L	S	C	E	A	S	G	F	T	F	S	D	Y	Y	M	Y	W	V	R	Q	T	P	E	K	R
2B11 VH	E	V	Q	L	V	E	S	G	A	E	L	V	R	P	G	V	S	V	K	I	S	C	K	G	S	G	Y	T	F	T	D	Y	A	I	H	W	V	K	Q	S	H	A	K	S

	45	46	47	48	49	50	51	52	52A	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	82A	82B	82C	83	84
3B04 VH	L	E	W	I	G	E	I	D	P	E	T	G	D	T	A	Y	S	Q	K	F	K	G	K	A	T	L	T	A	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	F	R	S	L	T	S
3D12 VH	L	E	W	I	G	E	I	D	P	E	T	G	G	T	A	Y	N	Q	K	F	K	G	K	A	T	L	T	A	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L	R	S	L	T	S
2E08 VH	L	E	W	I	G	V	I	S	T	Y	Y	G	D	A	S	Y	N	Q	K	F	K	G	K	A	T	M	T	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L	A	R	L	T	S
3C10 VH	L	E	W	I	G	E	I	D	P	E	T	G	G	T	A	Y	N	Q	K	F	K	G	K	A	T	L	T	A	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L	R	S	L	T	S
3A07 VH	L	E	W	I	G	E	I	D	P	E	T	G	G	T	A	Y	N	Q	K	F	K	G	K	A	T	L	T	A	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L	R	S	L	T	S
3E09 VH	L	E	W	V	A	A	I	G	D	G	G	I	Y	T	Y	A	D	T	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	A	K	N	I	L	Y	L	Q	M	S	S	L	K	S	
2B11 VH	L	E	W	I	G	V	I	S	T	Y	Y	G	D	A	S	Y	N	Q	K	F	K	G	K	A	T	M	T	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L	A	R	L	T	S

	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118
3B04 VH	E	D	S	A	V	Y	Y	C	S	R	E	T	D	Y	F	F	D	Y	W	G	Q	G	T	T	L	T	V	S	S					
3D12 VH	E	D	S	A	V	Y	Y	C	S	R	E	T	D	Y	F	F	D	Y	W	G	Q	G	T	T	L	T	V	S	S					
2E08 VH	D	D	S	A	I	Y	Y	C	A	R	S	R	G	E	Y	G	N	Y	D	A	M	D	Y	W	G	Q	G	T	S	V	T	V	S	S
3C10 VH	E	D	S	A	V	Y	Y	C	S	R	E	T	D	Y	F	F	D	Y	W	G	Q	G	T	T	L	T	V	S	S					
3A07 VH	E	D	S	A	V	Y	Y	C	S	R	E	T	D	Y	F	F	D	Y	W	G	Q	G	T	T	L	T	V	S	S					
3E09 VH	N	D	T	A	M	Y	Y	C	A	R	G	T	G	D	G	F	A	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S						
2B11 VH	E	D	S	A	I	Y	Y	C	A	R	S	R	G	E	Y	G	N	Y	D	A	M	D	Y	W	G	Q	G	T	S	V	T	V	S	S

图7



结构域类型	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
3B04 VK	D	I	Q	M	T	Q	T	P	A	S	L	S	A	S	V	G	E	T	V	T	I	T	C	G	A	S	E	N	I	Y	G	A	L	N	W	Y	Q	R	K	Q	G	K	S	P
3D12 VK	D	I	Q	M	T	Q	S	P	A	S	L	S	A	S	V	G	E	T	V	T	I	T	C	G	A	S	E	N	I	Y	G	A	L	N	W	Y	Q	R	K	Q	G	K	S	P
2E08 VK	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	S	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	Y	M	N	W	Y	Q	Q	K	P
3C10 VK	D	V	V	M	T	Q	T	P	A	I	M	S	A	S	P	G	E	K	V	T	M	T	C	S	A	S	S	S	V	S	Y	M	Y	W	Y	Q	Q	K	P	G	S	S	P	R
3A07 VK	E	N	V	L	T	Q	S	P	A	I	M	S	A	S	P	G	E	K	V	T	M	T	C	S	A	S	S	S	V	S	Y	M	Y	W	Y	Q	Q	R	P	G	S	S	P	R
3E09 VK	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	S	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	I	S	C	R	A	S	E	S	V	D	S	Y	G	N	S	F	M	H	W	Y	Q	Q	K	P
2B11 VK	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	S	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	I	S	C	R	A	S	E	S	V	D	S	Y	G	N	S	F	M	H	W	Y	Q	Q	K	P

	45	46	47	48	49	50	51	52	52A	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	82A	82B	82C	83	84
3B04 VK	Q	L	L	I	Y	G	A	T	N	L	A	D	G	M	S	S	R	F	S	G	S	G	S	G	R	Q	Y	S	L	K	I	S	S	L	H	P	D	D	F	A	T	Y	Y	C
3D12 VK	Q	L	L	I	Y	G	A	T	N	L	A	D	G	M	S	S	R	F	S	G	S	G	S	G	R	Q	Y	S	L	K	I	S	S	L	H	P	D	D	V	A	T	Y	Y	C
2E08 VK	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	N	I	H	P	V	E	E	E	D	A	A
3C10 VK	L	L	I	Y	D	T	S	N	L	A	S	G	V	P	V	R	F	S	G	S	G	S	G	T	S	Y	S	L	T	I	S	R	M	E	A	E	D	A	A	T	Y	Y	C	Q
3A07 VK	L	L	I	Y	D	T	S	N	L	A	S	G	V	P	V	R	F	S	G	S	G	S	G	T	S	Y	S	L	T	I	S	R	M	E	A	E	D	A	A	T	Y	Y	C	Q
3E09 VK	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	L	A	S	N	L	E	S	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	R	T	D	F	T	L	T	I	D	P	V	E	A	D	D	A	A
2B11 VK	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	R	T	D	F	T	L	T	I	N	P	V	E	A	D	D	V	A

	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107
3B04 VK	Q	N	V	L	T	P	W	T	F	G	G	G	T	K	L	E	I	K					
3D12 VK	Q	N	V	L	T	P	W	T	F	G	G	G	T	K	L	E	I	K					
2E08 VK	T	Y	Y	C	Q	Q	S	N	E	D	P	L	T	F	G	A	G	T	K	L	E	L	K
3C10 VK	Q	W	S	S	Y	P	L	T	F	G	A	G	T	K	L	E	L	K					
3A07 VK	Q	W	S	S	Y	P	L	T	F	G	S	G	T	K	L	E	I	K					
3E09 VK	T	Y	Y	C	Q	Q	N	E	D	P	Y	T	F	G	G	T	K	L	E	I	K		
2B11 VK	T	Y	Y	C	Q	Q	S	N	E	D	P	Y	T	F	G	G	T	K	L	E	I	K	

图8

## 轻链序列

```

>3B04_VL
DIQMTQTPASLSASVGETVTITCGASENIYGALNWYQRKQKSPQLLIYGATNLADGMSSRFSGSGSCRQYSLKISSLHPDDFATYYCQNVLTTPWTFGGGTKLEIKR
>3B04_VL_1
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALNWYQRKQKAPQLLIYGATNLADGVSSRFSGSGSGRDYTLTISSLQPEDFATYYCQNVLTTPWTFGGQTKLEIKR
>3B04_VL_2
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALNWYQRKQKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGRDYTLTISSLQPEDFATYYCQNVLTTPWTFGGQTKLEIKR
>3B04_VL_3
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALNWYQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGRDYTLTISSLQPEDFATYYCQNVLTTPWTFGGQTKLEIKR
>3B04_VL_4
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASENIYGALNWYQKPGKAPKLLIYGATNLAEGVPSRFSGSGSGRDYTLTISSLQPEDFATYYCQNVLTTPWTFGGQTKLEIKR

```

## 重链序列

```

>3B04_VH
QVQLQPGAEIVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWIGEIDPETGDTAYSQKFKGKATLTADKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCSRETDYFFDYWGQGTTLTVSS
>3B04_VH_1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPETGDTAYSQKFKGRATLTADKSTSTAYMEFSSLRSEDTAVYYCSRETDYFFDYWGQGTTLTVSS
>3B04_VH_2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPETGDTAYSQKFGQRVTLTADKSTSTAYMEFSSLRSEDTAVYYCSRETDYFFDYWGQGTTLTVSS
>3B04_VH_3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPETGDTAYAQKFGQRVTLTADKSTSTAYMEFSSLRSEDTAVYYCSRETDYFFDYWGQGTTLTVSS
>3B04_VH_4
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLEWIGEIDPETGDTAYAQKFGQRVTLTADKSTSTAYMEFSSLRSEDTAVYYCSRETDYFFDYWGQGTTLTVSS

```

图9

## 轻链序列

&gt;3D12\_VL

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCGASENIYGALNWYQRKQKSPQLLIYGATNLADGMSSRFSGSGSCRQYSLKISSLHPDDVATYYCQNVLSTPWTFGGGTKLEIKR

&gt;3D12\_VL\_1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGASENIYGALNWYQRKQKAPQLLIYGATNLADGVSSRFSGSGSGRDYTLTISSLQPEDVATYYCQNVLSTPWTFGGGTKLEIKR

&gt;3D12\_VL\_2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGASENIYGALNWYQRKQKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGRDYTLTISSLQPEDVATYYCQNVLSTPWTFGGGTKLEIKR

&gt;3D12\_VL\_3

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGASENIYGALNWYQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGRDYTLTISSLQPEDVATYYCQNVLSTPWTFGGGTKLEIKR

&gt;3D12\_VL\_4

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASENIYGALNWYQKPGKAPKLLIYGATNLAEGVPSRFSGSGSGRDYTLTISSLQPEDVATYYCQNVLSTPWTFGGGTKLEIKR

## 重链序列

&gt;3D12\_VH

QVQLQQPGAELVRPGASVTLSCKASDYTFTDSEIHWVKQTPVHGLEWIGEIDPETGGTAYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCSETDYFFDYWGQGTTLTVSS

&gt;3D12\_VH\_1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTDSEIHWVRQAPQGQLEWIGEIDPETGGTAYNQKFKGRATLTADKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSETDYFFDYWGQGTTLTVSS

&gt;3D12\_VH\_2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTDSEIHWVRQAPQGQLEWIGEIDPETGGTAYNQKFGQRVTLTADKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSETDYFFDYWGQGTTLTVSS

&gt;3D12\_VH\_3

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTDSEIHWVRQAPQGQLEWMEIDPETGGTAYAQKFGQRVTLTADKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSETDYFFDYWGQGTTLTVSS

&gt;3D12\_VH\_4

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSEMHWVRQAPQGQLEWMEIDPETGGTAYAQKFGQRVTLTADKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSETDYFFDYWGQGTTLTVSS

图10



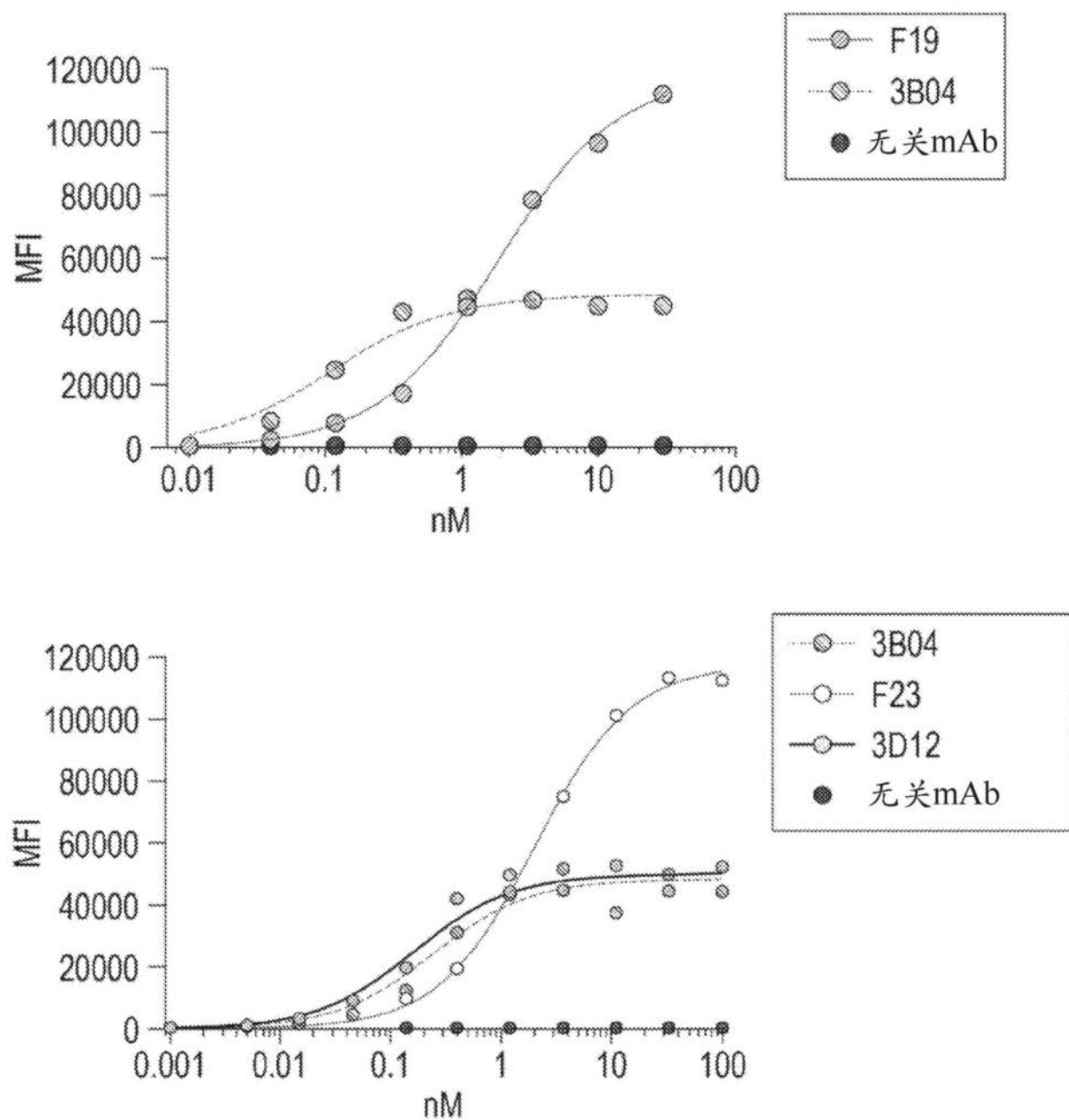


图11

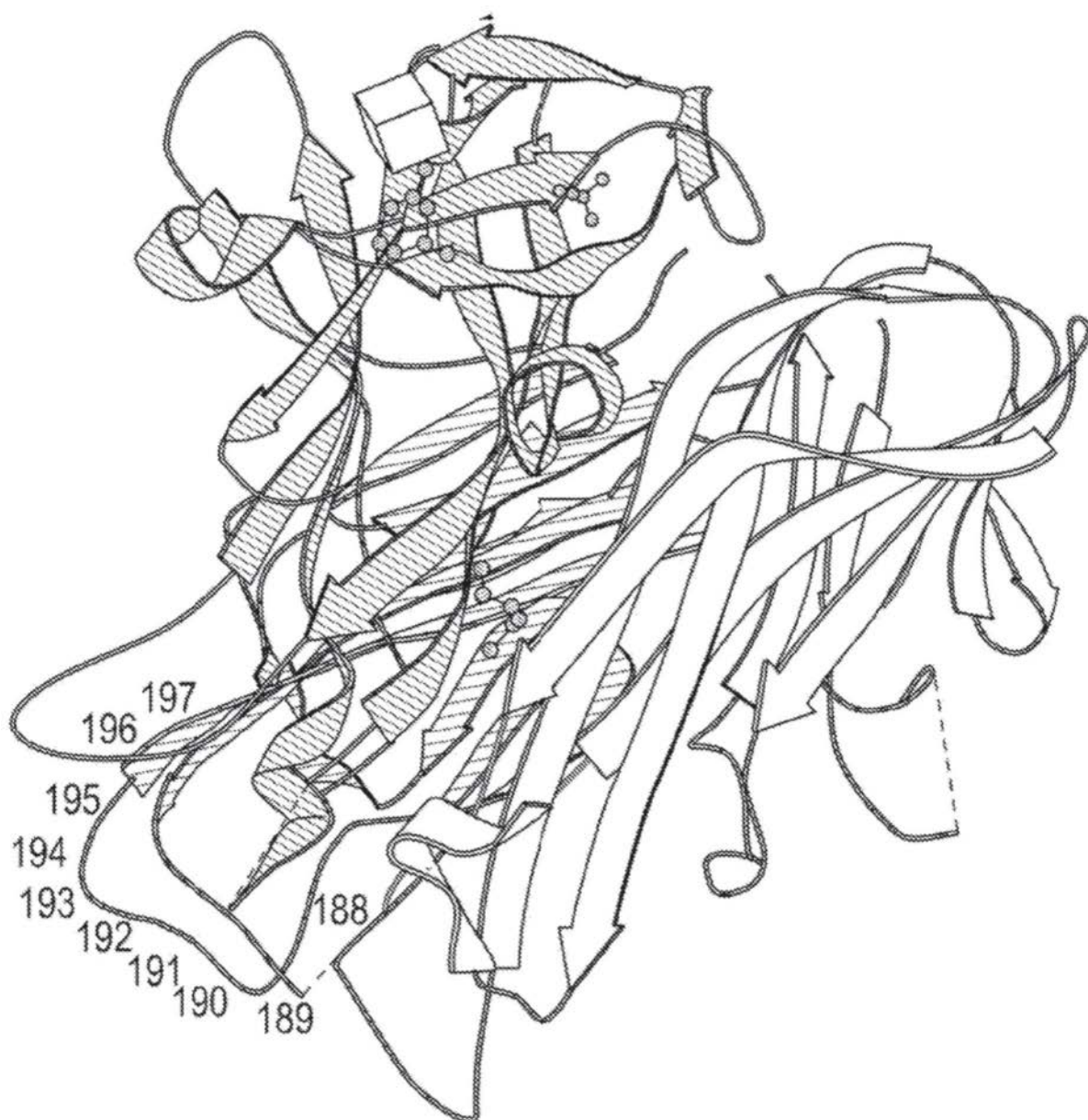


图12

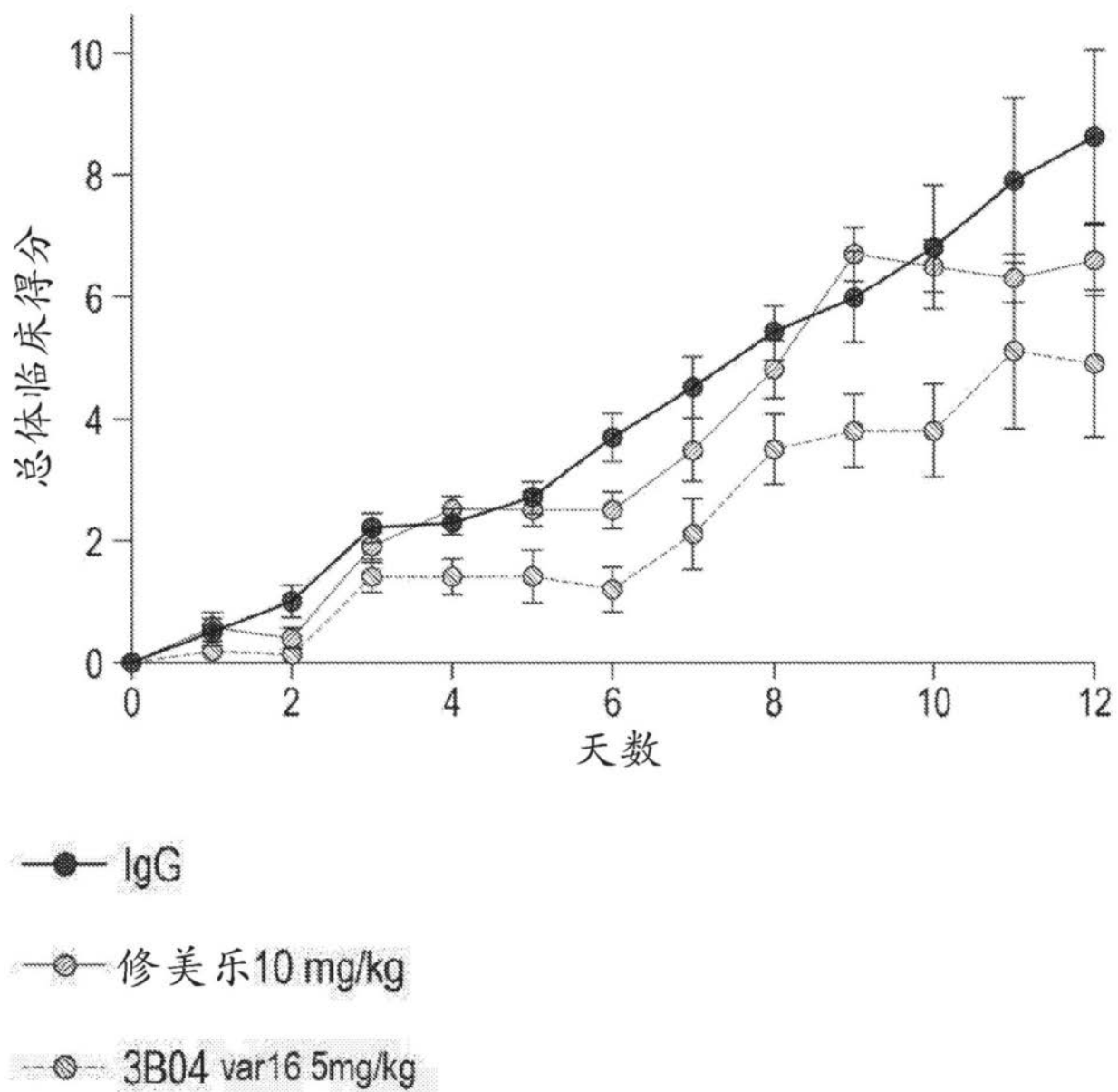


图13