

权利要求书

1. 一种结合 CD47 的分离的抗原结合多肽或其抗原结合部分, 其中所述抗原结合多肽包含以下互补决定区:
重链 CDR1, 其包含与选自 SEQ ID NO: 1、2、3、4 或 5 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;
重链 CDR2, 其包含与选自 SEQ ID NO: 6、7、8、9 或 10 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;
重链 CDR3, 其包含与选自 SEQ ID NO: 11、12、13、14 或 15 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;
轻链 CDR1, 其包含与选自 SEQ ID NO: 16、17、18、19 或 20 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;
轻链 CDR2, 其包含与选自 SEQ ID NO: 21、22、23、24 或 25 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列; 和
轻链 CDR3, 其包含与选自 SEQ ID NO: 26、27、28、30 或 32 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列。
2. 根据权利要求 1 所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分, 其中所述抗原结合多肽包含以下互补决定区:
重链 CDR1, 其包含选自 SEQ ID NO: 1、2、3、4 或 5 的氨基酸序列;
重链 CDR2, 其包含选自 SEQ ID NO: 6、7、8、9 或 10 的氨基酸序列;
重链 CDR3, 其包含选自 SEQ ID NO: 11、12、13、14 或 15 的氨基酸序列;
轻链 CDR1, 其包含选自 SEQ ID NO: 16、17、18、19 或 20 的氨基酸序列;
轻链 CDR2, 其包含选自 SEQ ID NO: 21、22、23、24 或 25 的氨基酸序列; 和
轻链 CDR3, 其包含选自 SEQ ID NO: 26、27、28、30 或 32 的氨基酸序列。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分, 其中所述抗原结合多肽选自由以下各项组成的组:
(a) 包含重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3, 所述重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3 分别包含与如 SEQ ID NOs: 1、6 和 11 所示的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3 分别包含与如 SEQ ID NOs: 16、21 和 26 所示的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;
(b) 包含重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3, 所述重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3 分别包含与如 SEQ ID NOs: 2、7 和 12 所示的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3 分别包含与如 SEQ ID NOs: 17、22 和 27 所示的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;
(c) 包含重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3, 所述重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3 分别包含与如 SEQ ID NOs: 3、8 和 13 所示的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3 分别包含与如 SEQ ID NOs: 18、23 和 28 所示的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;
(d) 包含重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3, 所述重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3 分别包含与如 SEQ ID NOs: 4、9 和 14 所示的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3 分别包含与如 SEQ ID NOs: 19、24 和 32 所示的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列; 以及
(e) 包含重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3, 所述重链 CDR1、重链 CDR2 和重链 CDR3 分别包含与如 SEQ ID NOs: 5、10 和 15 所示的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3 分别包含与如 SEQ ID NOs: 20、25 和 30 所示的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分, 其中所述抗原结合多肽包含以下的互补决定区中的一种:
(1)
包含 SEQ ID NO: 1 的氨基酸序列的重链 CDR1;
包含 SEQ ID NO: 6 的氨基酸序列的重链 CDR2;
包含 SEQ ID NO: 11 的氨基酸序列的重链 CDR3;
包含 SEQ ID NO: 16 的氨基酸序列的轻链 CDR1;
包含 SEQ ID NO: 21 的氨基酸序列的轻链 CDR2; 和
包含 SEQ ID NO: 26 的氨基酸序列的轻链 CDR3;
(2)
包含 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列的重链 CDR1;

包含 SEQ ID NO: 7 的氨基酸序列的重链 CDR2;
包含 SEQ ID NO: 12 的氨基酸序列的重链 CDR3;
包含 SEQ ID NO: 17 的氨基酸序列的轻链 CDR1;
包含 SEQ ID NO: 22 的氨基酸序列的轻链 CDR2; 和
包含 SEQ ID NO: 27 的氨基酸序列的轻链 CDR3;

(3)

包含 SEQ ID NO: 3 的氨基酸序列的重链 CDR1;
包含 SEQ ID NO: 8 的氨基酸序列的重链 CDR2;
包含 SEQ ID NO: 13 的氨基酸序列的重链 CDR3;
包含 SEQ ID NO: 18 的氨基酸序列的轻链 CDR1;
包含 SEQ ID NO: 23 的氨基酸序列的轻链 CDR2; 和
包含 SEQ ID NO: 28 的氨基酸序列的轻链 CDR3;

(4)

包含 SEQ ID NO: 4 的氨基酸序列的重链 CDR1;
包含 SEQ ID NO: 9 的氨基酸序列的重链 CDR2;
包含 SEQ ID NO: 14 的氨基酸序列的重链 CDR3;
包含 SEQ ID NO: 19 的氨基酸序列的轻链 CDR1;
包含 SEQ ID NO: 24 的氨基酸序列的轻链 CDR2; 和
包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列的轻链 CDR3; 或者

(5)

包含 SEQ ID NO: 5 的氨基酸序列的重链 CDR1;
包含 SEQ ID NO: 10 的氨基酸序列的重链 CDR2;
包含 SEQ ID NO: 15 的氨基酸序列的重链 CDR3;
包含 SEQ ID NO: 20 的氨基酸序列的轻链 CDR1;
包含 SEQ ID NO: 25 的氨基酸序列的轻链 CDR2; 和
包含 SEQ ID NO: 30 的氨基酸序列的轻链 CDR3。

5. 根据权利要求 1 所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分, 其中所述抗原结合多肽包含重链可变区和轻链可变区, 所述的重链可变区包含与选自 SEQ ID NO: 33、35、37、39、41、83、85 或 87 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含与选自 SEQ ID NO: 34、36、38、40、42、84、86 或 88 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列。

6. 根据权利要求 5 所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分, 其中所述抗原结合多肽包含重链可变区和轻链可变区, 所述的重链可变区包含选自 SEQ ID NO: 33、35、37、39、41、83、85 或 87 的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含选自 SEQ ID NO: 34、36、38、40、42、84、86 或 88 的氨基酸序列。

7. 根据权利要求 5 所述的分离抗原结合多肽或其抗原结合部分, 其中所述抗原结合多肽选自自由以下各项组成的组:

(a) 包含重链可变区和轻链可变区, 所述的重链可变区包含与 SEQ ID NO: 33 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 34 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(b) 包含重链可变区和轻链可变区, 所述的重链可变区包含与 SEQ ID NO: 35 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 36 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(c) 包含重链可变区和轻链可变区, 所述的重链可变区包含与 SEQ ID NO: 37 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 38 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(d) 包含重链可变区和轻链可变区, 所述的重链可变区包含与 SEQ ID NO: 39 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 40 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(e) 包含重链可变区和轻链可变区, 所述的重链可变区包含与 SEQ ID NO: 41 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 42 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(f) 包含重链可变区和轻链可变区, 所述的重链可变区包含与 SEQ ID NO: 83 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 所述的轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 84 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(g)包含重链可变区和轻链可变区,所述的重链可变区包含与 SEQ ID NO: 85 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 86 的氨基酸序列具有至少 80%同一性的氨基酸序列;以及

(h)包含重链可变区和轻链可变区,所述的重链可变区包含与 SEQ ID NO: 87 的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 88 的氨基酸序列具有至少 80%同一性的氨基酸序列。

8. 根据权利要求 5-7 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分,其中所述抗原结合多肽包含重链可变区和轻链可变区,其中所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 33 的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 34 的氨基酸序列;

所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 35 的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 36 的氨基酸序列;

所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 37 的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 38 的氨基酸序列;

所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 39 的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 40 的氨基酸序列;

所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 41 的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 42 的氨基酸序列;

所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 83 的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 84 的氨基酸序列;

所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 85 的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 86 的氨基酸序列;

所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 87 的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 88 的氨基酸序列;

所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 81 的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 82 的氨基酸序列;或者

所述的重链可变区包含 SEQ ID NO: 79 的氨基酸序列,所述的轻链可变区包含 SEQ ID NO: 80 的氨基酸序列。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分,其中所述抗原结合多肽包含重链和轻链,所述重链具有与选自 SEQ ID NO: 89、93、97、101、105、109、113、117、121、125、129、133、137、141、145、149、153、157、161、165、169、173、177、181 或 185 所示的氨基酸序列具有至少 80% 同一性的氨基酸序列,所述轻链具有与选自 SEQ ID NO: 91、95、99、103、107、111、115、119、123、127、131、135、139、143、147、151、155、159、163、167、171、175、179、183 或 187 所示的氨基酸序列具有至少 80%同一性的氨基酸序列。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分,其中,

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 89 的重链和根据 SEQ ID NO: 91 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 93 的重链和根据 SEQ ID NO: 95 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 97 的重链和根据 SEQ ID NO: 99 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 101 的重链和根据 SEQ ID NO: 103 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 105 的重链和根据 SEQ ID NO: 107 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 109 的重链和根据 SEQ ID NO: 111 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 113 的重链和根据 SEQ ID NO: 115 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 117 的重链和根据 SEQ ID NO: 119 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 121 的重链和根据 SEQ ID NO: 123 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 125 的重链和根据 SEQ ID NO: 127 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 129 的重链和根据 SEQ ID NO: 131 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 133 的重链和根据 SEQ ID NO: 135 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 137 的重链和根据 SEQ ID NO: 139 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 141 的重链和根据 SEQ ID NO: 143 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 145 的重链和根据 SEQ ID NO: 147 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 149 的重链和根据 SEQ ID NO: 151 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 153 的重链和根据 SEQ ID NO: 155 的轻链;

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 157 的重链和根据 SEQ ID NO: 159 的轻链

所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 161 的重链和根据 SEQ ID NO: 163 的轻链;

- 所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 165 的重链和根据 SEQ ID NO: 167 的轻链；
所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 169 的重链和根据 SEQ ID NO: 171 的轻链；
所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 173 的重链和根据 SEQ ID NO: 175 的轻链；
所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 177 的重链和根据 SEQ ID NO: 179 的轻链；
所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 181 的重链和根据 SEQ ID NO: 183 的轻链；或者
所述抗原结合多肽包含根据 SEQ ID NO: 185 的重链和根据 SEQ ID NO: 187 的轻链。
11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分，其中所述的抗原结合多肽是嵌合的、人源化的或全人源的。
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分，其中所述抗原结合多肽或其抗原结合部分选自自由单克隆抗体、融合蛋白、多特异性抗体、Fab 片段、Fab' 片段、F(ab')₂ 片段、Fd 片段、Fv 片段、dAb 片段、分离的 CDR 区和 scFv 组成的组。
13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分，其中，所述抗原结合多肽为 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 型。
14. 根据权利要求 13 所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分，其中 IgG4 型抗原结合多肽具有根据 EU 编号索引的 S228P 突变。
15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分，其中所述抗原结合多肽或其抗原结合部分展现出下述性质中的一种或几种的组合：
- (a) 以 1.89×10^{-8} 或更小的 K_D 值与 CD47 结合；
(b) 阻断 CD47 与 SIRP α 的结合；
(c) 促进巨噬细胞介导的对表达 CD47 细胞的吞噬作用；
(d) 没有明显诱导 CD4⁺T 细胞的凋亡；
(e) 不引起实质性的红细胞减少、贫血或红细胞凝集；和
(f) 所述抗原结合多肽或其抗原结合部分的溶解温度 $T_m \geq 62^\circ\text{C}$ ，聚集温度 $T_{agg} \geq 61^\circ\text{C}$ 。
16. 一种免疫偶联物，其包含根据权利要求 1-15 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分，以及与所述抗原结合多肽或其抗原结合部分连接或缀合的治疗剂。
17. 根据权利要求 16 所述的免疫偶联物，其中所述治疗剂为细胞毒性药物、放射性同位素、免疫调节剂或抗体。
18. 一种组合物，其包含组分 A 以及药学上可接受的载体，其中组分 A 为根据权利要求 1-15 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分、或根据权利要求 16 或 17 所述的免疫偶联物。
19. 一种分离的核酸，其编码根据权利要求 1-15 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分。
20. 一种载体，其包含根据权利要求 19 所述的分离的核酸。
21. 一种宿主细胞，其包含根据权利要求 20 所述的载体或在其基因组中整合有权利要求 19 所述的分离的核酸。
22. 一种制备根据权利要求 1-15 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分的方法，包括：在适于表达编码权利要求 1-15 中任一项的抗原结合多肽或其抗原结合部分的核酸的条件下培养权利要求 21 所述的宿主细胞，分离所表达的所述抗原结合多肽或其抗原结合部分。
23. 一种用于在受试者中减少肿瘤或抑制肿瘤细胞生长的方法，其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求 1-15 中任一项所述的分离的抗原结合多肽或其抗原结合部分、根据权利要求 16 或 17 所述的免疫偶联物或权利要求 18 所述的组合物。
24. 一种用于在有需要的受试者中治疗癌症的方法，其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求 1-15 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分、根据权利要求 16 或 17 所述的免疫偶联物、或权利要求 18 所述的组合物。
25. 根据权利要求 24 所述的方法，其特征在于，所述癌症选自自由以下组成的组：白血病、淋巴瘤、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、结肠癌、直肠癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肺癌、支气管癌、骨癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、肝细胞癌、胆囊癌、胆管癌、食道癌、肾细胞癌、甲状腺癌、头颈癌、睾丸癌、内分泌腺癌、肾上腺癌、脑下垂体癌、皮肤癌、软组织癌、血管癌、脑癌、神经癌、眼癌、脑膜癌、口咽癌、下咽部癌、宫颈癌、以及子宫癌、成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、星形细胞瘤、胶质瘤、脑膜瘤、胃泌素瘤、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征以及肉瘤。
26. 一种促进受试者巨噬细胞的吞噬作用的方法，其中所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求 1-15 中任一项所述的抗原结合多肽或其抗原结合部分、根据权利要求 16 或 17 所述的免疫偶联物、或权利要求 18 所述的组合物。