

权 利 要 求 书

1. 一种分离的 ST2 抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含:

(i) 重链 CDR1, 重链 CDR2 和重链 CDR3, 其中,

(1) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 11 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 15 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 20 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

(2) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 11 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 16 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 21 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

(3) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 12 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 17 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 22 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

(4) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 13 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 18 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 23 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

(5) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 14 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 19 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 22 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列; 或

(6) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 11 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 18 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 24 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

(ii) 轻链 CDR1, 轻链 CDR2 和轻链 CDR3, 其中,

(1) 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 25 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 29 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 32 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

(2) 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 26 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 30 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 34 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

(3) 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 27 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 30 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 34 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列; 或

(4) 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 28 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 31 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 33 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列; 或

(iii) 如(i)所示的重链 CDR1, 重链 CDR2 和重链 CDR3, 以及如(ii)所示的轻链 CDR1, 轻链 CDR2 和轻链 CDR3; 其中,

SEQ ID NO: 17 的氨基酸序列为 AIDPETGDTVYX₁X₂KFX₃G, X₁=N 或 A, X₂=Q, E 或 K, X₃=K 或 Q;
SEQ ID NO: 30 的氨基酸序列为 QX₄SNLAS, X₄=M 或 L。

2. 根据权利要求 1 所述的抗体或其抗原结合片段, 其中,

SEQ ID NO: 17 的氨基酸序列为 AIDPETGDTVYX₁X₂KFX₃G, 其中,

(i) X₁=N 或 A, X₂=Q, X₃=K 或 Q;

(ii) $X_1=N$ 或 A , $X_2=E$, $X_3=K$ 或 Q ; 或

(iii) $X_1=N$ 或 A , $X_2=K$, $X_3=K$ 或 Q 。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR2 和轻链 CDR3, 其中,

(1) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 11 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 15 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 20 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 25 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 29 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 32 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

(2) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 11 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 16 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 21 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 26 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 30 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 34 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

(3) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 12 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 17 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 22 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 27 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 30 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 34 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

(4) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 13 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 18 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 23 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 27 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 30 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 34 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;

(5) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 14 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 19 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 22 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 27 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 30 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 34 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列 ; 或

(6) 重链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 11 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 18 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 重链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 24 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR1 包含如 SEQ ID NO: 28 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 轻链 CDR2 包含如 SEQ ID NO: 31 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列和轻链 CDR3 包含如 SEQ ID NO: 33 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列; 其中,

SEQ ID NO: 17 的氨基酸序列为 AIDPETGDTVYX₁X₂KFX₃G, 其中,

(i) X₁=N 或 A, X₂=Q, X₃=K 或 Q;

(ii) X₁=N 或 A, X₂=E, X₃=K 或 Q; 或

(iii) X₁=N 或 A, X₂=K, X₃=K 或 Q;

并且, SEQ ID NO: 30 的氨基酸序列为 QX₄SNLAS, X₄=M 或 L。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段是嵌合或人源化的。

5. 一种分离的 ST2 抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含:

(i) 重链可变区, 所述重链可变区包含如 SEQ ID NOs: 35, 37, 39, 41, 43, 45, 71 或 73 所示的序列, 或与 SEQ ID NOs: 35, 37, 39, 41, 43, 45, 71 或 73 所示的序列相比具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(ii) 轻链可变区, 所述轻链可变区包含如 SEQ ID NOs: 36, 38, 40, 42, 44, 46 或 79 所示的序列, 或与 SEQ ID NOs: 36, 38, 40, 42, 44, 46 或 79 所示的序列相比具有至少 80% 同一性的氨基酸序列; 或

(iii) 如(i)所示的重链可变区以及如(ii)所示的轻链可变区。

6. 根据权利要求 5 所述的抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区, 其中,

(1) 所述重链可变区包含如 SEQ ID NO: 35 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 36 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(2) 所述重链可变区包含如 SEQ ID NO: 37 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 38 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(3) 所述重链可变区包含如 SEQ ID NO: 39 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 40 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(4) 所述重链可变区包含如 SEQ ID NO: 41 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 42 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(5) 所述重链可变区包含如 SEQ ID NO: 43 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 44 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(6) 所述重链可变区包含如 SEQ ID NO: 45 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 46 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(7) 所述重链可变区包含如 SEQ ID NO: 71 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 79 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列; 或

(8) 所述重链可变区包含如 SEQ ID NO: 73 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 79 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列。

7. 一种分离的 ST2 抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含:

(i) 重链, 所述重链包含如 SEQ ID NOs: 47, 51, 55, 59, 63, 67, 75 或 77 所示的序列, 或与 SEQ ID NOs: 47, 51, 55, 59, 63, 67, 75 或 77 所示的序列相比具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(ii) 轻链, 所述轻链包含如 SEQ ID NOs: 49, 53, 57, 61, 65, 69 或 81 所示的序列, 或与 SEQ ID NOs: 49, 53, 57, 61, 65, 69 或 81 所示的序列相比具有至少 80% 同一性的氨基酸序列; 或

(iii) 如(i)所示的重链以及如(ii)所示的轻链。

8. 根据权利要求 7 所述的抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链, 其中,

(1) 所述重链包含如 SEQ ID NO: 47 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和所述轻链包含如 SEQ ID NO: 49 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列;

(2) 所述重链包含如 SEQ ID NO: 51 所示的序列或与其具有至少 80% 同一性的氨基酸序列, 和所述轻链包

- 含如 SEQ ID NO: 53 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
- (3) 所述重链包含如 SEQ ID NO: 55 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和所述轻链包含如 SEQ ID NO: 57 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
- (4) 所述重链包含如 SEQ ID NO: 59 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和所述轻链包含如 SEQ ID NO: 61 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
- (5) 所述重链包含如 SEQ ID NO: 63 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和所述轻链包含如 SEQ ID NO: 65 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
- (6) 所述重链包含如 SEQ ID NO: 67 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和所述轻链包含如 SEQ ID NO: 69 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列;
- (7) 所述重链包含如 SEQ ID NO: 75 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和所述轻链包含如 SEQ ID NO: 81 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列; 或
- (8) 所述重链包含如 SEQ ID NO: 77 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列, 和所述轻链包含如 SEQ ID NO: 81 所示的序列或与其具有至少 80%同一性的氨基酸序列。
9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段选自单克隆抗体、Fab 片段、F(ab')₂ 片段、Fd 片段、Fv 片段、dAb、分离的 CDR 区、单链 Fv 分子或其组合。
10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段特异性结合人或猴的 ST2, 并阻断 IL33/ST2 的结合及其信号传导。
11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段基本上不结合 IL1R1、IL1R2、IL1R3、IL1R7、IL1R8 和 IL1R9。
12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段在 CD4⁺ T 细胞上阻断经 IL33/ST2 诱导的 IL5 分泌。
13. 一种分离的核酸分子, 其编码权利要求 1-12 任一项所述的抗体或其抗原结合片段。
14. 一种表达载体, 其包含权利要求 13 所述的核酸分子。
15. 一种宿主细胞, 其包含权利要求 13 所述的核酸分子或权利要求 14 所述的表达载体。
16. 一种多肽融合物或多特异性分子, 其包含权利要求 1-12 任一项所述的抗体或其抗原结合片段。
17. 一种病毒载体, 其包含编码权利要求 1-12 任一项所述的抗体或其抗原结合片段的核酸分子或权利要求 13 所述的核酸分子。
18. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1-12 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。
19. 一种检测来源于受试者的样品中 ST2 表达量的方法, 该方法包括在使得权利要求 1-12 任一项所述的抗体或其抗原结合片段和 ST2 形成复合物的条件下, 将所述样品与所述抗体或其抗原结合片段接触的步骤。
20. 一种用于在有需要的受试者中治疗或缓解 IL33/ST2 介导的相关疾病和病症的方法, 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 1-12 任一项所述的抗体或其抗原结合片段或权利要求 13 所述的核酸分子。
21. 根据权利要求 20 所述的方法, 其中, 所述 IL33/ST2 介导的相关疾病和病症包括哮喘, 过敏性鼻炎, 慢性阻塞性肺病, 嗜酸粒细胞性支气管炎, 嗜酸细胞性食道炎, 特应性皮炎, 牛皮癣, 全身性红斑狼疮, 类天疱疮, 风湿性关节炎, 强直性脊柱炎, 炎症性肠病, 肺纤维化, 肝纤维化, 系统性硬化症, 结节病, 移植抗宿主病(GVHD), 糖尿病疾病, 心血管疾病, 或其组合。