



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106659782 B

(45) 授权公告日 2021.11.09

(21) 申请号 201580040042.0  
 (22) 申请日 2015.05.22  
 (65) 同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 106659782 A  
 (43) 申请公布日 2017.05.10  
 (30) 优先权数据  
 62/002,395 2014.05.23 US  
 62/162,538 2015.05.15 US  
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2017.01.23  
 (86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/US2015/032134 2015.05.22  
 (87) PCT国际申请的公布数据  
 W02015/179737 EN 2015.11.26  
 (73) 专利权人 塞尔德克斯医疗公司  
 地址 美国新泽西州  
 (72) 发明人 特丽萨·玛丽·拉瓦雷  
 杰拉尔德·麦克马洪  
 (74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理  
 有限公司 11262  
 代理人 郑霞

(51) Int.Cl.  
 A61K 39/395 (2006.01)  
 C12N 5/16 (2006.01)  
 C07K 16/00 (2006.01)  
 (56) 对比文件  
 WO 2014018625 A1,2014.01.30  
 WO 2011057022 A1,2011.05.12  
 WO 2012154480 A1,2012.11.15  
 WO 2009152288 A1,2009.12.17  
 WO 2007127317 A2,2007.11.08  
 Joydeep Mukherjee等.Human Schwannomas Express Activated Platelet-Derived Growth Factor Receptors and c-kit and Are Growth Inhibited by Gleevec (Imatinib Mesylate).《Cancer Res》.2009,  
 Kent A Robertson等.Imatinib mesylate for plexiform neurofi bromas in patients with neurofi bromatosis type 1: a phase 2 trial.《Lancet Oncol》.2012,  
 审查员 魏应亮

权利要求书3页 说明书75页  
 序列表8页 附图9页

(54) 发明名称  
 一种用于嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症治疗的抗体

(57) 摘要  
 本文提供涉及用于管理、治疗或预防嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症和/或其一个或多个症状,例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症,例如视神经脊髓炎(NMO)、视神经脊髓炎谱系病症(NMOSD)、多发性硬化(MS)和神经纤维瘤病(NF)的方法和用途,所述方法和用途涉及与KIT受体酪氨酸激酶特异性结合的抗体。

```

1 MRGARGANDF LCVLLLLLV QTGSSQPSVS {d1} PGEPSPSIH PGKSDLIVRV GGEIRLACTD PGFVNTFEI LOETHENQON
81 EWITEKAEAT NFGKYCTNK HGLSNSIYVF VEDPAKFLV DRSLVGEKDN DTLVRCPLTD PEVINYSLGQ CQKPLKFDL
161 RFIPOPKAGI MIKSVKATH RLCLHCSVDQ EGKSVLSEKF ILKVRPAPFA VPVVSVSAS YLLRSGEFT VICTIKDVS
241 SVYTSWKEEN SQTKLQEKYN SWRHGDFNYE RQATLTISSA RVNDSGVPMC YANNTFGSAN VTTLELVGGR GFINIFPKIN
321 TTVFVNDGHN VDLIVEYRAF PKPEHQQMIY MNRFTDMNE DYPKSNRSEN IRVYSELMLT RLKGTBOGTY TFLVSNSDVN
401 AAIAFNVVYN TKPEILTYDR LVWMLQCVR AGFPEPTIDW YFCPTGQRG SASVLPVDVQ TLNSSGPPFG KLVVQSSIDS
481 SAFKNGTVE CKAYNDVGET SAYFNFAFE QIRHPYLFPT LLIGFVIVAG MNCIIVMILT XYKIQKPYE VQMKVVEIN
561 GNNVYIDPT QLPYDRKNEF PRNLSFGKT LGAGAPKQV EATAYGLIKS DAAMTAVVM LKPSAHLTR EALMSLVL
641 SYLGNHNMIV NLLGACTIGF PTLVITEYCC YGDLNPLER KRDSFICSRQ EDHABAALY NLLHAKESCC SGGTNEYEM
721 KFGNSYVPT KADERSVRI GSYIERDVTY AIMSDEDELAL DLEDLSSFY QVAKGMAPLA SKMCHRELA ARNILLTHGR
801 ITKICDFGLA EDIENDSNV VEGNARLPVK NMAPSIFHC VYTFESDVMS YGIFLWELFS LGSSPPQMP VDSKPYMK
881 EGRFMSLEN APAEMDIME TOWADPLER PTFKQIVQLI EKQISESTNH IYSNLANCS NRQEPVMS VINSVSGTA
961 SSSQPLLVDV DV (SEQ ID NO: 1)

```

CN 106659782 B

1. 与人KIT受体特异性结合的抗体或其抗原结合片段在制备用于防止、治疗或管理对象的神经纤维瘤病(NF)的药物中的用途,其中所述抗体含有轻链可变区(“VL”)和重链可变区(“VH”),所述VL包含分别如SEQ ID NO:2-4所示的VL CDR 1-3,所述VH包含分别如SEQ ID NO:5-7所示的VH CDR 1-3,

其中所述人KIT受体的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示。

2. 与人KIT受体特异性结合的抗体或其抗原结合片段在制备用于抑制诊断为NF的对象的神经纤维瘤生长的药物中的用途,其中所述抗体含有VL和VH,所述VL包含分别如SEQ ID NO:2-4所示的VL CDR 1-3,所述VH包含分别如SEQ ID NO:5-7所示的VH CDR 1-3,

其中所述人KIT受体的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示。

3. 与人KIT受体特异性结合的抗体或其抗原结合片段在制备用于减轻诊断有NF的对象的炎症的药物中的用途,其中所述抗体含有VL和VH,所述VL包含分别如SEQ ID NO:2-4所示的VL CDR 1-3,所述VH包含分别如SEQ ID NO:5-7所示的VH CDR 1-3,

其中所述人KIT受体的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示。

4. 与人KIT受体特异性结合的抗体或其抗原结合片段在制备用于抑制诊断有NF的对象的肥大细胞活化的药物中的用途,其中所述抗体含有VL和VH,所述VL包含分别如SEQ ID NO:2-4所示的VL CDR 1-3,所述VH包含分别如SEQ ID NO:5-7所示的VH CDR 1-3,

其中所述人KIT受体的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示。

5. 与人KIT受体特异性结合的抗体或其抗原结合片段在制备用于防止、治疗或管理对象的NF的药物中的用途,其中所述抗体含有:

a. VH,其包含存在于SEQ ID NO:8、9、10、11或12所示的VH中相同的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和

b. VL,其包含存在于SEQ ID NO:13、14、15或16所示的VL中相同的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

其中所述VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3及VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3按照IMGT编号系统或Chothia编号方案确定,

其中所述人KIT受体的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示。

6. 与人KIT受体特异性结合的抗体或其抗原结合片段在制备用于抑制诊断为NF的对象的神经纤维瘤生长的药物中的用途,其中所述抗体含有:

a. VH,其包含存在于SEQ ID NO:8、9、10、11或12所示的VH中相同的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和

b. VL,其包含存在于SEQ ID NO:13、14、15或16所示的VL中相同的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

其中所述VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3及VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3按照IMGT编号系统或Chothia编号方案确定,

其中所述人KIT受体的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示。

7. 与人KIT受体特异性结合的抗体或其抗原结合片段在制备用于减轻诊断有NF的对象的炎症的药物中的用途,其中所述抗体含有:

a. VH,其包含存在于SEQ ID NO:8、9、10、11或12所示的VH中相同的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和

b. VL, 其包含存在于SEQ ID NO:13、14、15或16所示的VL中相同的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

其中所述VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3及VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3按照IMGT编号系统或Chothia编号方案确定,

其中所述人KIT受体的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示。

8. 与人KIT受体特异性结合的抗体或其抗原结合片段在制备用于抑制诊断有NF的对象  
的肥大细胞活化的药物中的用途, 其中所述抗体含有:

a. VH, 其包含存在于SEQ ID NO:8、9、10、11或12所示的VH中相同的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3; 和

b. VL, 其包含存在于SEQ ID NO:13、14、15或16所示的VL中相同的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3;

其中所述VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3及VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3按照IMGT编号系统或Chothia编号方案确定,

其中所述人KIT受体的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示。

9. 如权利要求1所述的用途, 其中所述NF是NF1。

10. 如权利要求2所述的用途, 其中所述NF是NF1。

11. 如权利要求3所述的用途, 其中所述NF是NF1。

12. 如权利要求4所述的用途, 其中所述NF是NF1。

13. 如权利要求5所述的用途, 其中所述NF是NF1。

14. 如权利要求6所述的用途, 其中所述NF是NF1。

15. 如权利要求7所述的用途, 其中所述NF是NF1。

16. 如权利要求8所述的用途, 其中所述NF是NF1。

17. 如权利要求1所述的用途, 其中所述NF是NF2。

18. 如权利要求2所述的用途, 其中所述NF是NF2。

19. 如权利要求3所述的用途, 其中所述NF是NF2。

20. 如权利要求4所述的用途, 其中所述NF是NF2。

21. 如权利要求5所述的用途, 其中所述NF是NF2。

22. 如权利要求6所述的用途, 其中所述NF是NF2。

23. 如权利要求7所述的用途, 其中所述NF是NF2。

24. 如权利要求8所述的用途, 其中所述NF是NF2。

25. 如权利要求1所述的用途, 其中所述NF是神经鞘瘤病。

26. 如权利要求2所述的用途, 其中所述NF是神经鞘瘤病。

27. 如权利要求3所述的用途, 其中所述NF是神经鞘瘤病。

28. 如权利要求4所述的用途, 其中所述NF是神经鞘瘤病。

29. 如权利要求5所述的用途, 其中所述NF是神经鞘瘤病。

30. 如权利要求6所述的用途, 其中所述NF是神经鞘瘤病。

31. 如权利要求7所述的用途, 其中所述NF是神经鞘瘤病。

32. 如权利要求8所述的用途, 其中所述NF是神经鞘瘤病。

33. 如权利要求1-32中任一项所述的用途, 其中所述抗体是二价单特异性抗体。

34. 如权利要求1-32中任一项所述的用途,其中所述抗体是人源化抗体。
35. 如权利要求1-32中任一项所述的用途,其中所述抗体是裸抗体。
36. 如权利要求1-32中任一项所述的用途,其中所述VL包含选自SEQ ID NO:13、14、15和16的VL序列,和所述VH包含选自SEQ ID NO:8、9、10、11和12的VH序列。
37. 如权利要求1-32中任一项所述的用途,其中所述抗体不是双特异性抗体。
38. 如权利要求1-32中任一项所述的用途,其中所述对象是成人。
39. 如权利要求1-32中任一项所述的用途,其中所述对象是儿童。
40. 如权利要求1-32中任一项所述的用途,其中所述与人KIT受体特异性结合的抗体或其抗原结合片段是抗体。

## 一种用于嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症治疗的抗体

[0001] 本申请要求2014年5月23日提交的美国临时申请号62/002,395和2015年5月15日提交的62/162,538的权益,其通过引用以其整体结合到本文中。

[0002] 本申请通过引用并入与本申请一起提交的作为文本文件的序列列表,所述序列列表标题为“Sequence\_Listing\_12638-123-228.TXT”,创建于2015年5月21日,具有21,490字节的大小。

### 1. 发明领域

[0003] 本文提供涉及用于管理、治疗或预防嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症的与KIT(一种受体酪氨酸激酶)特异性结合的抗体的方法和用途,所述病症例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症,例如视神经脊髓炎(NMO)、视神经脊髓炎谱系病症(NMOSD)、多发性硬化(MS)和神经纤维瘤病(NF)。

### 2. 发明背景

[0005] 嗜酸性粒细胞是有利地涉及针对感染的宿主防御、抗肿瘤细胞毒性和伤口愈合的骨髓衍生粒细胞。例如在患有哮喘或鼻炎的患者的呼吸粘膜组织中,大量的嗜酸性粒细胞可引起炎症(参见例如Yuan等,J.Exp.Med.,1997,186:313-333)。

[0006] 肥大细胞存在于不同组织的结缔组织和血管化器官内。它们还存在于内部和外界环境之间的界面,例如真皮、肠粘膜和粘膜下层、结膜、肺泡和肺气道及心脏的心耳,其中它们可对外来生物和抗原起反应。炎性和变态反应包括肥大细胞脱粒和肥大细胞活化,引起炎症因子释放和局部或全身速发型超敏反应。肥大细胞活性调节失衡或不当与在例如过敏反应、特应性和鼻炎等病症中观察到对抗原的有害逾常反应有关。

[0007] 存在对有效管理或治疗嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症的疗法的需要。

### 3. 发明概述

[0009] 一方面,本文提供防止、治疗或管理对象的神经系统例如中枢神经系统的嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0010] 另一方面,本文提供防止、治疗或管理对象的NMO的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0011] 在一个特定方面,本文提供防止、治疗或管理对象的NMOSD的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0012] 另一方面,本文提供防止、治疗或管理对象的MS的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0013] 在一个具体方面,本文提供防止、治疗或管理对象的NF的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0014] 一方面,本文提供抑制对象的神经纤维瘤生长的方法,所述方法包括给予诊断为

- NF的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0015] 另一方面,本文提供减轻对象的例如神经系统例如中枢神经系统的炎症的方法,所述方法包括给予诊断有中枢神经系统或神经系统的肥大细胞相关病症的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0016] 在一个特定方面,本文提供抑制对象的肥大细胞活化的方法,所述方法包括给予诊断有神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0017] 在一个具体方面,神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症是 NMO、NMOSD、MS或NF。在一个特定方面,NF的类型为NF1、NF2或神经鞘瘤病 (Schwannomatosis)。
- [0018] 一方面,用于本文提供的方法的抗KIT抗体为二价单特异性抗体。在某些方面,用于本文提供的方法的抗KIT抗体为人源化抗体。在特定方面,用于本文提供的方法的抗KIT抗体为裸抗体。一方面,用于本文提供的方法的抗KIT抗体不是双特异性抗体。
- [0019] 在特定方面,用于本文提供的方法的抗KIT抗体含有包含分别包含 SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3轻链可变区 (“VL”) 和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区 (“VH”)。
- [0020] 一方面,向其给予本文所述抗KIT抗体的对象是成人。在某一方面,向其给予本文所述抗KIT抗体的对象是儿童。
- [0021] 下面提供本文所述方法的非限制性实施方案:
- [0022] 1.一种用于治疗对象的神经系统的肥大细胞相关病症的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO: 1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0023] 2.一种用于治疗对象的神经系统的嗜酸性粒细胞相关病症的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0024] 3.实施方案1或2的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0025] 4.实施方案3的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0026] 5.实施方案4的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0027] 6.实施方案3的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0028] 7.实施方案1或2的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0029] 8.实施方案7的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0030] 9.实施方案1或2的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0031] 10.实施方案1-9中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0032] 11.实施方案1或2的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区 (“VL”) 和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区 (“VH”)。
- [0033] 12.实施方案11的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0034] 13.实施方案12的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0035] 14.实施方案13的方法,其中所述抗体是裸抗体。

- [0036] 15. 实施方案12的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0037] 16. 实施方案11的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0038] 17. 实施方案16的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0039] 18. 实施方案11的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0040] 19. 实施方案11-19中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0041] 20. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8的 VH。
- [0042] 21. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9的 VH。
- [0043] 22. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0044] 23. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0045] 24. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0046] 25. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0047] 26. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0048] 27. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0049] 28. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0050] 29. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8的 VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0051] 30. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8的 VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0052] 31. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8的 VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0053] 32. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8的 VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0054] 33. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9的 VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0055] 34. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9的 VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0056] 35. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9的 VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0057] 36. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9的 VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0058] 37. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0059] 38. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0060] 39. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0061] 40. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

- [0062] 41. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0063] 42. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0064] 43. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0065] 44. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0066] 45. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0067] 46. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0068] 47. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0069] 48. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0070] 49. 实施方案11的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0071] 50. 实施方案20-49中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0072] 51. 一种管理对象的神经系统的肥大细胞相关病症的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0073] 52. 一种管理对象的神经系统的嗜酸性粒细胞相关病症的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO: 1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0074] 53. 实施方案51或52的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0075] 54. 实施方案53的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0076] 55. 实施方案54的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0077] 56. 实施方案53的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0078] 57. 实施方案51或52的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0079] 58. 实施方案57的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0080] 59. 实施方案51或52的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0081] 60. 实施方案51-59中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0082] 61. 实施方案51或52的方法,其中所述抗体含有包含分别包含 SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区(“VL”)和包含分别包含 SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区(“VH”)。
- [0083] 62. 实施方案61的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0084] 63. 实施方案62的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

- [0085] 64. 实施方案61的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0086] 65. 实施方案62的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0087] 66. 实施方案61的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0088] 67. 实施方案66的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0089] 68. 实施方案61的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0090] 69. 实施方案61-68中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0091] 70. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0092] 71. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0093] 72. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0094] 73. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0095] 74. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0096] 75. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0097] 76. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0098] 77. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0099] 78. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0100] 79. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0101] 80. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0102] 81. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0103] 82. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0104] 83. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0105] 84. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0106] 85. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0107] 86. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0108] 87. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0109] 88. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0110] 89. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0111] 90. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID

NO:16的VL。

[0112] 91. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0113] 92. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0114] 93. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0115] 94. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0116] 95. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。

[0117] 96. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0118] 97. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0119] 98. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0120] 99. 实施方案61的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0121] 100. 实施方案70-99中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。

[0122] 101. 一种用于防止对象的神经系统的肥大细胞相关病症的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0123] 102. 一种防止对象的神经系统的嗜酸性粒细胞相关病症的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0124] 103. 实施方案101或102的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0125] 104. 实施方案103的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0126] 105. 实施方案104的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0127] 106. 实施方案103的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0128] 107. 实施方案101或102的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0129] 108. 实施方案107的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0130] 109. 实施方案101或102的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0131] 110. 实施方案101-109中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。

[0132] 111. 实施方案101或102的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4 的VL CDR 1-3的轻链可变区 (“VL”) 和包含分别包含 SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区 (“VH”)。

[0133] 112. 施方案111的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

- [0134] 113. 实施方案112的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0135] 114. 实施方案113的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0136] 115. 实施方案112的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0137] 116. 实施方案111的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0138] 117. 实施方案116的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0139] 118. 实施方案111的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0140] 119. 实施方案111-118中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0141] 120. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0142] 121. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0143] 122. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0144] 123. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0145] 124. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0146] 125. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0147] 126. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0148] 127. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0149] 128. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0150] 129. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0151] 130. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0152] 131. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0153] 132. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0154] 133. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0155] 134. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0156] 135. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0157] 136. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0158] 137. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0159] 138. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0160] 139. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

- [0161] 140. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0162] 141. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0163] 142. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0164] 143. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0165] 144. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0166] 145. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0167] 146. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0168] 147. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0169] 148. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0170] 149. 实施方案111的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0171] 150. 实施方案120-149中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0172] 151. 一种治疗对象的神经纤维瘤病(NF)的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0173] 152. 实施方案151的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0174] 153. 实施方案152的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0175] 154. 实施方案153的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0176] 155. 实施方案152的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0177] 156. 实施方案151的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0178] 157. 实施方案157的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0179] 158. 实施方案151的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0180] 159. 实施方案151-158中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0181] 160. 实施方案151的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区(“VL”)和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区(“VH”)。
- [0182] 161. 实施方案160的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0183] 162. 实施方案161的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0184] 163. 实施方案162的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0185] 164. 实施方案161的方法,其中所述抗体是裸抗体。

- [0186] 165. 实施方案160的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0187] 166. 实施方案165的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0188] 167. 实施方案160的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0189] 168. 实施方案160-167中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0190] 169. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0191] 170. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0192] 171. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0193] 172. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0194] 173. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0195] 174. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0196] 175. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0197] 176. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0198] 177. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0199] 178. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0200] 179. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0201] 180. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0202] 181. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0203] 182. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0204] 183. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0205] 184. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0206] 185. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0207] 186. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0208] 187. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0209] 188. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0210] 189. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0211] 190. 实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ

ID NO:13的VL。

[0212] 191.实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0213] 192.实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0214] 193.实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0215] 194.实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。

[0216] 195.实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0217] 196.实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0218] 197.实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0219] 198.实施方案160的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0220] 199.实施方案169-198中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

[0221] 200.实施方案151-199中任一个的方法,其中NF是NF1。

[0222] 201.实施方案151-199中任一个的方法,其中NF是NF2。

[0223] 202.实施方案151-199中任一个的方法,其中NF是神经鞘瘤病。

[0224] 203.一种管理对象的NF的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0225] 204.实施方案203的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0226] 205.实施方案204的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0227] 206.实施方案203的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0228] 207.实施方案204的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0229] 208.实施方案203的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0230] 209.实施方案208的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0231] 210.实施方案203的方法,其中所述抗体是裸抗体

[0232] 211.实施方案203-210中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

[0233] 212.实施方案203的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区(“VL”)和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区(“VH”)。

[0234] 213.实施方案212的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0235] 214.实施方案213的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0236] 215.实施方案212的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0237] 216.实施方案213的方法,其中所述抗体是裸抗体。

- [0238] 217. 实施方案212的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0239] 218. 实施方案217的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0240] 219. 实施方案212的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0241] 220. 实施方案212-219中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0242] 221. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0243] 222. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0244] 223. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0245] 224. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0246] 225. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0247] 226. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0248] 227. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0249] 228. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0250] 229. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0251] 230. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0252] 231. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0253] 232. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0254] 233. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0255] 234. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0256] 235. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0257] 236. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0258] 237. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0259] 238. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0260] 239. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0261] 240. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0262] 241. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0263] 242. 实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ

ID NO:13的VL。

[0264] 243.实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0265] 244.实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0266] 245.实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0267] 246.实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。

[0268] 247.实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0269] 248.实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0270] 249.实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0271] 250.实施方案212的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0272] 251.实施方案221-250中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

[0273] 252.实施方案203-251中任一个的方法,其中NF是NF1。

[0274] 253.实施方案203-251中任一个的方法,其中NF是NF2。

[0275] 254.实施方案203-251中任一个的方法,其中NF是神经鞘瘤病。

[0276] 255.一种防止对象的NF的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0277] 256.实施方案255的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0278] 257.实施方案256的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0279] 258.实施方案257的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0280] 259.实施方案256的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0281] 260.实施方案255的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0282] 261.实施方案260的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0283] 262.实施方案255的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0284] 263.实施方案255-262中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

[0285] 264.实施方案255的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区(“VL”)和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区(“VH”)。

[0286] 265.实施方案264的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0287] 266.实施方案265的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0288] 267.实施方案266的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0289] 268.实施方案265的方法,其中所述抗体是裸抗体。

- [0290] 269. 实施方案264的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0291] 270. 实施方案269的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0292] 271. 实施方案264的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0293] 272. 实施方案264-271中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0294] 273. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0295] 274. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0296] 275. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0297] 276. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0298] 277. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0299] 278. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0300] 279. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0301] 280. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0302] 281. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0303] 282. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0304] 283. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0305] 284. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0306] 285. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0307] 286. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0308] 287. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0309] 288. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0310] 289. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0311] 290. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0312] 291. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0313] 292. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0314] 293. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0315] 294. 实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ

ID NO:13的VL。

[0316] 295.实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0317] 296.实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0318] 297.实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0319] 298.实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。

[0320] 299.实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0321] 300.实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0322] 301.实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0323] 302.实施方案264的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0324] 303.实施方案273-302中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

[0325] 304.实施方案255-303中任一个的方法,其中NF是NF1。

[0326] 305.实施方案255-303中任一个的方法,其中NF是NF2。

[0327] 306.实施方案255-303中任一个的方法,其中NF是神经鞘瘤病。

[0328] 307.一种抑制对象的神经纤维瘤生长的方法,所述方法包括给予诊断为NF的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0329] 308.实施方案307的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0330] 309.实施方案308的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0331] 310.实施方案309的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0332] 311.实施方案308的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0333] 312.实施方案307的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0334] 313.实施方案312的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0335] 314.实施方案307的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0336] 315.实施方案307-314中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

[0337] 316.实施方案307的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区(“VL”)和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区(“VH”)。

[0338] 317.实施方案316的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0339] 318.实施方案317的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0340] 319.实施方案318的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0341] 320.实施方案317的方法,其中所述抗体是裸抗体。

- [0342] 321. 实施方案316的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0343] 322. 实施方案321的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0344] 323. 实施方案316的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0345] 324. 实施方案316-323中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0346] 325. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0347] 326. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0348] 327. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0349] 328. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0350] 329. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0351] 330. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0352] 331. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0353] 332. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0354] 333. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0355] 334. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0356] 335. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0357] 336. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0358] 337. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0359] 338. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0360] 339. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0361] 340. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0362] 341. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0363] 342. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0364] 343. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0365] 344. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0366] 345. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0367] 346. 实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ

ID NO:13的VL。

[0368] 347.实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0369] 348.实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0370] 349.实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0371] 350.实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。

[0372] 351.实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0373] 352.实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0374] 353.实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0375] 354.实施方案316的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0376] 355.实施方案中任一个的方法325-354,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

[0377] 356.实施方案307-355中任一个的方法,其中神经纤维瘤包括外神经纤维瘤。

[0378] 357.实施方案307-355中任一个的方法,其中神经纤维瘤包括内神经纤维瘤。

[0379] 358.实施方案307-355中任一个的方法,其中神经纤维瘤包括真皮神经纤维瘤。

[0380] 359.实施方案307-355中任一个的方法,其中神经纤维瘤包括皮肤神经纤维瘤。

[0381] 360.实施方案307-355中任一个的方法,其中神经纤维瘤包括丛状神经纤维瘤。

[0382] 361.一种治疗对象的视神经脊髓炎(NMO)的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0383] 362.实施方案361的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0384] 363.实施方案362的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0385] 364.实施方案363的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0386] 365.实施方案362的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0387] 366.实施方案361的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0388] 367.实施方案366的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0389] 368.实施方案361的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0390] 369.实施方案361-368中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

[0391] 370.实施方案361的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区(“VL”)和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区(“VH”)。

[0392] 371.实施方案370的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0393] 372.实施方案371的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

- [0394] 373. 实施方案372的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0395] 374. 实施方案371的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0396] 375. 实施方案370的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0397] 376. 实施方案375的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0398] 377. 实施方案370的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0399] 378. 实施方案370-377中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0400] 379. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0401] 380. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0402] 381. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0403] 382. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0404] 383. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0405] 384. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0406] 385. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0407] 386. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0408] 387. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0409] 388. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0410] 389. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0411] 390. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0412] 391. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0413] 392. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0414] 393. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0415] 394. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0416] 395. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0417] 396. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0418] 397. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0419] 398. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0420] 399. 实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ

ID NO:16的VL。

[0421] 400.实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0422] 401.实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0423] 402.实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0424] 403.实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0425] 404.实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。

[0426] 405.实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0427] 406.实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0428] 407.实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0429] 408.实施方案370的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0430] 409.实施方案379-408中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

[0431] 410.一种管理对象的NMO的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0432] 411.实施方案410的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0433] 412.实施方案411的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0434] 413.实施方案412的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0435] 414.实施方案411的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0436] 415.实施方案410的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0437] 416.实施方案415的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0438] 417.实施方案410的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0439] 418.实施方案410-417中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

[0440] 419.实施方案410的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区(“VL”)和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区(“VH”)。

[0441] 420.实施方案419的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0442] 421.实施方案420的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0443] 422.实施方案421的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0444] 423.实施方案420的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0445] 424.实施方案419的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

- [0446] 425. 实施方案424的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0447] 426. 实施方案419的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0448] 427. 实施方案419-426中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0449] 428. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0450] 429. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0451] 430. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0452] 431. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0453] 432. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0454] 433. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0455] 434. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0456] 435. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 15的VL。
- [0457] 436. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 16的VL。
- [0458] 437. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0459] 438. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0460] 439. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0461] 440. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0462] 441. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0463] 442. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0464] 443. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0465] 444. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0466] 445. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 10的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0467] 446. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 10的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0468] 447. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 10的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0469] 448. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 10的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0470] 449. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 11的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

- [0471] 450. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 11的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0472] 451. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 11的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0473] 452. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 11的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0474] 453. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 11的VH。
- [0475] 454. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 12的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0476] 455. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 12的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0477] 456. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO: 12的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0478] 457. 实施方案419的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0479] 458. 实施方案428-457中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0480] 459. 一种防止对象的NMO的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0481] 460. 实施方案459的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0482] 461. 实施方案460的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0483] 462. 实施方案461的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0484] 463. 实施方案460的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0485] 464. 实施方案459的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0486] 465. 实施方案464的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0487] 466. 实施方案459的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0488] 467. 实施方案459-466中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0489] 468. 实施方案459的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区(“VL”)和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区(“VH”)。
- [0490] 469. 实施方案468的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0491] 470. 实施方案469的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0492] 471. 实施方案470的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0493] 472. 实施方案469的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0494] 473. 实施方案468的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0495] 474. 实施方案473的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0496] 475. 实施方案468的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0497] 476. 实施方案468-475中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT

受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。

- [0498] 477. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0499] 478. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0500] 479. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0501] 480. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0502] 481. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0503] 482. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0504] 483. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0505] 484. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0506] 485. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0507] 486. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0508] 487. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0509] 488. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0510] 489. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0511] 490. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0512] 491. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0513] 492. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0514] 493. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0515] 494. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0516] 495. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0517] 496. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0518] 497. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0519] 498. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0520] 499. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0521] 500. 实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ

ID NO:15的VL。

[0522] 501.实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0523] 502.实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。

[0524] 503.实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0525] 504.实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0526] 505.实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0527] 506.实施方案468的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0528] 507.实施方案477-506中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。

[0529] 508.一种治疗对象的NMO谱系病症的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0530] 509.实施方案508的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0531] 510.实施方案509的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0532] 511.实施方案510的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0533] 512.实施方案509的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0534] 513.实施方案508的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0535] 514.实施方案513的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0536] 515.实施方案508的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0537] 516.实施方案508-515中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。

[0538] 517.实施方案508的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区 (“VL”) 和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区 (“VH”)。

[0539] 518.实施方案517的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0540] 519.实施方案518的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0541] 520.实施方案519的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0542] 521.实施方案518的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0543] 522.实施方案517的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0544] 523.实施方案522的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0545] 524.实施方案517的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0546] 525.实施方案517-524中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。

[0547] 526.实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。

[0548] 527.实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。

- [0549] 528. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0550] 529. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0551] 530. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0552] 531. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0553] 532. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0554] 533. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0555] 534. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0556] 535. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0557] 536. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0558] 537. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0559] 538. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0560] 539. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0561] 540. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0562] 541. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0563] 542. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0564] 543. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0565] 544. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0566] 545. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0567] 546. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0568] 547. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0569] 548. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0570] 549. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0571] 550. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

- [0572] 551. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0573] 552. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0574] 553. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0575] 554. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0576] 555. 实施方案517的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0577] 556. 实施方案526-555中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0578] 557. 一种管理对象的NMO谱系病症的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0579] 558. 实施方案557的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0580] 559. 实施方案558的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0581] 560. 实施方案559的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0582] 561. 实施方案558的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0583] 562. 实施方案557的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0584] 563. 实施方案562的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0585] 564. 实施方案557的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0586] 565. 实施方案557-564中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0587] 566. 实施方案557的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区(“VL”)和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区(“VH”)。
- [0588] 567. 实施方案566的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0589] 568. 实施方案567的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0590] 569. 实施方案568的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0591] 570. 实施方案567的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0592] 571. 实施方案566的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0593] 572. 实施方案571的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0594] 573. 实施方案566的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0595] 574. 实施方案566-573中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0596] 575. 实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0597] 576. 实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0598] 577. 实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0599] 578. 实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0600] 579. 实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。

- [0601] 580.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0602] 581.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0603] 582.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0604] 583.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0605] 584.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0606] 585.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0607] 586.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0608] 587.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0609] 588.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0610] 589.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0611] 590.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0612] 591.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0613] 592.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0614] 593.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0615] 594.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0616] 595.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0617] 596.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0618] 597.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0619] 598.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0620] 599.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0621] 600.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0622] 601.实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

- [0623] 602. 实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0624] 603. 实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0625] 604. 实施方案566的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0626] 605. 实施方案575-604中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0627] 606. 一种防止对象的NMO谱系病症的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0628] 607. 实施方案606的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0629] 608. 实施方案607的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0630] 609. 实施方案608的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0631] 610. 实施方案607的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0632] 611. 实施方案606的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0633] 612. 实施方案611的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0634] 613. 实施方案606的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0635] 614. 实施方案606-613中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0636] 615. 实施方案606的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区 (“VL”) 和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区 (“VH”)。
- [0637] 616. 实施方案615的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0638] 617. 实施方案616的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0639] 618. 实施方案617的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0640] 619. 实施方案616的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0641] 620. 实施方案615的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0642] 621. 实施方案620的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0643] 622. 实施方案615的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0644] 623. 实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0645] 624. 实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0646] 625. 实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0647] 626. 实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0648] 627. 实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0649] 628. 实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0650] 629. 实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0651] 630. 实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0652] 631. 实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0653] 632. 实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ

ID NO:13的VL。

[0654] 633.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0655] 634.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0656] 635.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0657] 636.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0658] 637.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0659] 638.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0660] 639.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0661] 640.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0662] 641.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0663] 642.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0664] 643.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0665] 644.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0666] 645.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0667] 646.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0668] 647.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0669] 648.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。

[0670] 649.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0671] 650.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0672] 651.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0673] 652.实施方案615的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ

ID NO:16的VL。

[0674] 653.实施方案623-652中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。

[0675] 654.一种治疗对象的多发性硬化 (MS) 的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0676] 655.实施方案654的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0677] 656.实施方案655的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0678] 657.实施方案656的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0679] 658.实施方案655的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0680] 659.实施方案654的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0681] 660.实施方案659的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0682] 661.实施方案654的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0683] 662.实施方案654-661中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。

[0684] 663.实施方案654的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区 (“VL”) 和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区 (“VH”)。

[0685] 664.实施方案663的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

[0686] 665.实施方案664的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0687] 666.实施方案665的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0688] 667.实施方案664的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0689] 668.实施方案663的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

[0690] 669.实施方案668的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0691] 670.实施方案663的方法,其中所述抗体是裸抗体。

[0692] 671.实施方案663-670中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。

[0693] 672.实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。

[0694] 673.实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。

[0695] 674.实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。

[0696] 675.实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。

[0697] 676.实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。

[0698] 677.实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。

[0699] 678.实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。

[0700] 679.实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。

[0701] 680.实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。

[0702] 681.实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0703] 682.实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

- [0704] 683. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0705] 684. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0706] 685. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0707] 686. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0708] 687. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0709] 688. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0710] 689. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0711] 690. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0712] 691. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0713] 692. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0714] 693. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0715] 694. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0716] 695. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0717] 696. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0718] 697. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0719] 698. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0720] 699. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0721] 700. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0722] 701. 实施方案663的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0723] 702. 实施方案672-701中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

- [0724] 703.一种管理对象的MS的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0725] 704.实施方案703的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0726] 705.实施方案704的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0727] 706.实施方案705的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0728] 707.实施方案704的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0729] 708.实施方案703的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0730] 709.实施方案708的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0731] 710.实施方案703的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0732] 711.实施方案703-710中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0733] 712.实施方案703的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区(“VL”)和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区(“VH”)。
- [0734] 713.实施方案712的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0735] 714.实施方案713的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0736] 715.实施方案714的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0737] 716.实施方案713的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0738] 717.实施方案712的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0739] 718.实施方案717的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0740] 719.实施方案712的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0741] 720.实施方案712-719中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。
- [0742] 721.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0743] 722.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0744] 723.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0745] 724.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0746] 725.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0747] 726.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0748] 727.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0749] 728.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0750] 729.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0751] 730.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0752] 731.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0753] 732.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0754] 733.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ

ID NO:16的VL。

[0755] 734.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0756] 735.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0757] 736.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0758] 737.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0759] 738.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0760] 739.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0761] 740.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0762] 741.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0763] 742.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0764] 743.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0765] 744.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0766] 745.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0767] 746.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。

[0768] 747.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

[0769] 748.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

[0770] 749.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

[0771] 750.实施方案712的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。

[0772] 751.实施方案721-750中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体。

[0773] 752.一种防止对象的MS的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与人KIT受体(SEQ ID NO:1)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0774] 753.实施方案752的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。

- [0775] 754.实施方案753的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0776] 755.实施方案754的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0777] 756.实施方案753的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0778] 757.实施方案752的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0779] 758.实施方案757的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0780] 759.实施方案752的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0781] 760.实施方案752-759中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0782] 761.实施方案752的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区 (“VL”) 和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区 (“VH”)。
- [0783] 762.实施方案761的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0784] 763.实施方案762的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0785] 764.实施方案763的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0786] 765.实施方案762的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0787] 766.实施方案761的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0788] 767.实施方案766的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0789] 768.实施方案761的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0790] 769.实施方案761-768中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0791] 770.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0792] 771.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0793] 772.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0794] 773.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0795] 774.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0796] 775.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0797] 776.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0798] 777.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0799] 778.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0800] 779.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0801] 780.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0802] 781.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0803] 782.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0804] 783.实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。

- [0805] 784. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0806] 785. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0807] 786. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0808] 787. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0809] 788. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0810] 789. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0811] 790. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0812] 791. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0813] 792. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0814] 793. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0815] 794. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0816] 795. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0817] 796. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0818] 797. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0819] 798. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0820] 799. 实施方案761的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0821] 800. 实施方案770-799中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0822] 801. 一种减轻对象的炎症的方法,所述方法包括给予诊断为神经系统肥大细胞相关病症的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO: 1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0823] 802. 实施方案801的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0824] 803. 实施方案802的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0825] 804. 实施方案803的方法,其中所述抗体是裸抗体。

- [0826] 805.实施方案802的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0827] 806.实施方案801的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0828] 807.实施方案806的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0829] 808.实施方案801的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0830] 809.实施方案801-808中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0831] 810.实施方案801的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区 (“VL”) 和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区 (“VH”)。
- [0832] 811.实施方案810的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0833] 812.实施方案811的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0834] 813.实施方案812的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0835] 814.实施方案811的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0836] 815.实施方案810的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0837] 816.实施方案815的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0838] 817.实施方案810的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0839] 818.实施方案810-817中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0840] 819.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0841] 820.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0842] 821.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0843] 822.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0844] 823.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0845] 824.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0846] 825.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0847] 826.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0848] 827.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0849] 828.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0850] 829.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0851] 830.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0852] 831.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0853] 832.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0854] 833.实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。

- [0855] 834. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0856] 835. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0857] 836. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0858] 837. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0859] 838. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0860] 839. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0861] 840. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0862] 841. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0863] 842. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0864] 843. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0865] 844. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0866] 845. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0867] 846. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0868] 847. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0869] 848. 实施方案810的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0870] 849. 实施方案819-848中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0871] 850. 一种抑制对象的肥大细胞活化的方法,所述方法包括给予诊断有神经系统肥大细胞相关病症的对象治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。
- [0872] 851. 实施方案850的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0873] 852. 实施方案851的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0874] 853. 实施方案852的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0875] 854. 实施方案851的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0876] 855. 实施方案850的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

- [0877] 856. 实施方案855的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0878] 857. 实施方案850的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0879] 858. 实施方案850-857中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0880] 859. 实施方案850的方法,其中所述抗体含有包含分别包含SEQ ID NO:2-4的VL CDR 1-3的轻链可变区 (“VL”) 和包含分别包含SEQ ID NO:5-7的VH CDR 1-3的重链可变区 (“VH”)。
- [0881] 860. 实施方案859的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0882] 861. 实施方案860的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0883] 862. 实施方案861的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0884] 863. 实施方案860的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0885] 864. 实施方案859的方法,其中所述抗体是人源化抗体。
- [0886] 865. 实施方案864的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0887] 866. 实施方案859的方法,其中所述抗体是裸抗体。
- [0888] 867. 实施方案859-866中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0889] 868. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH。
- [0890] 869. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH。
- [0891] 870. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH。
- [0892] 871. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0893] 872. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH。
- [0894] 873. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:13 的VL。
- [0895] 874. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:14 的VL。
- [0896] 875. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:15 的VL。
- [0897] 876. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:16 的VL。
- [0898] 877. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0899] 878. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0900] 879. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0901] 880. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:8 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0902] 881. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0903] 882. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0904] 883. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。

- [0905] 884. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0906] 885. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0907] 886. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0908] 887. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0909] 888. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:10 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0910] 889. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0911] 890. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0912] 891. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0913] 892. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0914] 893. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:11 的VH。
- [0915] 894. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:13的VL。
- [0916] 895. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:14的VL。
- [0917] 896. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:15的VL。
- [0918] 897. 实施方案859的方法,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:12 的VH和包含SEQ ID NO:16的VL。
- [0919] 898. 实施方案868-897中任一个的方法,所述方法包括给予治疗有效量的与人KIT受体 (SEQ ID NO:1) 特异性结合的抗体。
- [0920] 899. 实施方案1-898中任一个的方法,其中所述抗体是二价单特异性抗体。
- [0921] 900. 实施方案1-898中任一个的方法,其中所述抗体不是双特异性抗体。
- [0922] 901. 实施方案1-900中任一个的方法,其中所述对象是成人。
- [0923] 902. 实施方案1-900中任一个的方法,其中所述对象是儿童。
- [0924] 4. 附图简述
- [0925] 图1描述全长人KIT的氨基酸序列 (SEQ ID NO:1), GenBank™ 登记号 AAC50969。标示了第1-第5个胞外Ig样结构域 (即D1、D2、D3、D4和 D5); “{” 描述各结构域的氨基端残基, “}” 描述各结构域的羧基端残基。D1 结构域以P34-R112描述, D2结构域以D113-P206描述, D3结构域以 A207-D309描述, D4结构域以K310-N410描述, D4和D5之间的铰链区位于V409-N410, D5结构域以T411-K509描述。同样, D1/D2铰链区位于 D113-L117; D2/D3铰链区位于

P206-A210, D3/D4 铰链区位于 D309-G311。D4/D5 区包含 K310-K509。跨膜结构域包含残基 F525-Q545, 而激酶结构域包含残基 K589-S933。

[0926] 图2A、图2B和图2C显示包含下表1所示CDR的抗体(本文称为“抗KIT-1”)抑制肥大细胞中的配体诱导的KIT磷酸化。(A) 荧光激活细胞分选 (“FACS”) 分析表明LAD2上KIT的表达。(B) FACS分析表明LAD2细胞上  $Fc\epsilon R1$  的表达。(C) 在抗KIT-1抗体存在下用抗磷酸化酪氨酸抗体检测配体诱导的KIT磷酸化的水平的ELISA测定。

[0927] 图3A、图3B和图3C显示抗KIT-1抗体抑制肥大细胞脱粒和细胞因子释放。(A) 在抗KIT-1存在和不存在下在配体刺激存在和不存在时分析由 LAD2细胞释放的 $\beta$ -氨基己糖苷酶 (“B-hex”) 的百分比。与“链霉亲和素”有关的虚线是指在KIT配体干细胞因子 (“SCF”) 不存在时及在抗KIT-1不存在时用链霉亲和素处理的细胞中释放的 $\beta$ -氨基己糖苷酶的百分比。与“链霉亲和素+SCF”有关的虚线是指用链霉亲和素和SCF处理的细胞和在抗KIT-1不存在时释放的 $\beta$ -氨基己糖苷酶的百分比。(B) 在抗KIT-1抗体存在和不存在时在配体刺激存在和不存在下从LAD2细胞释放的肿瘤坏死因子 $\alpha$  (“TNF $\alpha$ ”) 的浓度。(C) 在抗KIT-1抗体存在和不存在时在配体刺激存在和不存在下从 LAD2细胞释放的粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (“GM-CSF”) 的浓度。

[0928] 图4显示给予抗KIT-1导致狗1、2、3和4(分别为黑色菱形、黑色正方形、灰色三角形和灰色正方形) 中各个400x高倍视野 (“400x HPF”) 下肥大细胞数减少。

[0929] 图5A和图5B显示给予抗KIT-1减少气道嗜酸性粒细胞群。(A) 与安慰剂处理相比, 给予抗KIT-1的急性哮喘猫模型显示气道支气管肺泡灌洗液 (“BALF”) 嗜酸性粒细胞的百分比显著降低。(B) 与安慰剂处理相比, 给予抗KIT-1的慢性哮喘猫模型显示气道BALF嗜酸性粒细胞的百分比显著降低。虚线表示17% BALF嗜酸性粒细胞; 大于17% BALF嗜酸性粒细胞表示哮喘表型。

[0930] 图6A和图6B显示抗KIT-1抗体体外不诱导原代人肥大细胞脱粒。通过测量释放到培养上清液中的 $\beta$ -氨基己糖苷酶活性, 评价肥大细胞脱粒。在肥大细胞用系列10倍稀释的抗KIT-1、同种型对照抗体、SCF或钙离子载体A23187处理后测量 $\beta$ -氨基己糖苷酶释放, 显示了其只使肥大细胞脱粒的能力(A), 或其增强IgE介导的脱粒的能力(B)。

[0931] 图7显示CHO-WT KIT细胞中抗KIT-1抗体对SCF诱导的KIT磷酸化的作用。在用SCF处理的CHO-WT KIT细胞中, 抗KIT-1抗体在4个独立的实验中以剂量依赖性方式抑制KIT磷酸化。同种型对照抗体对SCF诱导的KIT磷酸化没有作用。在SCF不存在时, KIT磷酸化的水平与在高达1 $\mu$ M (150 $\mu$ g/mL) 的浓度下用抗KIT-1抗体或同种型对照抗体处理的细胞类似。

[0932] 图8A和图8B显示抗KIT-1抗体对(A) SCF诱导的KIT磷酸化和(B) M-07e细胞的总KIT水平的作用。

[0933] 5. 发明详述

[0934] 一方面, 本文提供可用于预防、管理或治疗嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如神经系统例如中枢神经系统的嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症的治疗方法的与KIT受体(例如人KIT受体) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。所述病症的非限制性实例包括NMO或NMOSD、MS和NF。

[0935] 另一方面, 本文提供预防、治疗和管理嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症的方法, 所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与KIT受体(例如人KIT受体) 特异性结合的

抗体或其抗原结合片段。在某些方面,本文提供缓解嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症的一个或多个症状的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0936] 在一个实施方案中,本文提供预防、治疗和管理神经系统例如中枢神经系统的嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在具体的方面,中枢神经系统的嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症是NMO或NMOSD。另一方面,嗜酸性粒细胞或神经系统肥大细胞相关病症是NF。另一方面,嗜酸性粒细胞或神经系统肥大细胞相关病症是MS。在某些方面,本文提供缓解神经系统例如中枢神经系统的嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症的一个或多个症状的方法,所述方法包括给予有需要的对象治疗有效量的与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0937] 本文还描述了用于本文提供的方法的与KIT受体(例如SEQ ID NO:1 和图1所示人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段以及包含所述抗体的组合物,例如药物组合物。

[0938] 本文所用“给予”或“给药”是指例如通过粘膜、局部、皮内、胃肠外、静脉内、肌肉递送和/或本文描述的或本领域已知的任何其它物理递送方法,将物质(例如本文提供的人源化抗KIT抗体或其抗原结合片段)给对象或患者(例如人)注射或以别的方式以物理方法递送的行动。

[0939] 本文所用术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以减轻和/或改善指定疾病和/或其相关症状的严重程度和/或持续时间的疗法(例如本文提供的抗体或药物组合物)的量。这些术语还包括减轻、减缓或改善指定疾病的加重或进程;减轻、减缓或改善指定疾病的复发、发生或发作,和/或改进或提高另一疗法(例如本文提供的抗KIT抗体以外的疗法)的预防或治疗作用所必需的量。在一些实施方案中,本文所用“有效量”还指本文所述抗体实现规定结果的量,例如降低肥大细胞的数目和/或活性、降低嗜酸性粒细胞的数目和/或活性、抑制(例如部分抑制)细胞的KIT生物活性(例如抑制细胞增殖或细胞存活),或提高或诱导细胞凋亡或细胞分化等。

[0940] 本文所用术语“D4/D5区”或“D4/D5结构域”是指按从氨基端到羧基端的以下顺序跨过KIT的第四Ig样胞外(“D4”)结构域、第五Ig样胞外(“D5”)结构域及D4和D5结构域间的铰链区(“D4-D5铰链区”)的KIT多肽内的区域:D4、D4-D5铰链区和D5。如本文所用,图1中的氨基酸V308-H515 被视为D4/D5区或结构域的实例。

[0941] 本文所用术语“KIT”或“KIT受体”或“KIT多肽”是指全长KIT的任何形式,包括但不限于天然KIT、KIT的同种型、种间KIT同系物或KIT变体,例如天然存在的(例如等位基因或剪接变体,或突变体例如体细胞突变体)或人工构建的变体(例如重组或化学修饰的变体)。KIT是由c-kit基因编码的 III型受体酪氨酸激酶(参见例如Yarden等,Nature,1986,323:226-232;Ullrich 和Schlessinger,Cell,1990,61:203-212;Clifford等,J.Biol.Chem.,2003,278:31461-31464;Yarden等,EMBO J.,1987,6:3341-3351;Mol等,J.Biol.Chem.,2003,278:31461-31464)。GenBank™登记号NM\_000222提供示例性人KIT核酸序列。GenBank™登记号NP\_001087241、P10721和AAC50969 提供示例性人KIT氨基酸序列。GenBank™登记号AAH75716提供示例性鼠KIT氨基酸序列。天然KIT包含5个胞外免疫球蛋白

(Ig)样结构域(D1、D2、D3、D4、D5)、单一跨膜区、抑制性胞质近膜域和被激酶插入区段分隔的割裂胞质激酶结构域(参见例如Yarden等,Nature,1986,323:226-232; Ullrich和Schlessinger,Cell,1990,61:203-212;Clifford等,J.Biol.Chem., 2003,278:31461-31464)。图1以氨基酸残基V308-H515提供人KIT的 D4/D5区示例性氨基酸序列。在一个具体的实施方案中,KIT是人KIT。在一个特定的实施方案中,KIT可作为单体、二聚体、多聚体、天然形式或变性形式存在。

[0942] 本文所用术语“组合地”在给予其它疗法的情况下是指使用一种以上疗法。术语“组合地”的使用不限制其中给予疗法的顺序。疗法可例如连续、序贯、同时或共同给予。

[0943] 本文所用术语“管理”、“控制”和“管控”是指对象从疗法(例如预防剂或治疗剂)中获得的有益作用,其不导致嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的治愈。在某些实施方案中,给予对象一种或多种疗法(例如预防剂或治疗剂,例如本文所述抗体)以“管理”嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)、其一个或多个症状,以防止该病症的进展或恶化。

[0944] 本文所用术语“阻止”或“阻碍”在嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的情况下,是指由给予疗法或本文所述疗法的组合(例如预防剂或治疗剂,例如本文所述抗体的组合)引起的完全或部分抑制(例如小于100%、95%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或5%)或阻断的嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)和/或其相关症状的发生、复发、发作或扩大。

[0945] 本文所用术语“预防剂”是指可完全或部分抑制对象的嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)和/或其相关症状的发生、复发、发作或扩大的任何作用剂。在某些实施方案中,术语“预防剂”是指本文所述抗体。在某些其它的实施方案中,术语“预防剂”是指本文所述抗体以外的作用剂。一般而言,预防剂是已知可用于或已用于或目前正用于预防嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)和/或其相关症状或阻止嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)和/或其相关症状的发作、发生、进展和/或严重程度的作用剂。在具体的实施方案中,预防剂是人抗KIT抗体,例如人源化或完全人抗KIT单克隆抗体。

[0946] 本文所用术语“副作用”包括疗法(例如预防剂或治疗剂)的不需要的不利作用。不需要的作用不一定是有害的。疗法(例如预防剂或治疗剂)的不利作用可能是有害的或不舒服的或危险的。副作用的实例包括腹泻、咳嗽、胃肠炎、哮喘、恶心、呕吐、厌食、腹绞痛、发热、疼痛、体重减轻、脱水、脱发、呼吸困难、失眠、眩晕、粘膜炎、神经和肌肉作用、疲劳、口干和食欲减退、皮疹或给药部位肿胀、流感样症状例如发热、发冷和疲劳、消化道问题和变态反应。患者经历的其它不需要的作用有许多并且是本领域已知的。许多描述于Physician's Desk Reference(第63版,2009)。

[0947] 本文所用术语“对象”和“患者”可互换使用。本文所用对象是哺乳动物例如非灵长类动物(例如牛、猪、马、猫、狗、山羊、兔、大鼠、小鼠等)或灵长类动物(例如猴和人),例如人。在一个实施方案中,对象是诊断有嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的哺乳动物,例如人。在另一个实施方案中,对象是有发生嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的风险的哺乳动物,

例如人。在另一个实施方案中,对象是非人灵长类动物。在一个具体的实施方案中,对象是至少18岁的成人对象。在一个具体的实施方案中,对象是1岁-18岁的人类儿童。在一个具体的实施方案中,对象是1岁-3岁的人。在一个具体的实施方案中,对象是3岁-12岁或12岁-18岁的人。

[0948] 本文所用术语“多种疗法”和“疗法”可指可用于预防、治疗、管理或改善病况或病症或其症状(例如嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症,例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)或与之有关的一个或多个症状或病况)的任何方案、方法、组合物、制剂和/或作用剂。在某些实施方案中,术语“多种疗法”和“疗法”是指可用于治疗、管理、预防或改善病况或病症或其一个或多个症状(例如嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)或与之有关的一个或多个症状或病况)的药物疗法、辅助疗法、放射、手术、生物疗法、支持疗法和/或其它疗法。在某些实施方案中,术语“疗法”是指本文所述抗KIT抗体或其药物组合物以外的疗法。在具体的实施方案中,“其它疗法”和“其它多种疗法”是指使用本文所述抗KIT抗体或其药物组合物治疗以外的疗法。在一个具体的实施方案中,疗法包括使用本文所述抗KIT抗体作为辅助疗法。例如,与药物疗法、生物疗法、手术和/或支持疗法联合使用本文所述抗KIT抗体。

[0949] 本文所用术语“治疗剂”是指可用于治疗、管理或改善嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症例如 NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)和/或其相关症状的任何作用剂。在某些实施方案中,术语“治疗剂”是指本文所述抗KIT抗体或其抗原结合片段。在某些其它的实施方案中,术语“治疗剂”是指本文所述抗体以外的作用剂。在具体的实施方案中,治疗剂是已知可用于或已用于或目前正用于治疗、管理或改善嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)或一个或多个其相关症状的作用剂。

#### [0950] 5.1 嗜酸性粒细胞和肥大细胞相关病症

[0951] 来源于骨髓祖代的肥大细胞是存在于整个机体结缔组织中的大的细胞,在粘膜下层组织和真皮中最丰富。它们含有大的颗粒,其贮存多种介质分子(包括血管活性胺组胺)并具有允许其结合IgE单体的高亲和力Fc $\epsilon$ 受体(Fc $\epsilon$ RI)。与结合肥大细胞的IgE结合的抗原引发肥大细胞脱粒和肥大细胞活化,产生局部或全身的速发型超敏反应。因此,肥大细胞在炎性和变态反应中起重要作用。然而,在没有适当平衡和调节时,肥大细胞还可能是造成对在例如过敏反应、特应性和鼻炎等病症中观察到的抗原的有害逾常反应的原因。

[0952] 受体介导的肥大细胞活化导致以下炎性介质的释放,例如但不限于(i) 颗粒相关介质,包括组胺、5-羟色胺(serotonin/5-hydroxytryptamine)和各种蛋白酶和肽酶;(ii) 类二十烷酸例如前列腺素D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)和白三烯C<sub>4</sub>(LTC<sub>4</sub>);和(iii) 细胞因子包括白介素-2(IL-2)、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )和包括CCL-2、CCL-3、CCL-5和CXCL8在内的趋化因子。

[0953] KIT信号传导对肥大细胞发育和体内稳态是重要的,例如肥大细胞自其祖细胞扩增及它们在其定居组织中的后续成熟和存活、肥大细胞归巢至其体内居住部位,并促进肥大细胞粘附至胞外基质蛋白。KIT(例如KIT的氨基酸残基816或560处)的活化突变与特征在于肥大细胞的过量产生的肥大细胞增多症和胃肠基质细胞肿瘤(GIST)有关。

[0954] 本文所用术语“肥大细胞相关病症”或“多种肥大细胞相关病症”是指其中肥大细胞活性引起病理和/或肥大细胞以异常量(例如高于正常量或低于正常量)存在于身体不同部位的病症。例如,肥大细胞相关病症可显示病理性肥大细胞在可能的任何或所有器官和组织中蓄积和/或一种或多种肥大细胞介质(例如炎性介质)异常释放。由肥大细胞释放的炎性介质的非限制性实例包括以下任一种:(i)颗粒相关介质,包括组胺、5-羟色胺(serotonin/5-hydroxytryptamine)和各种蛋白酶和肽酶;(ii)类二十烷酸例如前列腺素D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)和白三烯C<sub>4</sub>(LTC<sub>4</sub>);和(iii)细胞因子包括白介素-2(IL-2)、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和肿瘤坏死因子α(TNFα)和包括CCL-2、CCL-3、CCL-5和CXCL8在内的趋化因子。

[0955] 在一个具体方面,肥大细胞相关病症是神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症,例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF 1型(NF1)、NF 2型(NF2)或神经鞘瘤病)。

[0956] MS是中枢神经系统(脑和脊髓)的慢性炎性脱髓鞘病症,涉及其中脑或脊髓内的白质发炎,然后被个体自身免疫系统破坏的事件。这些发炎区在脑和脊髓中变成瘢痕。损伤破坏神经系统各部分通讯的能力,引起各种症状,包括身体、心理和/或精神病问题。MS的形式包括但不限于复发形式(具有或以单独发作出现的症状)和进行性形式(具有随时间推移累积的症状)。描述了用于诊断MS的原则,参见例如National Collaborating Centre for Chronic Conditions(UK),“Multiple Sclerosis:National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care,”London:Royal College of Physicians(UK),2004,(NICE Clinical Guidelines,No.8),可获自 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48919/>。MS的症状可表现为任何神经症状或病征,例如自主、视觉、运动和感觉问题。MS的症状的非限制性实例包括敏感性丧失或感觉变化例如麻木刺感、发麻或麻木、肌肉虚弱、极明显的反射、肌肉痉挛、或运动困难、协调与平衡困难(共济失调)、语言或吞咽问题、视觉问题(眼球震颤、视神经炎或复视)、疲劳、急性或慢性疼痛、膀胱和肠困难、情绪问题例如抑郁或不稳定心境、Uhthoff现象(暴露于高于常温时所致症状恶化)和莱尔米特征(Lhermitte's sign)(当屈颈时流向背部的触电感)。在具体的方面,本文提供通过有需要的对象治疗有效量的与KIT(例如人KIT)特异性结合的抗体或其抗原结合片段用于防止、治疗、缓解或管理这些MS的症状的一个或多个的方法。

[0957] 肥大细胞相关病的其它非限制性实例包括例如过敏反应、特应性疾病、肥大细胞活化综合征、变应性鼻炎、食物和毒液相关变态反应(例如树坚果、贝类动物、鱼、膜翅目昆虫毒液或蜂螫伤变态反应)、银屑病、特应性皮炎、酒渣鼻、湿疹、肾小管间质肾炎、肾小球性肾炎、糖尿病肾病、同种异体移植排斥、淀粉样变、肾血管缺血、反流性肾、多囊性肾病、药物诱导的肾病、移植后离子纤维化和肝纤维化(例如由酒精消耗、病毒性乙型和丙型肝炎和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)所致)、寄生物感染(例如血吸虫病、阿米巴病、棘球蚴病)和非IgE肥大细胞介导的活化例如血管性水肿和过敏反应。

[0958] 嗜酸性粒细胞是被获得性免疫应答的淋巴细胞激活的白细胞,且在防御寄生物感染中是重要的。血液中嗜酸性粒细胞的水平正常时低下,并且在某些情况(例如特应性)下可显著提高,这可导致嗜酸粒细胞增多,即血液中异常大量的嗜酸性粒细胞。

[0959] 本文所用术语“嗜酸性粒细胞相关病症”或“多种嗜酸性粒细胞相关病症”是指当嗜酸性粒细胞以异常量(例如高于正常量或低于正常量)存在于身体不同部位时出现的病

症。例如,当身体产生太多的嗜酸性粒细胞时,它们可引起慢性炎症,导致组织损害。在某些方面,嗜酸性粒细胞病症可能与在响应引发物时组织中持续一段长的时间的异常量的嗜酸性粒细胞有关。例如,在响应引发物(例如感染或变应原)时可产生较高量的嗜酸性粒细胞,但大量的嗜酸性粒细胞不以正常速率降低,因此以大量保持比预期长的一段时间。

[0960] 嗜酸性粒细胞相关病症可按照嗜酸性粒细胞水平升高的位置来诊断。嗜酸性粒细胞相关病症的非限制性实例包括变应性病症、感染性疾病、血液病症、免疫病症和反应、内分泌病症、肺部病况、胃肠病症、神经病症、风湿病症、心脏病况和肾病。在某些方面,嗜酸性粒细胞增多是特征在于外周血嗜酸性粒细胞计数大于正常水平(例如大于450/ $\mu$ L)的嗜酸性粒细胞相关病症。通过各种病况,例如变态反应或感染,可诱导或引发嗜酸性粒细胞增多。在特定方面,局部(例如在肺、心脏、脊髓或脑中)观察到嗜酸性粒细胞水平升高。

[0961] 涉及嗜酸性粒细胞的神经病症的非限制性实例包括中枢神经系统感染、脑室与腹膜分流和药物诱导的不利反应。在某些方面,可在脑脊液(CSF)或获自中枢神经系统的流体组织的其它样品中检出嗜酸性粒细胞计数或活性的增加。

[0962] 嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关适应症的的非限制性实例包括上气道疾病例如变应性鼻炎和鼻窦炎、异物吸入、声门狭窄、气管狭窄、喉气管狭窄、血管环、慢性阻塞性肺病(COPD)和充血性心力衰竭、嗜酸性粒细胞性支气管炎、多软骨炎、结节病、多发性乳头瘤病、关节炎(例如类风湿性关节炎)和韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。

[0963] 在某些实施方案中,“嗜酸性粒细胞相关病症”或“多种嗜酸性粒细胞相关病症”可包括其中嗜酸性粒细胞活性对病症产生影响的病症,例如当嗜酸性粒细胞以异常量(例如高于正常量或低于正常量)存在于身体不同部位时引起的病症。

[0964] 在某一方面,按照本文提供的方法,以在诊断有神经系统(例如中枢神经系统)中的嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症的对象中实现以下一项或多项的给药的剂量和频率,将本文所述抗KIT抗体或其抗原结合片段或其药物组合物给予有需要的对象用于治疗神经系统(例如中枢神经系统)中的嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症:减少嗜酸性粒细胞的数目和/或活性、降低肥大细胞增殖、减少肥大细胞数目或量、抑制或降低肥大细胞活性、减少肥大细胞诱导的炎性因子产生、减少炎性因子的产生、恢复肥大细胞体内稳态、减少肥大细胞迁移、降低肥大细胞粘附、抑制或降低嗜酸性粒细胞的肥大细胞募集和抑制或降低抗原介导的肥大细胞脱粒。

[0965] 例如,可通过测量溴脱氧尿苷(BrdU)掺入(参见例如Hoshino等,1986, *Int. J. Cancer* 38,369;Campana等,1988, *J. Immunol. Meth.* 107:79)或(3H)胸苷掺入(参见例如Blechman等, *Cell*,1995,80:103-113;Chen, J.,1996, *Oncogene* 13:1395-403;Jeoung, J.,1995, *J. Biol. Chem.* 270:18367-73);通过不同时间间隔(例如12小时或24小时间隔)的直接细胞计数;或通过检测已知基因例如原癌基因(例如fos,myc)的转录、翻译或活性或细胞周期标志物(Rb,cdc2、细胞周期蛋白A、D1、D2、D3、E等)的变化,来测定细胞增殖。这类蛋白质和mRNA的水平 and 活性可通过本领域众所周知的任何方法测定。例如,可通过已知的免疫诊断方法,例如使用抗体(包括市购可获得的抗体)的ELISA、蛋白质印迹法或免疫沉淀法,定量测定蛋白质。可采用本领域众所周知和常规的方法,例如采用RNA印迹分析、RNA酶保护或结合反转录的聚合酶链式反应,定量测定mRNA。

[0966] 本领域描述了细胞存活率测定法,且本领域技术人员可容易地实施所述方法。例

如,可使用锥虫蓝染色或本领域已知的其它细胞死亡或存活力标志物,评价细胞存活力。在一个具体的实施方案中,测量细胞ATP的水平以确定细胞存活力。在具体的实施方案中,利用本领域的测定标准物,例如测量胞内ATP水平的CellTiter-Glo测定试剂盒(Promega),测量3天和7天时间内的细胞存活力。细胞ATP降低表示细胞毒性作用。在另一个具体的实施方案中,可在中性红摄入测定法中测量细胞存活力。在其它实施方案中,形态改变的目视观察可包括增大、颗粒化、细胞边缘不规则、如薄膜的外观、变圆、从孔表面上脱落或其它变化。对这些变化给出以下指称:T(100%毒性),PVH(部分毒性-极重-80%),PH(部分毒性-重-60%),P(部分毒性-40%),Ps(部分毒性-轻-20%),或0(无毒性-0%),与所观察到的细胞毒性的程度一致。通过这些数据的回归分析测定50%细胞抑制(细胞毒性)浓度(IC50)。

[0967] 本领域描述了细胞凋亡测定法,且本领域技术人员可容易地进行。例如,流式细胞术可用于检测细胞经历凋亡时的激活的胱天蛋白酶3,一种细胞凋亡介导的酶,或蛋白质印迹法可用于检测切割聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)(参见例如Smolich等,Blood,2001,97:1413-1421)。PARP的切割表示细胞凋亡。

[0968] 描述了测量肥大细胞活性的测定法,所述活性例如介质从肥大细胞培养物(例如啮齿动物和人肥大细胞培养物)中释放(参见例如Kuehn等,“Measuring Mast Cell Mediator Release”,载于Current Protocols in Immunology,Unite 7.38.1-7.38.9,November 2010(John Wiley&Sons,Inc.)。例如,设计了通过以下的某些测定法以监测肥大细胞脱粒:测量颗粒成分 $\beta$ -氨基己糖苷酶的释放、测定磷脂代谢产物例如类二十烷酸、白三烯 $C_4$ (LTC<sub>4</sub>)和前列腺素D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)的产生或测定多种细胞因子的产生。在某些方面,用酶联免疫吸附测定(ELISA)进行肥大细胞培养物释放的细胞因子的测量。

[0969] 5.1.1 视神经脊髓炎和视神经脊髓炎谱系病症

[0970] 在特定方面,本文提供预防、管理或治疗对象的NMO的方法,所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在一个具体方面,本文提供预防、管理或治疗对象的NMOSD的方法,所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0971] 视神经脊髓炎(NMO)或Devic病是一种中枢神经系统的自身免疫性炎性病症,主要影响视神经和脊髓,且在某些情况下还影响脑。NMO可导致瘫痪和失明。患有NMO的大部分患者对针对水通道蛋白-4(AQP4)(一种在视神经、脊髓和室周区广泛表达的水通道)的免疫球蛋白自身抗体(AQP4-IgG或NMO-IgG)为血清反应阳性。小比例的NMO患者为NMO-IgG阴性。

[0972] NMOSD是指与NMO有关但可能不十分符合确切NMO的临床诊断标准的各种病症。通常包括在这个NMOSD类别的病症的非限制性实例包括NMO的NMO-IgG血清反应阳性有限形式(例如单独或复发的纵向广泛性横贯性脊髓炎(LETM)[例如MRI中观察到的 $\geq 3$ 个椎骨段脊髓病变]、复发性或同时两侧视神经炎(ON)、亚洲型视神经脊髓型MS(Asian opticospinal MS,OSMS)、与全身自身免疫性疾病有关的视神经炎或LETM和与NMO特有的脑病变有关的视神经炎或脊髓炎(例如下丘脑或脑干病变)(参见例如Oh等,Neurology Research International,第2012卷,文章ID 460825,第13页,2012)。

[0973] 在特定方面,NMO的诊断标准包括但不限于存在脊髓炎和视神经炎和以下的任两种:(i)脊髓MRI中的延伸性脊髓炎,(ii)发作时的正常脑MRI,和(iii)阳性抗AQP4抗体(参

见例如, Ther. Adv. Neurol. Disord., 2011, 4:111-121)。

[0974] 在特定方面, 本文提供用于缓解对象的NMO的一个或多个症状(例如脊髓炎)的方法, 所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在一个具体方面, 本文提供用于缓解对象的NMOSD的一个或多个症状的方法, 所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0975] NMO或NMOSD的症状的非限制性实例包括急性视神经炎(例如两侧)、横贯性脊髓炎(例如纵向延伸性)、单侧或两侧视敏度丧失、眼痛、重度截瘫、不对称感觉水平、膀胱功能障碍、躯干与四肢发作性强直性痉挛和Lhermitte现象。在某些方面, 颈索病变缘延伸至颈髓连接处可引起例如急性呼吸代偿障碍、恶心、顽固性呕吐和呃逆等症状。在某些方面, 与NMO有关的下丘脑-垂体轴功能障碍可表现为嗜睡病、低钠血症、低温、甲状腺功能减退症和高催乳素血症。另外, 精神错乱、意识水平突然变化、皮质盲和提示脑后部可逆性脑病综合症(PRES)的成像结果也可能与NMO有关。

[0976] 在特定方面, 用于预防、治疗或管理NMO或NMOSD或缓解一个或多个NMO或NMOSD的症状的本文所述方法可实现以下的一项或两项:

[0977] (i) 减轻眼痛;

[0978] (ii) 视力改善;

[0979] (iii) 抑制视力损失或抑制进一步的视力损失;

[0980] (iv) 减轻臂或腿的虚弱或麻木;

[0981] (v) 抑制臂或腿的进一步虚弱或麻木;

[0982] (vi) 改善膀胱和/或肠控制;

[0983] (vii) 减轻知觉障碍;

[0984] (viii) 减轻瘫痪或抑制瘫痪。

[0985] 在具体的方面, 本文提供的方法可降低NMO或NMOSD的症状的严重性达至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%。

[0986] 在某些方面, 患有NMO的患者有复发性发作/侵袭, 其中NMO的一个或多个症状显现一段时间, 然后减弱。在某些方面, 患有NMO的患者可能受唯一一次发作的影响。在某些方面, 患有NMO的患者可能受一段时间(例如至少1年、2年、3年、4年、5年、10年、15年、20年、25年、30年或更长)内一次以上发作(例如至少2、3、4或5)的影响。在某些情况下, 在发作之后在NMO患者中观察到走动困难和/或残留的视觉缺陷。

[0987] 因此, 在某些方面, 本文提供减少NMO患者中出现的发作次数的方法, 所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在某些方面, 本文提供缩短NMO患者中出现的发作的持续时间的方法, 所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在一个特定方面, 本文提供延长NMO患者的发作之间的时间的方法, 所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0988] 在某一方面, 按照本文提供的方法, 以在诊断为NMO或NMOSD的对象中实现以下一项或多项的给药的剂量和频率, 将本文所述抗KIT抗体或其抗原结合片段或其药物组合物给予有需要的对象用于治疗本文所述 NMO或NMOSD: 降低嗜酸性粒细胞的数目和/或活性、

降低肥大细胞增殖、降低肥大细胞的数目或量、抑制或降低肥大细胞活性、减少肥大细胞诱导的炎性因子产生、减少炎性因子的产生、恢复肥大细胞体内稳态、减少肥大细胞迁移、降低肥大细胞粘附、抑制或降低嗜酸性粒细胞的肥大细胞募集和抑制或降低抗原介导的肥大细胞脱粒。

[0989] 在特定方面,本文所述用于预防、管理或治疗NMO的方法包括给予与NMO的另一种疗法组合的与KIT(例如人KIT)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。用于NMO的非限制性疗法包括皮质甾类(例如甲泼尼龙)、免疫抑制药物(例如硫唑嘌呤或环磷酰胺)、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)、靶向补体蛋白C5的抗体(例如依库珠单抗)和抗代谢物(例如甲氨蝶呤)。

[0990] 描述了NMO的动物模型(参见例如Jones等, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2002, 1:174-179), 该模型可用来证实并表征本文所述抗KIT抗体在治疗或管理NMO的方法中的效能。

[0991] 5.1.2 神经纤维瘤病

[0992] 在特定方面,本文提供预防、管理或治疗对象的NF的方法,所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在一个具体方面,本文提供预防、管理或治疗对象的NF 1型(NF1)、NF 2型(NF2)或神经鞘瘤病的方法,所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体(例如人KIT受体)特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0993] NF是一种神经系统的遗传病症,主要影响神经(neural/nerve)组织的发育和生长,并引起称为神经纤维瘤的肿瘤在体内沿神经生长。虽然NF一般是遗传性病症,但通过基因突变新的病例可自发地出现。一般在约3-16岁左右,有时在婴儿期(有严重病例的儿童中)诊断出NF。

[0994] NF的非限制病例包括NF 1型(NF1)、NF 2型(NF2)和神经鞘瘤病。NF1亦称为von Recklinghausen病。NF1的表型表现包括在出生时或儿童期存在浅褐色皮肤斑点、神经纤维瘤(沿皮肤下的神经生长的肿瘤、其亦可称为真皮神经纤维瘤)、丛状神经纤维瘤(涉及多种神经的肿瘤)、脊髓和视神经肿瘤和学习无能。在某些方面,受NF1影响的个体比普通人群可能具有较大的发生胃肠基质肿瘤(GIST)的可能性。神经纤维瘤可视为外神经纤维瘤,例如皮肤或真皮神经纤维瘤,或可视为内神经纤维瘤,例如丛状神经纤维瘤。

[0995] NF2是一种与神经、眼科和皮肤异常的常染色体显性遗传病症。NF2 症状的非限制性实例包括听力损失、耳鸣、视觉缺陷、失衡和疼痛性皮肤病变。在某些方面,NF2患者的颅底肿瘤(包括前庭神经鞘瘤(VS)和脑膜瘤),因为它们可导致下颅神经功能障碍和死亡。

[0996] 可通过两侧前庭神经鞘瘤(VS)或单侧VS的存在以及NF2相关肿瘤(例如脑膜瘤、神经鞘瘤、室管膜瘤、神经胶质瘤或神经纤维瘤)、后极白内障或其它NF2相关肿瘤家族史的存在,来证实NF2的诊断。除了与听觉和前庭缺陷有关的发病率以外,患者可经历与VS生长相关的其它神经功能障碍(例如由其它颅神经压迫所致)。

[0997] 神经鞘瘤病与更多已知的NF形式共有许多特征。在神经鞘瘤病中观察到多种神经鞘瘤或神经鞘肿瘤,在NF2中观察到的特有的前庭(耳神经)肿瘤中未观察到。在某些方面,患有神经鞘瘤病的患者在其神经的鞘或覆盖物上发生肿瘤(参见例如MacCollin等, *Neurology*, 2005, 64:1838-1845)。

[0998] 本文还提供缓解对象的NF (例如NF1、NF2或神经鞘瘤病) 的一个或多个症状的方法,所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体 (例如人KIT受体) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0999] 在特定方面,本文提供治疗诊断为NF (例如NF1、NF2或神经鞘瘤病) 的对象的神经纤维瘤的方法,所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体 (例如人KIT受体) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[1000] 在具体的方面,本文提供抑制诊断为NF (例如NF1、NF2或神经鞘瘤病) 的对象的神经纤维瘤生长的方法,所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体 (例如人KIT受体) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[1001] 在具体的方面,本文提供防止诊断为NF (例如NF1、NF2或神经鞘瘤病) 的对象的神经纤维瘤的方法,所述方法包括给予有需要的对象与KIT受体 (例如人KIT受体) 特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[1002] 在具体的方面,本文提供的方法可减轻对象的NF (例如NF1、NF2或神经鞘瘤病) 的一个或多个症状的严重程度达至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%。

[1003] 在某些方面,按照本文提供的方法,以实现以下一项或多项的给药的剂量和频率,将本文所述抗KIT抗体或其抗原结合片段或其药物组合物给予有需要的对象用于治疗本文所述NF (例如NF1、NF2或神经鞘瘤病):减轻或改善患有NF的对象的NF和/或与之相关的症状的严重程度;减少患有NF的对象的与NF有关的症状的症状数和/或持续时间;防止患有NF的对象的与NF有关的一个或多个症状的发作、进展或复发;防止与NF有关的肿瘤的复发;减少患有NF的对象的与NF有关的听力损失、耳鸣、视觉缺陷、失衡和/或疼痛性皮肤病变;改善患有NF的对象的听觉、听觉功能和/或词汇识别;提高或改进另一种疗法在患有NF的对象或动物模型中的治疗作用;减缓或抑制与NF有关的肿瘤或赘生物的生长和/或减小患有NF的对象或动物模型的与NF有关的肿瘤 (例如神经纤维瘤、丛状神经纤维瘤、脑膜瘤、神经鞘瘤、神经胶质瘤或室管膜瘤) 的肿瘤大小 (例如体积或直径);改善神经功能,例如听觉、平衡、耳鸣或视觉;稳定或减轻对象的肿瘤周炎症或水肿;和/或改善生命质量,如按本领域众所周知的方法评价,例如问卷。

[1004] 在某一方面,按照本文提供的方法,以实现以下一项或多项的给药的剂量和频率,将本文所述抗KIT抗体或其抗原结合片段或其药物组合物给予有需要的对象用于治疗诊断为NF的对象的本文所述NF (例如NF1、NF2或神经鞘瘤病):减少嗜酸性粒细胞的数目和/或活性、降低肥大细胞增殖、减少肥大细胞数目或量、抑制或降低肥大细胞活性、减少肥大细胞诱导的炎性因子产生、减少炎性因子的产生、恢复肥大细胞体内稳态、减少肥大细胞迁移、减少肥大细胞粘附、抑制或降低嗜酸性粒细胞的肥大细胞募集和抑制或降低抗原介导的肥大细胞脱粒。

[1005] 5.2 抗体

[1006] 本文提供与KIT受体 (例如诸如SEQ ID NO:1或图1所示的人KIT受体的胞外结构域) 或其抗原结合片段特异性结合抗体 (例如抗KIT抗体),用于预防、治疗或管理嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF (例如NF1或NF2) 的方法。

[1007] 本文所用术语“抗体”和“免疫球蛋白”和“Ig”是专门术语,在本文可互换使用,是

指具有免疫特异性结合抗原的抗原结合部位的分子。

[1008] 抗体包括例如单克隆抗体、重组产生的抗体、单特异性抗体、多特异性抗体(包括双特异性抗体)、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、合成抗体、包含2条重链和2条轻链分子的四聚体抗体、抗体轻链单体、抗体重链单体、抗体轻链二聚体、抗体重链二聚体、抗体轻链-抗体重链对、胞内抗体、异型缀合抗体、单一结构域抗体、单价抗体、单链抗体或单链Fvs(scFv)、骆驼源化抗体、affybodies、Fab片段、F(ab')片段、二硫键连接的Fvs(sdFv)、抗独特型(抗Id)抗体(包括例如抗抗Id抗体)和上述任一种的表位结合片段。在某些实施方案中,本文所述抗体是指多克隆抗体群。抗体可以是免疫球蛋白分子的任何类型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY)、任何类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1或IgA2)或任何亚类(例如IgG2a或IgG2b)。在某些实施方案中,本文所述抗体为IgG抗体或其类别(例如人IgG1或IgG4)或亚类。

[1009] 本文所用“抗原”是含有表位的一部分或分子,因此,也被抗体特异性地结合。在一个具体的实施方案中,本文所述抗体与之结合的抗原是KIT(例如人KIT)或其片段,例如KIT(例如人KIT)的胞外结构域或KIT(例如人KIT)的D4区。

[1010] 本文所用术语“抗原结合结构域”、“抗原结合区”、“抗原结合片段”和类似术语是指包含抗体分子的一部分,其与抗原相互作用和赋予抗体分子其对抗原的特异性的氨基酸残基(例如互补决定区(CDR))。抗原结合区可来源于任何动物物种,例如啮齿动物(例如小鼠、大鼠或仓鼠)和人。抗体分子的CDR可通过本领域众所周知的任何方法确定。具体地说,CDR可按照Kabat编号系统(参见Kabat等(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*. (U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C.) 第5版)确定。在某些方面,抗体的CDR可如下确定:(i) Chothia编号方案,这在本文可称为“Chothia CDR”(参见例如Chothia和Lesk,1987, *J. Mol. Biol.*, 196: 901-917; Al-Lazikani等,1997, *J. Mol. Biol.*, 273: 927-948; 和美国专利号7,709,226);或(ii) IMGT编号系统,例如描述于Lefranc, M.-P., 1999, *The Immunologist*, 7: 132-136和Lefranc, M.-P.等,1999, *Nucleic Acids Res.*, 27: 209-212。

[1011] 本文所用术语“恒定区”或“恒定结构域”是指抗体部分,例如不直接参与抗体与抗原结合但显示或引起不同的效应子功能(例如与Fc受体相互作用)的轻链和/或重链的羧基端部分。该术语是指具有比免疫球蛋白可变结构域通常更保守的氨基酸序列的免疫球蛋白分子的部分。

[1012] 本文所用“表位”是专门术语,是指抗体可与之特异性结合的抗原的局部区域。对表位产生影响的区域或多肽可以是多肽的连续氨基酸,或者表位可自多肽的两个或更多个非连续区域连在一起。

[1013] 本文所用术语“重链”当用来提及抗体时是指基于恒定结构域的氨基酸序列的任何不同类型,例如alpha( $\alpha$ )、delta( $\delta$ )、epsilon( $\epsilon$ )、gamma( $\gamma$ )和mu( $\mu$ ),这分别产生抗体的IgA、IgD、IgE、IgG和IgM类别,包括IgG的亚类,例如IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>和IgG<sub>4</sub>。在一个具体的实施方案中,重链是人重链。

[1014] 本文所用术语“免疫特异性地结合”、“免疫特异性地识别”、“特异性地结合”和“特异性地识别”在抗体的情况下是类似的术语,是指与抗原(例如表位或免疫复合物)结合分子,因为这类结合为本领域技术人员所知。例如,与抗原特异性结合的分子一般可以较低

亲和力与其它肽或多肽结合,亲和力按例如免疫测定法Biacore™,KinExA 3000仪器(Sapidyne Instruments, Boise, ID)或本领域已知的其它测定法测定。在一个具体的实施方案中,与抗原免疫特异性结合的分子以当该分子与另一抗原结合时的 $K_a$ 的至少 $2 \log$ 、 $2.5 \log$ 、 $3 \log$ 、 $4 \log$ 或更大的 $K_a$ 与抗原结合。在另一个具体的实施方案中,与抗原免疫特异性结合的分子不与其它蛋白质交叉反应。在另一个具体的实施方案中,与抗原免疫特异性结合的分子不与其它非KIT蛋白交叉反应。

[1015] 本文所用“分离的”或“纯化的”抗体基本不含抗体来源于其中的细胞或组织来源的细胞物质或其它污染蛋白,或当化学合成时基本上不含化学前体或其它化学试剂。

[1016] 术语“Kabat编号”等术语是本领域公认的,是指对抗体的重链和轻链可变区的氨基酸残基或其抗原结合部分进行编号的系统(Kabat等(1971)Ann. NY Acad.Sci.190:382-391和Kabat等(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH Publication No.91-3242)。利用Kabat编号系统,抗体重链分子内的CDR通常存在于氨基酸位置31-35(“CDR1”)、氨基酸位置50-65(“CDR2”)和氨基酸位置95-102(“CDR3”)。利用Kabat编号系统,抗体轻链分子的CDR通常存在于氨基酸位置24-34(CDR1)、氨基酸位置50-56(CDR2)和氨基酸位置89-97(CDR3)。

[1017] 本文所用术语“轻链”当提及抗体使用时是指基于恒定结构域的氨基酸序列的任何不同类型,例如kappa( $\kappa$ )或lambda( $\lambda$ )。轻链氨基酸序列是本领域众所周知的。在具体的实施方案中,轻链是人轻链。

[1018] 本文所用术语“单克隆抗体”是指获自一群均质或基本均质的抗体的抗体,且各单克隆抗体通常可识别抗原上的单一表位。术语“单克隆”不限于用于制备抗体的任何具体方法。一般而言,单克隆抗体群可通过细胞、细胞群或细胞系产生。在具体的实施方案中,本文所用“单克隆抗体”是由单个杂交瘤或其它细胞(例如产生重组抗体的宿主细胞)产生的抗体,其中所述抗体与KIT表位(例如人KIT的D4的表位)免疫特异性地结合,按例如通过本领域已知或本文提供的实施例的ELISA或其它抗原结合或竞争结合测定法测定。本文所述单克隆抗体可通过例如Kohler等;Nature,256:495(1975)中描述的杂交瘤方法制备,或可采用例如本文所述技术,从噬菌体文库中分离。用于制备克隆细胞系和由此表达的单克隆抗体的其它方法是本领域众所周知的(参见例如第11章,载于:Short Protocols in Molecular Biology,(2002)第5版,Ausubel等编辑,John Wiley and Sons,New York)。在具体的实施方案中,单克隆抗体是单特异性抗体,因为其抗原结合区对同一表位有特异性。在又一个具体的实施方案中,单克隆单特异性抗体可以是单价(具有一个抗原结合区)或多价的(具有一个以上抗原结合区),例如二价(具有2个抗原结合区)。

[1019] 本文所用术语“裸抗体”是指不与另一种作用剂或分子(例如标记或药物)、肽或多肽连接、融合或缀合的抗体。在具体的实施方案中,由哺乳动物宿主细胞表达的裸抗体可被宿主细胞的糖基化机器(例如糖基化酶)糖基化。在某些实施方案,当通过不具有其自身糖基化机器(例如糖基化酶)的宿主细胞表达时,裸抗体不被糖基化。在某些实施方案中,裸抗体是完整抗体,而在其它实施方案中,裸抗体是完整抗体的抗原结合片段,例如Fab抗体。

[1020] 本文所用术语“多克隆抗体”是指包括针对一种或多种抗原内的相同或不同表位的各种不同抗体的抗体群。用于产生多克隆抗体的方法是本领域已知的(参见例如第11章,

载于: Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 第5版, Ausubel等编辑, John Wiley and Sons, New York)。

[1021] 本文所用术语“重组人抗体”包括通过重组方法分离、制备、表达或产生的人抗体, 例如使用转染至宿主细胞的重组表达载体表达的抗体、从重组的组合人抗体文库分离的抗体、从对人免疫球蛋白基因是转基因和/或转染色体的动物(例如小鼠、兔、山羊或牛)中分离的抗体(参见例如Taylor, L.D. 等(1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295)或通过包括生产(例如通过编码人免疫球蛋白序列的DNA序列的合成、遗传工程改造, 或将编码人免疫球蛋白的序列(例如人免疫球蛋白基因序列)剪接成其它这类序列)的任何其它方法制备、表达、生产或分离的抗体。这类重组人抗体可具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。在某些实施方案中, 这类重组人抗体的氨基酸序列经修饰, 使得重组抗体VH和/或VL区的氨基酸序列是虽然来源于人种系VH和VL序列和与之相关, 但非天然存在于体内人抗体种系库的序列。作为非限制性实例, 可通过将人序列片段装配成重组人抗体的复合人序列, 获得重组人抗体。

[1022] 本文所用术语“可变区”或“可变结构域”是指抗体的一部分, 一般是轻链或重链的一部分, 通常在成熟的重链中约氨基端110-120个氨基酸, 在成熟的轻链中约90-100个氨基酸, 这在抗体之间的序列中大大不同, 并且用于具体抗体对其具体抗原的结合和特异性中。序列中的变化性集中在称为互补决定区(CDR)的那些区域中, 而可变结构域中更高度保守的区域称为构架区(FR)。虽不希望受任何特定机制或理论的束缚, 但是认为轻链和重链的CDR主要负责抗体与抗原的相互作用。在一个具体的实施方案中, 本文所述抗体的氨基酸位置的编号按照EU索引, 如Kabat等(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (“Kabat等”)。在某些方面, 抗体的CDR可如下确定: (i) Chothia编号方案, 其在本文可称为“Chothia CDR” (参见例如Chothia和Lesk, 1987, J. Mol. Biol., 196:901-917; Al-Lazikani等, 1997, J. Mol. Biol., 273:927-948; 和美国专利号7,709,226); 或(ii) IMGT编号系统, 例如描述于Lefranc, M.-P., 1999, The Immunologist, 7:132-136和 Lefranc, M.-P.等, 1999, Nucleic Acids Res., 27:209-212中。在某些实施方案中, 可变区是人可变区。在某些实施方案中, 可变区包含啮齿动物或鼠CDR 和人构架区(FR)。在具体的实施方案中, 可变区是灵长类动物(例如非人灵长类动物)可变区。在某些实施方案中, 可变区包含啮齿动物或鼠CDR和灵长类动物(例如非人灵长类动物)构架区(FR)。作为非限制性实例, 通过将人序列的两个或更多个片段装配成复合人序列, 来获得本文所述可变区。

[1023] 描述了与KIT受体(例如诸如SEQ ID NO:1或图1所示人KIT受体)特异性结合的抗体(例如抗KIT抗体)或其抗原结合片段。可按本文所述选择用于本文提供的方法的合适的抗KIT抗体。

[1024] 在一个具体方面, 用于预防、治疗或管理嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的方法的抗KIT抗体(例如人源化抗体)或其抗原结合片段含有包含表1所示VL CDR 1-3 (SEQ ID NO:2-4)的轻链可变区(“VL”)和包含表1所示VH CDR 1-3 (SEQ ID NO:5-7)的重链可变区(“VH”)。在一个特定的实施方案中, 这类抗KIT抗体是裸抗体。在一个具体的实施方案中, 这类抗KIT抗体是二价单特异性抗体。在某一实施方案中, 这类抗KIT抗体不是双特异

性抗体。

[1025] 表1:CDR氨基酸序列

[1026]	氨基酸序列	SEQ ID NO:
VL CDR1	KASQNVRTNVA	2
VL CDR2	SASYRYS	3
VL CDR3	QQYNSYPRT	4
VH CDR1	DYYIN	5
VH CDR2	RIYPGSGNTYYNEKFKG	6
VH CDR3	GVYYFDY	7

[1027] 在一个特定方面,用于预防、治疗或管理嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的方法的抗KIT抗体(例如人源化抗体)或其抗原结合片段,包含:

[1028] (i)轻链可变区(“VL”),其包含氨基酸序列:DIVMTQSPSX<sub>K1</sub>LSASVGDRVTITCKASQNVRTNVAWYQQKPGKAPKX<sub>K2</sub>LIYSASYRYSQVDFRFX<sub>K3</sub>GSGSGTDFLTITSSLQX<sub>K4</sub>EDFAX<sub>K5</sub>YX<sub>K6</sub>CQQYNSYPRTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:17),其中X<sub>K1</sub>-X<sub>K6</sub>是任何氨基酸;和

[1029] (ii)VH,其包含氨基酸序列:QVQLVQSGAEX<sub>H1</sub>KKPGASVKX<sub>H2</sub>SCKASGYTFTDYYINWVX<sub>H3</sub>QAPGKGLEWIARIYPGSGNTYYNEKFKGRX<sub>H4</sub>TX<sub>H5</sub>TAX<sub>H6</sub>KSTSTAYMX<sub>H7</sub>LSSLRSEDX<sub>H8</sub>AVYFCARGVYYFDYWGQGTTV TVSS(SEQ ID NO:18),其中X<sub>H1</sub>-X<sub>H8</sub>是任何氨基酸。

[1030] 在一个特定的实施方案中,X<sub>K1</sub>为具有芳族或脂族羟基侧链的氨基酸,X<sub>K2</sub>为具有芳族或脂族羟基侧链的氨基酸,X<sub>K3</sub>为具有脂族羟基侧链的氨基酸,X<sub>K4</sub>为具有脂族羟基侧链的氨基酸或为P,X<sub>K5</sub>为具有带电荷的或酸性侧链的氨基酸,X<sub>K6</sub>为具有芳族侧链的氨基酸,X<sub>H1</sub>为具有脂族侧链的氨基酸,X<sub>H2</sub>为具有脂族侧链的氨基酸,X<sub>H3</sub>为具有极性侧链的氨基酸,X<sub>H4</sub>为具有脂族侧链的氨基酸,X<sub>H5</sub>为具有脂族侧链的氨基酸,X<sub>H6</sub>为具有酸性侧链的氨基酸,X<sub>H7</sub>为具有酸性或酰胺衍生物侧链的氨基酸,而X<sub>H8</sub>是具有脂族羟基侧链的氨基酸。

[1031] 在一个具体的实施方案中,X<sub>K1</sub>为氨基酸F或S,X<sub>K2</sub>为氨基酸A或S,X<sub>K3</sub>为氨基酸T或S,X<sub>K4</sub>为氨基酸S或P,X<sub>K5</sub>为氨基酸D或T,X<sub>K6</sub>为氨基酸F或Y,X<sub>H1</sub>为氨基酸L或V,X<sub>H2</sub>为氨基酸L或V,X<sub>H3</sub>为氨基酸K或R,X<sub>H4</sub>为氨基酸V或A,X<sub>H5</sub>为氨基酸L或I,X<sub>H6</sub>为氨基酸E或D,X<sub>H7</sub>为氨基酸Q或E,而X<sub>H8</sub>为氨基酸S或T。

[1032] 在一个具体方面,用于预防、治疗或管理嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的方法的抗KIT抗体(例如人源化抗体)或其抗原结合片段,含有包含选自表2的氨基酸序列的重链可变区(“VH”)(SEQ ID NO:8-12)和/或包含选自表3的氨基酸序列的轻链可变区(“VL”)(SEQ ID NO:13-16)。在一个特定的实施方案中,这类抗KIT抗体是裸抗体。在一个具体的实施方案中,这类抗KIT抗体是二价单特异性抗体。在某一实施方案中,这类抗KIT抗体不是双特异性抗体。

[1033] 表2:VH氨基酸序列

	氨基酸序列	SEQ ID NO:
	VH1 QVQLVQSGAELKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYI NWVKQAPGKGLEWIARIYPGSGNTYYNEKFKGRA TLTAEKSTSTAYMQLSSLRSEDSAVYFCARGVYY FDYWGQGTTVTVSS	8
	VH2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYI NWVKQAPGKGLEWIARIYPGSGNTYYNEKFKGRA TLTAEKSTSTAYMQLSSLRSEDTAVYFCARGVYY FDYWGQGTTVTVSS	9
[1034]	VH3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIN WVRQAPGKGLEWIARIYPGSGNTYYNEKFKGRAT LTADKSTSTAYMQLSSLRSEDTAVYFCARGVYYF DYWGQGTTVTVSS	10
	VH4 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYYI NWVRQAPGKGLEWIARIYPGSGNTYYNEKFKGRA TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGVYYF DYWGQGTTVTVSS	11
	VH5 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYYI NWVRQAPGKGLEWIARIYPGSGNTYYNEKFKGRV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGVYYF DYWGQGTTVTVSS	12

[1035] 表3:VL氨基酸序列

	氨基酸序列	SEQ ID NO:
	VL1 DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVRTNVA WYQQKPGKAPKALIYSASYRYSYSGVPDRFTGSGSG TDFTLTISSLQSEDFADYFCQQYNSYPRTFGGGTK VEIK	13
	VL2 DIVMTQSPSSLASASVGDRVTITCKASQNVRTNVA WYQQKPGKAPKALIYSASYRYSYSGVPDRFTGSGSG TDFTLTISSLQPEDFADYFCQQYNSYPRTFGGGTK VEIK	14
[1036]	VL3 DIVMTQSPSSLASASVGDRVTITCKASQNVRTNVA WYQQKPGKAPKALIYSASYRYSYSGVPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFADYFCQQYNSYPRTFGGGTK VEIK	15
	VL4 DIVMTQSPSSLASASVGDRVTITCKASQNVRTNVA WYQQKPGKAPKSLIYSASYRYSYSGVPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGGGTK VEIK	16

[1037] 在一个具体方面,用于预防、治疗或管理嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的方法的抗KIT抗体(例如人源化抗体)或其抗原结合片段,含有包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:16的氨基

酸序列的VL。

[1038] 在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:9 的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的VL。

[1039] 在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO: 10的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的VL。

[1040] 在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO: 11的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的VL。

[1041] 在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO: 12的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,抗KIT抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的VL。

[1042] 在某些方面,描述了用于预防、治疗或管理嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如神经系统例如中枢神经系统的肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF (例如NF1或NF2) 的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段,或其可采用本领域已知方法容易地获得,例如参见下节5.2.1。

[1043] 在一个特定方面,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与人KIT的D4结构域和KIT (例如人KIT) 的D4/D5区特异性结合。在另一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段以比KIT (例如人KIT) 的D4结构域低的亲和力与KIT (例如人KIT) 的 D5结构域特异性结合。在一个特定的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段以比KIT (例如人KIT) 的D5结构域高的亲和力与KIT (例如人KIT) 的D4结构域特异性结合;例如,较高的亲和力为至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20

倍、50倍、100倍、500倍或 1000倍,按本领域已知方法例如ELISA或Biacore测定法测定。

[1044] 在一个特定的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与KIT(例如人KIT)的D4或D4/D5区特异性结合,且对基本由仅D4结构域组成的KIT抗原的亲合力是与基本由仅D5结构域组成的KIT 抗原相比的至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍或10倍。

[1045] 在一个特定的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段以约50nM、10nM、500pM、300pM、200pM、100pM或50 pM或更小的 $EC_{50}$ (半最大有效浓度)值与KIT多肽(例如人KIT的D4区)特异性结合,按本领域所述测定法(例如ELISA)测定。

[1046] 在一个特定的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段以约200pM或150pM或更小的 $EC_{50}$ 值与KIT多肽(例如人KIT 的D4区)特异性结合,按本领域所述测定法(例如ELISA)或用CHO-WT-KIT 细胞(经工程改造以重组表达野生型人KIT的CHO细胞)的FAC测定。

[1047] 在一个特定的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段以约600pM或更小的 $IC_{50}$ (50%抑制浓度)值与KIT多肽(例如人 KIT的D4区)特异性结合,能够阻断KIT磷酸化。

[1048] 在具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段不结合KIT的胞外配体结合部位(例如KIT的SCF结合部位)。在具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段不抑制配体与KIT结合,例如,不抑制KIT配体(例如SCF)与KIT结合,按本领域所述方法(例如ELISA)测定。在某些实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段不完全抑制或部分抑制配体与KIT结合,例如不完全抑制或部分抑制KIT配体(例如SCF)与KIT结合,按本领域所述方法(例如ELISA)或FACS(荧光激活细胞分选)测定。

[1049] 在具体的方面,用于本文提供的方法的抗KIT抗体(例如人或人源化抗体)是抑制性抗体,即抑制(例如部分抑制)KIT活性,即一种或多种KIT活性的抗体。在一个具体的实施方案中,KIT活性的部分抑制导致例如约 25%-约65%或75%抑制。在一个具体的实施方案中,KIT活性的部分抑制导致例如约35%-约85%或95%抑制。KIT活性的非限制性实例包括KIT二聚化、KIT磷酸化(例如酪氨酸磷酸化)、KIT下游的信号传导(例如Stat、AKT、MAPK或Ras信号传导)、基因转录(例如c-Myc)的诱导或提高、细胞增殖或细胞存活率的诱导或提高。在一个特定的实施方案中,本文所述抗体抑制KIT磷酸化(例如配体诱导的磷酸化)。

[1050] 在一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段抑制KIT胞质结构域中的KIT酪氨酸磷酸化。

[1051] 在另一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段抑制细胞增殖,例如肥大细胞增殖或嗜酸性粒细胞增殖。在又一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段抑制细胞存活,例如肥大细胞存活或嗜酸性粒细胞存活。在某些方面,细胞增殖,例如肥大细胞增殖或嗜酸性粒细胞增殖的抑制为至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[1052] 在另一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段抑制肥大细胞活化或嗜酸性粒细胞活化。在某些方面,肥大细胞的活化或活性或嗜酸性粒细胞活化或活性的抑制为至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[1053] 在一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段

抑制嗜酸性粒细胞或肥大细胞脱粒(参见例如Staats等,2012, Med.Chem.Comm.,2013, 4:88-94;以及Ochkur等,2012,J.Immunol. Methods,384:10-20)。在某些方面,嗜酸性粒细胞或肥大细胞脱粒的抑制为至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[1054] 在另一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段抑制肥大细胞介质释放。在某些方面,肥大细胞介质释放为至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。已描述了测定肥大细胞活性的测定法,所述活性例如介质从肥大细胞培养物(例如啮齿动物和人肥大细胞培养物)中释放(参见例如Kuehn等,“Measuring Mast Cell Mediator Release(测量肥大细胞介质释放),”载于Current Protocols in Immunology,Unite 7.38.1-7.38.9,2010年9月(John Wiley&Sons,Inc.)。在某些方面,CD34<sup>+</sup>外周血祖细胞或肥大细胞系,例如HMC-1或人LAD2肥大细胞系可用于这些测定法以查明抗KIT抗体对肥大细胞的作用。

[1055] 在一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段诱导细胞凋亡,例如肥大细胞凋亡或嗜酸性粒细胞凋亡。在另一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段诱导细胞分化,例如肥大细胞分化。

[1056] 在一个特定的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段可实现以下的任一项:减少嗜酸性粒细胞的数目和/或活性,降低肥大细胞增殖,减少肥大细胞数目或量,抑制或降低肥大细胞活性,减少肥大细胞诱导的炎性因子的产生或释放,减少炎性因子的释放,恢复肥大细胞体内稳态,减少肥大细胞迁移,降低肥大细胞粘附,抑制或降低嗜酸性粒细胞的肥大细胞募集和抑制或降低抗原介导的肥大细胞脱粒。

[1057] 在一个特定的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段抑制KIT活性但不抑制KIT二聚化。在另一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段抑制KIT活性且不抑制配体与KIT结合,例如不抑制KIT配体(例如SCF)与KIT结合,但的确抑制KIT二聚化。

[1058] 在一个特定的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段抑制KIT活性例如KIT胞质结构域的配体诱导的酪氨酸磷酸化达约25%-约65%或75%,如通过本领域众所周知的基于细胞的磷酸化测定法,例如本文所述的基于细胞的磷酸化测定法测定。在某一实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段抑制KIT活性,例如KIT胞质结构域的配体诱导的酪氨酸磷酸化达约35%-约85%或95%,如通过本领域众所周知的基于细胞的磷酸化测定法,例如本文所述的基于细胞的磷酸化测定法测定。

[1059] 在一个特定的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段以小于约600pM,或小于约500pM,或小于约250pM的50%抑制浓度(IC<sub>50</sub>),抑制KIT活性,例如KIT胞质结构域的配体诱导的酪氨酸磷酸化,如通过本领域众所周知的基于细胞的磷酸化测定法,例如本文所述的基于细胞的磷酸化测定法测定。在一个具体的实施方案中,IC<sub>50</sub>小于约550pM或200pM。在一个具体的实施方案中,IC<sub>50</sub>在约50pM-约225pM的范围,或在100pM-约600pM的范围。在一个具体的实施方案中,IC<sub>50</sub>在约50pM-约550pM,或约50pM-约600pM,或约150pM-约550pM的范围。

[1060] 在一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段,(i)与包含人KIT的D4区的KIT多肽免疫特异性结合,(ii)抑制KIT磷酸化(例如酪氨酸磷酸

化),和(iii)不完全抑制或部分抑制KIT配体(例如SCF)与KIT结合。在又一个具体的实施方案中,这类抗体不抑制KIT二聚化。在又一个具体的实施方案中,这类抗体可通过CHO细胞以至少0.5 μg/mL,例如至少1.0μg/mL的平均效价重组表达。在另一个具体的实施方案中,这类抗体包含为非免疫原性的VH结构域和VL结构域,例如VH结构域和VL结构域不含T细胞表位。

[1061] 在其它具体实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与KIT(例如人KIT)的单体形式免疫特异性结合。在具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与KIT(例如人KIT)的单体形式特异性结合。在具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与KIT(例如人KIT)的二聚体形式特异性结合。

[1062] 在具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段不与KIT的单体形式结合,而与KIT的二聚体形式或KIT的多聚体形式特异性结合。在某些实施方案中,抗体对KIT单体具有比KIT二聚体高的亲和力。在某些实施方案中,抗体对KIT单体具有比KIT多聚体高的亲和力。

[1063] 在具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与KIT的天然同种型或天然变体(即可从动物(例如猴、小鼠、山羊、驴、狗、猫、兔、猪、大鼠、人、蛙或鸟)优选人中分离的动物KIT的天然存在的同种型或变体)特异性结合。在具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与人KIT或其片段特异性结合。在具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与人KIT或其片段特异性结合,且不与非人KIT(例如猴、小鼠、山羊、驴、狗、猫、兔、猪、大鼠或鸟)或其片段特异性结合。在具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与人KIT或其片段特异性结合且不与鼠KIT特异性结合。在某些实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与人KIT或其片段(例如人KIT的D4区)和犬科动物(狗)和非人灵长类动物(例如猴)KIT特异性结合。在某些实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与人KIT或其片段(例如人KIT的D4区)和犬科动物科动物(狗)和非人灵长类动物(例如猴)KIT特异性结合,但不与鼠科动物或大鼠KIT或其片段(例如鼠KIT的D4区)特异性结合。

[1064] 在某些实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与人KIT或其片段(例如人KIT的D4区)和犬科动物(狗)、猫科动物(猫)和食蟹猴(cynomologous)KIT特异性结合,但不与鼠科动物或大鼠KIT或其片段(例如鼠科动物KIT的D4区)特异性结合。

[1065] 在具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段以比鼠科动物或大鼠KIT或其片段(例如鼠科动物KIT的D4区)高的亲和力(例如至少0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍或10倍),与人KIT或其片段(例如人KIT的D4区)和犬科动物(狗)、猫科动物(猫)和食蟹猴KIT特异性结合。

[1066] 在某些实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与包含突变(例如体细胞突变例如其中502和503位的Ala和Tyr残基加倍的人KIT外显子9的突变)的人KIT的胞外结构域特异性结合(参见例如Marcia等(2000) Am. J. Pathol. 156(3):791-795;以及Debiec-Rychter等(2004) European Journal of Cancer. 40:689-695,所述两份

文献描述了KIT突变,通过引用以其整体结合到本文中)。

[1067] 在某些实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段与被糖基化的人KIT的胞外结构域特异性结合。在某些实施方案中,本文所述抗体或其抗原结合片段与人KIT的胞外结构域的两种不同的糖基化形式结合。例如,通过免疫印迹法观察到具有两种不同分子量的人KIT的2种形式,表明了不同的糖基化形式。在某些实施方案中,本文所述抗体可与具有不同糖基化形式的人KIT的这2种形式特异性结合(例如一种形式比另一种形式被更多地糖基化)。在某些实施方案中,本文所述抗体或其抗原结合片段与未被糖基化的人KIT的胞外结构域结合。

[1068] 在一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段是二价单特异性抗体,因为它具有2个抗原结合区(例如2个相同的抗原结合区),且2个抗原结合区特异性地结合抗原KIT(例如人KIT)。在某些实施方案中,抗原结合区包含表1所列的VH和VL CDR。在具体的实施方案中,抗原结合区含有包含SEQ ID NO:8-12的任一个的氨基酸序列的VH和/或包含SEQ ID NO:13-16的任一个的氨基酸序列的VL。在某些方面,用于本文提供的方法的抗KIT抗体或其抗原结合片段不是双特异性抗体。

[1069] 在一个特定的实施方案中,用于本文提供的方法的抗KIT抗体是与KIT多肽(例如KIT的D4区)免疫特异性结合的Fab片段。在一个具体的实施方案中,用于本文所述方法的抗体是单克隆抗体或分离的单克隆抗体。在另一个具体的实施方案中,用于本文所述方法的抗体是人源化单克隆抗体。在一个特定的实施方案中,用于本文所述方法的抗体是重组抗体,例如重组人抗体、重组人源化抗体或重组单克隆抗体。在某些实施方案中,用于本文所述方法的抗体含有非人氨基酸序列,例如非人CDR或非人(例如非人灵长类动物)构架残基。

[1070] 在本文提供的具体实施方案中,重组抗体可通过重组方法分离、制备、表达或产生,例如使用转染至宿主细胞的重组表达载体表达的抗体;自重组的组合抗体文库分离的抗体;或通过任何其它方法制备、表达、产生或分离的抗体,所述其它方法例如通过合成、遗传工程改造编码人免疫球蛋白序列的DNA序列或将编码人免疫球蛋白的序列(例如人免疫球蛋白基因序列)剪接至其它这类序列。在某些实施方案中,这类重组抗体的氨基酸序列经修饰使得所述抗体(例如VH区和/或VL区)的氨基酸序列是非天然存在于体内生物的抗体种系库(例如鼠或人种系库)的序列。在一个特定的实施方案中,重组抗体可通过将天然存在于生物(例如灵长类动物,例如人)中的几个序列片段装配至重组抗体的复合序列获得,其中复合序列非天然存在于生物(例如灵长类动物例如人)中。

[1071] 用于本文提供的方法的抗体包括免疫球蛋白分子的任何类型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或免疫球蛋白分子的亚类。在一个具体的实施方案中,用于本文提供的方法的抗体是IgG抗体(例如人IgG抗体)或其类别(例如人IgG1或IgG4)或亚类。在另一个具体的实施方案中,用于本文所述方法的抗体是IgG1(例如人IgG1(同种型a、z或f))或IgG4抗体。在某些实施方案中,用于本文所述方法的抗体是整个或完整的抗体,例如整个或完整的人源化、人或复合人抗体。

[1072] 本文提供的抗体可包括保留与抗原例如KIT表位(例如含有人KIT的D4区内的KIT表位)特异性结合的能力的抗体片段。在一个具体的实施方案中,片段包括Fab片段(含有抗原结合结构域并包含通过二硫键桥接的轻链和重链的一部分(即重链的VH和CH1结构域)的抗体片段);Fab'(含有包含Fab和通过铰链区的重链的其它部分的单一抗原结合结构域的

抗体片段);  $F(ab')_2$  (通过重链铰链区的链间二硫键连接的2个Fab'分子; Fab'分子可针对相同或不同的表位); 双特异性Fab (具有2个抗原结合结构域的Fab分子, 其每一个针对不同的表位); 包含可变区的单链Fab链, 亦称为sFv (通过10-25个氨基酸的链连接在一起的抗体的单一轻链和重链可的抗原结合决定区 (binding determinative region)); 二硫键连接的Fv或dsFv (通过二硫键连接在一起的抗体的单一轻链和重链的可变抗原结合决定区); 骆驼源化 VH (抗体单一重链的可变抗原结合决定区, 其中VH界面处的一些氨基酸是存在于天然存在的骆驼抗体重链的氨基酸); 双特异性sFv (具有2个抗原结合结构域的sFv或dsFv分子, 其每一个可针对不同的表位); 双抗体 (diabody) (当第一sFv的VH结构域与第二sFv的VL结构域一起装配且第一sFv的VL结构域与第二sFv的VH结构域一起装配时形成的二聚化sFv; 双抗体的2个抗原结合区可针对相同或不同的表位); 和三抗体 (以类似于二抗体的方式形成, 但其中3个抗原结合结构域在单一复合物中产生的三聚化sFv; 3个抗原结合结构域可针对相同或不同的表位)。本文提供的抗体还可包括抗体的一个或多个CDR序列。当存在两个或更多个CDR序列时, CDR序列在支架上连接在一起。在某些实施方案中, 抗体包含单链Fv ("scFv")。scFv是包含抗体的VH和VL结构域的抗体片段, 其中这些结构域存在于单个多肽链中。一般而言, scFv多肽另包含VH和VL结构域间的多肽接头, 其使得scFv能够形成用于抗原结合的所需结构。有关scFv的综述, 参见Pluckthun载于The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 第113卷, Rosenburg和Moore编辑, Springer-Verlag, New York, 第269-315页 (1994)。虽不受任何具体理论的束缚, 但Fv分子由于其小的尺寸而能够渗入组织。完整抗体可被胃蛋白酶酶促切割以产生 $F(ab')_2$ 片段, 或可被木瓜蛋白酶酶促切割以产生2个Fab片段。

[1073] 在某些实施方案中, 用于本文所述方法的抗KIT抗体是人抗体、复合人抗体或人源化单克隆抗体。在一个特定的实施方案中, 用于本文所述方法的抗体是工程改造抗体, 例如通过重组方法产生的抗体。在一个具体的实施方案中, 本文所述抗体是包含一个或多个非人 (例如啮齿动物或鼠) CDR和一个或多个个人构架区 (FR) 和任选人重链恒定区和/或轻链恒定区的人源化抗体。在一个具体的实施方案中, 本文所述抗体包含一个或多个灵长类动物 (或非人灵长类动物) 构架区。在一个具体的实施方案中, 本文所述抗体不含非人灵长类动物构架区。

[1074] 用于本文提供的方法的抗体可包括包含化学修饰的抗体, 例如被化学修饰的抗体, 例如通过任何类型的分子与抗体共价连接。例如但不作为限制, 抗KIT抗体可被糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化或酰胺化, 可通过保护基团/封端基团衍生化, 或可进一步包含细胞配体和/或其它蛋白质或肽等。例如, 本文提供的抗体可通过例如糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化进行化学修饰, 通过已知保护基团/封端基团衍生化、蛋白水解性切割、与细胞配体或其它蛋白质连接等。此外, 本文所述抗KIT抗体可含有一个或多个非典型氨基酸。

[1075] 在具体的方面, 用于本文提供的方法的抗KIT抗体是裸抗体, 其不与另一分子、肽或多肽 (例如异源多肽) 连接、融合或缀合 (例如人工连接、融合或缀合)。在一个特定的实施方案中, 用于本文提供的方法的抗KIT抗体不是抗体-药物缀合物。在一个特定的实施方案中, 用于本文提供的方法的抗KIT抗体不是融合蛋白。在具体的实施方案中, 本文所述抗KIT抗体不含任何非典型氨基酸。

## [1076] 5.2.1 抗体产生

[1077] 与KIT抗原免疫特异性结合的本文所述抗体(例如人抗体或人源化抗体)(或其抗原结合片段)可通过本领域已知的用于合成抗体的任何方法产生,例如通过化学合成或通过重组表达技术。除非另有说明,否则本文所述方法应用分子生物学、微生物学、遗传学分析、重组DNA、有机化学、生物化学、PCR、寡核苷酸合成和修饰、核酸杂交和技术相关领域的常规技术。这些技术描述于本文引用的参考文献且在文献中充分阐释。参见例如Maniatis等(1982)Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press;Sambrook等(1989),Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第2版,Cold Spring Harbor Laboratory Press;Sambrook等(2001) Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor,NY; Ausubel等,Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley&Sons(1987和年鉴补充资料);Current Protocols in Immunology, John Wiley&Sons(1987和年鉴补充资料)Gait(编辑)(1984)Oligonucleotide Synthesis:A Practical Approach,IRL Press; Eckstein(编辑)(1991) Oligonucleotides and Analogues:A Practical Approach,IRL Press;Birren等((编辑))(1999)Genome Analysis:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press。

[1078] 例如,可采用本领域已知的各种技术,包括但不限于CDR移植(欧洲专利EP 239,400;国际申请号WO 91/09967和美国专利号5,225,539、5,530,101和5,585,089);镶面(veneering)或表面重建(resurfacing)(欧洲专利号EP 592,106和EP 519,596;Padlan,1991,Molecular Immunology 28(4/5):489-498;Studnicka等,1994,Protein Engineering 7(6):805-814;和 Roguska等,1994,PNAS 91:969-973);链改组(美国专利号5,565,332);以及公开于例如美国专利号6,407,213、美国专利号5,766,886;WO 9317105;Tan等,J.Immunol.169:1119-1125(2002);Caldas等,Protein Eng.13(5):353-60(2000);Morea等,Methods 20(3):267-79(2000);Baca等,J.Biol.Chem. 272(16):10678-84(1997);Roguska等,Protein Eng.9(10):895-904(1996);Couto等,Cancer Res.55(23Supp):5973s-5977s(1995);Couto等,Cancer Res.55(8):1717-22(1995);Sandhu JS,Gene 150(2):409-10(1994)以及 Pedersen等,J.Mol.Biol.235(3):959-73(1994)的技术,产生人源化抗体。另参见美国专利公布号US 2005/0042664 A1(2005年2月24日),其通过引用结合到本文中。

[1079] 可采用本领域已知的各种技术,包括采用杂交瘤、重组和噬菌体展示技术或其组合,制备单克隆抗体。例如,可采用杂交瘤技术,包括本领域已知和例如Harlow等,Antibodies:A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press,第2版,1988);Hammerling等载于:Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681(Elsevier,N.Y.,1981)教导的那些,产生单克隆抗体。本文所用术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。例如,单克隆抗体可通过重组技术产生,例如由宿主细胞例如哺乳动物宿主细胞表达的重组单克隆抗体。

[1080] 利用杂交瘤技术产生和筛选具体抗体的方法是本领域日常的和众所周知的。例如,在杂交瘤方法中,使小鼠或其它合适的宿主动物(例如绵羊、山羊、兔、大鼠、仓鼠或猕猴)免疫以诱导产生或能够产生可与蛋白质(例如人KIT的胞外结构域)特异性结合用于免

疫的抗体的淋巴细胞。或者,淋巴细胞可体外免疫。然后使用合适的融合剂(例如聚乙二醇)使淋巴细胞与骨髓瘤细胞融合以形成杂交瘤细胞(Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, 第59-103页(Academic Press, 1986))。或者,可采用RIMMS(多位点重复免疫(repetitive immunization multiple sites))技术使用动物免疫(Kilptrack等, 1997 *Hybridoma* 16:381-9, 其通过引用结合到本文中)。

[1081] 骨髓瘤细胞系的非限制性实例包括鼠骨髓瘤系,例如来源于可获自Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, CA, USA的MOPC-21和 MPC-11小鼠肿瘤的鼠骨髓瘤系及可获自American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA的SP-2或X63-Ag8.653细胞。还描述了用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤细胞系(Kozbor, *J. Immunol.*, 133:3001 (1984); Brodeur等, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第51-63页(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987))。

[1082] 本文所述抗体包括识别特异性KIT抗原的抗体片段,并且可本领域技术人员已知的任何技术产生。例如,可使用酶例如木瓜蛋白酶(产生Fab片段)或胃蛋白酶(产生F(ab')<sub>2</sub>片段),通过蛋白水解性切割免疫球蛋白分子产生本文所述的Fab和F(ab')<sub>2</sub>片段。Fab片段相当于抗体分子的2个相同的臂之一,并含有与重链VH和CH1结构域配对的完整轻链。F(ab')<sub>2</sub>片段含有通过铰链区的二硫键连接的抗体分子的2个抗原结合臂。

[1083] 一方面,为了产生完整抗体,可使用包括VH或VL核苷酸序列、限制位点和保护限制位点的侧翼序列的PCR引物以从模板扩增VH或VL序列,例如scFv克隆。可采用本领域技术人员已知的克隆技术,将PCR扩增的VH结构域克隆至表达VH恒定区的载体中,并将PCR扩增的VL结构域克隆至表达VL恒定区的载体中,例如人κ或λ恒定区。还可将VH和VL结构域克隆至表达必需恒定区的载体中。然后采用本领域技术人员已知技术,将重链转化载体和轻链转化载体共转染至细胞系中以产生表达全长抗体(例如IgG)的稳定或瞬时细胞系。

[1084] 单一结构域抗体,例如缺乏轻链的抗体,可通过本领域众所周知的方法产生。参见Riechmann等, 1999, *J. Immunol.* 231:25-38; Nuttall等, 2000, *Curr. Pharm. Biotechnol.* 1(3):253-263; Muyllderma, 2001, *J. Biotechnol.* 74(4):277302; 美国专利号6,005,079; 以及国际公开号WO 94/04678、WO 94/25591和WO 01/44301。

[1085] 5.3 组合物

[1086] 本文提供包含用于本文所述方法的一种或多种抗KIT抗体(例如人源化抗体)或其抗原结合片段的组合物,例如药物组合物。在特定方面,本文所述组合物可用于体外、体内或离体应用。在具体的实施方案中,本文提供包含用于本文所述方法的抗KIT抗体(例如人源化抗体)(或其抗原结合片段)和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[1087] 本文所用术语“药学上可接受的”意指经过联邦或州政府管理机构批准,或列于美国药典、欧洲药典或其它普遍公认的药典用于动物,更具体地讲用于人。

[1088] 可通过将具有所需纯度的抗体与任选的生理学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂(*Remington's Pharmaceutical Sciences* (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA; *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版 (2006) Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD) 混合呈冻干制剂或水性溶液剂的形式,来制备含有本文提供的一种或多种抗体(例如人源化抗体)的治疗制剂以保存。可接受的载体、赋形剂或稳

定剂在所用剂量和浓度下对接受者无毒,并包括缓冲剂例如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;和/或非离子型表面活性剂例如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

[1089] 制剂,例如本文所述制剂,还可含有待治疗的具体适应症所必需的一种以上的活性化合物(例如分子,例如本文所述一种或多种抗体)。在某些实施方案中,制剂包含本文提供的抗体和具有不会彼此不利影响的补充活性的一种或多种活性化合物。这类分子适宜以对预期目的是有效的量组合存在。

[1090] 用于体内给药的制剂可以是无菌的。这容易通过例如无菌滤膜过滤实施。

[1091] 在具体的方面,本文提供的药物组合物含有治疗有效量的本文提供的一种或多种抗KIT抗体(例如人源化抗体)和任选药学上可接受的载体中的一种或多种其它预防剂或治疗剂。这类药物组合物可用于预防、治疗、管理或改善嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS、NF(例如NF1或NF2)或其一个或多个症状。

[1092] 适于给予本文提供的抗体的药用载体包括本领域已知的适于具体给药方式的任何这类载体。

[1093] 另外,本文所述抗体可作为组合物中的唯一药用活性成分或可与其它活性成分(例如一种或多种其它预防剂或治疗剂)混合。

[1094] 组合物可含有本文提供的一种或多种抗KIT抗体。在一个实施方案中,将抗体在无菌的溶液或混悬液中配制成合适的药物制剂,例如溶液剂、混悬剂、散剂或酞剂用于胃肠外给药。在一个实施方案中,将抗体配制成合适的药物制剂,例如溶液剂、混悬剂、片剂、分散片、丸剂、胶囊剂、散剂、缓释制剂或酞剂用于口服给药,以及透皮贴剂和干粉吸入剂。

[1095] 在这类组合物中,将本文提供的一种或多种抗体(或其缀合物)与合适的药用载体混合。例如,组合物中一种或多种抗体的浓度可以是在给药时有效递送治疗、预防、防止或管理嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS、NF(例如NF1或NF2)或其一个或多个症状的量。

[1096] 在一个实施方案中,配制组合物用于单一剂量给药。为了配制组合物,将化合物的重量分数以有效浓度溶解、悬浮、分散或以别的方式混合于所选择的载体中,使得减轻、预防所治疗的病况或改善一个或多个症状。

[1097] 在某些方面,将本文提供的抗体(例如人源化抗体)(或其抗体-药物缀合物)以足以在对受治疗的患者没有、有最小或可忽略的不需要的副作用时发挥治疗有效作用的有效量包括在药学上可接受的载体中。治疗有效浓度可通过在体外和体内系统中采用常规方法测试化合物以实验为依据地确定,然后从中推算人用剂量。

[1098] 药物组合物中抗体的浓度可取决于例如抗体的物理化学特征、剂量方案和给予的量以及本领域技术人员已知的其它因素。在某些方面,药物组合物中抗体-药物缀合物的浓度可取决于例如抗体和/或药物的物理化学特征、剂量方案和给予的量以及本领域技术人员已知的其它因素。

[1099] 在一个实施方案中,治疗有效剂量产生约0.1ng/ml-约50-100μg/ml的抗体血清浓度。在另一个实施方案中,药物组合物提供约0.001mg-约2000 mg抗体/千克体重的剂量用于在一段时间内例如每天、每周、每2周或每3周给药。可制备药物剂量单位形式以提供每剂量单位形式约0.01mg-约2000 mg和在一个实施方案中约10mg-约500mg的抗体和/或其它任选的必需成分的组合。

[1100] 在一个特定的实施方案中,以用于在一段时间内例如每天、每周、每2周或每3周给予的约1-100mg抗体-药物缀合物/千克体重的有效剂量给予本文所述抗体-药物缀合物。

[1101] 本文所述抗KIT抗体可一次性给予,或可分成按时间间隔给予的多个较小剂量。要了解,精确剂量和治疗持续时间随待治疗的疾病而变化,并且可采用已知测试方案以实验为依据地确定或通过从体内或体外试验数据推导来确定。要注意,浓度和剂量值还可随待缓解的病况的严重程度而改变。要进一步了解,对于任何特定对象,可按照个体需要和给予或监督给予组合物的人的专业判断随时间推移调整具体的剂量方案,且本文所列浓度范围只是示例性的,无意限制所要求保护的组合物的范围或实践。

[1102] 在混合或添加抗体时,所得混合物可以是溶液剂、混悬剂、乳剂等。所得混合物的形式取决于多个因素,包括既定的给药方式和所选载体或溶媒中化合物的溶解度。有效浓度足以缓解待治疗的疾病、病症或病况的症状,且可以实验为依据确定。

[1103] 提供含有适量化合物或其药学上可接受的衍生物的本文所述药物组合物用于以单位剂量形式例如无菌的胃肠外(例如静脉内)溶液剂或混悬剂给予人和动物,例如哺乳动物(例如猫或狗)。还提供含有适量化合物或其药学上可接受的衍生物的药物组合物用于以单位剂量形式例如片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂和口服溶液剂或混悬剂和油-水乳剂给予人和动物,例如哺乳动物(例如猫或狗)。在一个实施方案中,抗体经配制,并以单位剂量形式或多剂量形式给予。本文所用单位剂量形式是指适于人和动物对象的物理离散单位,并按领域已知的单独予以包装。各单位剂量含有足以产生所需治疗效果的预定量的抗体连同所需药用载体、溶媒或稀释剂。单位剂量形式的实例包括安瓿和注射器和各个包装的片剂或胶囊剂。单位剂量形式可以小部分或多次给予。多剂量形式是多个相同的单位剂量形式包装在单一容器中,以分开的单位剂量形式给予。多剂量形式的实例包括小瓶、片剂或胶囊剂瓶或品脱或加仑瓶。因此,多剂量形式是在包装中不分开多个单位剂量。

[1104] 在某些实施方案中,本文所述的一种或多种抗KIT抗体呈液体药物制剂。例如,可如下制备可给药的液体组合物:通过将上文定义的活性化合物和任选的药用辅助剂溶解、分散或以其它方式混合于例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、二醇、乙醇等载体中,从而形成溶液剂或混悬剂。如有需要,待给予的药物组合物还可含有少量的无毒辅助物质,例如湿润剂、乳化剂、增溶剂和pH缓冲剂等。

[1105] 制备这类剂型的有效方法是已知的,或对本领域技术人员而言是显而易见的;例如,参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版 (2006) Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD。

[1106] 可制备含有0.005%-100%范围的抗体、余量由无毒载体构成的剂型或组合物。用于制备这些组合物的方法是本领域技术人员已知的。

[1107] 在一个实施方案中,胃肠外给药的特征在于本文还考虑的皮下、肌肉或静脉内注射。注射剂可以常规形式制备,作为液体溶液剂或混悬剂、适于在注射前在液体中的溶液剂或混悬剂的固体形式,或作为乳剂。注射剂、溶液剂和乳剂还含有一种或多种赋形剂。合适的赋形剂例如水、盐水、葡萄糖、甘油或乙醇。另外,如有需要,待给予的药物组合物还可含有少量的无毒辅助物质,例如湿润剂或乳化剂、pH缓冲剂、稳定剂、溶解增强剂和其它这类作用剂。其它给药途径可包括硬膜外给药、肠给药、大脑内给药、鼻内给药、动脉内给药、

心脏内给药、骨内输注、鞘内给药和腹膜内给药。

[1108] 用于胃肠外给药的制剂包括注射用无菌溶液剂、临用前易与溶剂混合的无菌可溶解干制品(例如冻干粉,包括皮下注射用片)、注射用无菌混悬剂、临用前易与溶媒混合的无菌不溶性干制品和无菌乳剂。溶液剂可以是水性的或非水性的。

[1109] 如果静脉内给药,则合适的载体包括生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)和含有增稠剂和增溶剂(例如葡萄糖、聚乙二醇和聚丙二醇)及其混合物的溶液。

[1110] 用于胃肠外制剂的药学上可接受的载体包括水性溶媒、非水性溶媒、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮分散剂、乳化剂、多价螯合剂或螯合剂和其它药学上可接受的物质。

[1111] 药用载体还包括用于水混溶性溶媒的乙醇、聚乙二醇和丙二醇和用于pH调节的氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。

[1112] 用作说明地,含有活性化合物的无菌水性溶液剂的静脉内或动脉内输注是有效的给药方式。另一个实施方案是无菌水性或油性溶液剂或混悬剂,其含有需要时注射以产生所需药理学作用的活性物质。

[1113] 可将本文所述抗KIT抗体悬浮于微粉化形式或其它合适的形式中。所得混合物的形式取决于多个因素,包括预期给药方式和所选载体或溶媒中化合物的溶解度。有效浓度足以改善病况的症状,并可以实验为依据地确定。

[1114] 在其它实施方案中,药物制剂为冻干粉,其可重配以作为溶液剂、乳剂和其它混合物给予。它们还可作为固体剂或凝胶剂重配和配制。

[1115] 冻干粉通过将本文提供的抗体溶解于合适的溶剂中制备。在一些实施方案中,冻干粉是无菌的。溶剂可含有赋形剂,其改进所述冻干粉或由所述冻干粉制备的重配溶液的其它药物成分的稳定性。可使用的赋形剂包括但不限于葡萄糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其它合适的作用剂。溶剂还可含有缓冲剂,例如柠檬酸盐、磷酸钠或磷酸钾或本领域技术人员已知的其它这类缓冲剂,在一个实施方案中,大致为中性pH。溶液随后经除菌过滤,接着在本领域技术人员已知的标准条件下冻干,得到所需制剂。在一个实施方案中,将所得溶液分配到小瓶中用于冻干。各小瓶可含有单剂量或多剂量的化合物。可将冻干粉保存在合适的条件下,例如在约4°C-室温下。

[1116] 将该冻干粉用注射用水重配得到用于胃肠外给药的制剂。对于重配,将冻干粉加入无菌水或其它合适的载体中。精确的量取决于所选的化合物。所述量可以实验为依据确定。

[1117] 可配制本文所述抗体以胶凝剂、乳膏剂和洗剂的形式用于局部应用,例如局部应用于皮肤和例如眼中的粘膜,以及应用于眼或用于脑池内或脊柱内应用。考虑局部给药用于经皮递送,并也用于给予眼或粘膜,或用于吸入疗法。也可给予单独或与其它药学上可接受的赋形剂组合的活性化合物的鼻内溶液剂。

[1118] 还可配制本文提供的抗体和其它组合物以靶向待治疗对象机体的特定组织、接受部位或其它部位。许多这类靶向方法为本领域技术人员所熟知。本文考虑了所有这类靶向方法用于本发明的组合物中。对于靶向方法的非限制性实例,参见例如美国专利号6,316,652、6,274,552、6,271,359、6,253,872、6,139,865、6,131,570、6,120,751、6,071,495、6,060,082、6,048,736、6,039,975、6,004,534、5,985,307、5,972,366、5,900,252、5,840,

674、5,759,542 和5,709,874。在一些实施方案中,使本文所述抗KIT抗体靶向(或另给予)骨髓。在一些实施方案中,使本文所述抗KIT抗体靶向(或另给予)胃肠道。在一些实施方案中,使本文所述抗KIT抗体靶向(或另给予)脑。在具体的实施方案中,本文所述抗KIT抗体能够透过血-脑屏障。

[1119] 在具体的实施方案中,使本文所述抗KIT抗体靶向(或另给予)眼组织或器官。在特定方面,可使包含本文所述抗KIT抗体的组合物作为滴眼剂或胶凝剂靶向眼组织或器官。在特定方面,可使包含本文所述抗KIT抗体的组合物靶向耳。

[1120] 本文提供药包或药盒,其包含装入本文所述药物组合物的一种或多种成分(例如本文提供一种或多种的抗体)的一个或多个容器。任选与这类容器有关的可以是呈管理药物或生物制品生产、使用或销售的政府机构规定形式的说明书,所述说明书反映了获生产、使用或销售管理机构批准用于人类给药。

#### [1121] 5.4 剂量和给药

[1122] 按照本文提供的用于治疗嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如 NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的方法,将本文所述抗KIT 抗体或其药物组合物的给药的剂量和频率给予有需要的对象(例如哺乳动物,例如人、狗或猫)将是有效的同时使副作用降到最低。可根据与需要治疗的对象有关的因素,确定待给予特定对象的本文所述抗KIT抗体或其药物组合物的确切剂量。可考虑的因素包括疾病状态的严重程度、对象的一般健康状况、对象的年龄和体重、饮食、给药的时间和频率、与其它治疗剂或药物的组合、反应敏感性和对疗法的耐受/反应。可随时间调整本文所述抗KIT抗体或其药物组合物的给药的剂量和频率,以提供足够水平的抗 KIT抗体或保持所需作用。

[1123] 待用于制剂中的精确剂量还将取决于给药途径和KIT相关病症或疾病(例如癌症、炎性病况、纤维变性)的严重性,并应根据从业人员的判断和各患者的情况决定。

[1124] 在某些方面,对于本文所述抗KIT抗体,给予患者以预防、防止、管理或治疗嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或 NF(例如NF1或NF2)的剂量通常为0.1mg/kg-100mg/kg患者体重。一般而言,由于对外来多肽的免疫应答所致,与来自其它物种的抗体想些经,人抗体在人体内具有较长的半寿期。因此,较低剂量的人抗体和较少频率的给药常常是可能的。此外,可通过修饰(例如脂质化)提高抗体的吸收和组织渗透,来降低给予本文所述抗体的剂量和频率。

[1125] 在一个实施方案中,给予约0.001mg/kg(mg抗体/kg对象体重)-约500 mg/kg本文所述抗KIT抗体以预防、防止、管理或治疗嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)。

[1126] 在一些实施方案中,本文提供的抗体的有效量为约0.01mg-约1,000 mg。在具体的实施方案中,本文所述抗KIT抗体的“有效量”或“治疗有效量”是指足以实现以下作用的至少1、2、3、4项或更多项的本文所述抗KIT 抗体的量:减轻或改善嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的严重程度和/或与之有关的一个或多个症状;缩短与嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)有关的一个或多个症状的持续时间;防止嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1 或NF2)的一个或多个症状的复发;减轻嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)和/或与之有关的一个或多个症状;减少

对象的住院;缩短住院长度;提高患有嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的对象的生存率;抑制(例如部分抑制)嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如 NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)和/或与之有关的一个或多个症状的进展;预防与嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)相关的一个或多个症状的发生或发作;降低患有嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS 或NF(例如NF1或NF2)的对象的生物样品(例如血浆、血清、脑脊液、尿液或任何其它生物流体)中的一种或多种炎性介质(例如细胞因子或白介素)的浓度;以及改善生命质量,如按本领域众所周知的方法(例如问卷)评价。在一些实施方案中,本文所用“有效量”还指实现规定结果(例如抑制细胞的一种或多种KIT生物活性,例如抑制细胞增殖)的本文所述抗体的量。

[1127] 在一些实施方案中,按需要,例如一周一次、两周一次(即每两周一次)、每月一次、两月一次、三月一次等给予本文所述抗KIT抗体。

[1128] 在一些实施方案中,一次或多次将单剂量的本文所述抗KIT抗体给予患者以阻止、预防、管理、治疗和/或改善嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)。

[1129] 在具体的实施方案中,按照本文提供的治疗嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症例如NMO、NMOSD、MS或NF(例如NF1或NF2)的方法周期性地给予抗KIT抗体或其药物组合物给予对象,其中给予抗KIT抗体或药物组合物一段时间,接着休息一段时间(即一段时间不给予抗KIT抗体或药物组合物)。

[1130] 本文提供的方法包括通过任何合适的途径给予抗KIT抗体。给药途径的非限制性实例包括胃肠外给药例如皮下、肌内或静脉内给药、硬膜外给药、肠给药、大脑内给药、鼻内给药、动脉内给药、心脏内给药、骨内输注、鞘内给药和腹膜内给药。本文提供的方法包括靶向脑、眼组织或器官、脊髓或者耳或耳组织的给药途径。在一个特定方面,本文提供的方法包括靶向神经系统例如中枢神经系统的给药途径。

[1131] 在具体的实施方案中,本文提供的方法包括通过适于穿越血-脑屏障的途径给予抗KIT抗体。

[1132] 6. 实施例

[1133] 通过实例而非限制地提供这一节的实施例(即第6节)。

[1134] 6.1 实施例1:NF异种移植物动物模型

[1135] 使用坐骨神经异种移植物模型,确定通过抗KIT抗体或其抗原结合片段可抑制NF1肿瘤生长的证据。在一个具体的实施方案中,抗KIT抗体是包含表1所列的VH和VL CDR的抗体。

[1136] 坐骨神经异种移植物模型,其显示神经区室(nerve compartment)内人 NF1恶性外周神经鞘肿瘤(“MPNST”)细胞系的稳健生长可在8周内导致明显扩大的神经(图3,来自Perrin等,Laboratory Investigation 87:1092-1102 (2007))。这提供了类似于快速生长丛状神经纤维瘤的模型,其具有更像 MPNST的组织学。

[1137] Scid(免疫受损)雌性小鼠(8-12周龄)具有异种移植至坐骨神经的人NF1 肿瘤衍生sNF96.2细胞。在几周(例如2周)后,将小鼠用抗KIT抗体治疗。还给予对照小鼠单侧异种移植物,但不接受用抗KIT抗体治疗。在异种移植后一段时间(例如12周),人道地使小鼠安

乐死,切离其坐骨神经。对于所有神经(对照异种移植物、受治疗小鼠的正常神经、受治疗小鼠的异种移植物),对相等长度的神经进行称重、测量和拍照。另外,将神经固定并纵向包埋在蜡中,然后切成7微米切片。对Ki67(增殖指标)和冯维勒布兰德因子(以分析血管分布、每个的显微视野血管数)进行免疫组织化学染色,与将治疗与未治疗异种移植物进行比较(例如双尾t检验用于比较免疫染色结果)。与未治疗的相比,受治疗小鼠中的异种移植物大小明显减小、增殖指标降低和/或血管分布减少的检出表明抗KIT抗体的抗肿瘤效能。

[1138] 可按本领域技术人员所做的适当改编,在类似的异种移植物小鼠模型中测试其它的NF1或NF2细胞系。可按本领域技术人员所做的适当改编,在异种移植物小鼠模型中测试神经鞘瘤病细胞系。

[1139] 在细胞系培养物中永生化的然后植入小鼠的神经纤维瘤施万细胞可提供长期异种移植物模型以证实更慢生长的NF1肿瘤是否对抗KIT抗体起反应。或者,形成神经纤维瘤的基因工程小鼠(例如Dhh-Cre Nf1敲除小鼠)可用抗KIT抗体治疗以评价在防止小鼠模型中肿瘤形成的长期抗KIT抗体疗法的效能。可在某些相同的异种移植物(例如用sNF96.2细胞移植的小鼠)中,但使用具有NF1杂合背景的scid小鼠,评价/证实抗KIT抗体治疗NF 的效能。

[1140] 6.2 实施例2:肥大细胞用抗KIT抗体处理抑制肥大细胞活性

[1141] 6.2.1 引言

[1142] 该实施例表明肥大细胞用抗KIT抗体处理抑制配体诱导的KIT的磷酸化、脱粒和细胞因子释放。

[1143] 6.2.2 材料与amp;方法

[1144] 细胞和流式细胞术

[1145] 使用LAD2细胞,一种表达KIT和FcεR1的依赖SCF的人肥大细胞系(图2A和图2B;另参见Kirshenbaum等,2003,Leuk.Res.27:677-682)。将LAD2细胞(100,000个LAD2细胞/样品)重新悬浮于10mL磷酸盐缓冲盐水(“PBS”)中,以1200rpm离心3分钟,在FACS缓冲液(含有1%新生胎牛血清和0.01%叠氮化钠的PBS)中洗涤,并再次以1200rpm离心3分钟。将细胞沉淀重新悬浮于200μL FACS缓冲液中,在冰上孵育1小时。或使细胞脱色,或分别在抗人Fcε受体1α-APC(eBioscience,17-5899)或抗人CD117-PE(抗KIT,BD Pharmingen,555714)或同种型对照、小鼠IgG2b APC(eBioscience,8017-4732)和小鼠IgG1,κPE(R&D Systems)中孵育。在冰上孵育1小时后,将细胞在上述FACS缓冲液洗涤3次,重新悬浮于500μL FACS缓冲液中。对于PE标记的样品使用FL2通道,对于APC标记的样品使用FL4通道,在Accuri C6仪器中分析样品。

[1146] 用于KIT的配体诱导的磷酸化分析的ELISA测定法

[1147] 将LAD2细胞(500,000个LAD2细胞/条件)在SCF不存在时在含StemPro营养补充剂、1X青霉素、1X链霉素和1X L-谷氨酰胺的StemPro-34无血清培养基中在标准条件(37°C与5%CO<sub>2</sub>)下孵育过夜。为了制备ELISA板,使含100ng/mL抗KIT抗体(Neomarkers,1mg/mL#MS-289-PABX)的100μL PBS与白色NUNC maxisorb板的各孔在4°C下结合过夜。在过夜孵育后,使细胞在有或没有包含上表1所述CDR的系列稀释的IgG1抗体(本文称为“抗KIT-1”) (所述抗体与犬科动物、猫科动物、猴和人KIT而非鼠KIT的胞外结构域结合)中在标准条件下孵育4小时。在抗体孵育期间,将ELISA板用100μL封闭缓冲液(含tween的tris缓冲盐水中

的3%牛血清白蛋白“BSA”，“TBST”)/孔在室温下封闭1小时。然后除去封闭缓冲液，将板用TBST洗涤一次。在洗涤后，将50 $\mu$ L稀释缓冲液(含1mM NaVO<sub>4</sub>的1% BSA/TBST)加入各孔中。接下来，在有或没有12 $\mu$ L 50 $\mu$ g/mL SCF时使细胞在37 $^{\circ}$ C下孵育10分钟。在孵育后，收集细胞和上清液，使细胞沉淀，并在200 $\mu$ L裂解缓冲液(25mM Tris pH 7.4、150mM NaCl、1%Triton X-100、1mM EDTA、1mM原钒酸盐和蛋白酶抑制剂)中裂解。将五十(50) $\mu$ L裂解物等分至ELISA板的合适中孔，在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。

[1148] 将ELISA板用TBST洗涤3次，接着与100 $\mu$ L/孔在含1%BSA和1mM NaVO<sub>4</sub>的TBST中1:1000稀释的抗磷酸化-酪氨酸抗体一起在室温下孵育2小时。然后将板用TBST洗涤3次，并与100 $\mu$ L/孔在含1%BSA和1mM NaVO<sub>4</sub>的TBST中1:5000稀释的ImmunoPure链霉亲和素-HRP抗体(Thermo Scientific目录号21126)一起孵育1小时。将板用TBST洗涤3次。最后，将100 $\mu$ L 1:1Western Pico试剂加入各孔中，在BioTek, Synergy HT读板仪上用Lumi Glo程序读板。

[1149] 配体诱导的脱粒分析

[1150] 使LAD2细胞与100ng/mL含有1X青霉素链霉素和L-谷氨酰胺的无StemPro-34-SFM细胞因子培养基(Gibco by Life Technologies)中的生物素化人骨髓瘤IgE一起在标准条件下孵育过夜。然后将细胞用37 $^{\circ}$ CHEPES缓冲液(pH 7.4)洗涤3次，计数，以每孔10,000个细胞/70 $\mu$ L HEPES缓冲液(pH 7.4)重新悬浮，并等分至2个96孔板中。所有随后的细胞孵育在缺乏CO<sub>2</sub>时进行。将二十(20) $\mu$ L和10 $\mu$ L HEPES缓冲液(pH 7.4)分别加入第1和2列的各孔中，使板在37 $^{\circ}$ C下孵育10分钟。随后使细胞与系列稀释的抗KIT-1抗体一起在37 $^{\circ}$ C下孵育1小时，接着用10ng/mL SCF在37 $^{\circ}$ C下刺激30分钟。接下来，使细胞与系列稀释的链霉亲和素一起在37 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。随后使细胞在4 $^{\circ}$ C下以450x g离心5分钟，以终止反应并使细胞沉淀。将溶于柠檬酸盐缓冲液中的三百五十(350) $\mu$ g对硝基苯基N-乙酰基- $\beta$ -D-氨基葡萄糖(PNAG)以100 $\mu$ L/孔等分至2个96孔板中。将五十(50) $\mu$ L无细胞上清液加入含有100 $\mu$ L(350 $\mu$ g)溶于柠檬酸盐缓冲液中的对硝基苯基N-乙酰基- $\beta$ -D-氨基葡萄糖的96孔板中，并在37 $^{\circ}$ C下孵育90分钟。

[1151] 为了计算 $\beta$ -氨基己糖苷酶活性，将150 $\mu$ L 0.1%Triton X溶液加入含有上清液和细胞混合物的96孔板的各孔中，重新悬浮，并加入PNAG的其余板中。还将150 $\mu$ L 0.1% Triton X溶液加入含有上清液/PNAG混合物的96孔板的各孔中。将板在37 $^{\circ}$ C下孵育90分钟，接着将50 $\mu$ L 400mM甘氨酸加入各孔中。在405nm处读取板吸光度以计算 $\beta$ -氨基己糖苷酶的总量(如通过上清液和细胞裂解物板测定的)和分泌的 $\beta$ -氨基己糖苷酶活性的量(如通过上清液板测定的)。存在于上清液中的 $\beta$ -氨基己糖苷酶活性的百分比计算为100x上清液含量除以上清液和裂解物含量。只用链霉亲和素处理的细胞(即无抗体，无SCF)表示未受刺激细胞中 $\beta$ -氨基己糖苷酶的基线。在抗体不存在时用链霉亲和素和SCF处理的细胞表示未受干扰的脱粒。

[1152] 细胞因子释放

[1153] 2.3x10<sup>6</sup>个LAD2细胞用含100ng/mL生物素IgE的无SCF培养基在标准条件下孵育过夜。在用IgE敏化后，将细胞在无SCF培养基中洗涤3次，并重新悬浮于12mL无SCF培养基中。将500 $\mu$ L细胞等分至24孔板的各孔中。然后使细胞与识别KLH的阴性对照抗体或系列稀释的抗KIT-1抗体在标准条件下孵育4小时。接下来，使细胞在有或没有100ng/mL SCF(10 $\mu$ L的体积中)和/或100ng/mL链霉亲和素时在标准条件下孵育16小时。在孵育后，将裂解物在室

温下以1200rpm离心5分钟。然后按照生产商说明书,使上清液在MSD V-PLEX TNA- $\alpha$ 或GM-CSF试剂盒(MSD)中运行以测定细胞因子释放的程度。

#### [1154] 6.2.3 结果

[1155] 肥大细胞用抗KIT抗体处理抑制配体诱导的KIT磷酸化

[1156] 为了研究抗KIT抗体干扰肥大细胞活性的能力,对在抗KIT抗体存在和不存在时LAD2细胞中的配体诱导的KIT磷酸化进行了评价。具体地说,使LAD2细胞在暴露于KIT配体SCF之前与抗KIT-1抗体一起孵育。进行对磷酸化酪氨酸有特异性的ELISA测定法,以测定在抗KIT-1抗体存在和不存在时SCF诱导的磷酸化KIT的水平。与抗KIT-1抗体预孵育导致KIT的依赖配体的自身磷酸化以剂量依赖性方式降低(图2C)。这些数据表明抗KIT抗体处理可阻断肥大细胞上表达的KIT的配体诱导的自身磷酸化,一个肥大细胞通过KIT信号传导活化的先兆事件。

[1157] 肥大细胞用抗KIT抗体处理抑制依赖配体的肥大细胞脱粒和细胞因子释放

[1158] 肥大细胞中的KIT信号传导导致脱粒和炎症反应的引发。为了研究抗KIT抗体对配体诱导的肥大细胞脱粒的作用,使LAD2细胞在配体暴露前与抗KIT-1抗体一起孵育。与抗KIT-1抗体一起孵育导致在暴露于SCF后B-hex释放的剂量依赖性降低,一种脱粒的读出(图3A)。此外,在用KIT配体刺激后,抗体还抑制细胞因子TNF $\alpha$ 和GM-CSF的释放(图3B和图3C)。这些数据表明用抗KIT抗体处理抑制肥大细胞中的配体诱导的脱粒和细胞因子释放。此外,这些数据表明抗KIT-1抗体,即包含上表1所述CDR的抗体显示出在肥大细胞中特别有效地抑制这类配体诱导的活性。

#### [1159] 6.3 实施例3:抗KIT抗体处理减少肥大细胞数

##### [1160] 6.3.1 引言

[1161] 该实施例表明给予健康狗抗KIT-1抗体显著减少肥大细胞群。

##### [1162] 6.3.2 材料与方法

###### [1163] 动物

[1164] 使用4只各自重为20-25kg的健康的1岁非近缘猎狗。允许狗适应环境2周。将狗分成2组(1组雌性,1组雄性),给予低剂量(10mg/kg;狗1和2)或高剂量(30mg/kg;狗3和4)的抗KIT-1抗体。

###### [1165] 抗KIT-1抗体给药

[1166] 在缺乏术前用药法(镇静药、镇吐药)时,通过20号静脉内导管在头静脉中一次给予10mg/kg(狗1和2)或30mg/kg(狗3和4)的抗KIT-1抗体。抗体给药日视为第0天。将抗KIT-1抗体稀释至200ml 0.9%NaCl的总体积。在抗体输注期的6小时内以特定间隔监测体温、心率和呼吸频率。在完成输注后取出静脉内导管。耐受性的初步评价表明抗KIT-1抗体是耐受的,具有轻微临床毒性。

###### [1167] 皮肤活体组织检查和肥大细胞数的评价

[1168] 皮肤活体组织检查在第-7、-3、7和28天进行。狗在全身麻醉下,剪下5cm x 5cm面积的背部皮肤,以无菌方式做术前准备。从剪下的面积中获得4个单独的皮肤环钻8mm活检样品,置于福尔马林中,然后使用3-0 尼龙用单纯间断缝合使皮肤缝合。将来自各时间点的4个福尔马林固定的皮肤活体组织检查置于单个盒中,并在石蜡中包埋。从各时间盒中制备载玻片,用苏木精和伊红染色用于标准组织病理学评价,并用甲苯胺蓝染色以利于鉴定肥

大细胞。

[1169] 对于每只狗在各时间点的各活检样品 (n=4个/盒),以3个随机的400x 视野对具有异染颗粒的肥大细胞计数,包括各甲苯胺蓝染色载玻片的表皮、附件周围和深层真皮区域。然后得出每只狗的皮肤活体组织检查组的各时间点的肥大细胞的平均数。

[1170] 6.3.3 结果

[1171] 如上所述将抗KIT-1抗体给予健康的狗。初步评价表明抗KIT-1抗体在狗中的耐受性良好,具有极小的临床毒性。

[1172] 为了研究抗KIT抗体减小肥大细胞群的能力,在整个研究中进行了皮肤活体组织检查。皮肤中的肥大细胞数被视为替代物以监测KIT信号传导调节剂在外周组织中的作用。皮肤活体组织检查不显示任何明显的组织病理学病变。当与基线评价相比时,肥大细胞数在第7天和第28天两天以剂量依赖性方式显著减少(图4)。来自用高剂量的抗KIT-1治疗的狗的肥大细胞在第7天显示细胞凋亡/坏死的特征。用低剂量的抗KIT-1治疗的狗显示到第28天在皮肤样品中肥大细胞恢复的迹象,然而,肥大细胞数仍比存在于基线的低(图4)。最后,当与基线相比时,肥大细胞显示在第28天所有狗中的颗粒化减少。

[1173] 在所有的狗中,皮肤中的肥大细胞数在给药后7天显著减小。在接受30mg/kg抗KIT-1抗体的狗中,在第28天皮肤肥大细胞计数与在第7天观察到的类似,而10mg/kg组中的计数显示恢复的迹象,表明了剂量相关作用。

[1174] 这些数据表明用抗KIT-1抗体治疗显著减少皮肤中的肥大细胞群,且在皮肤中达到抑制KIT信号传导和肥大细胞存活的足够抗KIT-1抗体浓度。

[1175] 6.4 实施例4:猫科动物哮喘模型用抗KIT抗体治疗减少嗜酸性粒细胞细胞群

[1176] 6.4.1 引言

[1177] 本文提供的实施例成功地证明使用抗KIT抗体(抗KIT-1)显著减轻气道嗜酸粒细胞增多(哮喘的关键特征之一和哮喘猫科动物模型中任何有效疗法的决定性靶标)。

[1178] 6.4.2 材料与方法

[1179] 抗KIT-1抗体给药

[1180] 通过缓慢静脉内输注将20mg/kg抗KIT-1抗体给予猫。输注以10mL/小时开始至少30分钟。如果不存在副作用,则对于输注的其余部分,输注任选提高至20mL/小时。给予抗KIT-1抗体与28天时间内CBC、血清生物化学概况或尿浓缩能力的任何临床重大异常的诱导无关。

[1181] I期:给予抗KIT-1在哮喘猫科动物模型中的急性作用的评价

[1182] 在第-7天将猫用百慕大草变应原(“BGA”)攻击30秒钟。用BGA的所有攻击均用1.25-40 $\mu$ g/mL雾化百慕大草变应原(“BGA”)进行30秒钟。在第-1天,给予猫抗KIT-1抗体或安慰剂,接着额外的BGA攻击。次日,即第0天,将猫再次用BGA攻击。在第0天的BGA攻击后,分析呼吸机获取的肺力学,并收集血液和支气管肺泡灌洗液(“BALF”)。在第7天将猫再用BGA攻击。在第14天,给予猫第2剂的抗KIT-1抗体或安慰剂,随后用BGA攻击。在第27天,将猫再用BGA攻击。最后,在第28天,将猫用0.0625-32 mg/mL雾化乙酰甲胆碱攻击30秒钟,以评价呼吸机获取的肺力学,接着收集BALF和血液。

[1183] II期:给予抗KIT-1在哮喘猫科动物模型中的慢性作用的评价

[1184] 为了评价慢性哮喘猫科动物模型,开始进行II期研究,其中,在上述 I期的第28

天-第90天期间,一周一次用BGA攻击猫。第90天,重复I 期的事件。

[1185] 气道嗜酸粒细胞增多的评价

[1186] 收集BALF,采用标准技术制备细胞离心涂片(cytospin)。随后对浓缩的细胞染色用于差异细胞计数。通过清点共200个有核细胞,确定该群中嗜酸性粒细胞的百分比。

[1187] 气道对支气管激发的反应

[1188] 采用呼吸机获取的肺力学,测量了气道对气管激发的反应。支气管激发在第0天用百慕大草变应原(BGA)和在第28天用乙酰甲胆碱进行。为了评价气道反应性,在用BGA或乙酰甲胆碱的支气管激发的反应中收集呼吸机计算的气道阻力测量值。收集测量值直到气道反应性分别达到高于BGA和乙酰甲胆碱基线的150%或200%。数据计算分别为提高基线气道反应性达150%或200%所需的BGA或乙酰甲胆碱的有效浓度。与安慰剂治疗的猫相比,在抗KIT-1抗体治疗的猫的急性或慢性期在气道反应性中未观察到显著降低。

[1189] 统计分析

[1190] 应用Shapiro-Wilk检验,针对正态性评价数据。应用单因素重复测量方差分析(ANOVA),分析了正态分布的数据。应用Holm-Sidak方法进行了事后分析。应用Friedman重复测量秩方差分析,分析了非正态分布的数据。 $P < 0.05$ 视为显著。

[1191] 6.4.3 结果

[1192] 患哮喘的猫用抗KIT抗体治疗减少气道嗜酸性粒细胞的细胞数

[1193] 在已确立的BGA诱导的哮喘的猫科动物模型中对抗KIT-1抗体进行了评价,其中在清洗期后每只猫用作自身的对照。在每个28天治疗期的第-1和14天,给予10只猫20mg/kg抗KIT-1抗体。对于哮喘的急性期的分析,在抗KIT-1最早的20mg/kg输注后1天,评价气道嗜酸粒细胞增多。气道嗜酸粒细胞增多在急性模型中显著减少(图5A,  $p = 0.009$ )。为了分析哮喘的慢性期,在II期给予第二次抗KIT-1抗体后1周评价了气道嗜酸粒细胞增多。与安慰剂治疗的猫相比,在慢性期观察到气道嗜酸粒细胞增多的持续减少(图5B,  $p = 0.032$ )。在急性或慢性期都未观察到气道反应性的作用。

[1194] 这些数据表明给予抗KIT-1抗体显著降低变应性哮喘反应期间的嗜酸性粒细胞蓄积。

[1195] 6.5 实施例5:肥大细胞用抗KIT-1抗体处理体外不诱导原代人肥大细胞的脱粒

[1196] 6.5.1 引言

[1197] 该实施例证实仅抗KIT-1抗体对人肥大细胞脱粒的作用。具体地说,该实施例表明仅抗KIT-1抗体不诱导肥大细胞脱粒。

[1198] 6.5.2 材料与amp;方法

[1199] 细胞培养

[1200] 通过标准方法从人外周血分离CD34<sup>+</sup>祖细胞并使祖代分化成成熟的肥大细胞,来获得原代人肥大细胞(Saito等,Nature Protocols.2006;1:2178-83)。在分析前,对人肥大细胞计数,洗涤2次,并以 $5 \times 10^5$ 个细胞/mL的密度重新悬浮于无细胞因子培养基(StemPro-SFM II培养基+1X P/S/L-Glut[无 SCF])中。然后使细胞在CO<sub>2</sub>培养箱中在37℃下孵育过夜。对于评价增加IgE介导的脱粒的能力的实验,通过与含200ng/mL生物素化人骨髓瘤IgE的无细胞因子培养基一起孵育过夜,使肥大细胞对IgE敏化。

[1201] 如前所述进行了β-氨基己糖苷酶释放测定法(Kuehn等,Current Protocols in

Immunology.2010;第7章:第7.38单元)。简单地说,将细胞用 10mL HEPES缓冲液(10mM HEPES、137mM NaCl、2.7mM KCl、0.4mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、5.6mM葡萄糖、1.8mM  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、0.4% (w/v)牛血清白蛋白)(pH 7.4)在37℃下洗涤3次。

[1202] 对于无IgE刺激的情况下进行的实验,随后对细胞计数,以10,000个细胞/90 $\mu\text{L}$ 的最终密度重新悬浮于HEPES缓冲液(pH 7.4)中,将90 $\mu\text{L}$ 加入 96孔板的各孔中。将细胞在37℃下孵育约10分钟。制备系列10倍稀释的抗KIT-1抗体、同种型对照抗体和钙离子载体A23187以产生10000-0.1nM 浓度范围的10X原液。还制备了系列10倍稀释的SCF以产生1000-0.01 ng/mL (5400-0.054pM)浓度范围的10X原液。在将10 $\mu\text{L}$  10X原液加入合适的孔中后,将细胞在37℃热空气箱(无 $\text{CO}_2$ )中孵育30分钟。然后针对 $\beta$ -氨基己糖苷酶释放测定细胞。

[1203] 对于涉及IgE刺激的实验,将IgE敏化的肥大细胞洗涤,并重新悬浮至 10,000个细胞/70 $\mu\text{L}$  HEPES缓冲液(pH 7.4)。将细胞(70 $\mu\text{L}$ /孔)接种到96孔板中,在37℃下孵育5-10分钟以在活化温度下使细胞平衡。如上所述制备抗KIT-1抗体、同种型对照抗体、SCF和钙离子载体A23187的10X原液,将10 $\mu\text{L}$ 加入合适的孔中。然后将细胞在热空气箱(无 $\text{CO}_2$ )中在37℃下孵育 30分钟。然后,制备中间稀释度的链霉亲和素(SA):1) 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$  = 2 $\mu\text{L}$ 原液进入198 $\mu\text{L}$ 缓冲液中,和2) 10 $\mu\text{L}$  10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 原液进入5mL缓冲液得到 20ng/mL。然后将10 $\mu\text{L}$  20ng/mL链霉亲和素加入合适的孔中,将细胞在 37℃热空气箱(without  $\text{CO}_2$ )中孵育30分钟。然后针对 $\beta$ -氨基己糖苷酶释放测定细胞。

[1204] 6.5.3 结果

[1205] 肥大细胞用抗KIT-1抗体处理体外不诱导原代人肥大细胞脱粒

[1206] 在仅用抗KIT-1抗体、同种型对照抗体、SCF和钙离子载体A23187(图 6A)或与IgE刺激组合处理(图6B)后,测量 $\beta$ -氨基己糖苷酶活性。这2种测定法:1)使用钙离子载体作为阳性对照,通过将抗体直接加入肥大细胞中,测试了抗KIT-1抗体直接使肥大细胞脱粒的能力(图6A),和2)测试了抗 KIT-1抗体增加IgE介导的脱粒的能力(图6B)。图6A中所示结果表明,仅用高达1 $\mu\text{M}$ 的浓度的抗KIT-1抗体处理不引起脱粒。另外,高达1 $\mu\text{M}$ 抗 KIT-1抗体的浓度不增加肥大细胞脱粒超出仅IgE交联观察到的水平(图 6B)。这与使用SCF的结果完全相反,所述SCF以剂量依赖性方式增加IgE 介导的脱粒。

[1207] 这些实验证实抗KIT-1抗体对人肥大细胞不具有任何激动活性。

[1208] 6.6 实施例6:在外源或内源表达KIT的细胞系中抗KIT-1抗体显示无激动剂活性

[1209] 6.6.1 引言

[1210] 该实施例的目的是使用被转染以表达人KIT的细胞系或表达KIT并对 SCF有反应的人白血病细胞系测定表达野生型人KIT的细胞中抗KIT-1抗体激活KIT磷酸化的能力。

[1211] 6.6.2 材料与amp;方法

[1212] CHO-WT KIT细胞系的产生

[1213] 通过用含有全长人KIT cDNA的质粒(pcDNA3.1)电穿孔转染中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。通过在含有800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 遗传霉素的Ham's F-12培养基中培养,选择稳定转染的细胞。应用荧光激活细胞分选(FACS)选择最高KIT 表达细胞(CHO-野生型(WT)KIT细胞)。分选的细胞在具有遗传霉素的选择压力下生长,并通过流式细胞术监测KIT表达。

[1214] 测定方案:CHO-WT KIT细胞中的KIT磷酸化

[1215] 使CHO-WT KIT细胞在CHO完全培养基中维持。在测定之前1和3 天之间使细胞传代。在测定的第一天,对细胞进行胰蛋白消化并计数。然后将细胞以12,500个细胞/孔的浓度加入2个96孔培养板的完全培养基中,并在37°C下孵育过夜。通过将抗KIT-1抗体在PBS中稀释于1 $\mu$ g/ml然后加入100 $\mu$ L/孔,来制备2个Multi-Array 96孔板,接着在2-8°C下孵育过夜。

[1216] 在测定第2天,使用CHO饥饿培养基,制备1000nM-0.016nM范围的3倍系列稀释的抗KIT-1和同种型对照抗体。一式两份制备各抗体以在 SCF存在和不存在时测试。在加入抗体稀释液之前,除去96孔培养板上清液,将细胞用100 $\mu$ L饥饿培养基洗涤。在除去剩余的饥饿培养基后,将100  $\mu$ L的稀释液转移到各培养板中。将板在细胞培养箱中在37°C下孵育2小时。然后通过加入10 $\mu$ L/孔SCF,刺激板的下半部分的细胞,还包括未受刺激孔对照,接着在细胞培养箱中在37°C下孵育10分钟。

[1217] 在刺激后,将板置于冰上,除去细胞培养上清液,孔用冷的PBS洗涤。然后加入冷的裂解缓冲液(100 $\mu$ L/孔),并将板在冰上孵育30-60分钟以裂解细胞。

[1218] 用前约1小时,在细胞裂解物的制备中,将包被的MSD板用200 $\mu$ L 封闭缓冲液在室温下封闭。在加载样品前,从MSD板除去封闭缓冲液,用 TBS (~300 $\mu$ L/孔)洗涤3次。接下来,然后将50 $\mu$ L细胞裂解物转移到MSD 板中。

[1219] 然后在定轨板摇床中振荡的同时将板在环境温度下孵育1小时。随后除去细胞裂解物,将板用TBST (~300 $\mu$ L/孔)洗涤3次,加入50 $\mu$ L/孔在稀释缓冲液中1:500稀释的SULFO-TAG抗磷酸-酪氨酸抗体。在振荡的同时将板在环境温度下孵育1小时。然后将板用TBST (~300 $\mu$ L/孔)洗涤3次。将Read Buffer T在ddH<sub>2</sub>O中1:4稀释,加入150 $\mu$ L/孔底物,然后使用Meso QuickPlex SQ 120读板仪,立即测量各孔的发光。应用4参数逻辑模型使曲线拟合,采用内推法推导半最大抑制浓度(IC<sub>50</sub>)值,可能时应用GraphPad Prism 6.0。

[1220] 测定方案:M-07e细胞的KIT磷酸化

[1221] 表达人KIT的和SCF反应性急性原巨核细胞白血病细胞系M-07e (Avanzi,GC等,1988,British J.Haematol.69:359-366)获自Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ)。使细胞在M-07e 完全培养基中维持。

[1222] 在测定前1和3天之间,使M-07e细胞传代。在测定的第一天,对细胞计数。将细胞离心以除去M-07e完全培养基,并以0.5x10<sup>6</sup>个细胞/mL 的浓度重新悬浮于M-07e饥饿培养基中。然后将细胞以1x10<sup>6</sup>个细胞/孔接种在3个6孔培养皿中。以下列20X浓度,使用M-07e饥饿培养基制备系列稀释的抗KIT-1抗体:20,000nM、2000nM、200nM、2nM、0.2nM和 0.02nM。接下来,一式两份将100 $\mu$ L的各稀释液加入合适的孔中。将板在 CO<sub>2</sub>培养箱中在37°C下孵育2小时。在2小时孵育后,以30ng/mL的终浓度将SCF加入合适的孔中。将未受刺激和刺激的培养皿在37°C下孵育10 分钟。

[1223] 在刺激后,将板置于冰上,将各样品转移到冰冷的15mL管中。将细胞以1.2x g离心5分钟,小心地吸出上清液。将一(1)mL冰冷的PBS加入各样品中,并转移到微量离心管中。将细胞在微量离心中沉淀,小心地吸出上清液。将冷的裂解缓冲液(~300 $\mu$ L)加入各样品中,在冰上孵育30-60 分钟以裂解细胞。在孵育后,将样品离心以使碎片沉淀,并将上清液转移到新的微量离心管中。

[1224] 用前1小时,将150 $\mu$ L/孔Blocker A加入Phospho(Tyr721)/Total c-Kit MSD板中,

在振荡的同时在室温下封闭1小时(1000rpm)。恰在加载细胞裂解物前,从MSD板中除去封闭缓冲液,用1X Tris洗涤缓冲液(~300 $\mu$ L/孔)洗涤3次。在通过将20 $\mu$ L样品加入35 $\mu$ L裂解缓冲液中使细胞裂解物稀释后,将25 $\mu$ L转移到MSD板的2个孔的每个中。在定轨板摇床中振荡(1000rpm)的同时,将板在环境温度下孵育1小时。然后除去细胞裂解物,将板用1X Tris洗涤缓冲液(~300 $\mu$ L/孔)洗涤3次。将SULFO-TAG Anti-Total c-Kit检测抗体(包括在参考号K15119D-2中)在抗体稀释缓冲液中1:50稀释,将25 $\mu$ L加入各孔中。在振荡的同时将板在环境温度下孵育1小时。然后将板用1X Tris洗涤缓冲液(~300 $\mu$ L/孔)洗涤3次。临用前,将Read Buffer T在ddH<sub>2</sub>O中1:4稀释,将150 $\mu$ L/孔加入各孔中。然后使用Meso QuickPlex SQ 120读板仪,立即测量各孔的发光。

[1225] 由于实验设计所致,对于用M-07e细胞进行的实验,无法准确计算IC<sub>50</sub>值。相对于含SCF(%抑制=0)和不含SCF(%抑制=100)的对照样品的平均RLU值计算抗KIT-1抗体处理细胞的百分比抑制(%抑制)值。数据报告为观察到小于最大抑制时的剂量的%抑制。

[1226] 6.6.3 结果

[1227] 在外源或内源表达KIT的细胞系中抗KIT-1抗体显示无激动剂活性

[1228] 在CHO-WT KIT细胞中在SCF存在或不存在时对抗KIT-1抗体和同种型对照抗体对KIT磷酸化的作用进行了评价。CHO-WT KIT细胞中抗KIT-1抗体对KIT磷酸化的作用的数据见图7。来自CHO-WT KIT研究的数据概括见表4。

[1229] 表4. CHO-WT KIT细胞中的KIT磷酸化数据概括

[1230]

实验编号	抗体	SCF	对 KIT 磷酸化的作用
1	抗 KIT-1 抗体	-	无作用
		+	剂量依赖性抑制 (IC <sub>50</sub> = 436 pM*)
	同种型对照抗体	-	无作用
		+	无作用
2	抗 KIT-1 抗体	-	无作用
		+	剂量依赖性抑制 (IC <sub>50</sub> = 137 pM*)
	同种型对照抗体	-	无作用
		+	无作用
3	抗 KIT-1 抗体	-	无作用
		+	剂量依赖性抑制 (IC <sub>50</sub> = 253 pM*)
	同种型对照抗体	-	无作用
		+	无作用
4	抗 KIT-1 抗体	-	无作用
		+	剂量依赖性抑制 (IC <sub>50</sub> = 184 pM*)
	同种型对照抗体	-	无作用
		+	无作用

[1231] \*2个板的平均IC<sub>50</sub>

[1232] 在用SCF处理的CHO-WT KIT细胞中,在4个独立的实验中抗KIT-1 抗体以剂量依赖性方式抑制KIT磷酸化(图7)。同种型对照抗体对SCF诱导的KIT磷酸化没有作用。在SCF不存在时,KIT磷酸化的水平类似于用高达1 $\mu$ M(150 $\mu$ g/mL)浓度的抗KIT-1抗体或同种型对照抗体处理的细胞。

[1233] 还在人急性原巨核细胞白血病细胞系M-07e中测量了抗KIT-1抗体对 KIT磷酸化的作用。代表性数据见图8。图8A显示KIT磷酸化的数据。图 8B显示总KIT水平的数据。来自M07e研究的数据概括见表5。

[1234] 表5.M-07e细胞中的KIT磷酸化数据的概括

实验编号	抗体	SCF	对KIT磷酸化的作用
5	抗KIT-1抗体	-	无作用
		+	在10 pM下60%抑制
6	抗KIT-1抗体	-	无作用
		+	在100 pM下73%抑制
7	抗KIT-1抗体	-	无作用
		+	在100 pM下89%抑制

[1235] [1236] 在用SCF处理的M-07e细胞中,抗KIT-1抗体抑制KIT磷酸化(图8A)。在SCF不存在时,在用抗KIT-1抗体处理的细胞中KIT磷酸化的水平在高达1 $\mu$ M(150 $\mu$ g/mL;图8A)浓度下与未处理孔的类似。任一实验条件都不影响总KIT水平(图8B)。

[1237] 这些实验证实抗KIT-1抗体抑制SCF诱导的KIT活化,并且对外源或内源表达KIT细胞没有任何激动活性。

[1238] 6.7 实施例7:抗KIT-1抗体治疗在患有自发性肥大细胞瘤的狗中具有体内抗肿瘤活性

[1239] 6.7.1 引言

[1240] 为了将研究结果在健康狗中延伸,进行了临床试验,该实验包括将抗 KIT-1抗体给予患有自发性肥大细胞肿瘤(MCT)的狗。

[1241] 6.7.2 材料与方法

[1242] 动物

[1243] 该实施例描述了患有可测量MCT的狗的开放标记研究,该研究包括4 组(n=3只/组)。

[1244] 给予抗KIT-1抗体

[1245] 评价了3个剂量水平和2个时间表(10和30mg/kg,给药4周一个周期;1和10mg/kg,各给药3周两个周期)。剂量在4-6小时内输注。

[1246] 肿瘤活组织检查和评价

[1247] 对于4周时间表,在第一次用抗KIT-1抗体治疗、给药后24小时、在给药后第7天、在治疗后第28天(如可能的话),获得基线肿瘤活检样品。在治疗前、在治疗后立即、然后再次在第1、7、14、21和28天获得血液样品。对于3周2个周期时间表,在第一次用抗KIT-1抗体治疗前、给药后24小时、在给药后第7天、在治疗后第42天(如可能的话),获取基线肿瘤活检样品。在治疗前、在治疗后立即、然后再次在第1、7、14、21(在治疗之前和之后立即)、28、35和

42天获得血液样品。在每次研究随访时还取得肿瘤测量值。

[1248] 在镇静和局部麻醉下获得肿瘤样品。将肿瘤样品分成两半, 第一半在福尔马林中固定并石蜡包埋, 第二半在液氮中速冻并保存在 $-80^{\circ}\text{C}$ 以下。收集高达17mL血液, 并用于CBC、生物化学概况、血清收集、血浆收集、确定免疫表型和流式细胞术。

[1249] 6.7.3 结果

[1250] 用10和30mg/kg的单剂抗KIT-1抗体或10mg/kg的2剂抗KIT-1抗体治疗的所有狗(共 $n=9$ )在第一剂后体验到临床益处。根据RECIST准则(参见Eisenhauer等, 2009, *European J. Cancer* 45:228-247), 在4只狗中观察到部分反应( $n=1$ 具有KIT外显子11内部连续重复(ITD)), 在5只狗中观察到稳定的病情( $n=1$ 具有KIT外显子11ITD)。在研究完成后, 在从狗中收集的样品中, 在研究登记时归类为转移的2个原发性肿瘤样品和2个引流淋巴结中, 组织病理学无法鉴定肿瘤性肥大细胞。因此, 数据表明狗的治疗似乎导致原发性肿瘤样品和/或引流淋巴结中肥大细胞的耗尽。包括贫血、中性粒细胞减少和血小板减少的可逆血液学变化是最常见的研究相关不利事件。

[1251] 数据表明抗KIT-1抗体显示有关大型动物模型中的可接受的安全概况, 并且在表达野生型或突变型KIT的犬科动物MCT中具有抗肿瘤活性。此外, 这些数据表明在表达野生型或突变型KIT的大型动物体内肥大细胞疾病模型中活化肥大细胞数减少。这些研究结果与健康的实验室狗中的临床前研究一致, 表明了1剂抗KIT-1抗体后皮肤中的肥大细胞显著减少。总的来说, 这些数据支持抗KIT-1抗体在肥大细胞相关病症(包括涉及活化肥大细胞的疾病)的治疗或维持中的用途。

[1252] 本发明不限于本文所述的具体的实施方案的范围。实际上, 从前文的描述和附图来看, 除本文描述的以外, 本发明的各种修饰对本领域技术人员而言将是显然的。所述修饰欲落入随附权利要求书的范围内。

[1253] 本文引用的所有参考文献通过引用以其整体结合到本文中并用于所有目的, 其程度就像每个单独的出版物或专利或专利申请具体而单独指明通过引用以其整体予以结合用于所有目的一样。

[1254] 其它实施方案均在随附权利要求书内。

序列表

<110> 科尔坦制药公司

<120> 嗜酸性粒细胞或肥大细胞相关病症的治疗

<130> 12638-123-228

<140> 待指定

<141>

<150> US 62/162,538

<151> 2015-05-15

<150> US 62/002,395

<151> 2014-05-23

<160> 18

<170> FastSEQ for windows Version 4.0

<210> 1

<211> 972

<212> PRT

<213> 智人

<220>

[0001]

<223> 人KIT受体

<400> 1

```

Met Arg Gly Ala Arg Gly Ala Trp Asp Phe Leu Cys Val Leu Leu Leu
1      5      10      15
Leu Leu Arg Val Gln Thr Gly Ser Ser Gln Pro Ser Val Ser Pro Gly
20      25      30
Glu Pro Ser Pro Pro Ser Ile His Pro Gly Lys Ser Asp Leu Ile Val
35      40      45
Arg Val Gly Asp Glu Ile Arg Leu Leu Cys Thr Asp Pro Gly Phe Val
50      55      60
Lys Trp Thr Phe Glu Ile Leu Asp Glu Thr Asn Glu Asn Lys Gln Asn
65      70      75      80
Glu Trp Ile Thr Glu Lys Ala Glu Ala Thr Asn Thr Gly Lys Tyr Thr
85      90      95
Cys Thr Asn Lys His Gly Leu Ser Asn Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg
100     105     110
Asp Pro Ala Lys Leu Phe Leu Val Asp Arg Ser Leu Tyr Gly Lys Glu
115     120     125
Asp Asn Asp Thr Leu Val Arg Cys Pro Leu Thr Asp Pro Glu Val Thr
130     135     140
Asn Tyr Ser Leu Lys Gly Cys Gln Gly Lys Pro Leu Pro Lys Asp Leu
145     150     155     160
Arg Phe Ile Pro Asp Pro Lys Ala Gly Ile Met Ile Lys Ser Val Lys
165     170     175
Arg Ala Tyr His Arg Leu Cys Leu His Cys Ser Val Asp Gln Glu Gly
180     185     190
Lys Ser Val Leu Ser Glu Lys Phe Ile Leu Lys Val Arg Pro Ala Phe
195     200     205
Lys Ala Val Pro Val Val Ser Val Ser Lys Ala Ser Tyr Leu Leu Arg
210     215     220
Glu Gly Glu Glu Phe Thr Val Thr Cys Thr Ile Lys Asp Val Ser Ser
225     230     235     240
Ser Val Tyr Ser Thr Trp Lys Arg Glu Asn Ser Gln Thr Lys Leu Gln

```

				245					250				255			
	Glu	Lys	Tyr	Asn	Ser	Trp	His	His	Gly	Asp	Phe	Asn	Tyr	Glu	Arg	Gln
				260					265					Glu		
	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Ala	Arg	Val	Asn	Asp	Ser	Gly	Val	Phe
			275					280					285			
	Met	Cys	Tyr	Ala	Asn	Asn	Thr	Phe	Gly	Ser	Ala	Asn	Val	Thr	Thr	Thr
		290					295					300				
	Leu	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Gly	Phe	Ile	Asn	Ile	Phe	Pro	Met	Ile	Asn
	305					310					315					320
	Thr	Thr	Val	Phe	Val	Asn	Asp	Gly	Glu	Asn	Val	Asp	Leu	Ile	Val	Glu
				325							330				335	
	Tyr	Glu	Ala	Phe	Pro	Lys	Pro	Glu	His	Gln	Gln	Trp	Ile	Tyr	Met	Asn
				340					345					350		
	Arg	Thr	Phe	Thr	Asp	Lys	Trp	Glu	Asp	Tyr	Pro	Lys	Ser	Glu	Asn	Glu
			355					360					365			
	Ser	Asn	Ile	Arg	Tyr	Val	Ser	Glu	Leu	His	Leu	Thr	Arg	Leu	Lys	Gly
		370					375					380				
	Thr	Glu	Gly	Gly	Thr	Tyr	Thr	Phe	Leu	Val	Ser	Asn	Ser	Asp	Val	Asn
	385					390					395					400
	Ala	Ala	Ile	Ala	Phe	Asn	Val	Tyr	Val	Asn	Thr	Lys	Pro	Glu	Ile	Leu
				405							410				415	
	Thr	Tyr	Asp	Arg	Leu	Val	Asn	Gly	Met	Leu	Gln	Cys	Val	Ala	Ala	Gly
			420						425					430		
	Phe	Pro	Glu	Pro	Thr	Ile	Asp	Trp	Tyr	Phe	Cys	Pro	Gly	Thr	Glu	Gln
			435					440					445			
	Arg	Cys	Ser	Ala	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Asp	Val	Gln	Thr	Leu	Asn	Ser
		450					455					460				
	Ser	Gly	Pro	Pro	Phe	Gly	Lys	Leu	Val	Val	Gln	Ser	Ser	Ile	Asp	Ser
	465					470					475					480
	Ser	Ala	Phe	Lys	His	Asn	Gly	Thr	Val	Glu	Cys	Lys	Ala	Tyr	Asn	Asp
				485						490					495	
	Val	Gly	Lys	Thr	Ser	Ala	Tyr	Phe	Asn	Phe	Ala	Phe	Lys	Glu	Gln	Ile
				500					505					510		
[0002]	His	Pro	His	Thr	Leu	Phe	Thr	Pro	Leu	Leu	Ile	Gly	Phe	Val	Ile	Val
			515					520					525			
	Ala	Gly	Met	Met	Cys	Ile	Ile	Val	Met	Ile	Leu	Thr	Tyr	Lys	Tyr	Leu
		530					535					540				
	Gln	Lys	Pro	Met	Tyr	Glu	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Val	Glu	Glu	Ile	Asn
	545					550					555					560
	Gly	Asn	Asn	Tyr	Val	Tyr	Ile	Asp	Pro	Thr	Gln	Leu	Pro	Tyr	Asp	His
				565						570					575	
	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Asn	Arg	Leu	Ser	Phe	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly
				580					585					590		
	Ala	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Val	Glu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Gly	Leu	Ile
			595						600				605			
	Lys	Ser	Asp	Ala	Ala	Met	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Pro	Ser
		610					615					620				
	Ala	His	Leu	Thr	Glu	Arg	Glu	Ala	Leu	Met	Ser	Glu	Leu	Lys	Val	Leu
	625					630					635					640
	Ser	Tyr	Leu	Gly	Asn	His	Met	Asn	Ile	Val	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys
				645						650					655	
	Thr	Ile	Gly	Gly	Pro	Thr	Leu	Val	Ile	Thr	Glu	Tyr	Cys	Cys	Tyr	Gly
				660					665					670		
	Asp	Leu	Leu	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	Lys	Arg	Asp	Ser	Phe	Ile	Cys	Ser
				675				680					685			
	Lys	Gln	Glu	Asp	His	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Tyr	Lys	Asn	Leu	Leu	His
		690					695					700				
	Ser	Lys	Glu	Ser	Ser	Cys	Ser	Asp	Ser	Thr	Asn	Glu	Tyr	Met	Asp	Met
	705					710					715					720
	Lys	Pro	Gly	Val	Ser	Tyr	Val	Val	Pro	Thr	Lys	Ala	Asp	Lys	Arg	Arg
				725						730					735	
	Ser	Val	Arg	Ile	Gly	Ser	Tyr	Ile	Glu	Arg	Asp	Val	Thr	Pro	Ala	Ile
				740					745				750			
	Met	Glu	Asp	Glu	Leu	Ala	Leu	Asp	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Ser	Phe	
			755					760				765				
	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met	Ala	Phe	Leu	Ala	Ser	Lys	Asn	Cys
		770					775					780				
	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu	Leu	Thr	His	Gly	Arg

```

785           790           795           800
Ile Thr Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Lys Asn Asp
      805
Ser Asn Tyr Val Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met
      820
Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Cys Val Tyr Thr Phe Glu Ser Asp Val
      835
Trp Ser Tyr Gly Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser Leu Gly Ser Ser
      850
Pro Tyr Pro Gly Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr Lys Met Ile Lys
865      870      875      880
Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro Ala Glu Met Tyr
      885
Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu Lys Arg Pro Thr
      900
Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile Ser Glu Ser Thr
      915
Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys
930      935      940
Pro Val Val Asp His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala
945      950      955      960
Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
      965

```

```

<210> 2
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

```

```

<220>
<223> 抗KIT抗体轻链的CDR1

```

```

[0003] <400> 2
Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Asn Val Ala
      1           5           10

```

```

<210> 3
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

```

```

<220>
<223> 抗KIT抗体轻链的CDR2

```

```

<400> 3
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
      1           5

```

```

<210> 4
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

```

```

<220>
<223> 抗KIT抗体轻链的CDR3

```

```

<400> 4
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
      1           5

```

```

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

```

<220>  
<223> 抗KIT抗体重链的CDR1

<400> 5  
Asp Tyr Tyr Ile Asn  
1 5

<210> 6  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 抗KIT抗体重链的CDR2

<400> 6  
Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys  
1 5 10 15  
Gly

<210> 7  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 抗KIT抗体重链的CDR3

[0004] <400> 7  
Gly Val Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
1 5

<210> 8  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 抗KIT抗体的重链可变区

<400> 8  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30  
Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Ala Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60  
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Glu Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gly Val Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser  
115

<210> 9  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 抗KIT抗体的重链可变区

<400> 9  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30  
Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Ala Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60  
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Glu Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gly Val Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser  
115

<210> 10  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 抗KIT抗体的重链可变区

[0005] <400> 10  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30  
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Ala Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60  
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gly Val Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser  
115

<210> 11  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 抗KIT抗体的重链可变区

<400> 11  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30  
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Ala Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60  
Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 Met Glu Leu Ser Ser 70 Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys 80  
 Ala Arg Gly Val 85 Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val 95  
 Thr Val Ser Ser 100 Tyr 105 Thr 110  
 Thr Val Ser Ser 115

<210> 12  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗KIT抗体的重链可变区

<400> 12  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Ala Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Val Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser 115

[0006]

<210> 13  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗KIT抗体的轻链可变区

<400> 13  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Asn  
 20 25 30  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 14  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗KIT抗体的轻链可变区

```

<400> 14
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Asn
 20           25           30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
 35           40           45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg
 85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100          105
    
```

```

<210> 15
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
    
```

```

<220>
<223> 抗KIT抗体的轻链可变区
    
```

```

[0007] <400> 15
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Asn
 20           25           30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
 35           40           45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg
 85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100          105
    
```

```

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
    
```

```

<220>
<223> 抗KIT抗体的轻链可变区
    
```

```

<400> 16
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Asn
 20           25           30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35           40           45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg
 85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100          105
    
```

<210> 17  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 轻链可变区共有序列  
  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 10, 46, 63, 80, 85, 87  
 <223> Xaa = 任何氨基酸  
  
 <400> 17  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Xaa Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Asn  
 20 25 30  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Xaa Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Xaa Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Xaa  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Xaa Tyr Xaa Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

[0008]

<210> 18  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 重链可变区共有序列  
  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 11, 20, 38, 68, 70, 73, 82, 91  
 <223> Xaa = 任何氨基酸  
  
 <400> 18  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Xaa Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Ile Asn Trp Val Xaa Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Ala Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Xaa Thr Xaa Thr Ala Xaa Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Xaa Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Xaa Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Val Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115

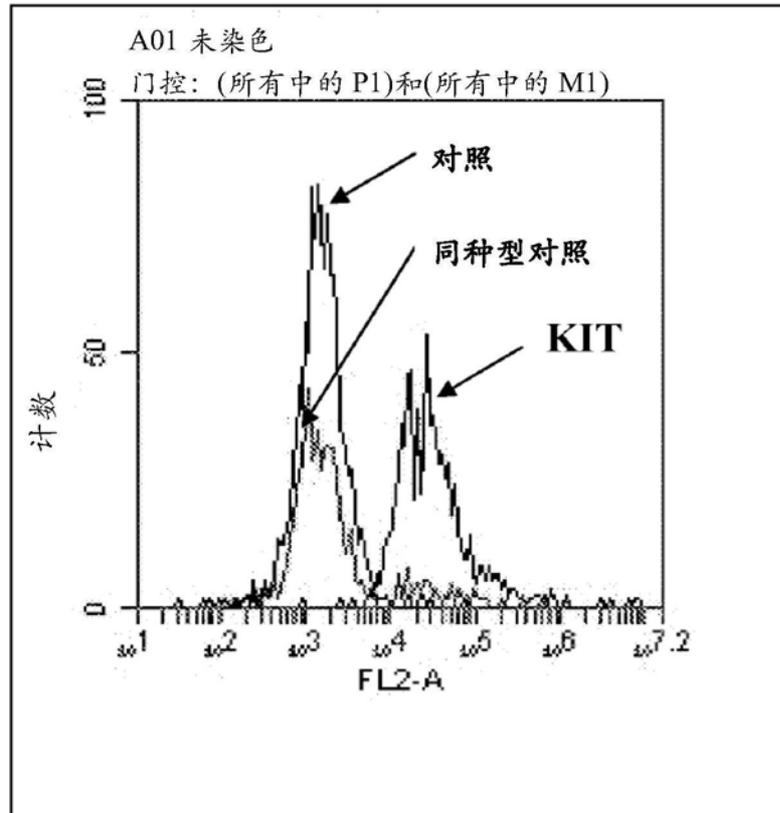
```

1   MRGARGAWDF LCVLLLLLLRV QTGSSQSPVS PGEPSPPSIH PGKSDLLIVRV GDEIRLLCTD PGFVKWTFEI LDETENKQN
    {d1
81  EWHITEKAEAT NTGKYTCTNK HGLSNSIYVF VRDPAKLFLV DRSLYGKEDN DTLVRCPLTD PEVTNYSLKG CQGPLPKDL
    }{d2
161 RFIPDPKAGI MIKSVKRAYH RLCLHCSVDQ EGKSVLSEKF ILKVRPAFKA VPVSVSKAS YLLREGEFT VTCTIKDVSS
    }{d3
241 SVYSTWKREN SQTQLQEKYN SWHHGDFNYE RQATLTISSA RVNDSGVFMC YANNTFGSAN VTTTLEVVVK GFINIFPMIN
    }{d4
321 TTVFVNDGEN VDLIVEYEAF PKPEHQQWIY MNRTFTDKWE DYPKSENEEN IRYVSELHLT RLKGTGGTY TFLVSNSDVN
    }{d5
401 AAIAFNVYVN TKPEILTYDR LVNGLQCVA AGFPEPTIDW YFCPGTEQRC SASVLPVDVQ TLNSSGPPFG KLVVQSSIDS
    }
481 SAFKHNGTVE CKAYNDVGKT SAYFNFAFKE QIHPHTLFTP LLIGFVIVAG MMCIIIVMILT YKYLQKPMYE VQWKVVEEIN
561 GNNYVYIDPT QLPYDHKWEF PRNRLSFGKT LGAGAFGKVV EATAYGLIKS DAAMTVAVKM LKPSAHLTER EALMSELKVL
641 SYLGNHMNIV NLLGACTIGG PTLVITEYCC YGDLNLFRR KRDSFICKQ EDHAEAAALYK NLLHSKESS SDSTNEYMDM
721 KPGVSYVVPT KADKRRSVRI GSYIERDVTP AIMEDELAL DLEDLLSFSY QVAKGMAFLA SKNCIHRDLA ARNILLTHGR
801 ITKICDFGLA RDIKNSNYV VKGNARLPVK WMAPEIFNC VYTFESDVWS YGIFLWELFS LGSSPYPGMP VDSKFYKMIK
881 EGRMLSPHEH APAEMYDIMK TCWDADPLKR PTFKQIVQLI EKQISESTNH IYSNLANCSP NRQKPVVDHS VRINSVGSTA
961 SSSQPLLVDH DV (SEQ ID NO: 1)

```

图1

**A**



**B**

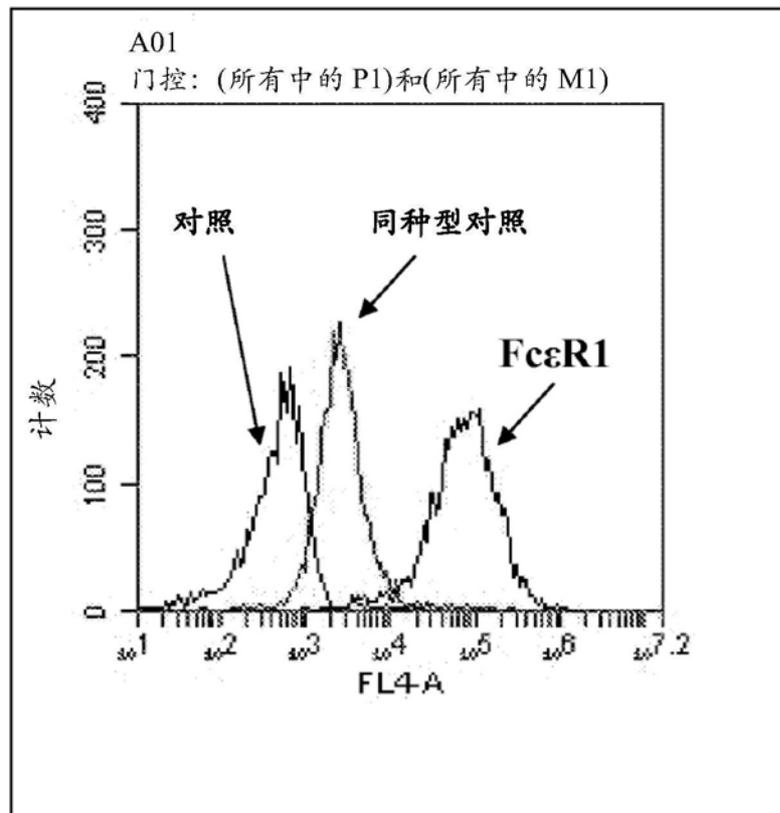


图2A-图2B

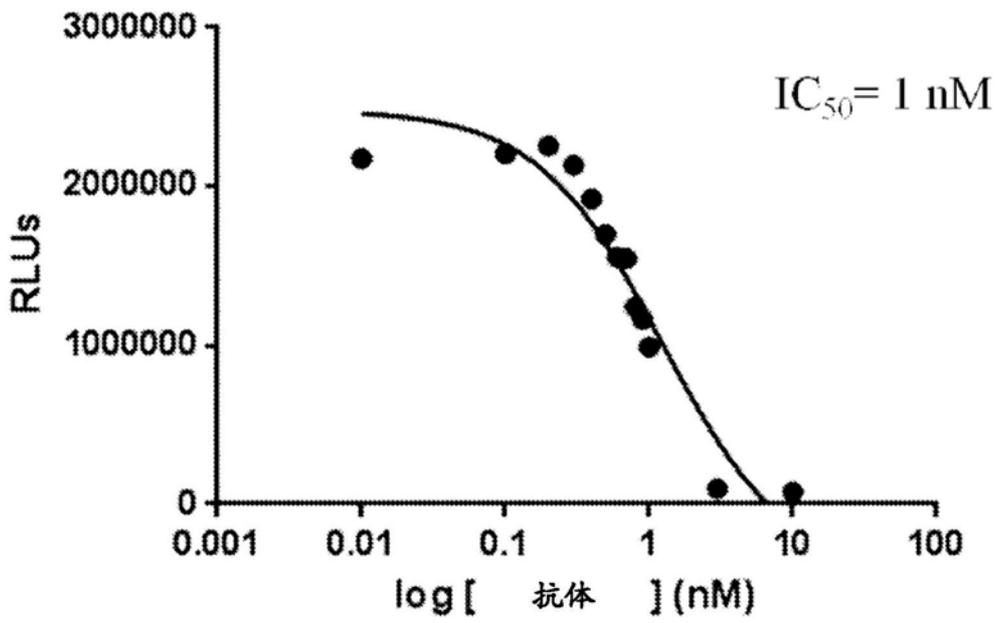


图2C

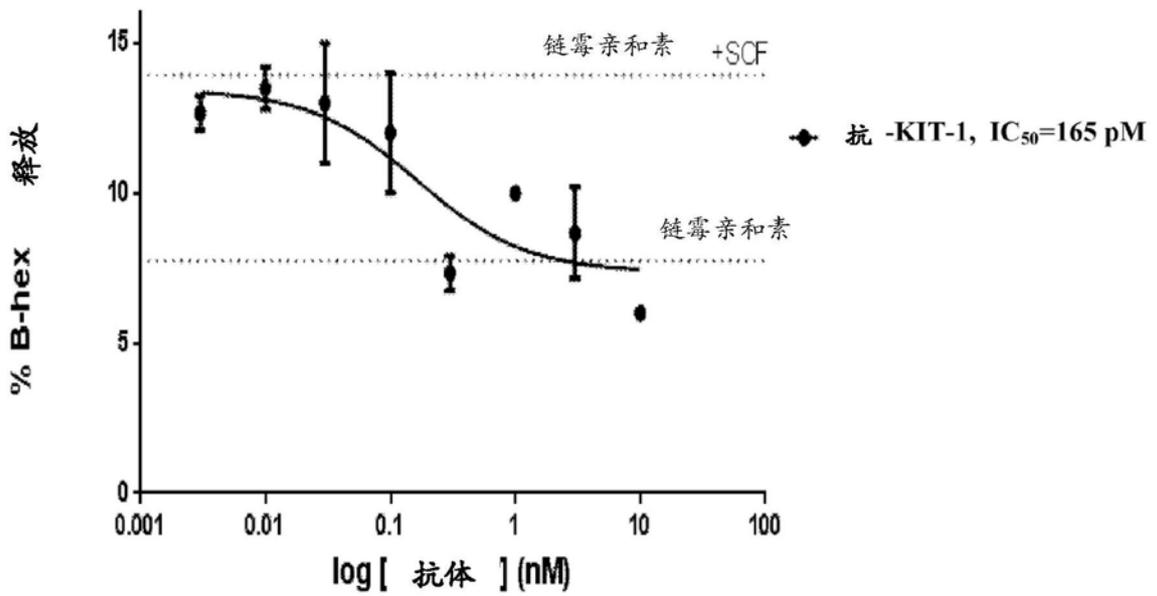


图3A

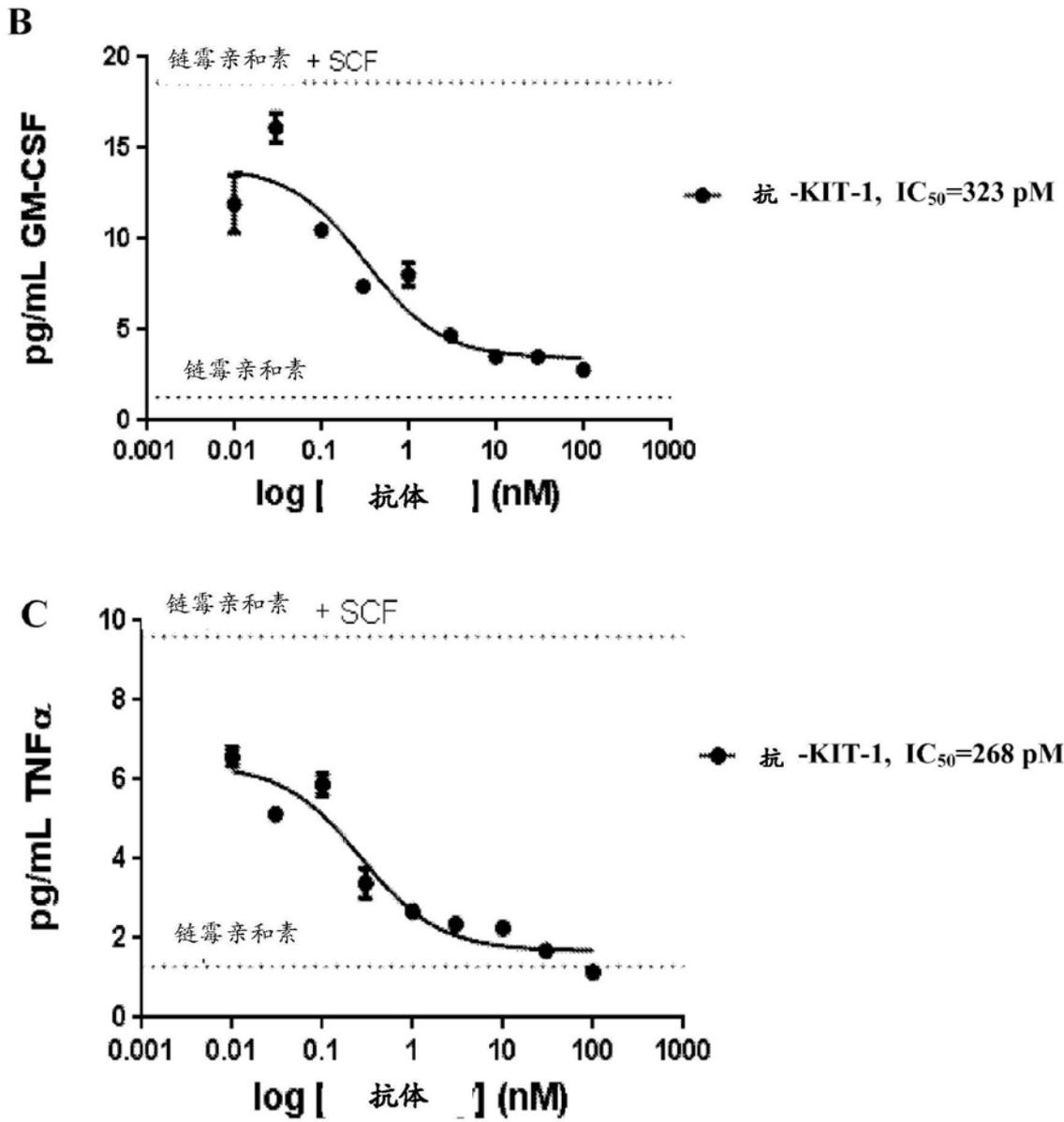


图3B-图3C

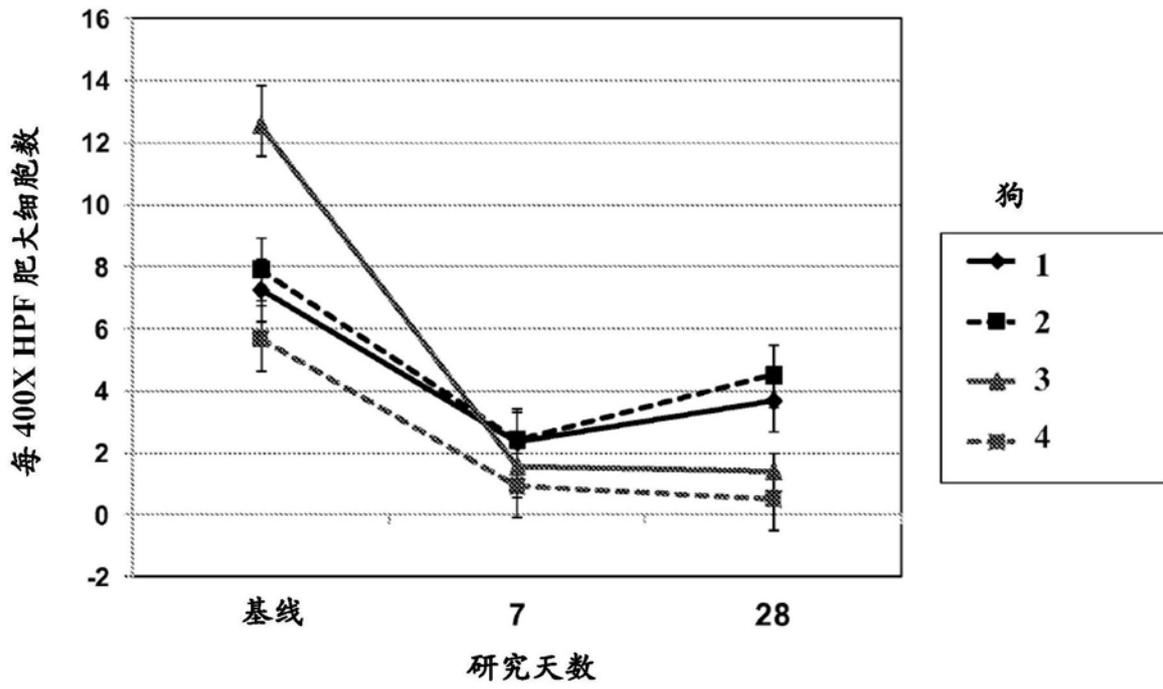


图4

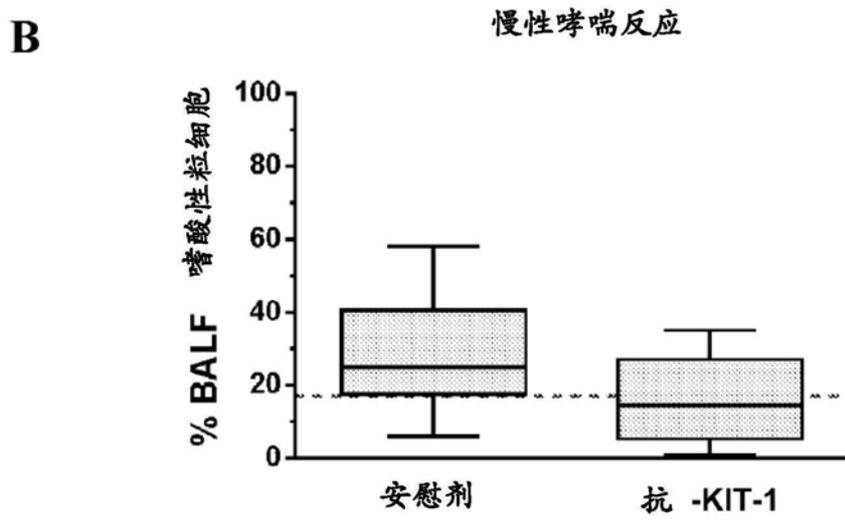
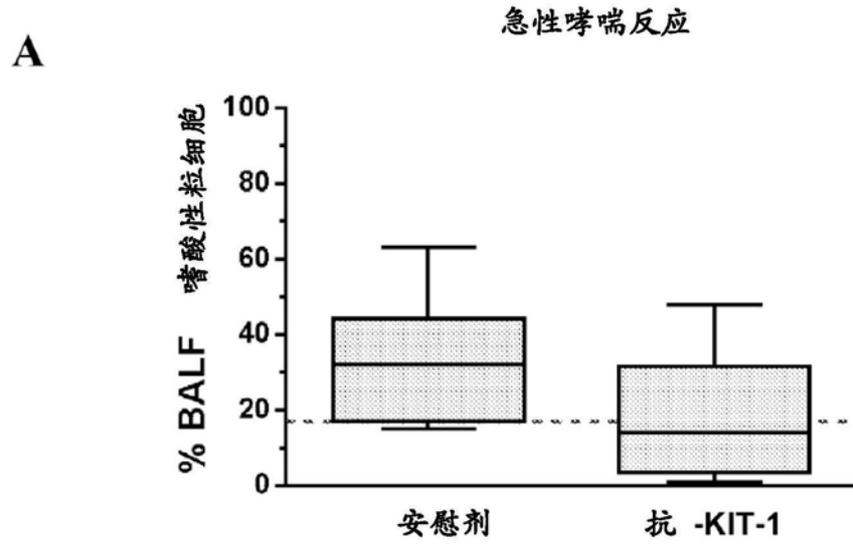


图5A-图5B

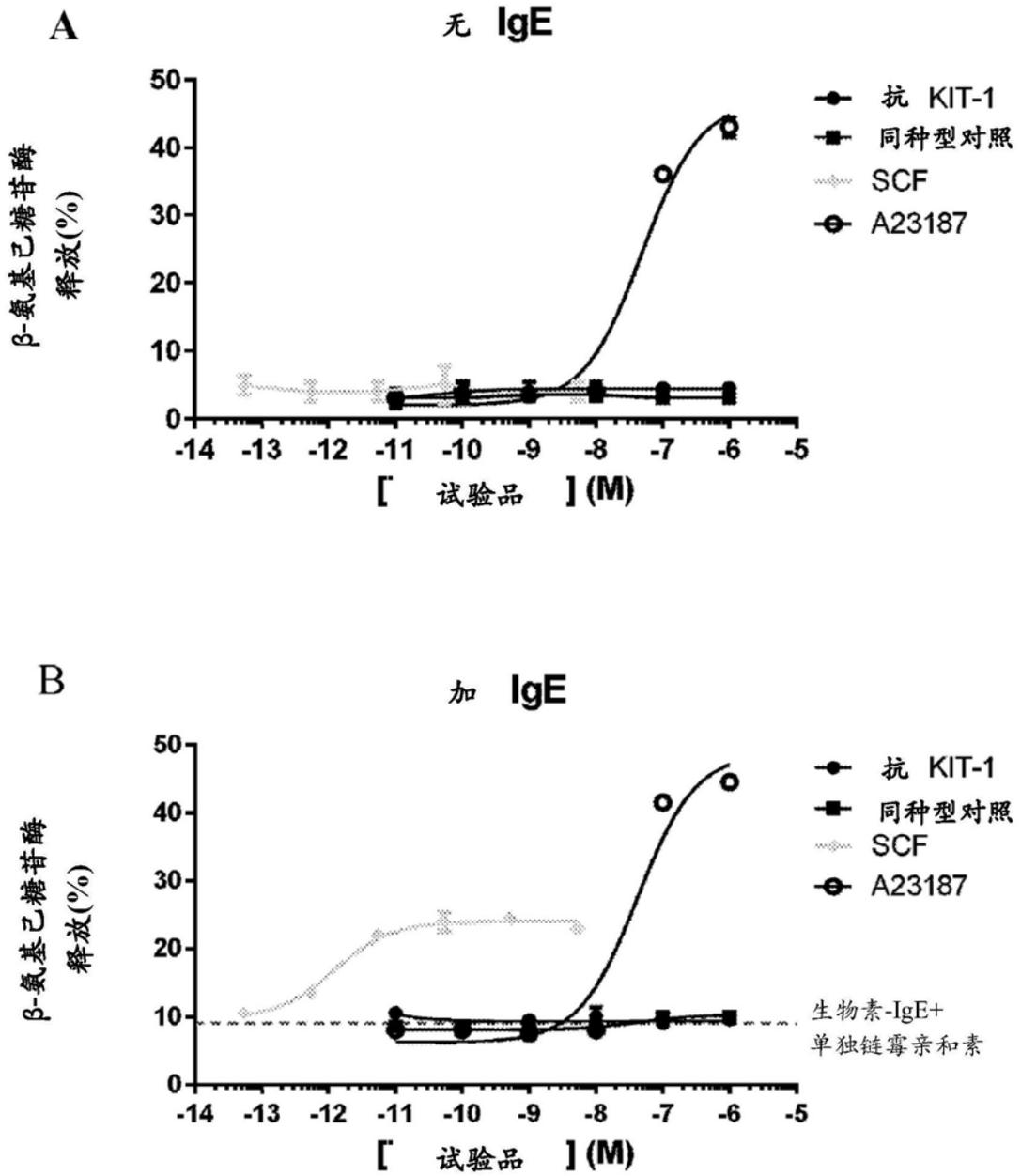


图6A-图6B

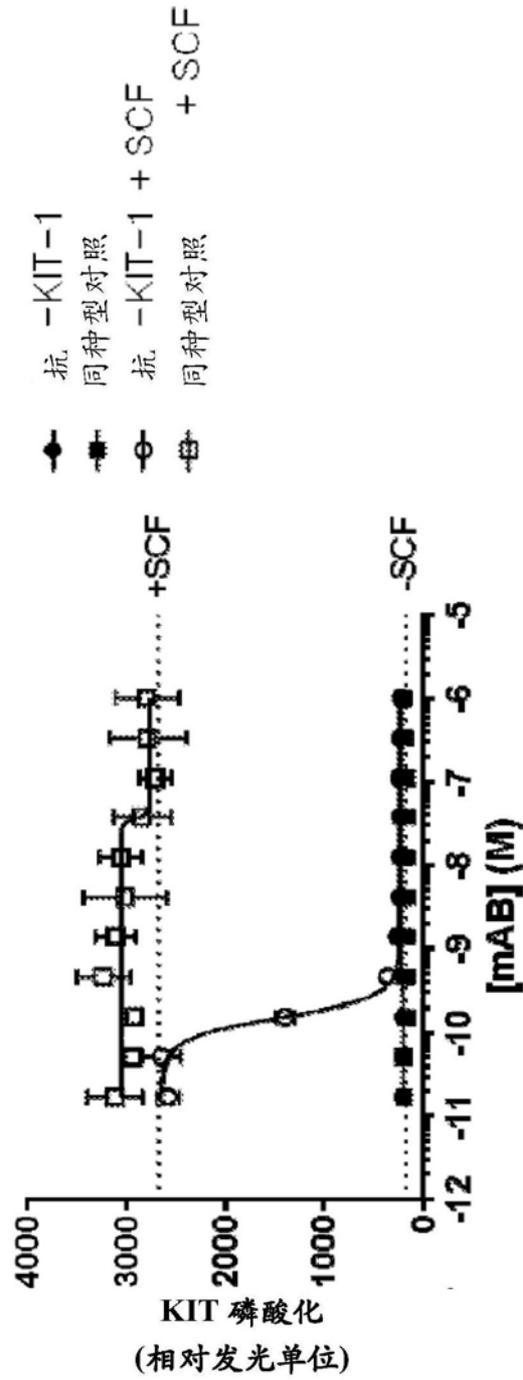


图7

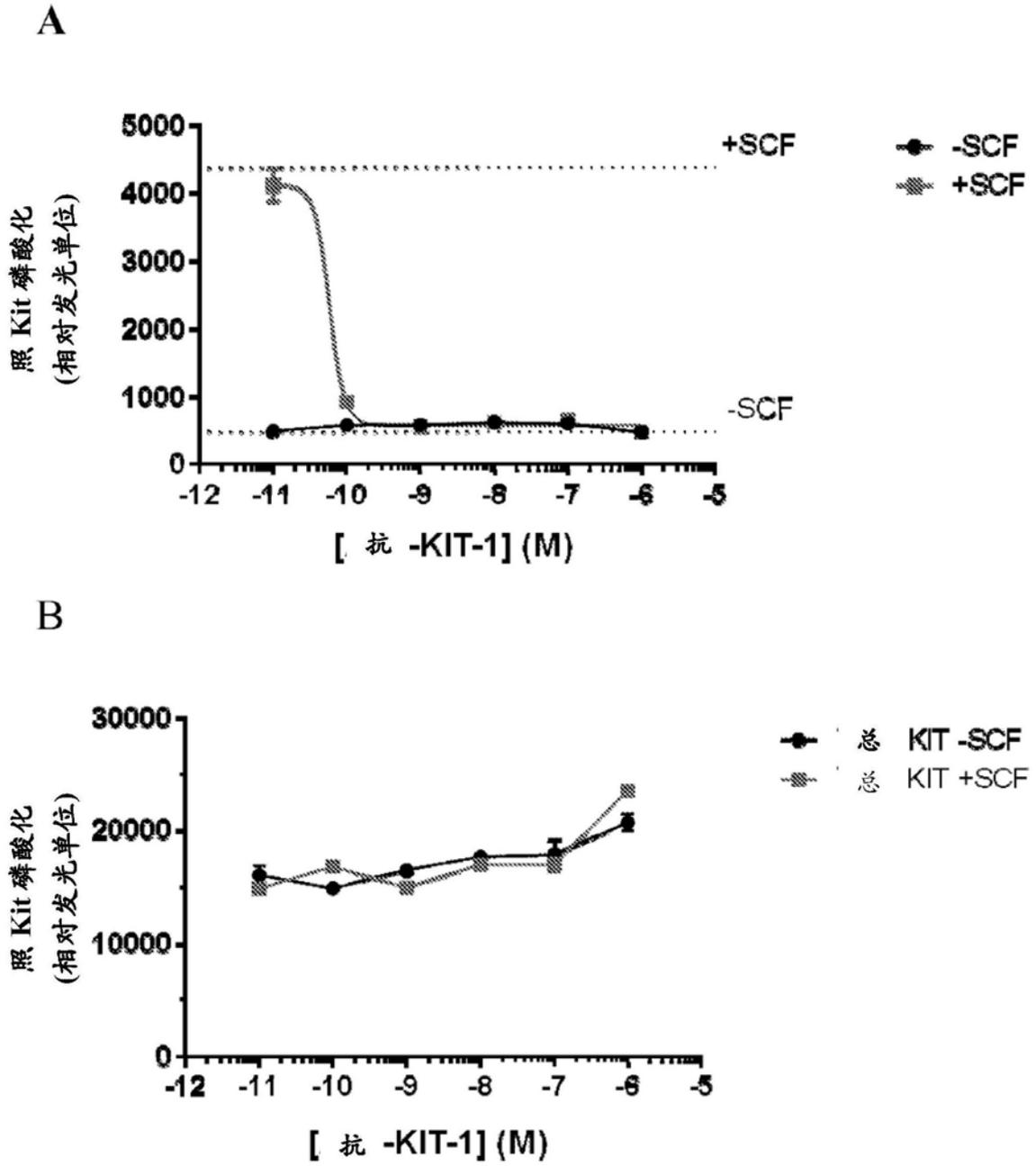


图8A-图8B