

# 能應用於抑制血管新生與腫瘤標靶治療之對抗第二型血管內皮生長受體之人類抗體

## 摘要

第二型血管內皮生長因子受體 (VEGFR2) 高度表現在腫瘤內皮細胞，並具有調節腫瘤血管新生之功能。VEGFR2也表現在多種癌細胞表面。我們使用噬菌體呈現法篩選並鑑定出對VEGFR2之人類單鏈抗體 (scFv)。其中R2S8和R2S12這兩株scFv能抑制VEGF-A/VEGFR2的結合與VEGF-A磷酸化VEGFR2。兩株scFvs 抗原結合決定位皆在到人類VEGFR2結構區域3的位置。我們進一步增強R2S12結合合力並改造為全人類抗體anti-VEGFR2-AF hAb。與臨床使用的抗VEGFR2之人類抗體 IMC-1121B (ramucirumab) 比較，以試管內實驗證明anti-VEGFR2-AF hAb具有更佳的拮抗性及抑制之血管形成之能力。在動物實驗中，單獨使用anti-VEGFR2-AF hAb治療以及結合docetaxel治療，對於抑制前列腺癌的腫瘤生長和血管生成能力皆比IMC-1121B有效。在白血病之小鼠實驗中，不論是延長存活率和減少腫瘤轉移，VEGFR2-AF hAb相較於IMC-1121B皆具有更顯著的療效。

## 技術優勢

此發明的優點有四點。第一、我們建構一株新穎具高度親和力對抗VEGFR2的人類抗體，anti-VEGFR2-AF hAb，其擁有獨特的CDR序列。第二、我們已鑑定出anti-VEGFR2-AF hAb的抗原結合位，並與IMC-1121B的不同。第三、在試管內實驗，anti-VEGFR2-AF hAb 的結合合力、拮抗力和抑制血管新生的能力皆比IMC-1121B更好。第四，在人類前列腺癌和白血病的小鼠動物模式中，anti-VEGFR2-AF hAb相較於IMC-1121B皆具有更好的治療效果。綜觀來說，anti-VEGFR2-AF hAb可抑制腫瘤血管新生或直接抑制有VEGFR2表現的腫瘤細胞生長，因此在癌症治療的臨床應用上具有極高的潛力。

## 本院覽號

10A-1040307

## 公告日期

## 智財權狀態

印度382204放棄維護、美國臨時案已申請、PCT已申請、台灣(發明)I621629放棄維護、澳洲2016249991放棄維護、巴西放棄申請、加拿大2,981,883放棄維護、歐盟EP 3283528 B1放棄維護、中國ZL 2016 8 0020787.5放棄維護、日本特許第6542383放棄維護、南韓放棄申請、墨西哥388174放棄維護、紐西蘭放棄申請、新加坡11201707949X放棄維護、美國US 10,196,447 B2放棄維護、新加坡放棄申請

## 應用範圍

1. 抗體可應用於發展腫瘤偵檢與造影試劑。
2. 抗體可應用於發展抑制血管新生與癌症標靶藥物。

## 創作人

吳漢忠等