(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119546343 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202380050634.5
(22)申请日 2023.04.26
(30)优先权数据
63/335,697 2022.04.27 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/019989 2023.04.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/212056 EN 2023.11.02
(71)申请人 亚设生物治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 I·朱勒蒂 瑞妮·L·葛蕾尔 杨翊
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 王玉桂 武晶晶
(51)Int.Cl.
A61K 47/68(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
A61K 38/20(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
C12P 21/08(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
C07K 14/54(2006.01)

权利要求书18页 说明书199页 附图4页

(54)发明名称

细胞因子融合蛋白与CD8抗原结合分子的组合

(57)摘要

本文提供了抗CD8抗原结合分子和包含用于相对于其他免疫细胞选择性地调节CD8+T细胞的功能的CD8抗原结合分子的具有IL-2或IL-21的融合多肽。本公开提供了组合地使用IL-2和IL-21融合蛋白以治疗疾病的方法。

CN 119546343 A

1.一种治疗患有疾病的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用:

(a)有效量的IL-21融合蛋白,其包含(i)与人类CD8特异性结合的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽;和

(b)有效量的IL-2融合蛋白,其包含(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-2多肽。

2.一种治疗患有疾病的受试者的方法,其中所述受试者已接受或正接受用IL-21融合蛋白治疗,所述方法包括:向所述受试者施用有效量的IL-2融合蛋白,其中所述IL-21融合蛋白包含(i)特异性结合人类CD8的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽,并且其中所述IL-2融合蛋白包含(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-2多肽。

3.一种治疗患有疾病的受试者的方法,其中所述受试者已接受或正接受用IL-2融合蛋白治疗,所述方法包括:向所述受试者施用有效量的IL-21融合蛋白,其中所述IL-21融合蛋白包含(i)特异性结合人类CD8的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽,并且其中所述IL-2融合蛋白包含(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,(ii)IL-2多肽。

4.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述疾病包括癌症。

5.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述疾病包括传染病。

6.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述治疗诱导所述受试者中的免疫反应。

7.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述治疗诱导所述受试者中的T细胞反应。

8.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述治疗延迟所述受试者中的癌症进展、减小肿瘤体积、和/或减少或抑制肿瘤生长。

9.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述治疗比在受试者中用单独的所述IL-2融合蛋白或所述IL-21融合蛋白治疗更加延迟所述受试者中的癌症进展、减小肿瘤体积、和/或减少或抑制肿瘤生长。

10.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段相同。

11.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段不同。

12.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域;和所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中在所述第一抗体或其抗原结合片段中:

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;

和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:

CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

13.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域,并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中在所述第一抗体或其抗原结合片段中:

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:

CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

14.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域,并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中所述第一抗体或其抗原结合片段的所述VH域和所述VL域包含以下的氨基酸序列:

(a)分别SEQ ID NO:58和59;

(b)分别SEQ ID NO:247和248;

(c)分别SEQ ID NO:62和63;

(d)分别SEQ ID NO:64和65;

(e)分别SEQ ID NO:66和67;

(f)分别SEQ ID NO:68和69;

(g)分别SEQ ID NO:70和71;

(h)分别SEQ ID NO:72和73;

(i)分别SEQ ID NO:185和186;

(j)分别SEQ ID NO:245和246;

(k)分别SEQ ID NO:249和250;

(l)分别SEQ ID NO:251和252;

(m)分别SEQ ID NO:253和254;

(n)分别SEQ ID NO:255和256;和

(o)分别SEQ ID NO:257和258。

15.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述第二抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域;并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中在所述第二抗体或其抗原结合片段中:

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

16.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述第二抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域,并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中在所述第二抗体或其抗原结合片段中:

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;

和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

17.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述第二抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域,并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中所述第二抗体或其抗原结合片段的所述VH域和所述VL域包含以下的氨基酸序列:

(a)分别SEQ ID NO:58和59;

(b)分别SEQ ID NO:247和248;

(c)分别SEQ ID NO:62和63;

(d)分别SEQ ID NO:64和65;

(e)分别SEQ ID NO:66和67;

(f)分别SEQ ID NO:68和69;

(g)分别SEQ ID NO:70和71;

(h)分别SEQ ID NO:72和73;

(i)分别SEQ ID NO:185和186;

(j)分别SEQ ID NO:245和246;

(k)分别SEQ ID NO:249和250;

(l)分别SEQ ID NO:251和252;

(m)分别SEQ ID NO:253和254;

(n)分别SEQ ID NO:255和256;和

(o)分别SEQ ID NO:257和258。

18.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中相较于包含SEQ ID NO:81的人类IL-2多肽的结合亲和力,所述IL-2多肽与IL-2Rα的结合亲和力降低了50%或更多。

19.如权利要求18所述的方法,其中相对于包含SEQ ID NO:81的人类IL-2多肽,所述IL-2多肽包含一个或多个降低所述IL-2多肽的结合亲和力的氨基酸突变。

20.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81包含具有一个、二个、三个、四个或五个氨基酸取代的SEQ ID NO:81的氨基酸序列,并且其中所述一个、二个、三个、四个或五个取代包含在SEQ ID NO:81的选自由以下组成的组的位置处的取代:Q11、H16、L18、L19、D20、Q22、R38、F42、K43、Y45、E62、P65、E68、V69、L72、D84、S87、N88、V91、I92、T123、Q126、S127、I129和S130。

21.如权利要求20所述的方法,其中所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有一组氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列,所述组氨基酸取代选自由以下组成的组:R38E和F42A;R38D和F42A;F42A和E62Q;R38A和F42K;R38E、F42A和N88S;R38E、F42A和N88A;R38E、F42A和N88G;R38E、F42A和N88R;R38E、F42A和N88T;R38E、F42A和N88D;R38E、F42A和V91E;R38E、F42A和D84H;R38E、F42A和D84K;R38E、F42A和D84R;H16D、R38E和F42A;H16E、R38E和F42A;R38E、F42A和Q126S;R38D、F42A和N88S;R38D、F42A和N88A;R38D、F42A和N88G;R38D、F42A和N88R;R38D、F42A和N88T;R38D、F42A和N88D;R38D、F42A和V91E;R38D、F42A和D84H;R38D、F42A和D84K;R38D、F42A和D84R;H16D、R38D和F42A;H16E、R38D和F42A;R38D、F42A和Q126S;R38A、F42K和N88S;R38A、F42K和N88A;R38A、F42K和N88G;R38A、F42K和N88R;R38A、F42K和N88T;R38A、F42K和N88D;R38A、F42K和V91E;R38A、F42K和D84H;R38A、F42K和D84K;R38A、F42K和D84R;H16D、R38A和F42K;H16E、R38A和F42K;R38A、F42K和Q126S;F42A、E62Q和N88S;F42A、E62Q和N88A;F42A、E62Q和N88G;F42A、E62Q和N88R;F42A、E62Q和N88T;F42A、E62Q和N88D;F42A、E62Q和V91E;F42A、E62Q和D84H;F42A、E62Q和D84K;和F42A、E62Q和D84R。

22.如权利要求20所述的方法,其中所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81包含在位置C125处具有另一氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列。

23.如权利要求22所述的方法,其中所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有一组氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列,所述组氨基酸取代选自由以下组成的组:R38E、F42A和C125A;R38D、F42A和C125A;F42A、E62Q和C125A;R38A、F42K和C125A;R38E、F42A、N88S

和C125A;R38E、F42A、N88A和C125A;R38E、F42A、N88G和C125A;R38E、F42A、N88R和C125A;R38E、F42A、N88D和C125A;R38E、F42A、N88T和C125A;R38E、F42A、V91E和C125A;R38E、F42A、D84H和C125A;R38E、F42A、D84K和C125A;R38E、F42A、D84R和C125A;H16D、R38E、F42A和C125A;H16E、R38E、F42A和C125A;R38E、F42A、C125A和Q126S;R38D、F42A、N88S和C125A;R38D、F42A、N88A和C125A;R38D、F42A、N88G和C125A;R38D、F42A、N88R和C125A;R38D、F42A、N88T和C125A;R38D、F42A、N88D和C125A;R38D、F42A、V91E和C125A;R38D、F42A、D84H和C125A;R38D、F42A、D84K和C125A;R38D、F42A、D84R和C125A;H16D、R38D、F42A和C125A;H16E、R38D、F42A和C125A;R38D、F42A、C125A和Q126S;R38A、F42K、N88S和C125A;R38A、F42K、N88G和C125A;R38A、F42K、N88R和C125A;R38A、F42K、N88T和C125A;R38A、F42K、N88D和C125A;R38A、F42K、N88A和C125A;R38A、F42K、V91E和C125A;R38A、F42K、D84H和C125A;R38A、F42K、D84K和C125A;R38A、F42K、D84R和C125A;H16D、R38A、F42K和C125A;H16E、R38A、F42K和C125A;R38A、F42K、C125A和Q126S;F42A、E62Q、N88S和C125A;F42A、E62Q、N88A和C125A;F42A、E62Q、N88G和C125A;F42A、E62Q、N88R和C125A;F42A、E62Q、N88T和C125A;F42A、E62Q、N88D和C125A;F42A、E62Q、V91E和C125A;F42A、E62Q和D84H和C125A;F42A、E62Q和D84K和C125A;F42A、E62Q和D84R和C125A;H16D、F42A和E62Q和C125A;H16E、F42A、E62Q和C125A;F42A、E62Q、C125A和Q126S;F42A、N88S和C125A;F42A、N88A和C125A;F42A、N88G和C125A;F42A、N88R和C125A;F42A、N88T和C125A;F42A、N88D和C125A;F42A、V91E和C125A;F42A、D84H和C125A;F42A、D84K和C125A;F42A、D84R和C125A;H16D、F42A和C125A;H16E、F42A和C125A;和F42A、C125A和Q126S。

24.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-2多肽包含SEQ ID NO:80或SEQ ID NO:297的氨基酸序列。

25.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-2多肽包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297和354-383。

26.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽包含与包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽至少80%同一的氨基酸序列。

27.如权利要求26所述的方法,其中相较于所述人类IL-21多肽的等电点,所述IL-21多肽的等电点低至少约0.6个单位至约5个单位。

28.如权利要求27所述的方法,其中所述IL-21多肽包含至少一个使所述IL-21多肽的等电点相对于无氨基酸取代的所述人类IL-21多肽降低约0.6个单位至约5个单位的氨基酸取代。

29.如权利要求27所述的方法,其中所述IL-21多肽包含至少四个使所述IL-21多肽的等电点相对于无氨基酸取代的所述人类IL-21多肽降低约0.6个单位至约5个单位的氨基酸取代。

30.如权利要求28或29所述的方法,其中所述IL-21多肽包含至多10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个降低等电点的氨基酸取代。

31.如权利要求26所述的方法,其中所述人类IL-21多肽的等电点为约9.42。

32.如权利要求26所述的方法,其中所述IL-21多肽的等电点为约7.12至约8.72。

33.如权利要求26所述的方法,其中通过至少约1.5倍更高曲线下面积(AUC)所测量,所述IL-21多肽在施用于所述受试者后导致相对于所述人类IL-21多肽的改进的暴露。

34.如权利要求26所述的方法,其中所述IL-21多肽包含经修饰的区域,其中相对于所述人类IL-21多肽的包含约2至20个带正电氨基酸残基的区域,所述经修饰的区域包含一个或多个具有所述约2至20个带正电氨基酸残基的氨基酸取代。

35.如权利要求34所述的方法,其中所述经修饰的区域排除结合人类IL-21受体的氨基酸残基。

36.如权利要求34或35所述的方法,其中所述经修饰的区域包含位于包含SEQ ID NO:390的所述人类IL-21多肽的S80至T92处的氨基酸残基。

37.如权利要求34所述的方法,其中所述人类IL-21多肽在呈所述人类IL-21多肽的三维结构的所述人类IL-21多肽表面上包含至少一个带正电氨基酸残基,并且不结合IL-21受体,并且其中所述IL-21多肽包含至少一个具有所述至少一个带正电氨基酸残基的氨基酸取代。

38.如权利要求34所述的方法,其中所述IL-21多肽不包含在包含SEQ ID NO:390的所述人类IL-21多肽的G84处的氨基酸取代。

39.如权利要求26所述的方法,其中所述IL-21多肽相对于SEQ ID NO:81在选自由以下组成的组的位置处包含4、5、6、7、8、9、10、11或12个氨基酸取代:SEQ ID NO:390的S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92。

40.如权利要求39所述的方法,其中所述IL-21多肽包含4、5、6、7、8、9、10、11或12个选自由以下组成的组的氨基酸取代:S80G、T81G、N82G、N82E、A83G、A83E、A83S、R85G、R85E、R85S、R86G、R86E、Q87G、Q87E、Q87S、K88G、H89G、H89S、R90G、R90S、R90E、R90A、L91G、L91S、T92G和T92S。

41.如权利要求39所述的方法,其中所述IL-21多肽包含(a)R85G、R86G、K88G和R90E,或(b)S80G、T81G、N82E、A83G、R85G、R86G、Q87G、K88G、H89G、R90E、L91G和T92G。

42.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽包含氨基酸序列:QGQDR HMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLP APEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPP $X_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS(SEQ ID NO:554),其中X_1=G、S;X_2=G、T;X_3=G、E、N;X_4=G、S、E、A;X_5=G、E、S、R;X_6=G、E、R;X_7=S、G、E、Q;X_8=G、K;X_9=G、S、H;X_{10}=A、E、S、G、R;X_{11}=S、G、L;和X_{12}=G、S、T,条件是X_5、X_6、X_8、X_9和X_{10}中的至少一者不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基,任选地其中:

(i)X_5=G,X_6=G,X_8=G,X_{10}=A;

(ii)X_5=G,X_6=G,X_8=G,X_{10}=E;

(iii)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=S,X_5=E,X_6=G,X_7=S,X_8=G,X_9=G,X_{10}=S;

(iv)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=S,X_5=G,X_6=G,X_7=S,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E;

(v)X_5=G,X_6=G,X_7=S,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E;

(vi)X_5=G,X_6=G,X_7=S,X_8=G,X_9=G,X_{10}=S;

(vii)X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E;

(viii)X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G;

(ix)X_5=G,X_6=G,X_7=E,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G;

(x)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=S,X_5=G,X_6=G,X_7=S,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=S,X_{12}=G;

(xi)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=

G;

(xii)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=S,X_5=G,X_6=G,X_7=E,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=S,X_{12}=G;

(xiii)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=E,X_5=G,X_6=G,X_7=E,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=S,X_{12}=G;

(xiv)X_3=G,X_4=G,X_5=S,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=S,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=S;

(xv)X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=S,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=S;

(xvi)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=G;

(xvii)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=S,X_5=G,X_6=G,X_7=S,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;

(xviii)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;

(xix)X_3=G,X_4=G,X_5=S,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=S,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=S;

(xx)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;

(xxi)X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

(xxii)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

(xxiii)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=E,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

(xxiv)X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

(xxv)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=E,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;或

(xxvi)X_1=G,X_2=G,X_3=E,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G。

43.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-12多肽包含与选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列至少90%同一的氨基酸序列。

44.如权利要求43所述的方法,其中所述IL-21多肽包含选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列。

45.如权利要求44所述的融合蛋白,其中所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列。

46.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽包含至少一个相较于由所述人类IL-21多肽结合使与IL-21受体的结合降低的氨基酸取代。

47.如权利要求46所述的方法,其中所述至少一个氨基酸取代位于SEQ ID NO:390的位置R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77或K117处的一个或多个氨基酸残基处。

48.如权利要求47所述的方法,其中所述至少一个氨基酸取代选自:R5F、R5A、R5E、R5S、R5T、R5N、R5Q、R5V、R5I、R5L、R5Y、I8E、R9A、R9D、R9E、R9H、R9S、R9T、R9N、R9G、R9V、R9I、R9L、R9Y、R11D、R11E、L13F、L13R、I14D、I16A、I16S、I16R、V17I、V17A、D18A、K72A、K72E、K73A、K73E、K75A、K75E、L74I、L74F、L74M、L74V、R76E、R76F、R76A、R76N、R76D、R76S、R76T、R76Q、R76V、R76I、R76L、R76Y、R76M、K77A、K77E和K117A。

49.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽包含与选自SEQ ID NO:422-491的氨基酸序列至少80%同一的氨基酸序列。

50.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽包含与选自SEQ ID NO:422-491的氨基酸序列至少90%同一的氨基酸序列。

51.如权利要求50所述的方法,其中所述IL-21多肽包含选自SEQ ID NO:422-491的氨基酸序列。

52.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-2融合蛋白包含:

一条或两条包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:158的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:170的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:189的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:316的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:320的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:324的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:328的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:332的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:348的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:352的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:218的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:219的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:220的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:221的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:222的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:301的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:309的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:317的氨基酸序列的重链；

一条或两条包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:319的氨基酸序

列的重链、和包含SEQ ID NO:321的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的重链;或

一条或两条包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:353的氨基酸序列的重链。

53.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-2融合蛋白包含四条多肽链,其中:

第一多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列;或

第一多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列。

54.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白包含:

一条或两条包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:559的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:563的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:567的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:570的氨基酸序

列的重链、和包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:575的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:583的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:587的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:591的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:560的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:564的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:568的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:576的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:580的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:584的氨基酸序列的重链;

一条或两条包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:588的氨基酸序列的重链;或

一条或两条包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:592的氨基酸序列的重链。

55.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白包含四条多肽链,其中:

第一多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:559的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:560的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:563的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:561

的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:564的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:567的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:568的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:575的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:576的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:580的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:583的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:584的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:587的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:588的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:585

的氨基酸序列;

第一多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:591的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列;或

第一多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:592的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列。

56.如权利要求1所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白是在施用所述IL-2融合蛋白之前施用。

57.如权利要求1所述的方法,其中所述IL-2融合蛋白是在施用所述IL-21融合蛋白之前施用。

58.如权利要求1所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白是并行、依序或同时施用的。

59.如权利要求1所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白是依序施用的。

60.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白被配制成单一药物组合物。

61.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白被配制成独立的药物组合物。

62.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段各自独立地靶向CD8ab或CD8b。

63.如权利要求62所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段各自靶向CD8ab或CD8b上的不同表位。

64.如权利要求62所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段不会交叉竞争与CD8ab或CD8b结合。

65.一种药盒,所述药盒包括一个或多个容器,所述容器包含(a)IL-21融合蛋白,其包含:(i)与人类CD8特异性结合的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽;和(b)IL-2融合蛋白,其包含:(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-2多肽;任选地药学上可接受的载剂;任选地并行、依序或同时向有需要的受试者施用所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白的说明书。

66.一种药盒,所述药盒包括包含IL-21融合蛋白的容器,和向已接受或正接受用IL-2融合蛋白治疗的有需要的受试者施用所述IL-21融合蛋白、任选地药学上可接受的载剂的说明书,其中所述IL-21融合蛋白包含特异性结合人类CD8的第一抗体或其抗原结合片段以及IL-21多肽,并且其中所述IL-2融合蛋白包含与人类CD8特异性结合的第二抗体或其抗原结合片段以及IL-2多肽。

67.一种药盒,所述药盒包括包含IL-2融合蛋白的容器,和向已接受或正接受用IL-21融合蛋白治疗的有需要的受试者施用所述IL-2融合蛋白、任选地药学上可接受的载剂的说明书,其中所述IL-21融合蛋白包含特异性结合人类CD8的第一抗体或其抗原结合片段以及IL-21多肽,并且其中所述IL-2融合蛋白包含与人类CD8特异性结合的第二抗体或其抗原结

合片段以及IL-2多肽。

68.一种组合物,所述组合物包含(a)IL-21融合蛋白,其包含:(i)与人类CD8特异性结合的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽;和(b)IL-2融合蛋白,其包含(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-2多肽。

69.一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求68所述的组合物和药学上可接受的载剂。

细胞因子融合蛋白与CD8抗原结合分子的组合

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年4月27日提交的美国临时专利申请第63/335,697号的权益,所述申请通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 表达αβT细胞受体的CD8+T细胞为介导对各种病原体和癌症的适应性免疫的主要组织相容(major histocompatibility;MHC)I类限制T细胞的较大子集。另外,其也可为病原性的并且在某些自身免疫和炎性疾患中引起疾病。调节CD8+T细胞的功能,在感染和癌症的情形下通过激活其功能或在某些自身免疫疾病的情形下通过抑制其功能,可具有治疗益处。

[0004] CD8+T细胞活化和分化很大程度上受例如细胞因子的可溶性免疫调节蛋白控制。细胞因子的生物活性是通过通常以极高亲和力与细胞表面上的其相应细胞因子受体结合而介导,从而使得其能够有效地刺激其受体下游的信号转导,触发调节免疫细胞表型和功能的各种细胞过程。细胞因子通常具有多效性作用,从而引起多个下游细胞事件,例如活化、增殖、存活、细胞凋亡和其他免疫调节蛋白质的分泌。另外,因为其受体在多个免疫细胞子集上表达,所以细胞因子不仅作用于CD8+T细胞并且也作用于表达其受体的其他免疫和非免疫细胞。

[0005] 细胞因子免疫疗法的挑战在于,在一些情况下,尽管激活免疫细胞以增强免疫反应,但相同细胞因子也可激活如通过IL-2和IFNγ所示例的反调节通路(counter-regulatory pathway)。这些反调节通路可激活调节性T细胞反应和抑制通路。因此,仍需要用于靶向CD8+T细胞而不激活调节性T细胞反应和抑制通路的改进的疗法。

发明内容

[0006] 在一些方面,本公开提供了一种治疗受试者的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的以下各者:

[0007] (a)IL-21融合蛋白,其包含(i)与人类CD8特异性结合的抗体或其抗原结合片段;和(ii)IL-21多肽;和

[0008] (b)IL-2融合蛋白,其包含(i)特异性结合人类CD8的抗体或其抗原结合片段;和(ii)IL-2多肽,

[0009] 从而治疗所述受试者。

[0010] 在一些方面,本公开提供了一种治疗已接受或正接受用包含特异性结合人类CD8的抗体或其抗原结合片段和IL-21多肽的IL-21融合蛋白治疗的受试者的疾病的方法,所述方法包括:向所述受试者施用有效量的包含(i)特异性结合人类CD8的抗体或其抗原结合片段;和(ii)IL-2多肽的IL-2融合蛋白,从而治疗所述受试者。

[0011] 在一些方面,本公开提供了一种治疗已接受或正接受用包含特异性结合人类CD8的抗体或其抗原结合片段以及IL-2多肽的IL-2融合蛋白治疗的受试者的疾病的方法,所述

方法包括:向所述受试者施用有效量的包含(i)特异性结合人类CD8的抗体或其抗原结合片段;和(ii)IL-21多肽的IL-21融合蛋白,从而治疗所述受试者。

[0012] 在一些方面,本公开提供了一种药盒,其包含一个或多个容器,所述容器包含:(a)IL-21融合蛋白,其包含(i)与人类CD8特异性结合的抗体或其抗原结合片段;和(ii)IL-21多肽;和(b)IL-2融合蛋白,其包含(i)特异性结合人类CD8的抗体或其抗原结合片段;和(ii)IL-2多肽;和任选地药学上可接受的载剂;以及并行、依序或同时向有需要的受试者施用所述IL-21和IL-2融合蛋白的说明书。

[0013] 在一些方面,本公开提供了一种药盒,其包含:容器,所述容器包含含有与人类CD8特异性结合的抗体或其抗原结合片段;和IL-21多肽的IL-21融合蛋白,和任选地药学上可接受的载剂,以及向已接受或正接受用包含特异性结合人类CD8的抗体或其抗原结合片段;和IL-2多肽的IL-2融合蛋白治疗的有需要的受试者施用所述IL-21融合蛋白的说明书,从而治疗所述受试者。

[0014] 在一些方面,本公开提供了一种药盒,其包含:容器,所述容器包含含有与人类CD8特异性结合的抗体或其抗原结合片段;和IL-2多肽的IL-2融合蛋白,和任选地药学上可接受的载剂,以及向已接受或正接受用包含特异性结合人类CD8的抗体或其抗原结合片段;和IL-21多肽的IL-21融合蛋白治疗的有需要的受试者施用所述IL-2融合蛋白的说明书,从而治疗所述受试者。

[0015] 在一些方面,本公开提供了包含特异性结合人类CD8的抗体或其抗原结合片段和IL-21多肽的IL-21融合蛋白的用途,其用于向有需要的受试者施用,其中所述受试者已接受或正接受用包含与人类CD8特异性结合的抗体或其抗原结合片段;和IL-2多肽的IL-2融合蛋白治疗。

[0016] 在一些方面,本公开提供了包含特异性结合人类CD8的抗体或其抗原结合片段和IL-21多肽的IL-2融合蛋白的用途,其用于向有需要的受试者施用,其中所述受试者已接受或正接受用包含与人类CD8特异性结合的抗体或其抗原结合片段;和IL-21多肽的IL-21融合蛋白治疗。

[0017] 在前述或相关方面的任一者中,所述有需要的受试者患有疾病。在一些方面,所述疾病为癌症。在一些方面,所述疾病为传染病。

[0018] 在前述或相关方面的任一者中,治疗诱导受试者中的免疫反应。在一些方面,所述免疫反应为T细胞反应。

[0019] 在前述或相关方面的任一者中,治疗延迟受试者的癌症进展。在一些方面,治疗减小受试者的肿瘤体积。在一些方面,治疗减少或抑制受试者的肿瘤生长。在一些方面,治疗比在受试者中用单独的IL-2融合蛋白或IL-21融合蛋白治疗更加延迟所述受试者中的癌症进展、减小肿瘤体积、和/或减少或抑制肿瘤生长。

[0020] 在前述或相关方面的任一者中,所述IL-21和IL-2融合蛋白的抗体或其抗原结合片段相同。在一些方面,所述IL-21和IL-2融合蛋白的抗体或其抗原结合片段不同。在一些方面,所述IL-21和IL-2融合蛋白的抗体或其抗原结合片段以小于1000nM的EC50,与在其表面上表达人类CD8ab异二聚体的细胞结合。在一些方面,所述IL-21和IL-2融合蛋白的抗体或其抗原结合片段结合人类CD8+T细胞。

[0021] 在一些方面,所述IL-21和IL-2融合蛋白的抗体或其抗原结合片段结合CD8ab或

CD8b上的不同表位。在一些方面,所述IL-21和IL-2融合蛋白的抗体或其抗原结合片段不会竞争与CD8ab或CD8b结合。在一些方面,所述IL-21融合蛋白包含特异性结合人类CD8的第一抗体或其抗原结合片段,并且所述IL-2融合蛋白包含特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,其中所述第一抗体和所述第二抗体结合CD8ab或CD8b上的不同表位。在一些方面,所述第一抗体和所述第二抗体不会交叉竞争与CD8ab或CD8b结合。

[0022] 在一些方面,所述IL-21和IL-2融合蛋白的抗体或其抗原结合片段包含重链可变(VH)域和轻链可变(VL)域,其中:

[0023] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

[0024] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

[0025] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

[0026] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

[0027] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0028] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

[0029] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0030] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

[0031] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

[0032] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0033] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0034] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

[0035] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0036] 在一些方面,所述IL-21和IL-2融合蛋白的抗体或其抗原结合片段包含重链可变(VH)域和轻链可变(VL)域,并且其中:

[0037] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

[0038] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

[0039] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

[0040] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

[0041] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ

ID NO:56的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0042] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

[0043] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0044] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

[0045] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

[0046] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0047] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0048] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

[0049] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0050] 在一些方面,所述VH和VL域包含选自以下的组的氨基酸序列:

[0051] (a)分别SEQ ID NO:58和59;

[0052] (b)分别SEQ ID NO:247和248;

[0053] (c)分别SEQ ID NO:62和63;

[0054] (d)分别SEQ ID NO:64和65;

[0055] (e)分别SEQ ID NO:66和67;

[0056] (f)分别SEQ ID NO:68和69;

[0057] (g)分别SEQ ID NO:70和71;

[0058] (h)分别SEQ ID NO:72和73;

[0059] (i)分别SEQ ID NO:185和186;

[0060] (j)分别SEQ ID NO:245和246;

[0061] (k)分别SEQ ID NO:249和250;

[0062] (l)分别SEQ ID NO:251和252;

[0063] (m)分别SEQ ID NO:253和254;

[0064] (n)分别SEQ ID NO:255和256;和

[0065] (o)分别SEQ ID NO:257和258。

[0066] 在前述或相关方面的任一者中,(i)所述IL-2多肽与抗体或抗原结合片段直接连接或通过接头与其连接,和/或(ii)所述IL-2多肽与抗体或抗原结合片段直接连接或通过接头与其连接。在一些方面,(i)所述IL-2多肽通过Gly-Ser接头与抗体或抗原结合片段连接,和/或(ii)所述IL-2多肽通过Gly-Ser接头与抗体或抗原结合片段连接。

[0067] 在前述或相关方面的任一者中,所述IL-2融合蛋白、所述IL-21融合蛋白、或所述IL-2和IL-21融合蛋白两者各自包含:

[0068] 两条抗体重链多肽,其从N端至C端包含根据式[I]的结构:

[0069] VH-CH1-铰链-CH2-CH3 [I]

[0070] 和两条抗体轻链多肽,其从N端至C端包含根据式[II]的结构:

[0071] VL-CL [II]

[0072] 其中VH为VH域,其中CH1为抗体CH1域,其中铰链为抗体铰链域,其中CH2-CH3为抗体Fc域,其中VL为VL域,并且其中CL为抗体轻链恒定域;并且

[0073] 其中所述IL-2多肽或所述IL-21多肽的N端与两个CH3域中的一者的C端融合。

[0074] 在一些方面,根据EU索引编号,抗体重链多肽中的一者或两者包含以下氨基酸取代:L234A、L235A和G237A。在一些方面,根据EU索引编号,抗体重链多肽中的第一者包含氨基酸取代Y349C和T366W,并且抗体重链多肽中的第二者包含氨基酸取代S354C、T366S、L368A和Y407V。

[0075] 在前述或相关方面的任一者中,相较于包含SEQ ID NO:81的人类IL-2多肽的结合亲和力,所述IL-2多肽对IL-2Rα的结合亲和力降低了50%或更多。在一些方面,相对于包含SEQ ID NO:81的人类IL-2多肽,所述IL-2多肽包含一个或多个降低IL-2多肽的结合亲和力的氨基酸突变。在一些方面,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81包含具有一个、二个、三个、四个或五个氨基酸取代的SEQ ID NO:81的氨基酸序列,并且其中所述一个、二个、三个、四个或五个取代包含在SEQ ID NO:81的选自由以下组成的组的位置处的取代:Q11、H16、L18、L19、D20、Q22、R38、F42、K43、Y45、E62、P65、E68、V69、L72、D84、S87、N88、V91、I92、T123、Q126、S127、I129和S130。在一些方面,所述IL-2多肽(相对于SEQ ID NO:81的序列)包含具有以下氨基酸取代组中的一者的SEQ ID NO:81的序列:R38E和F42A;R38D和F42A;F42A和E62Q;R38A和F42K;R38E、F42A和N88S;R38E、F42A和N88A;R38E、F42A和N88G;R38E、F42A和

N88R;R38E、F42A和N88T;R38E、F42A和N88D;R38E、F42A和V91E;R38E、F42A和D84H;R38E、F42A和D84K;R38E、F42A和D84R;H16D、R38E和F42A;H16E、R38E和F42A;R38E、F42A和Q126S;R38D、F42A和N88S;R38D、F42A和N88A;R38D、F42A和N88G;R38D、F42A和N88R;R38D、F42A和N88T;R38D、F42A和N88D;R38D、F42A和V91E;R38D、F42A和D84H;R38D、F42A和D84K;R38D、F42A和D84R;H16D、R38D和F42A;H16E、R38D和F42A;R38D、F42A和Q126S;R38A、F42K和N88S;R38A、F42K和N88A;R38A、F42K和N88G;R38A、F42K和N88R;R38A、F42K和N88T;R38A、F42K和N88D;R38A、F42K和V91E;R38A、F42K和D84H;R38A、F42K和D84K;R38A、F42K和D84R;H16D、R38A和F42K;H16E、R38A和F42K;R38A、F42K和Q126S;F42A、E62Q和N88S;F42A、E62Q和N88A;F42A、E62Q和N88G;F42A、E62Q和N88R;F42A、E62Q和N88T;F42A、E62Q和N88D;F42A、E62Q和V91E;F42A、E62Q和D84H;F42A、E62Q和D84K;和F42A、E62Q和D84R。在一些方面,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81包含在位置C125处具有另一氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列。在一些方面,所述IL-2多肽(相对于SEQ ID NO:81的序列)包含具有以下氨基酸取代组中的一者的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A和C125A;R38D、F42A和C125A;F42A、E62Q和C125A;R38A、F42K和C125A;R38E、F42A、N88S和C125A;R38E、F42A、N88A和C125A;R38E、F42A、N88G和C125A;R38E、F42A、N88R和C125A;R38E、F42A、N88D和C125A;R38E、F42A、N88T和C125A;R38E、F42A、V91E和C125A;R38E、F42A、D84H和C125A;R38E、F42A、D84K和C125A;R38E、F42A、D84R和C125A;H16D、R38E、F42A和C125A;H16E、R38E、F42A和C125A;R38E、F42A、C125A和Q126S;R38D、F42A、N88S和C125A;R38D、F42A、N88A和C125A;R38D、F42A、N88G和C125A;R38D、F42A、N88R和C125A;R38D、F42A、N88T和C125A;R38D、F42A、N88D和C125A;R38D、F42A、V91E和C125A;R38D、F42A、D84H和C125A;R38D、F42A、D84K和C125A;R38D、F42A、D84R和C125A;H16D、R38D、F42A和C125A;H16E、R38D、F42A和C125A;R38D、F42A、C125A和Q126S;R38A、F42K、N88S和C125A;R38A、F42K、N88G和C125A;R38A、F42K、N88R和C125A;R38A、F42K、N88T和C125A;R38A、F42K、N88D和C125A;R38A、F42K、N88A和C125A;R38A、F42K、V91E和C125A;R38A、F42K、D84H和C125A;R38A、F42K、D84K和C125A;R38A、F42K、D84R和C125A;H16D、R38A、F42K和C125A;H16E、R38A、F42K和C125A;R38A、F42K、C125A和Q126S;F42A、E62Q、N88S和C125A;F42A、E62Q、N88A和C125A;F42A、E62Q、N88G和C125A;F42A、E62Q、N88R和C125A;F42A、E62Q、N88T和C125A;F42A、E62Q、N88D和C125A;F42A、E62Q、V91E和C125A;F42A、E62Q和D84H和C125A;F42A、E62Q和D84K和C125A;F42A、E62Q和D84R和C125A;H16D、F42A和E62Q和C125A;H16E、F42A、E62Q和C125A;F42A、E62Q、C125A和Q126S;F42A、N88S和C125A;F42A、N88A和C125A;F42A、N88G和C125A;F42A、N88R和C125A;F42A、N88T和C125A;F42A、N88D和C125A;F42A、V91E和C125A;F42A、D84H和C125A;F42A、D84K和C125A;F42A、D84R和C125A;H16D、F42A和C125A;H16E、F42A和C125A;和F42A、C125A和Q126S。在一些方面,所述IL-2多肽包含SEQ ID NO:80或SEQ ID NO:297的氨基酸序列。在一些方面,所述IL-2多肽包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297和354-383。

[0076] 在前述或相关方面的任一者中,所述IL-21多肽包含与包含SEQID NO:390的人类IL-21多肽至少80%同一的氨基酸序列。在一些方面,相较于人类IL-21多肽的等电点,所述IL-21多肽的等电点低至少约0.6个单位至约5个单位。在一些方面,所述IL-21多肽包含至少一个使IL-21多肽的等电点相对于无氨基酸取代的人类IL-21多肽降低约0.6个单位至约5个单位的氨基酸取代。在一些方面,所述IL-21多肽包含至少四个使IL-21多肽的等电点相

对于无氨基酸取代的人类IL-21多肽降低约0.6个单位至约5个单位的氨基酸取代。在一些方面,所述IL-21多肽包含至多10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个降低等电点的氨基酸取代。在一些方面,人类IL-21多肽的等电点为约9.42。在一些方面,所述IL-21多肽的等电点为约7.12至约8.72。在一些方面,通过至少约1.5倍更高的IL-21多肽的曲线下面积(area under the curve;AUC)所测量,所述IL-21多肽在施用于受试者后导致相对于人类IL-21多肽的改进的暴露。在一些方面,人类IL-21多肽包含约2至20个带正电氨基酸残基的区域,并且其中所述IL-21多肽包含至少一个具有带正电氨基酸残基中的一者或多者的氨基酸取代。在一些方面,所述区域不包括结合IL-21受体的氨基酸残基。在一些方面,所述区域包含含有SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽的氨基酸残基S80至T92。在一些方面,人类IL-21多肽在呈人类IL-21多肽的三维结构的人类IL-21多肽表面上包含至少一个带正电氨基酸残基,并且不结合IL-21受体,并且其中所述IL-21多肽包含至少一个具有所述至少一个带正电氨基酸残基的氨基酸取代。在一些方面,所述IL-21多肽不包含含有SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽的G84处的氨基酸取代。在一些方面,所述IL-21多肽包含4、5、6、7、8、9、10、11或12个在选自SEQ ID NO:390的S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91或T92的位置处的氨基酸取代。在一些方面,所述IL-21多肽包含4、5、6、7、8、9、10、11或12个选自以下的氨基酸取代:S80G、T81G、N82G、N82E、A83G、A83E、A83S、R85G、R85E、R85S、R86G、R86E、Q87G、Q87E、Q87S、K88G、H89G、H89S、R90G、R90S、R90E、R90A、L91G、L91S、T92G、T92S。在一些方面,所述IL-21多肽包含(a)R85G、R86G、K88G和R90E,或(b)S80G、T81G、N82E、A83G、R85G、R86G、Q87G、K88G、H89G、R90E、L91G和T92G。在一些方面,所述IL-21多肽包含氨基酸序列:QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$GX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS(SEQ ID NO:554),其中X$_1$=G、S;X$_2$=G、T;X$_3$=G、E、N;X$_4$=G、S、E、A;X$_5$=G、E、S、R;X$_6$=G、E、R;X$_7$=S、G、E、Q;X$_8$=G、K;X$_9$=G、S、H;X$_{10}$=A、E、S、G、R;X$_{11}$=S、G、L;和X$_{12}$=G、S、T,条件是X$_5$、X$_6$、X$_8$、X$_9$和X$_{10}$中的至少一者不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基,任选地其中:

[0077] (i)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_8$=G,X$_{10}$=A;

[0078] (ii)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_8$=G,X$_{10}$=E;

[0079] (iii)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=E,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=S;

[0080] (iv)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E;

[0081] (v)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E;

[0082] (vi)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=S;

[0083] (vii)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E;

[0084] (viii)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G;

[0085] (ix)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=E,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G;

[0086] (x)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=S,X$_{12}$=G;

[0087] (xi)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=G,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=G,X$_{12}$=G;

[0088] (xii)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=E,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=S,X$_{12}$=G;

[0089] (xiii)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=E,X_5=G,X_6=G,X_7=E,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=S,X_{12}=G;

[0090] (xiv)X_3=G,X_4=G,X_5=S,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=S,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=S;

[0091] (xv)X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=S,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=S;

[0092] (xvi)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=G;

[0093] (xvii)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=S,X_5=G,X_6=G,X_7=S,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;

[0094] (xviii)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;

[0095] (xix)X_3=G,X_4=G,X_5=S,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=S,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=S;

[0096] (xx)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;

[0097] (xxi)X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[0098] (xxii)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[0099] (xxiii)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=E,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[0100] (xxiv)X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[0101] (xxv)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=E,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;或

[0102] (xxvi)X_1=G,X_2=G,X_3=E,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G。

[0103] 在一些方面,所述IL-12多肽包含与选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列至少90%同一的氨基酸序列。在一些方面,所述IL-21多肽包含选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列。在一些方面,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列。在一些方面,所述IL-21多肽包含至少一个相较于由人类IL-21多肽结合使与IL-21受体的结合降低的氨基酸取代。在一些方面,所述至少一个氨基酸取代是在SEQ ID NO:390的位置R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77或K117处的一个或多个氨基酸残基处。在一些方面,所述至少一个氨基酸取代选自:R5F、R5A、R5E、R5S、R5T、R5N、R5Q、R5V、R5I、R5L、R5Y、I8E、R9A、R9D、R9E、R9H、R9S、R9T、R9N、R9G、R9V、R9I、R9L、R9Y、R11D、R11E、L13F、L13R、I14D、I16A、I16S、I16R、V17I、V17A、D18A、K72A、K72E、K73A、K73E、K75A、K75E、L74I、L74F、L74M、L74V、R76E、R76F、R76A、R76N、R76D、R76S、R76T、R76Q、R76V、R76I、R76L、R76Y、R76M、K77A、K77E和K117A。在一些方面,所述至少一个氨基酸取代为R76E或R76Q。在一些方面,所述IL-21多肽包含与选自SEQ ID NO:422-491的氨基酸序列至少90%同一的氨基酸序列。在一些方面,所述IL-21多肽包含选自SEQ ID NO:422-491的氨基酸序列。

[0104] 在前述或相关方面的任一者中,所述IL-2融合蛋白包含:

[0105] 一条或两条包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:158的氨基酸序列的重链;

[0106] 一条或两条包含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列的重链;

[0107] 一条或两条包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:163的氨基

酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的重链；

[0108] 一条或两条包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的重链。

[0109] 一条或两条包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:170的氨基酸序列的重链；

[0110] 一条或两条包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的重链；

[0111] 一条或两条包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的重链；

[0112] 一条或两条包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:189的氨基酸序列的重链；

[0113] 一条或两条包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列的重链；

[0114] 一条或两条包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列的重链；

[0115] 一条或两条包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列的重链；

[0116] 一条或两条包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列的重链；

[0117] 一条或两条包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:316的氨基酸序列的重链；

[0118] 一条或两条包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:320的氨基酸序列的重链；

[0119] 一条或两条包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:324的氨基酸序列的重链；

[0120] 一条或两条包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:328的氨基酸序列的重链；

[0121] 一条或两条包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:332的氨基酸序列的重链；

[0122] 一条或两条包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列的重链；

[0123] 一条或两条包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列的重链；

[0124] 一条或两条包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列的重链；

[0125] 一条或两条包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:348的氨基酸序列的重链；

[0126] 一条或两条包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:352的氨基酸序列的重链；

[0127] 一条或两条包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的重链；

[0128] 一条或两条包含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:218的氨基酸序列的重链；

[0129] 一条或两条包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:219的氨基酸序列的重链；

[0130] 一条或两条包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:220的氨基酸序列的重链；

[0131] 一条或两条包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:221的氨基酸序列的重链；

[0132] 一条或两条包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:222的氨基酸序列的重链；

[0133] 一条或两条包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列的重链；

[0134] 一条或两条包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列的重链；

[0135] 一条或两条包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:301的氨基酸序列的重链；

[0136] 一条或两条包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的重链；

[0137] 一条或两条包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:309的氨基酸序列的重链；

[0138] 一条或两条包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列的重链；

[0139] 一条或两条包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:317的氨基酸序列的重链；

[0140] 一条或两条包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:321的氨基酸序列的重链；

[0141] 一条或两条包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列的重链；

[0142] 一条或两条包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列的重链；

[0143] 一条或两条包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列的重链；

[0144] 一条或两条包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列的重链；

[0145] 一条或两条包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列的重链；

[0146] 一条或两条包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:343的氨基

酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列的重链;

[0147] 一条或两条包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的重链;或

[0148] 一条或两条包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:353的氨基酸序列的重链。

[0149] 在前述或相关方面的任一者中,所述IL-2融合蛋白包含四条多肽链,其中:

[0150] 第一多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列;

[0151] 第一多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列;

[0152] 第一多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列;或

[0153] 第一多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列。

[0154] 在前述或相关方面的任一者中,所述IL-21融合蛋白包含:

[0155] 一条或两条包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:559的氨基酸序列的重链;

[0156] 一条或两条包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:563的氨基酸序列的重链;

[0157] 一条或两条包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:567的氨基酸序列的重链;

[0158] 一条或两条包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列的重链;

[0159] 一条或两条包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:575的氨基酸序列的重链;

[0160] 一条或两条包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列的重链;

[0161] 一条或两条包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:583的氨基酸序列的重链;

[0162] 一条或两条包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:587的氨基酸序列的重链;

[0163] 一条或两条包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:591的氨基酸序列的重链;

[0164] 一条或两条包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:560的氨基酸序列的重链;

[0165] 一条或两条包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:564的氨基酸序列的重链;

[0166] 一条或两条包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:568的氨基酸序列的重链;

[0167] 一条或两条包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列的重链;

[0168] 一条或两条包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:576的氨基酸序列的重链;

[0169] 一条或两条包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:580的氨基酸序列的重链;

[0170] 一条或两条包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:584的氨基酸序列的重链;

[0171] 一条或两条包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:588的氨基酸序列的重链;或

[0172] 一条或两条包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:592的氨基酸序列的重链。

[0173] 在前述或相关方面的任一者中,所述IL-21融合蛋白包含四条多肽链,其中:

[0174] 第一多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:559的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列;

[0175] 第一多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:560的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列;

[0176] 第一多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:563的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列;

[0177] 第一多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:564的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列;

[0178] 第一多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:567的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列;

[0179] 第一多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:568的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列;

[0180] 第一多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列;

[0181] 第一多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:570的

氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列;

[0182] 第一多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:575的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列;

[0183] 第一多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:576的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列;

[0184] 第一多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列;

[0185] 第一多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:580的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列;

[0186] 第一多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:583的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列;

[0187] 第一多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:584的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列;

[0188] 第一多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:587的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列;

[0189] 第一多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:588的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列;

[0190] 第一多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:591的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列;或

[0191] 第一多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:592的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列。

[0192] 在前述或相关方面的任一者中,所述IL-21融合蛋白是在施用IL-2融合蛋白之前施用。在其他方面,所述IL-2融合蛋白是在施用IL-21融合蛋白之前施用。在一些方面,所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白是并行、依序或同时施用的。

[0193] 在前述或相关方面的任一者中,所述IL-21融合蛋白被配制成包含药学上可接受的载剂的药物组合物。在一些方面,所述IL-2融合蛋白被配制成包含药学上可接受的载剂的药物组合物。在一些方面,所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白被配制成同一药物组合物。在其他方面,所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白被配制成独立的药物组合物。

[0194] 通过引用并入

[0195] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,其程度如同每个个别出版物、专利或专利申请明确且单独地指示为通过引用整体并入一般。

附图说明

[0196] 图1显示xmCD8-mIL21v1.1和xmCD8.1-mIL2v融合蛋白的示意图。两种融合物都包括抗小鼠CD8 IgG和与一条重链的C端融合的单一细胞因子(mIL21v1.1或mIL2v)拷贝。在一些情况下,两个示意图的Fc区包含杵-臼异二聚化突变。在一些情况下,两个示意图的Fc区不包含杵-臼异二聚化突变。

[0197] 图2A至图2D显示MC38功效研究,其比较单一药剂与以不同剂量水平同时给与的xmCD8-mIL21v1.1和xmCD8.1-mIL2v的组合。显示0.3mg/kg xmCD8.1-mIL2v和0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(图2A)、0.3mg/kg xmCD8.1-mIL2v和0.03mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(图2B)、0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v和0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(图2C)、0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v和0.03mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(图2D)的单一药剂与组合。

[0198] 图3显示MC38功效研究,其比较单一药剂与以不同剂量水平间隔1小时给与的xmCD8-mIL21v1.1和xmCD8.1-mIL2v的组合。显示组合治疗的单独群组,其中首先给与xmCD8-mIL21v1.1或首先给与xmCD8.1-mIL2v。显示0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v和0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1的单一药剂与组合。

具体实施方式

[0199] 本公开至少部分地基于IL-2融合蛋白和IL-21融合蛋白(每个融合蛋白包含特异性结合人类CD8的抗体)的组合相比于施用任一单独融合蛋白更加体内减少或抑制肿瘤生长的发现。不希望受理论所束缚,使IL-2和IL-21靶向具有抗CD8特异性抗体的CD8+T细胞选择性地激活CD8+T细胞以诱导抗肿瘤免疫反应。由于IL-2经由STAT5磷酸化而激活CD8+T细胞并且因此增强细胞毒性功能同时促进增殖,而IL-21经由STAT3磷酸化而激活CD8+T细胞并且维持T细胞功能、预防耗竭、促进记忆表型并增强细胞毒性功能,因此据认为靶向这两个独立的互补非冗余通路提供了增强的CD8+T细胞活化并且因此提供治疗功效。

[0200] 本公开尤其描述了用于治疗哺乳动物受试者的疾病(例如癌症或感染)的方法。在一些实施方案中,所述治疗包括向所述受试者施用结合人类CD8的融合蛋白的组合。在一些实施方案中,所述融合蛋白包括IL-21或IL-2。在一些实施方案中,所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白包含结合人类CD8的人类或人源化抗体、抗原结合片段或融合蛋白。

[0201] 定义

[0202] 除非上下文另外明确指示,否则如本说明书和所附权利要求中所使用,单数形式“一”、“一种”和“所述”包括多个所指物。因此,例如,提及“分子”任选地包括两个或更多个此类分子的组合,等等。

[0203] 应理解,本公开的方面和实施方案包括“包含”方面和实施方案、“由方面和实施方案组成”和“基本上由方面和实施方案组成”。

[0204] 如本文所用,术语“约”是指此技术领域中本领域技术人员易于知晓的个别值的常见误差范围。如果所述术语的使用在给定使用其的上下文的情况下对本领域普通技术人员

而言不清楚,则“约”将意指至多特定值加或减10％。本文中,提及“约”一个值或参数包括(和描述)针对所述值或参数本身的实施方案。

[0205] 如本文所用,“曲线下面积”或“AUC”为药物动力学参数,其是指在给药后药物(例如本文所描述的IL-21多肽或融合蛋白)血浆浓度相对于时间的曲线下面积。在一些实施方案中,AUC测量患者的药物暴露,并且取决于剂量、生物利用度和清除率。用于测定AUC的方法是本领域技术人员已知的并且包括但不限于矩形方法、梯形法则和辛普森法则(Simpson's Rule)。

[0206] 如此处所用,“免疫细胞”是对被认为对宿主免疫系统而言为外来物的生物体或其他实体作出反应的免疫系统的细胞。其保护宿主免受外来病原体、生物体和疾病影响。免疫细胞,也称为白细胞,参与对抗病原体的先天性和适应性免疫反应。先天性免疫反应是在暴露于病原体后立即发生,无需额外引发或学习过程。适应性免疫过程需要初始引发,并且随后产生记忆,继而引起在后续遇到相同病原体时的增强反应性。固有免疫细胞包括但不限于单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、包括自然杀手(NK)细胞的固有淋巴样细胞(innate lymphoid cells;ILC)、嗜中性粒细胞、巨核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。适应性免疫细胞包括B和T淋巴细胞/细胞。T细胞子集包括但不限于αβCD4+T(原生CD4+、记忆CD4+、效应记忆CD4+、效应CD4+、调节CD4+)和αβCD8+T(原生CD8+、记忆CD8+、效应记忆CD8+、效应CD8+)。B细胞子集包括但不限于原生B细胞、记忆B细胞和浆细胞。NK T细胞和Tγδ(Tγδ)细胞表现出固有和适应性淋巴细胞两者的特性。

[0207] “T细胞”或“T淋巴细胞”为在健康和疾病时编配免疫反应中起重要作用的免疫细胞。存在两种具有独特功能和特性的主要T细胞子集:表达CD8抗原的T细胞($CD8^+$T细胞)为可使用细胞毒性蛋白质(例如颗粒酶和穿孔蛋白(perforin))溶解目标细胞的细胞毒性或杀手T细胞;和表达CD4抗原的T细胞($CD4^+$T细胞)为能够调节包括$CD8^+$T细胞、B细胞、巨噬细胞等的许多其他免疫细胞类型的功能的辅助T细胞。另外,$CD4^+$T细胞进一步细分成若干子集,例如:T调节(Treg)细胞,其能够抑制免疫反应;以及T辅助1(Th1)、T辅助2(Th2)和T辅助17(Th17)细胞,其通过分泌免疫调节蛋白质(例如细胞因子)来调节不同类型的免疫反应。T细胞经由与独特抗原特异性基序结合的αβT细胞受体而识别其目标,并且通常都需要此识别机制以便触发其细胞毒性和细胞因子分泌功能。“固有淋巴细胞”也可表现出$CD8^+$和$CD4^+$T细胞的特性,例如细胞毒性活性或Th1、Th2和Th17细胞因子的分泌。这些固有淋巴细胞子集中的一些包括NK细胞以及ILC1、ILC2和ILC3细胞;和固有样T细胞,例如Tγδ细胞;以及NK T细胞。通常,这些细胞可迅速地对来自感染或受伤组织的炎性刺激,例如免疫调节细胞因子作出反应,但不同于αβT细胞,其可在不需要识别抗原特异性模式的情况下作出反应。

[0208] “细胞因子”为介导起始/初代细胞与目标/效应细胞之间的串扰的免疫调节多肽形式。其可充当与结合目标免疫细胞上的“细胞因子受体”以激活信号传导相关的可溶性形式或细胞表面。如此处所用的“细胞因子受体”为细胞表面上在结合胞外细胞表面上的细胞因子后激活胞内信号传导的多肽。细胞因子包括但不限于趋化因子、干扰素、白介素、淋巴因子和肿瘤坏死因子。细胞因子是由包括免疫细胞、内皮细胞、纤维母细胞和基质细胞的广泛范围的细胞产生。既定细胞因子可由超过一种细胞类型产生。细胞因子为多效性的;由于受体是在多个免疫细胞子集上表达,因此一种细胞因子可激活多个细胞中的信号传导通路。然而,取决于细胞类型,细胞因子的信号传导事件可引起不同的下游细胞事件,例如活

化、增殖、存活、细胞凋亡、效应功能和其他免疫调节蛋白质的分泌。

[0209] 如此处所用的“氨基酸”是指天然存在的羧基α-氨基酸,包括丙氨酸(三字母代码:ala,单字母代码:A)、精氨酸(arg,R)、天冬酰胺(asn,N)、天冬氨酸(asp,D)、半胱氨酸(cys,C)、谷氨酰胺(gln,Q)、谷氨酸(glu,E)、甘氨酸(gly,G)、组氨酸(his,H)、异亮氨酸(ile,I)、亮氨酸(leu,L)、赖氨酸(lys,K)、甲硫氨酸(met,M)、苯丙氨酸(phe,F)、脯氨酸(pro,P)、丝氨酸(ser,S)、苏氨酸(thr,T)、色氨酸(trp,W)、酪氨酸(tyr,Y)和缬氨酸(val,V)。

[0210] 如此处所用,“多肽”或“蛋白质”是指单体(氨基酸)通过肽键(也称为酰胺键)彼此线性连接的分子。术语“多肽”是指具有两个或更多个氨基酸的任何链,并且并非指产物的特定长度。因此,“多肽”的定义内包括肽、二肽、三肽、寡肽、“蛋白质”、“氨基酸链”或用于指具有两个或更多个氨基酸的链的任何其他术语,并且可使用术语“多肽”代替这些术语中的任一者,或术语“多肽”可与这些术语中的任一者互换使用。术语“多肽”也旨在指多肽的产物可来源于天然生物来源,或通过重组技术产生而未必是由指定核酸序列翻译。其可以任何方式产生,包括通过化学合成。多肽通常具有限定的三维结构,但其未必具有此类结构。本公开的多肽的大小可为约3个或更多个、5个或更多个、10个或更多个、20个或更多个、25个或更多个、50个或更多个、75个或更多个、100个或更多个、200个或更多个、500个或更多个、1,000个或更多个、或2,000个或更多个氨基酸。具有限定的三维结构的多肽被称为折叠的,并且不具有限定的三维结构、而是可采用许多不同构象的多肽被称为未折叠的。多肽可进一步形成多聚体,例如二聚体、三聚体以及更高级低聚物,即,由超过一个多肽分子组成。形成此类二聚体、三聚体等的多肽分子可相同或不相同。此类多聚体的对应高阶结构因此被称为同二聚体或异二聚体、均三聚体或异三聚体等。术语“多肽”和“蛋白质”也指经修饰的多肽/蛋白质,其中表达后修饰是由包括但不限于以下实现:糖基化、乙酰化、磷酸化、酰胺化、通过已知的保护/封端基团衍生化、蛋白裂解或由非天然存在的氨基酸修饰。

[0211] 如本文所用,“同一性”是指相对于参考多肽序列的序列同一性百分比(%),是在比对序列并且必要时引入空位以达到最大序列同一性百分比之后,并且不考虑任何保守取代作为序列同一性的一部分,候选序列中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。出于确定氨基酸序列同一性百分比的目的的比对可以各种已知方式实现;例如,使用公开可获得的计算机软件如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。能够确定用于比对序列的适当参数,包括在所比较序列的全长上获得最大比对所需的算法。然而,出于本文的目的,使用序列比较计算机程序ALIGN-2,产生氨基酸序列同一性%值。ALIGN-2序列比较计算机程序是由Genentech,Inc.设计,并且源代码已在美国版权局(U.S.Copyright Office),Washington D.C.,20559申请用户文件,其中其以美国版权注册号TXU510087注册。ALIGN-2程序可公开获自Genentech,Inc.,South San Francisco,Calif.或者可从源代码编译。ALIGN-2程序可经编译以用于UNIX操作系统,包括数字UNIX V4.0D。所有序列比较参数都由ALIGN-2程序设定并且不会改变。

[0212] 在采用ALIGN-2用于氨基酸序列比较的情况下,既定氨基酸序列A关于(to)、与(with)或相对于(against)既定氨基酸序列B(其可替代地表述为,既定氨基酸序列A关于、与或相对于既定氨基酸序列B具有或包含特定氨基酸序列同一性%)的氨基酸序列同一性%计算如下:100乘以分数X/Y,其中X为在所述程序的A和B比对中的序列比对程序ALIGN-2的相同匹配评分的氨基酸残基数目,并且其中Y为B中的氨基酸残基总数目。应了解,在氨

基酸序列A的长度与氨基酸序列B的长度不相等的情况下,A关于B的氨基酸序列同一性%与B关于A的氨基酸序列同一性%将不相等。除非另外特定陈述,否则本文所用的所有氨基酸序列同一性%值是如刚刚前一段落中所描述,使用ALIGN-2计算机程序获得。

[0213] 如本文所用,“残基”意指在蛋白质中的位置和其相关氨基酸同一性。例如,Leu234(也称为Leu234或L234)为人类抗体IgG1中位置234处的残基。

[0214] “野生型”在本文中意指在自然界中发现的氨基酸序列或核苷酸序列,包括等位变异。野生型蛋白质具有未经刻意修饰的氨基酸序列或核苷酸序列。

[0215] “取代”是指多肽或编码所述多肽的核酸的如下变化,其中多肽或核酸的野生型序列中天然存在的氨基酸或核苷酸在所述多肽或核酸序列中的相同位置处被取代为非天然存在的另一氨基酸或核苷酸。在一些实施方案中,将一个或多个取代引入以改变多肽对其受体的亲和力,从而改变其活性,使得其亲和力和活性变得与野生型同源多肽不同。在一些实施方案中,取代改进多肽的生理特性。氨基酸取代可使用本领域中众所周知的遗传学或化学方法产生。遗传学方法可包括定点突变诱发、PCR、基因合成等。经考虑,通过除基因工程化之外的例如化学修饰的方法改变氨基酸侧链基团的方法也可为适用的。

[0216] “突变”是指多肽或编码所述多肽的核酸的如下变化,其中:i)野生型序列中的氨基酸和/或核苷酸已经取代为另一氨基酸或核苷酸,ii)野生型序列中的氨基酸和/或核苷酸已缺失,和/或iii)已插入氨基酸和/或核苷酸。

[0217] 如此处所用的“CD8”是指任何原生人类CD8。除非另有明确指示或上下文指示,否则提及“CD8”是指CD8aa和/或CD8ab。示例性人类CD8b(人类CD8的β链)的氨基酸序列描述于UniProt P10966(CD8B_HUMAN)下。“CD8a”是指人类CD8的α链(例如,如描述于UniProt P01732(CD8A_HUMAN)下)。“CD8aa”是指CD8a的同二聚体。“CD8ab”是指CD8a和CD8b的异二聚体。“CD8”、“CD8a”、“CD8b”、“CD8aa”和“CD8ab”涵盖未加工形式以及由细胞中的加工产生的成熟形式。“CD8”、“CD8a”、“CD8b”、“CD8aa”和“CD8ab”也包括但不限于天然存在的变体,例如一个或多个等位基因或剪接变体。

[0218] 如此处所用,除非另外指示,否则“白介素-2”或“IL-2”是指任何原生人类IL-2或其变体。在一些情况下,“IL-2”涵盖未加工IL-2以及作为由细胞中的加工产生的IL-2形式的“成熟IL-2”。未加工的原生人类IL-2的一种示例性形式由连接至成熟IL-2的额外N端氨基酸信号肽构成。“IL-2”也包括但不限于IL-2的天然存在的变体,例如一种或多种等位基因或剪接变体。示例性原生人类IL-2的氨基酸序列描述于UniProt P60568(IL2_HUMAN)下。

[0219] “亲和力”或“结合亲和力”是指分子(例如抗体)的单一结合位点与其结合伴侣(例如抗原)之间的非共价相互作用的总和强度。除非另外指示,否则如本文所用,“结合亲和力”是指反映结合对(例如抗体与抗原)成员之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。亲和力通常可由解离常数(K_D)表示,其为解离速率常数与结合速率常数(分别为koff和kon)的比率。因此,等效亲和力可包含不同速率常数,只要速率常数的比率保持相同即可。亲和力可通过本领域中已知的常用方法测量,例如酶联结免疫吸附测定(ELISA)、表面等离子体共振(surface plasmon resonance;SPR)技术(例如BIAcore)、生物层干涉术(BLI)技术(例如Octet)和其他传统的结合测定(Heeley,Endocr Res 28,217-229(2002))。

[0220] 如此处所用,“结合”或“特异性结合”是指多肽或抗原结合分子分别与多肽或目标抗原的受体选择性相互作用的能力,并且此特异性相互作用可有别于非靶向或非所需的或

非特异性相互作用。特异性结合的实例包括但不限于IL-2细胞因子与其特定受体(例如IL-2Rα、IL-2Rβ和IL-2Rγ)结合,和抗原结合分子与特定抗原(例如CD8或PD-1)结合。

[0221] “突变型IL-2多肽”是指对其受体的亲和力降低的IL-2多肽,其中此降低的亲和力将引起突变体的生物活性降低。亲和力降低和从而引起的活性降低可通过引入少量氨基酸突变或取代获得。突变型IL-2多肽的肽主链也可具有其他修饰,包括但不限于多肽的氨基酸缺失、变换、环化、二硫键或翻译后修饰(例如糖基化或改变的碳水化合物);多肽的化学或酶修饰(例如将PEG连接至多肽主链);添加肽标签或标记;或与蛋白质或蛋白质域融合以产生具有所需特征(例如对IL-2Rβγ的亲和力降低)的最终构建体。所需活性也可包括相较于野生型IL-2多肽改进的生理特性。多种修饰可组合以达到所需的活性改变,例如亲和力降低或生理特性改进。作为一个非限制性实例,可将共有N-连接糖基化的氨基酸序列并入多肽中以允许糖基化。另一个非限制性实例为赖氨酸可并入多肽上以使得能够聚乙二醇化。优选地,将一个或多个突变引入多肽中以改变其活性。

[0222] 在一些情况下,“突变型IL-21多肽”是指对其受体的亲和力降低的IL-21多肽,其中此类降低的亲和力将引起突变体的生物活性降低。亲和力降低和从而引起的活性降低可通过引入少量氨基酸突变或取代获得。突变型IL-21多肽的肽主链也可具有其他修饰,包括但不限于多肽的氨基酸缺失、变换、环化、二硫键或翻译后修饰(例如糖基化或改变的碳水化合物);多肽的化学或酶修饰(例如将PEG连接至多肽主链);添加肽标签或标记;或与蛋白质或蛋白质域融合以产生具有所需特征(例如对IL-21R的亲和力降低)的最终构建体。所需活性也可包括相较于野生型IL-21多肽改进的生理特性。多种修饰可组合以达到所需的活性改变,例如亲和力降低或生理特性改进。作为一个非限制性实例,可将共有N-连接糖基化的氨基酸序列并入多肽中以允许糖基化。另一个非限制性实例为赖氨酸可并入多肽上以使得能够聚乙二醇化。优选地,将一个或多个突变引入多肽中以改变其活性。

[0223] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”可互换使用并且在本文中是以最广泛意义使用,并且涵盖各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体(例如全长或完整单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、抗体片段和单域抗体(如本文中更详细地描述),只要它们表现出所需抗原结合活性即可。

[0224] 抗体(免疫球蛋白)是指具有与原生抗体结构基本上类似的结构的蛋白质。“原生抗体”是指具有不同结构的天然存在的免疫球蛋白分子。例如,IgG类的原生免疫球蛋白为约150,000道尔顿(dalton)的异四聚体糖蛋白,其由二硫键键结的两条轻链和两条重链构成。从N端至C端,每条重链具有可变区(VH),也称为可变重链域或重链可变域;之后为三个恒定域(CH1、CH2和CH3),也称为重链恒定区。类似地,从N端至C端,每条轻链具有可变域(VL),也称为可变轻链域或轻链可变域;之后为轻链恒定域(CL),也称为轻链恒定区。不同类别的免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是众所周知的并且大体上描述于例如Abbas等人,2000,Cellular and Mol,和Kindt等人,Kuby Immunology,第6版,W.H.Freeman and Co.,第91页(2007)中。抗体(免疫球蛋白)根据重链恒定域的氨基酸序列而归为不同类别。抗体存在五个主要类别:α(IgA)、δ(IgD)、∈(IgE)、γ(IgG)或μ(IgM),其中一些可进一步分成亚型,例如γ1(IgG1)、γ2(IgG2)、γ3(IgG3)、γ4(IgG4)、α1(IgA1)和α2(IgA2)。免疫球蛋白的轻链基于其恒定域的氨基酸序列可归为两种类型之一,所述两种类型被称为kappa(κ)和lambda(λ)。免疫球蛋白基本上由两个Fab分子和Fc域经由免疫球蛋白铰链区连接而

组成。

[0225] 如本文所用,“Fc”或“Fc区”或“Fc域”是指含有恒定区的至少一部分的抗体重链的C端区。所述术语包括原生序列Fc区和变异Fc区。Fc可指IgA、IgD和IgG的最后两个恒定区免疫球蛋白域(例如CH2和CH3);IgE和IgM的最后三个恒定区免疫球蛋白域;和任选地,在这些域N端的柔性铰链的全部或一部分。对于IgA和IgM,Fc可包括J链。IgG Fc区包含IgG CH2和IgG CH3域,并且在一些情况下,包括铰链。除非本文另外规定,否则Fc区或恒定区中氨基酸残基的编号是根据EU编号系统,也称为EU索引,如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md,1991中所描述。“铰链”区通常从约位置216处的氨基酸残基延伸至约位置230处的氨基酸残基。本文中的铰链区可为原生铰链域或变异铰链域。人类IgG Fc区的“CH2域”通常从约位置231处的氨基酸残基延伸至约位置340处的氨基酸残基。在本文中,CH2域可为原生序列CH2域或变异CH2域。“CH3域”包含Fc区中残基C端至CH2域的延伸段,IgG的约位置341处的氨基酸残基至约位置447处的氨基酸残基。本文中的CH3区可为原生序列CH3域或变异CH3域(例如,在其一条链中具有引入的“隆凸”(“杵”)和在其另一链中具有对应引入的“凹穴”(“臼”)的CH3域;参见明确地通过引用并入本文的美国专利第5,821,333号)。因此,“Fc域”的定义包括氨基酸231-447(CH2-CH3)或216-447(铰链-CH2-CH3),或其片段。在此情形中,“Fc片段”可含有来自N端和C端中的任一个或两个的较少氨基酸,但仍能够与另一个Fc域或Fc片段形成二聚体,此可使用标准方法,通常基于尺寸(例如非变性色谱法、尺寸排阻色谱法等)检测。在本公开中,人类IgG Fc域具有特定用途并且可为来自人类IgG1、IgG2或IgG4的Fc域。

[0226] “变异Fc域”或“Fc变体”或“变异Fc”相较于亲本Fc域含有氨基酸修饰(例如取代、添加和缺失)。所述术语也包括免疫球蛋白Fc区的天然存在的等位基因变体。一般而言,变异Fc域与对应亲本人类IgG Fc域具有至少约80%、85%、90%、95%、97%、98%或99%同一性(使用下文论述的同一性算法,其中一个实施方案利用如本领域中所知的使用默认参数的BLAST算法)。或者,相较于亲本Fc域,变异Fc域可具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个氨基酸修饰。例如,免疫球蛋白Fc区的N端或C端可以缺失一个或多个氨基酸而生物功能无实质性损失。另外,如本文所论述,本文中的变异Fc域仍保留与另一Fc域形成二聚体的能力,使用如本文所描述的已知技术,例如非变性凝胶电泳所测量。

[0227] 如本文所用,“Fcγ受体”、“FcγR”或“Fc gamma R”意指结合IgG抗体Fc区的蛋白质家族的任何成员并且由FcγR基因编码。在人类中,此家族包括但不限于:FcγRI(CD64),包括同工型FcγRIa、FcγRIb和FcγRIc;FcγRII(CD32),包括同工型FcγRIIa(包括同种异型H131和R131)、FcγRIIb(包括FcγRIIb-1和FcγRIIb-2)和FcγRIIc;和FcγRIII(CD16),包括同工型FcγRIIIa(包括同种异型V158和F158)和FcγRIIIb(包括同种异型FcγRIIb-NA1和FcγRIIb-NA2)(Jefferis等人,2002,Immunol Lett 82:57-65,所述文献通过引用整体并入)以及任何未发现的人类FcγR或FcγR同工型或同种异型。FcγR可来自任何生物体,包括但不限于人类、小鼠、大鼠、兔和猴。小鼠FcγR包括但不限于FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)、FcγRIII(CD16)和FcγRIII-2(CD16-2)以及任何未发现的小鼠FcγR或FcγR同工型或同种异型。

[0228] 如本文所用,“效应功能”是指由抗体Fc区与Fc受体或配体的相互作用引起的生物化学事件,其随抗体同型变化。效应功能包括但不限于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP)、补体依赖性细胞毒性(CDC)、细胞因子分泌、免疫复合物介导的抗原呈现细胞的抗原吸收、细胞表面受体(例如B细胞受体)下调和B细胞活化。“抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指细胞介导的反应,其中表达FcR的非特异性细胞毒性细胞(例如自然杀手(NK)细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)识别目标细胞上的结合的抗体并且随后引起目标细胞溶解。ADCC同与Fcγ RIIIa的结合相关;与Fcγ RIIIa的结合增加引起ADCC活性增加。为了评估所关注分子的ADCC活性,可执行体外ADCC测定,例如美国专利第5,500,362号或第5,821,337号中描述的体外ADCC测定。如本文所用,“ADCP”或抗体依赖性细胞介导的吞噬作用意指细胞介导的反应,其中表达Fcγ R的非特异性细胞毒性细胞识别目标细胞上的结合的抗体并且随后引起吞噬目标细胞。

[0229] “Fc无效(Fc null)”和“Fc无效变体(Fc null variant)”可互换使用并且在本文中用于描述效应功能降低或消除的经修饰Fc。此类Fc无效或Fc无效变体对于Fcγ R和/或补体受体减少或消除。优选地,此类Fc无效或Fc无效变体的效应功能消除。示例性修饰方法包括但不限于化学改变、氨基酸残基取代、插入和缺失。其中引入一个或多个修饰以使所得变体的效应功能降低的Fc分子上的示例性氨基酸位置(基于EU编号方案进行编号)在以下位置:i)IgG1:C220、C226、C229、E233、L234、L235、G237、P238、S239、D265、S267、N297、L328、P331、K322、A327和P329,ii)IgG2:V234、G237、D265、H268、N297、V309、A330、A331、K322,和iii)IgG4:L235、G237、D265和E318。效应功能降低的示例性Fc分子包括具有以下取代中的一者或多者的那些:i)IgG1:N297A、N297Q、N297G、D265A/N297A、D265A/N297Q、C220S/C226S/C229S/P238S、S267E/L328F、C226S/C229S/E233P/L234V/L235A、L234F/L235E/P331S、L234A/L235A、L234A/L235A/G237A、L234A/L235A/G237A/K322A、L234A/L235A/G237A/A330S/A331S、L234A/L235A/P329G、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G和E233P/L234V/L235A/G236del、L234A/L235A/G237缺失;ii)IgG2:A330S/A331S、V234A/G237A、V234A/G237A/D265A、D265A/A330S/A331S、V234A/G237A/D265A/A330S/A331S和H268Q/V309L/A330S/A331S;iii)IgG4:L235A/G237A/E318A、D265A、L235A/G237A/D265A和L235A/G237A/D265A/E318A。

[0230] 如本文所用,“表位”是指称为互补位的能够与抗体分子的可变区特异性结合的决定子。表位为例如氨基酸或糖侧链的分子群组并且通常具有特定结构特征以及特定电荷特征。单一抗原可具有超过一个表位。表位可包含直接参与结合的氨基酸残基和不直接参与结合的其他氨基酸残基,例如被抗原结合肽有效阻断的氨基酸残基(换句话说,所述氨基酸残基处于抗原结合肽的覆盖区内)。表位可为构象的或线性的。表位通常包括至少3个并且更常包括至少5个或8-10个氨基酸。识别相同表位的抗体可在一种显示一种抗体阻断另一抗体与目标抗原的结合的能力的简单免疫测定(例如“分箱(binning)”)中验证。

[0231] 如本文所用,“接头”是指连接两条多肽链的分子。接头可为多肽接头或合成化学接头(例如,参见Protein Engineering,9(3),299-305,1996中所公开)。多肽接头的长度和序列不受特定限制并且可由本领域技术人员根据目的进行选择。多肽接头包含一个或多个氨基酸。在一些实施方案中,多肽接头是长度为至少5个氨基酸,优选长度为5至100个、更优

选10至50个氨基酸的肽。在一个实施方案中,所述肽接头是G、S、GS、SG、SGG、GGS和GSG(其中G=甘氨酸并且S=丝氨酸)。在另一个实施方案中,所述肽接头为(GGGS)xGn(SEQ ID NO:74)或(GGGGS)xGn(SEQ ID NO:75)或(GGGGGS)xGn(SEQ ID NO:76)或S(GGGS)xGn(SEQ ID NO:386)或S(GGGGS)xGn(SEQ ID NO:387)或S(GGGGGS)xGn(SEQ ID NO:388),其中x=1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12,并且n=0、1、2或3。优选地,所述接头为(GGGGS)xGn,其中x=2、3或4,并且n=0(SEQ ID NO:77);更优选地所述接头为(GGGGS)xGn,其中x=3并且n=0(SEQ ID NO:78)。在一些实施方案中,所述接头包含序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:79)或SGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:389)。合成化学接头包括常规用于使肽交联的交联剂,例如N-羟基丁二酰亚胺(NHS)、辛二酸二丁二酰亚胺酯(DSS)、辛二酸双(丁二酰亚胺基)酯(BS3)、二硫代双(丙酸丁二酰亚胺酯)(DSP)、二硫代双(丙酸丁二酰亚胺酯)(DTSSP)、乙二醇双(丁二酸丁二酰亚胺酯)(EGS)、乙二醇双(丁二酸磺基丁二酰亚胺酯)(sulfo-EGS)、酒石酸二丁二酰亚胺酯(DST)、酒石酸二磺基丁二酰亚胺酯(sulfo-DST)、双[2-(丁二酰亚胺氧基羰基氧基)乙基]砜(BSOCOES)和双[2-(丁二酰亚胺氧基羰基氧基)乙基]砜(sulfo-BSOCOES)。

[0232] 术语“多核苷酸”是指编码本公开的多肽的经分离核酸分子或构建体,例如信使RNA(mRNA)、病毒源性RNA或质粒DNA(pDNA)。多核苷酸可包含常规磷酸二酯键或非常规键(例如酰胺键,如肽核酸(PNA)中所发现)。术语“核酸分子”是指多核苷酸中存在的任何一个或多个核酸区段,例如DNA或RNA片段。在一些方面,提供了一种或多种包含此类核酸的载体(特别是表达载体)。在一个方面,提供了一种用于制造本公开的多肽的方法,其中所述方法包括在适合表达多肽的条件下培养包含编码所述多肽的核酸的宿主细胞并且从宿主细胞回收所述多肽。“重组”意指使用重组核酸技术在外源宿主细胞中产生蛋白质。出于本公开的目的,在宿主细胞中表达的重组产生的蛋白质被视为分离的,已分离、部分分离或部分或基本上通过任何适合的技术纯化的原生或重组蛋白质也如此。

[0233] “经分离”在用于描述本文所公开的各种多肽时,意指已从表达多肽的细胞或细胞培养物鉴定和分离和/或回收的多肽。通常,经分离多肽将通过至少一个纯化步骤纯化。不存在所需纯度水平;“纯化”或“经纯化”是指相较于起始物质,组合物中目标蛋白浓度相对于污染物浓度增加。如本文所用,“经分离蛋白质”是指基本上不含具有不同结合特异性的其他蛋白质的目标蛋白质。

[0234] 术语“癌症”是指哺乳动物中通常特征在于不受调节和异常的细胞生长、有可能侵袭或扩散至身体其他部分的生理学疾患。癌症的实例包括但不限于癌瘤、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病。此类癌症的更特定实例包括肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCL)、细支气管肺泡细胞肺癌、鳞状细胞癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、腹膜癌、头颈癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、甲状腺癌、子宫癌、胃肠癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃部癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、子宫癌、输卵管癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病(Hodgkin’s Disease)、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、膀胱癌、肾脏或尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、间皮瘤、膀胱癌、肝癌、肝肿瘤、肝细胞癌、宫颈癌、唾液腺癌、胆管癌、中枢神经系统(CNS)赘瘤、脊轴肿瘤(spinal axis tumor)、脑干神经胶质瘤、多形性神经胶母细胞瘤、星形细胞瘤、神经鞘瘤、室管膜瘤、神经管胚细胞瘤、脑膜瘤、鳞状细胞癌、垂体腺瘤和尤文氏肉瘤

(Ewings sarcoma),包括以上癌症中的任一者的难治性型式,或一种或多种以上癌症的组合。

[0235] 在一些情况下,术语“组合治疗”或“组合疗法”是指在一个方案中施用两种或更多种活性剂或疗法,其将提供组合的有益作用,包括以基本上同时方式(例如以具有固定比率的活性剂的单一制剂)共施用活性剂或疗法,或以依序方式(例如以多种各活性剂或疗法的单独制剂)共施用。组合疗法也包括组合,其中个别要素(例如活性成分或疗法)可在不同时间和/或通过不同途径但组合地起作用以通过共同作用或组合疗法的各药剂或治疗方法的药物动力学和药效学作用提供有益作用来施用。

[0236] 融合蛋白

[0237] 本文提供了IL-2融合蛋白和IL-21融合蛋白,其包含本文所公开的抗CD8抗体或抗原结合域或抗体片段中的任一者。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含:第一部分,其包含特异性结合CD8的人类或人源化抗体或其抗原结合片段(例如下文描述的抗CD8抗体中的任一者);和第二部分,其包含IL-2或IL-21。在一些实施方案中,所述第一部分直接与所述第二部分融合。在一些实施方案中,所述第一部分经由接头与所述第二部分融合。

[0238] 在一些实施方案中,本文所描述的融合蛋白以比诱导表达人类CD8aa同二聚体的细胞的活化高至少2倍、至少5倍或至少10倍的效能诱导表达人类CD8ab异二聚体的细胞的活化。在一些实施方案中,所述融合蛋白以比诱导NK细胞的活化高至少2倍、至少5倍或至少10倍的效能诱导CD8+T细胞的活化。在一些实施方案中,活化效能是通过利用细胞增殖所评估的EC50测量。本文进一步描述了示例性测定。

[0239] 融合蛋白型式

[0240] 在一些实施方案中,所述第一部分包含抗体(例如本公开的抗CD8抗体)。在一些实施方案中,所述第一部分包含抗体片段(例如本公开的抗CD8抗体片段)。在一些实施方案中,所述第一部分包含单链抗体或单链可变片段(scFv)。在一些实施方案中,所述第一部分包含VHH抗体。在一些实施方案中,所述第一部分包含(例如本公开的抗CD8抗体的)一条或两条抗体重链多肽和一条或两条抗体轻链多肽。在一些实施方案中,所述第一部分包含本公开的单一抗CD8抗体的3个重链CDR和/或3个轻链CDR,例如如表1-3中所示。在一些实施方案中,所述第一部分包含本公开的单一抗CD8抗体的VH和/或VL域,例如如表3中所示。在一些实施方案中,所述第一部分还包含一个或两个人类IgG Fc域。在一些实施方案中,所述一个或两个人类IgG Fc域为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc域。在一些实施方案中,所述一个或两个人类IgG Fc域不具有C端赖氨酸残基。在一些实施方案中,所述一个或两个人类IgG Fc域包含氨基酸修饰(例如取代、缺失、添加等)。在一些实施方案中,所述Fc域修饰促进异二聚体形成(例如,如表4中所示)。在一些实施方案中,所述一个或两个Fc域包含Fc γ 无效突变。

[0241] 在一些实施方案中,所述第一部分包含:两条抗体重链多肽,其从N端至C端包含根据式[I]的结构:

[0242] VH-CH1-铰链-CH2-CH3 [I]

[0243] 和两条抗体轻链多肽,其从N端至C端包含根据式[II]的结构:

[0244] VL-CL [II]

[0245] 其中VH为VH域,其中CH1为抗体CH1域,其中铰链为抗体铰链域,其中CH2-CH3为抗体Fc域,其中VL为VL域,并且其中CL为抗体轻链恒定域。在一些实施方案中,所述第二部分

的N端与两个CH3域中的一者的C端融合。

[0246] 在一些实施方案中,所述第一部分包含:第一抗体重链多肽,其从N端至C端包含根据式[I]的结构:

[0247] VH-CH1-铰链-CH2-CH3 [I],

[0248] 抗体轻链多肽,其从N端至C端包含根据式[II]的结构:

[0249] VL-CL [II],

[0250] 和第二抗体重链多肽,其从N端至C端包含根据式[III]的结构:

[0251] 铰链-CH2-CH3 [III],

[0252] 其中VH为VH域,其中CH1为抗体CH1域,其中铰链为抗体铰链域,其中CH2-CH3为抗体Fc域,其中VL为VL域,并且其中CL为抗体轻链恒定域。在一些实施方案中,所述第二部分的N端与所述第二抗体重链多肽的CH3域的C端融合。在一些实施方案中,所述第二部分的N端与所述第一抗体重链多肽的CH3域的C端融合。

[0253] 在一些实施方案中,所述第一部分包含:第一抗体重链多肽,其从N端至C端包含根据式[I]的结构:

[0254] VH-CH1-铰链-CH2-CH3 [I],

[0255] 抗体轻链多肽,其从N端至C端包含根据式[II]的结构:

[0256] VL-CL [II],

[0257] 和第二抗体重链多肽,其从N端至C端包含根据式[III]的结构:

[0258] 铰链-CH2-CH3 [III],

[0259] 其中VH为VH域,其中CH1为抗体CH1域,其中铰链为抗体铰链域,其中CH2-CH3为抗体Fc域,其中VL为VL域,并且其中CL为抗体轻链恒定域。在一些实施方案中,所述第二部分的C端与所述第二抗体重链多肽的铰链域的N端融合。

[0260] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体为多特异性(例如双特异性)抗体或抗体片段。例如,在一些实施方案中,所述多特异性抗体(例如双特异性抗体)包含与CD8结合的第一抗原结合域(例如如上文所描述)和结合所关注的目标的第二抗原结合域。在一些实施方案中,双特异性抗体可经由使额外结合位点与免疫球蛋白的重链或轻链融合而产生。额外结合位点的实例包括但不限于可变区、scFv、Fab、VHH和肽。

[0261] 在一些实施方案中,本文所公开的重组双特异性抗体可极其粗略地分类为两个类别,即i)由仅组合可变区产生的型式和ii)组合可变区与Fc域的型式。第一类别的代表为串联scFv(taFv)、双功能抗体(Db)、DART、单链双功能抗体(scDb)、Fab-Fc、串联Fab、双可变区Fab和串联dAb/VHH。两个可变区可经由共价键或非共价相互作用连接在一起。

[0262] 非共价相互作用可涉及使用例如亮氨酸拉链的异二聚化模块、使用cAMP依赖性蛋白激酶(PKA)的调节亚基的对接锁定(dock-and-lock)方法和A激酶锚定蛋白(AKAP)的锚定域或杵-臼CH3域(美国专利第5,731,168号;美国专利第7,695,936号;Ridgway等人,Prot Eng 9,617-621(1996)和Carter,J Immunol Meth 248,7-15(2001))以使可变区配对。

[0263] 在一些实施方案中,双特异性抗体是在含有两对重链和轻链组合的天然免疫球蛋白架构上产生,其中各对重链和轻链具有不同结合特异性。IgG中的两条重链的同二聚化是由CH3相互作用介导。为了促进异二聚体形成,将基因修饰引入两个相应CH3区中。异二聚化突变通常涉及立体排斥、电荷导向相互作用或链间二硫键形成。促进异二聚化的示例性和

非限制性Fc修饰包括以下：

[0264] 表4.促进异二聚化的示例性Fc修饰。

[0265]

策略	CH3 域 1	CH3 域 2	参考文献
杵-臼 1	T366Y	Y407T	Brinkmann 和 Kontermann, MAbs.
杵-臼 2	T366W	T366S-L368A-Y407V	

[0266]

杵-臼 3	S354C、T366W	Y349C、T366S、L368A、Y407V	2017 年 2 月-3 月; 9(2): 182-212; Atwell 等人, J Mol Biol 1997; 270:26-35; Merchant 等人, Nat Biotechnol 1998; 16:677-681
杵-臼 4	Y349C、T366W	S354C、T366S、L368A、Y407V	
HA-TF	S364H、F405A	Y349T、T394F	Moore 等人, MAbs 2011; 3:546-557
ZW1	T350V、L351Y、F405A、Y407V	T350V、T366L、K392L、T394W	Von Kreudenstein 等人, MAbs 2013; 5:646-54
CH3 电荷对 (DD-KK)	K392D、K409D	E356K、D399K	Gunasekaran 等人, J Biol Chem 2010; 285:19637-46
IgG1 铰链/CH3 电荷对(EEE-RRR)	IgG1: D221E、P228E、L368E	IgG1: D221R、P228R、K409R	Strop P 等人, J Mol Biol 2012; 420:204-19
IgG2 铰链/CH3 电荷对(EEE-RRRR)	IgG2: C223E、P228E、L368E	IgG2: C223R、E225R、P228R、K409R	
EW-RVT	K360E、K409W,	Q347R、D399V、F405T	Choi 等人, Mol Cancer Ther 2013; 12:2748-59
EW-RVT$_{S-S}$	K360E、K409W、Y349C	Q347R、D399V、F405T、S354C	Choi 等人, Mol Immunol 2015; 65:377-83
双克隆的 (Biclonic)	366K (+351K)	351D, 或在 349、368、349 或 349 + 355 处的 E 或 D	Geuijen 等人, ournal of Clinical Oncology 2014; 32: 增刊:560
双体(DuoBody) (L-R) 1	F405L	K409R	Labrijn 等人, Nat Protoc 2014; 9:2450-63; Labrijn 等人, PNAS 2013; 110(13):5145-50
双体(L-R) 2	F405L-R409K	WT (R409)	
SEED 体	IgG/A 嵌合体	IgG/A 嵌合体	Davis 等人, Protein Eng Des Sel 2010; 23:195-202
BEAT	来自 TCRα 界面的残基	来自 TCRβ 界面的残基	Moretti 等人, BMC Proceedings 2013; 7(增刊 6):O9
混合界面(MI)异二聚体	IgG-CH3 变体	igA/D/M CH3 变体或 IgM CH4 变体	Skegro 等人, J Biol Chem. 2017 292(23): 9745-9759.
XmAb	E357Q-S364K	L368D-K370S	Moore 等人, Methods. 2019

[0267]

			154:38-50
DEKK Fc	L351D-L368E	L351K-T366K	De Nardis 等人, J Biol Chem. 2017; 292(35): 14706-14717.
电荷对	E356K 或 E357K 或 D399K	K370E、K409D、K439E	Igawa T, Tsunoda H. WO2006106905. 2006.
KKA-DDW	D356K-D399K-Y407A	K392D-K409D-T366W	Zhou 等人, WO2014079000A1
电荷对	L368E-Y407E	E357K-D399K	Labrijn 等人, Nat Review Drug Discovery 2019; 18, 585-608
杵-臼-静电	S354C-T366W-K409A	Y349C-T366S-L368A-Y407-F405K	Wei 等人, Oncotarget. 2017; 8(31): 51037-51049
KA	F405K	K409A	Wei 等人, Oncotarget. 2017; 8(31): 51037-51049
PPV-TPP	P395K-P396K-V397K、P395K-P396K-V397C 或 P395R-P396R-V397R	T394D-P395D-P396D、T394C-P395D-P396D 或 T394E-P395E-P396E	Wenjun Zhang US10538595B2

[0268] 在一些实施方案中,双特异性抗体可通过从半抗体产生后组装来产生,从而解决重链和轻链错配问题。这些抗体通常含有有利于半抗体的异二聚化的修饰。示例性系统包括但不限于表4中列举的杵-臼、IgG1(EEE-RRR)、IgG2(EEE-RRRR)(Strop等人,J Mol Biol(2012))和双体(F405L-K409R)。在此情况下,半抗体在单独的细胞系中个别地产生并且经纯化。接着,对经纯化抗体进行适度还原以获得半抗体,接着将其组装成双特异性抗体。接着,使用常规纯化方法从混合物纯化出异二聚双特异性抗体。

[0269] 在一些实施方案中,也可采用不依赖于优先链配对的双特异性抗体产生策略。这些策略通常涉及在抗体上引入基因修饰,其引入方式使得所述异二聚体将具有与同二聚体不同的生物化学或生理特性;因此,可将组装后或表达的异二聚体从同二聚体选择性纯化出。一个实例是在IgG1 CH3域中引入H435R/Y436F以消除Fc与蛋白质A树脂的结合并且接着共表达具有野生型Fc的H435R/Y436F变体。相较于同二聚野生型抗体的强相互作用,所得到的含有两个H435R/Y436F拷贝的同二聚抗体无法与蛋白A柱结合,而包含一个H435R/Y436F突变拷贝的异二聚抗体将对蛋白A具有降低的亲和力(Tustian等人,Mabs 2016)。其他实例包括κ/λ抗体(Fischer等人,Nature Communication 2015)和个别链上的不同电荷引入(E357Q、S267K或N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D)(US2018/0142040 A1;Strop等人J Mol Biol(2012))。

[0270] 在一些实施方案中,双特异性抗体可经由使额外结合位点与免疫球蛋白的重链或轻链融合而产生。额外结合位点的实例包括但不限于可变区、scFv、Fab、VHH和肽。

[0271] 融合蛋白Fc区

[0272] 在一些实施方案中,本公开的抗体或融合蛋白包含Fc区。在一些实施方案中,所述Fc区包含一个或多个降低或消除Fcγ R结合和/或效应功能的突变。在一些实施方案中,Fc区(例如IgG1 Fc区)包含以下位置中的一者或多者处的取代:C220、C226、C229、E233、L234、L235、G237、P238、S239 D265、S267、N297、L328、P331、K322、A327和P329。在一些实施方案中,Fc区(例如IgG2 Fc区)包含以下位置中的一者或多者处的取代:V234、G237、D265、H268、N297、V309、A330、A331、K322。在一些实施方案中,Fc区(例如IgG4 Fc区)包含以下位置中的一者或多者处的取代:L235、G237、D265和E318。在一些实施方案中,Fc区(例如IgG1 Fc区)包含以下突变或突变组中的一者或多者:N297A、N297Q、N297G、D265A/N297A、D265A/N297Q、C220S/C226S/C229S/P238S、S267E/L328F、C226S/C229S/E233P/L234V/L235A、L234F/L235E/P331S、L234A/L235A、L234A/L235A/G237A、L234A/L235A/G237A/K322A、L234A/L235A/G237A/A330S/A331S、L234A/L235A/P329G、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G和E233P/L234V/L235A/G236del、L234A/L235A/G237del。在一些实施方案中,Fc区(例如IgG2 Fc区)包含以下突变或突变组中的一者或多者:A330S/A331S、V234A/G237A、V234A/G237A/D265A、D265A/A330S/A331S、V234A/G237A/D265A/A330S/A331S和H268Q/V309L/A330S/A331S。在一些实施方案中,Fc区(例如IgG4Fc区)包含以下突变或突变组中的一者或多者:L235A/G237A/E318A、D265A、L235A/G237A/D265A和L235A/G237A/D265A/E318A。在一些实施方案中,Fc区包含以下突变中的一个、两个、三个或所有:L234A、L235A、G237A和K322A,根据EU索引编号。在一些实施方案中,Fc区包含以下突变中的一个、两个或所有:L234A、L235A和G237A,根据EU索引编号。

[0273] 在一些实施方案中,根据EU编号,融合蛋白的所述第一Fc域和所述第二Fc域含有以下降低效应功能的Fc突变中的一者或多者:L234A、L235A、G237A和K322A。在一些实施方案中,根据EU编号,融合蛋白的所述第一Fc域和所述第二Fc域含有以下降低效应功能的Fc突变:L234A、L235A和G237A。在一些实施方案中,根据EU编号,融合蛋白的所述第一Fc域和所述第二Fc域含有以下降低效应功能的Fc突变:L234A、L235A、G237A和K322A。在一些实施方案中,融合蛋白的所述第一Fc域和所述第二Fc域含有以下促进异二聚体形成的氨基酸取代:Y349C/T366W(杵)以及S354C、T366S、L368A和Y407V(臼)。

[0274] 在一些实施方案中,改变Fcγ受体结合的异二聚突变和/或突变引起Fc稳定性降低。因此,将额外突变添加至Fc区中以增加其稳定性。例如,将一个或多个二硫键对,例如A287C和L306C、V259C和L306C、R292C和V302C以及V323C和I332C引入Fc区中。另一个实例是将S228P引入基于IgG4的双特异性抗体中以使铰链二硫键稳定。额外实例包括引入K338I、A339K和K340S突变以增强Fc稳定性和聚集抗性(Gao等人,2019Mol Pharm.2019;16:3647)。

[0275] 抗体和抗原结合域

[0276] 在一些实施方案中,本文所描述的融合蛋白包含特异性结合人类CD8b和/或人类CD8ab的抗体、抗体片段或抗原结合域。本公开的抗CD8抗体中的任一者(例如特异性结合人类CD8b和/或人类CD8ab)可用于本文所公开的融合蛋白、方法和用途中。

[0277] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体特异性结合人类CD8b和/或人类CD8ab,其亲和力比其结合例如在自然杀手(NK)细胞(例如人类NK细胞)上表达的人类CD8a和/或人类

CD8aa的亲和力高至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍或至少200倍。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体特异性结合人类CD8b和/或人类CD8ab的亲和力比其结合例如在自然杀手(NK)细胞上表达的人类CD8a和/或人类CD8aa的亲和力高至少10倍。在一些实施方案中,人类CD8b和/或人类CD8ab是在人类细胞,例如人类T细胞的表面上表达。

[0278] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体以小于1000nM的EC50与在其表面上表达人类CD8ab异二聚体的细胞(例如人类T细胞)特异性结合。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体与人类CD8+T细胞特异性结合。

[0279] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体为人类抗体或抗体片段。在一些实施方案中,人类抗体或抗体片段在可变域中包含人类源性CDR和框架序列,例如从人类分离或使用含人类抗体序列(例如CDR序列)的文库产生。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体为人源化抗体或抗体片段。在一些实施方案中,人源化抗体或抗体片段在可变域中包含非人类源性CDR(例如来自小鼠、兔、山羊等)和人类源性框架序列。在一些实施方案中,人类或人源化抗体还包含人类Fc区。在一些实施方案中,人类Fc区还包含一个或多个例如如本文所公开的Fc突变。存在五个主要类别的完整抗体:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些抗体中的若干者可进一步分成子类(同型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA和IgA2。对应于不同类别的抗体的重链恒定域分别称作α、δ、ε、γ和μ。不同类别的免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是众所周知的。

[0280] 抗体可变域的CDR序列的多种定义是本领域中已知的。除非另外规定,否则CDR序列在本文中是根据Kabat定义加以描述(参见例如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,NIH公开91-3242,Bethesda MD(1991),第1-3卷)。然而,已知并考虑使用其他定义。例如,在一些实施方案中,CDR序列可通过Chothia定义加以描述(参见例如Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。取决于所用具体CDR定义,精确框架序列也可变化,但如本领域中已知,第一框架序列(FW-1)是指从VH或VL域的N端至CDR-H1/CDR-L1的起点的序列,第二框架序列(FW-2)是指从CDR-H1/CDR-L1的终点至CDR-H2/CDR-L2的起点的序列,第三框架序列(FW-3)是指从CDR-H2/CDR-L2的终点至CDR-H3/CDR-L3的起点的序列,并且第四框架序列(FW-4)是指从CDR-H3/CDR-L3的终点至VH或VL域的C端边界的序列。

[0281] 本领域中已知的其他编号系统适用于对本文所描述的VH和/或VL氨基酸序列的CDR进行编号。例如,可变区的IMGT(INTERN ATIONAL IMMUNOGENETICS INFORMATION SYSTEM)编号是根据IMGT的方法对免疫球蛋白可变重链或轻链中的残基进行编号,如Lefranc,M.-P.,“The IMGT unique numbering for immunoglobuli ns,T cell Receptors and Ig-like domains”,The Immunologist,7,132-136(1999)中所描述,并且明确地通过引用整体并入本文。如本文所用,“IMGT序列编号”或“根据IMGT编号”是指根据IMGT对编码可变区的序列进行编号。对于重链可变域而言,当根据IMGT编号时,CDR1的高变区在氨基酸位置27至38范围内,CDR2的高变区在氨基酸位置56至65范围内,并且CDR3的高变区在氨基酸位置105至117范围内。对于轻链可变域而言,当根据IMGT编号时,CDR1的高变区在氨基酸位置27至38范围内,CDR2的高变区在氨基酸位置56至65范围内,并且CDR3的高变区在氨基酸位置105至117范围内。当CDR根据IMGT编号时,重链框架(FR)残基定位于约重

链残基中的残基1-26(HC-FR1)、39-55(HC-FR2)、66-104(HC-FR3)和118-128(HC-FR4)处,并且轻链FR残基位于约残基1-26(LC-FR1)、39-55(LC-FR2)、66-104(LC-FR3)和118-128(LC-FR4)处。

[0282] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v1的1、2或3个重链CDR(例如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v1的1、2或3个轻链CDR(例如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:58的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:59的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0283] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v8的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v8的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:185的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:186的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0284] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:62的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:63的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v2的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v2的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:62的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:63的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0285] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:64的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:65的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v3的1、

2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v3的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:64的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:65的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0286] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:66的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:67的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v4的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v4的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:66的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:67的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0287] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:68的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:69的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v5的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v5的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:68的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:69的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0288] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:70的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:71的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v6的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v6的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,抗体为人类抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:70的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:71的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0289] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:45的氨

基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:72的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:73的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v7的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v7的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,抗体为人类抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:72的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:73的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0290] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:CDR-H1,其包含氨基酸序列X_1X_2AIS,其中X_1为S、K、G、N、R、D、T或G,并且其中X_2为Y、L、H或F(SEQ ID NO:259);CDR-H2,其包含氨基酸序列$X_1X_2X_3PX_4X_5X_6X_7X_8X_9YX_{10}QKFX_{11}$G,其中$X_1$为G或H,$X_2$为I或F,$X_3$为I、N或M,$X_4$为G、N、H、S、R、I或A,$X_5$为A、N、H、S、T、F或Y,$X_6$为A、D或G,$X_7$为T、E、K、V、Q或A,$X_8$为A或T,$X_9$为N或K,$X_{10}$为A或N,和$X_{11}$为Q或T(SEQ ID NO:260);和CDR-H3,其包含氨基酸序列$X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$,其中X_1为D或A,X_2为A、G、E、R、Y、K、N、Q、L或F,X_3为A、L、P或Y,X_4为I或L,X_5为R、A、Q或S,X_6为A或D,和X_7为D、E、A或S(SEQ ID NO:261);和VL域,其包含:CDR-L1,其包含氨基酸序列$X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6$LN,其中X_1为R或G,X_2为A或T,X_3为Q或E,X_4为E、N、T、S、A、K、D、G、R或Q,X_5为Y或S,和X_6为A或V(SEQ ID NO:262);CDR-L2,其包含氨基酸序列G$X_1X_2X_3LX_4X_5$,其中X_1为A或S,X_2为T、S、E、Q或D,X_3为N、R、A、E或H,X_4为Q或A,和X_5为S或D(SEQ ID NO:263);和CDR-L3,其包含氨基酸序列Q$X_1X_2X_3X_4X_5$PWT,其中X_1为S、N、D、Q、A或E,X_2为T、I或S,X_3为Y、L或F,X_4为D、G、T、E、Q、A或Y,和X_5为A、T、R、S、K或Y(SEQ ID NO:264)。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS(SEQ ID NO:274);FW-2,其包含序列WVRQAPGQGLEWMG(SEQ ID NO:275);FW-3,其包含序列RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:276);和/或FW-4,其包含序列WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:277)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO:289);FW-2,其包含序列WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO:290);FW-3,其包含序列GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO:291);和/或FW-4,其包含序列FGGGTKVEIK(SEQ ID NO:292)。

[0291] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:245的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:246的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v9的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v9的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:245的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:246的序列的CDR-L1、CDR-L2和

CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS(SEQ ID NO:274);FW-2,其包含序列WVRQAPGQGLEWMG(SEQ ID NO:275);FW-3,其包含序列RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:276);和/或FW-4,其包含序列WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:277)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO:289);FW-2,其包含序列WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO:290);FW-3,其包含序列GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO:291);和/或FW-4,其包含序列FGGGTKVEIK(SEQ ID NO:292)。

[0292] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:251的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:252的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述VH域包含SEQ ID NO:251的氨基酸序列;并且所述VL域包含SEQ ID NO:252的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v12的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v12的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:251的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:252的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS(SEQ ID NO:274);FW-2,其包含序列WVRQAPGQGLEWMG(SEQ ID NO:275);FW-3,其包含序列RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:276);和/或FW-4,其包含序列WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:277)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO:289);FW-2,其包含序列WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO:290);FW-3,其包含序列GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO:291);和/或FW-4,其包含序列FGGGTKVEIK(SEQ ID NO:292)。

[0293] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:253的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:254的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v13的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v13的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:253的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:254的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS(SEQ ID NO:274);FW-2,其包含序列WVRQAPGQGLEWMG

(SEQ ID NO:275);FW-3,其包含序列RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:276);和/或FW-4,其包含序列WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:277)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO:289);FW-2,其包含序列WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO:290);FW-3,其包含序列GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO:291);和/或FW-4,其包含序列FGGGTKVEIK(SEQ ID NO:292)。

[0294] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:CDR-H1,其包含氨基酸序列X_1YX_2MS,其中X_1为S、D、E、A或Q,和X_2为A、G或T(SEQ ID NO:268);CDR-H2,其包含氨基酸序列$DIX_1X_2X_3GX_4X_5TX_6YADSVKG$,其中$X_1$为T、N、S、Q、E、H、R或A,$X_2$为Y、W、F或H,$X_3$为A、S、Q、E或T,$X_4$为G或E,$X_5$为S或I,和$X_6$为A或G(SEQ ID NO:269);和CDR-H3,其包含氨基酸序列$X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6AX_7DX_8$,其中$X_1$为S或A,$X_2$为N、H、A、D、L、Q、Y或R,$X_3$为A、N、S或G,$X_4$为A、V、R、E或S,$X_5$为D或S,$X_6$为D、N、Q、E、S、T或L,$X_7$为L、F或M,和$X_8$为I、Y或V(SEQ ID NO:270);和VL域,其包含:CDR-L1,其包含氨基酸序列RASQSVSSNLA(SEQ ID NO:40);CDR-L2,其包含氨基酸序列GASSRAT(SEQ ID NO:41);和CDR-L3,其包含氨基酸序列QQYGSSPPVT(SEQ ID NO:42)。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:281);FW-2,其包含序列WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO:282);FW-3,其包含序列RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:283);和/或FW-4,其包含序列WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO:284)或WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:285)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO:293);FW-2,其包含序列WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO:294);FW-3,其包含序列GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO:295);和/或FW-4,其包含序列FGQGTKVEIK(SEQ ID NO:296)。

[0295] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:247的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:248的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v10的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v10的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:247的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:248的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:281);FW-2,其包含序列WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO:282);FW-3,其包含序列RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:283);和/或FW-4,其包含序列WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO:284)或WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:285)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO:293);FW-2,其包含序列WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO:294);FW-3,其包含序列GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO:295);和/或FW-4,其包含序列FGQGTKVEIK(SEQ ID NO:296)。

[0296] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:249的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:250的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述VH域包含SEQ ID NO:249的氨基酸序列;并且所述VL域包含SEQ ID NO:250的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v11的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v11的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:249的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:250的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:281);FW-2,其包含序列WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO:282);FW-3,其包含序列RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:283);和/或FW-4,其包含序列WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO:284)或WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:285)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO:293);FW-2,其包含序列WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO:294);FW-3,其包含序列GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO:295);和/或FW-4,其包含序列FGQGTKVEIK(SEQ ID NO:296)。

[0297] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:255的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:256的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v14的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v14的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:255的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:256的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:281);FW-2,其包含序列WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO:282);FW-3,其包含序列RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:283);和/或FW-4,其包含序列WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO:284)或WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:285)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO:293);FW-2,其包含序列WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO:294);FW-3,其包含序列GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO:295);和/或FW-4,其包含序列FGQGTKVEIK(SEQ ID NO:296)。

[0298] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域包含与SEQ ID NO:257的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列;和/或所述VL域包含与SEQ ID NO:258的序列至少90%、至少95%、至少99%或100%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含抗体xhCD8v15的1、2或3个重链CDR(例如,如表1-3中所示)和/或抗体xhCD8v15的1、2或3个轻链CDR(例如,如表1-3中所示)。在一些实施方案中,所述抗体为人源化抗体。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,所述VH域包含来自SEQ ID NO:257的序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和VL域,所述VL域包含来自SEQ ID NO:258的序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO:281);FW-2,其包含序列WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO:282);FW-3,其包含序列RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:283);和/或FW-4,其包含序列WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO:284)或WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:285)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO:293);FW-2,其包含序列WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO:294);FW-3,其包含序列GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO:295);和/或FW-4,其包含序列FGQGTKVEIK(SEQ ID NO:296)。

[0299] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的CDR-

H1、包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列的CDR-L3。

[0300] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:CDR-H1,其包含氨基酸序列$GX_1X_2FX_3X_4X_5$,其中X_1为G、Y、S或A,X_2为T、S、G、R、N或H,X_3为S、T、R、H、Y、G或P,X_4为S、K、G、N、R、D、T或G,和X_5为Y、L、H或F(SEQ ID NO:265);CDR-H2,其包含氨基酸序列$X_1PX_2X_3X_4X_5$,其中X_1为I、N或M,X_2为G、N、H、S、R、I或A,X_3为A、N、H、S、T、F或Y,X_4为A、D或G,和X_5为T、E、K、V、Q或A(SEQ ID NO:266);和CDR-H3,其包含氨基酸序列$X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$,其中X_1为D或A,X_2为A、G、E、R、Y、K、N、Q、L或F,X_3为A、L、P或Y,X_4为I或L,X_5为R、A、Q或S,X_6为A或D,和X_7为D、E、A或S(SEQ ID NO:267);和VL域,其包含:CD R-L1,其包含氨基酸序列$X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$,其中X_1为R或G,X_2为A或T,X_3为Q或E,X_4为E、N、T、S、A、K、D、G、R或Q,X_5为Y或S,和X_6为A或V(SEQ ID NO:262);CDR-L2,其包含氨基酸序列$GX_1X_2X_3LX_4X_5$,其中X_1为A或S,X_2为T、S、E、Q或D,X_3为N、R、A、E或H,X_4为Q或A,和X_5为S或D(SEQ ID NO:263);和CDR-L3,其包含氨基酸序列$QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$,其中X_1为S、N、D、Q、A或E,X_2为T、I或S,X_3为Y、L或F,X_4为D、G、T、E、Q、A或Y,和X_5为A、T、R、S、K或Y(SEQ ID NO:264)。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS(SEQ ID NO:278);FW-2,其包含序列AISWVRQAPGQGLEWMGGI(SEQ ID NO:279);FW-3,其包含序列ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:280);和/或FW-4,其包含序列WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:277)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO:289);FW-2,其包含序列WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO:290);FW-3,其包含序列GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO:291);和/或FW-4,其包含序列FGGGTKVEIK(SEQ ID NO:292)。

[0301] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS(SEQ ID NO:278);FW-2,其包含序列AISWVRQAPGQGLEWMGGI(SEQ ID NO:279);FW-3,其包含序列ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:280);和/或FW-4,其包含序列WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:277)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO:289);FW-2,其包含序列WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO:290);FW-3,其包含序列GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO:291);和/或

FW-4,其包含序列FGGGTKVEIK(SEQ ID NO:292)。

[0302] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS(SEQ ID NO:278);FW-2,其包含序列AISWVRQAPGQGLEWMGGI(SEQ ID NO:279);FW-3,其包含序列ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:280);和/或FW-4,其包含序列WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:277)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO:289);FW-2,其包含序列WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO:290);FW-3,其包含序列GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO:291);和/或FW-4,其包含序列FGGGTKVEIK(SEQ ID NO:292)。

[0303] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS(SEQ ID NO:278);FW-2,其包含序列AISWVRQAPGQGLEWMGGI(SEQ ID NO:279);FW-3,其包含序列ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:280);和/或FW-4,其包含序列WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:277)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO:289);FW-2,其包含序列WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO:290);FW-3,其包含序列GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO:291);和/或FW-4,其包含序列FGGGTKVEIK(SEQ ID NO:292)。

[0304] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:CDR-H1,其包含氨基酸序列GFTFX$_1$X$_2$Y,其中X$_1$为S、D、E、Q、S或A,和X$_2$为S、D、E、A或Q(SEQ ID NO:271);CDR-H2,其包含氨基酸序列X$_1$X$_2$X$_3$GX$_4$X$_5$,其中X$_1$为T、N、S、Q、E、H、R或A,X$_2$为Y、W、F或H,X$_3$为A、S、Q、E或T,X$_4$为G或E,和X$_5$为S或I(SEQ ID NO:272);和CDR-H3,其包含氨基酸序列X$_1$X$_2$X$_3$YX$_4$WX$_5$X$_6$AX$_7$DX$_8$,其中X$_1$为S或A,X$_2$为N、H、A、D、L、Q、Y或R,X$_3$为A、N、S或G,X$_4$为A、V、R、E或S,X$_5$为D或S,X$_6$为D、N、Q、E、S、T或L,X$_7$为L、F或M,和X$_8$为I、Y或V(SEQ ID NO:273);和VL域,其包含:CDR-L1,其包含氨基酸序列RASQSVSSNLA(SEQ ID NO:40);CDR-L2,其包含氨基酸序列GASSRAT(SEQ ID NO:41);和CDR-L3,其包含氨基酸序列QQYGSSPPVT(SEQ ID NO:42)。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(SEQ ID NO:286);FW-2,其包含序列AMSWVRQAPGKGLEWVSDI(SEQ ID NO:287);FW-3,其包含序列TAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:288);和/或FW-4,其包含序列WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO:284)或WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:285)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO:293);FW-2,其包含序列WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO:294);FW-3,其包含序列GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO:295);和/或FW-4,其包含序列FGQGTKVEIK(SEQ ID NO:296)。

[0305] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:240

的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(SEQ ID NO:286);FW-2,其包含序列AMSWVRQAPGKGLEWVSDI(SEQ ID NO:287);FW-3,其包含序列TAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:288);和/或FW-4,其包含序列WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO:284)或WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:285)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO:293);FW-2,其包含序列WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO:294);FW-3,其包含序列GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO:295);和/或FW-4,其包含序列FGQGTKVEIK(SEQ ID NO:296)。

[0306] 在一些实施方案中,本公开的抗CD8抗体包含:VH域,其包含:包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列的CDR-H1、包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列的CDR-H2和包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列的CDR-H3;和VL域,其包含:包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的CDR-L1、包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR-L2和包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR-L3。在一些实施方案中,所述VH域还包含:FW-1,其包含序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(SEQ ID NO:286);FW-2,其包含序列AMSWVRQAPGKGLEWVSDI(SEQ ID NO:287);FW-3,其包含序列TAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO:288);和/或FW-4,其包含序列WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO:284)或WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:285)。在一些实施方案中,所述VL域还包含:FW-1,其包含序列EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO:293);FW-2,其包含序列WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO:294);FW-3,其包含序列GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO:295);和/或FW-4,其包含序列FGQGTKVEIK(SEQ ID NO:296)。在一些实施方案中,本公开提供了抗CD8抗体,其包含有包含表1中所列的单一抗体的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列的VH域和包含表1中所列的单一抗体的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列的VL域。例如,所述抗CD8抗体包含表1中所示的抗体xhCD8v1、xhCD8v1.1、xhCD8v2、xhCD8v3、xhCD8v4、xhCD8v5、xhCD8v6、xhCD8v7、xhCD8v8、xhCD8v9、xhCD8v10、xhCD8v11、xhCD8v12、xhCD8v13、xhCD8v14、xhCD8v15、V9家族或V11家族的六个CDR。在一些实施方案中,本公开提供了抗CD8抗体,其包含有包含表2中所列的单一抗体的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列的VH域和包含表2中所列的单一抗体的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列的VL域。例如,所述抗CD8抗体包含表2中所示的抗体xhCD8v1、xhCD8v1.1、xhCD8v2、xhCD8v3、xhCD8v4、xhCD8v5、xhCD8v6、xhCD8v7、xhCD8v8、xhCD8v9、xhCD8v10、xhCD8v11、xhCD8v12、xhCD8v13、xhCD8v14、xhCD8v15、V9家族或V11家族的六个CDR。在一些实施方案中,本公开提供了包含抗CD8抗体的融合蛋白,所述抗CD8抗体包含:VH域,其包含表1中所列的单一抗体的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列;和VL域,其包含表1中所列的单一抗体的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。例如,所述融合蛋白的抗CD8抗体包含表1中所示的抗体xhCD8v1、xhCD8v1.1、xhCD8v2、xhCD8v3、xhCD8v4、xhCD8v5、xhCD8v6、xhCD8v7、xhCD8v8、xhCD8v9、xhCD8v10、xhCD8v11、xhCD8v12、xhCD8v13、xhCD8v14、xhCD8v15、V9家族或V11家族的六个CDR。在一些实施方案中,本公开提供了包含抗CD8抗体的融合蛋白,所述抗CD8抗体包含:VH域,其包含表2中所列的单一抗体的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列;和VL域,其包含表2中所列的单一抗体的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列。例如,所述融合蛋白的抗CD8抗体包含表2中所示的抗体xhCD8v1、xhCD8v1.1、

xhCD8v2、xhCD8v3、xhCD8v4、xhCD8v5、xhCD8v6、xhCD8v7、xhCD8v8、xhCD8v9、xhCD8v10、xhCD8v11、xhCD8v12、xhCD8v13、xhCD8v14、xhCD8v15、V9家族或V11家族的六个CDR。在一些实施方案中,本公开提供了抗CD8抗体,所述抗CD8抗体包含:VH域,其包含表3中所列的VH域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列;和VL域,其包含表3中所列的VL域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列(在一些实施方案中,所述VH域和VL域是来自表3中所列的同一单一抗体)。例如,所述抗CD8抗体包含表3中所示的抗体xhCD8v1、xhCD8v1.1、xhCD8v2、xhCD8v3、xhCD8v4、xhCD8v5、xhCD8v6、xhCD8v7、xhCD8v8、xhCD8v9、xhCD8v10、xhCD8v11、xhCD8v12、xhCD8v13、xhCD8v14或xhCD8v15的VH和VL。在一些实施方案中,本公开提供了包含抗CD8抗体的融合蛋白,所述抗CD8抗体包含:VH域,其包含表3中所列的VH域的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3序列;和VL域,其包含表3中所列的VL域的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3序列(在一些实施方案中,所述VH域和VL域是来自表3中所列的同一单一抗体)。在一些实施方案中,本公开提供了抗CD8抗体,其包含如表3中所列的单一抗体的VH域序列和VL域序列。在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含抗CD8抗体,所述抗CD8抗体包含如表3中所列的单一抗体的VH域序列和VL域序列。例如,所述融合蛋白的抗CD8抗体包含表3中所示的抗体xhCD8v1、xhCD8v1.1、xhCD8v2、xhCD8v3、xhCD8v4、xhCD8v5、xhCD8v6、xhCD8v7、xhCD8v8、xhCD8v9、xhCD8v10、xhCD8v11、xhCD8v12、xhCD8v13、xhCD8v14或xhCD8v15的VH和VL。

[0307] 表1.抗CD8抗体CDR(Kabat)

[0308]

名称	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
xhCD8v1	KYTMH (SEQ ID NO: 1)	HFNPNND ETKYNQK FTG (SEQ ID NO: 2)	DGLGLRL FAD (SEQ ID NO: 3)	GASENIYG ALN (SEQ ID NO: 4)	GATNLAD (SEQ ID NO: 5)	QNILDTP WT (SEQ ID NO: 6)
xhCD8v1.1	KYAIS (SEQ ID NO: 7)	HFNPNND ETKYNQK FQG (SEQ ID NO: 8)	DGLGLRL FAD (SEQ ID NO: 9)	RASENIYG ALN (SEQ ID NO: 10)	GATNLAD (SEQ ID NO: 11)	QNILDTP WT (SEQ ID NO: 12)
xhCD8v2	NFAIS (SEQ ID NO: 13)	GIIPGHAK ANYAQKF QG (SEQ ID	DGLGIRLF AD (SEQ ID NO: 15)	RASQEIYG ALN (SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QDIYDAP WT (SEQ ID NO: 18)

[0309]

		NO: 14)				
xhCD8v3	KFAIS (SEQ ID NO: 19)	GIIPGHAK ANYAQKF QG (SEQ ID NO: 20)	DGLGIRLF AD (SEQ ID NO: 21)	RASQEIYG ALN (SEQ ID NO: 22)	GATNLQS (SEQ ID NO: 23)	QDIYDAP WT (SEQ ID NO: 24)
xhCD8v4	KYAIS (SEQ ID NO: 25)	GIIPGHAK ANYAQKF QG (SEQ ID NO: 26)	DGLGIRLF AD (SEQ ID NO: 27)	RASQKIYG ALN (SEQ ID NO: 28)	GATNLQS (SEQ ID NO: 29)	QNTYDTP WT (SEQ ID NO: 30)
xhCD8v5	GHAIS (SEQ ID NO: 31)	GIIPGHAK ANYAQKF QG (SEQ ID NO: 32)	DGLGIRLF AD (SEQ ID NO: 33)	RASQKIYG ALN (SEQ ID NO: 34)	GATNLQS (SEQ ID NO: 35)	QNTYDTP WT (SEQ ID NO: 36)
xhCD8v6	DYGMS (SEQ ID NO: 37)	DINWSGEI TAYADSV KG (SEQ ID NO: 38)	SNSYRWD DALDI (SEQ ID NO: 39)	RASQSVSS NLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPP VT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v7	DYAMH (SEQ ID NO: 43)	VISYDGSN KYYADSV KG (SEQ ID NO: 44)	DRIGWYD YDAFDI (SEQ ID NO: 45)	RASHSVG SNLA (SEQ ID NO: 46)	DASNRAT (SEQ ID NO: 47)	QQRSNWP PT (SEQ ID NO: 48)
xhCD8v8	SYWMN (SEQ ID NO: 177)	QIYPGDGD TNYNGKF KG (SEQ ID NO: 178)	SGAAFSSY YAMDY (SEQ ID NO: 179)	RASENIYS NLA (SEQ ID NO: 180)	AATNLAD (SEQ ID NO: 181)	QHFWGTP WT (SEQ ID NO: 182)
xhCD8v9	SYAIS (SEQ ID NO: 225)	GIIPGAAT ANYAQKF QG (SEQ ID NO: 226)	DAAGIRLF AD (SEQ ID NO: 227)	RASQEIYG ALN (SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QSTYDAP WT (SEQ ID NO: 228)
xhCD8v10	SYAMS (SEQ ID NO: 229)	DITYAGGS TAYADSV KG (SEQ ID NO: 230)	SNAYAWD DALDI (SEQ ID NO: 231)	RASQSVSS NLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPP VT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v11	SYAMS (SEQ ID NO: 229)	DITYAGGS TAYADSV KG (SEQ ID NO: 230)	SNAYAWD DALDI (SEQ ID NO: 231)	RASQSVSS NLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPP VT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v12	SYAIS (SEQ ID NO: 225)	GIIPGYAT ANYAQKF QG (SEQ ID NO: 232)	DAAGIRLF AD (SEQ ID NO: 233)	RASQSIYG ALN (SEQ ID NO: 234)	GASNLQS (SEQ ID NO: 235)	QSTYTAP WT (SEQ ID NO: 236)
xhCD8v13	SYAIS (SEQ ID NO: 225)	GIIPGYAT ANYAQKF QG (SEQ ID NO: 232)	DAAGIRLF AD (SEQ ID NO: 233)	RASQEIYG ALN (SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QSTYDAP WT (SEQ ID NO: 228)
xhCD8v14	SYAMS (SEQ ID NO: 229)	DISYAGGS TAYADSV KG (SEQ ID NO: 237)	SNAYAWD DALDI (SEQ ID NO: 231)	RASQSVSS NLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPP VT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v15	SYAMS (SEQ ID NO: 229)	DISYAGGS TAYADSV KG (SEQ ID NO: 237)	SNAYAWD DALDI (SEQ ID NO: 231)	RASQSVSS NLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPP VT (SEQ ID NO: 42)

[0310]

V9 家族	X_1X_2AIS X_1 为 S、K、G、N、R、D、T 或 G X_2 为 Y、L、H 或 F (SEQ ID NO: 259)	$X_1X_2X_3PX_4X_5X_6X_7X_8X_9YX_{10}QKFX_{11}G$ X_1 为 G 或 H，X_2 为 I 或 F， X_3 为 I、N 或 M， X_4 为 G、N、H、S、R、I 或 A， X_5 为 A、N、H、S、T、F 或 Y，X_6 为 A、D 或 G， X_7 为 T、E、K、V、Q 或 A， X_8 为 A 或 T，X_9 为 N 或 K，X_{10} 为 A 或 N， X_{11} 为 Q 或 T (SEQ ID NO: 260)	$X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ X_1 为 D 或 A， X_2 为 A、G、E、R、Y、K、N、Q、L 或 F， X_3 为 A、L、P 或 Y， X_4 为 I 或 L，X_5 为 R、A、Q 或 S， X_6 为 A 或 D， X_7 为 D、E、A 或 S (SEQ ID NO: 261)	$X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ X_1 为 R 或 G， X_2 为 A 或 T， X_3 为 Q 或 E， X_4 为 E、N、T、S、A、K、D、G、R 或 Q， X_5 为 Y 或 S，X_6 为 A 或 V (SEQ ID NO: 262)	$GX_1X_2X_3LX_4X_5$ X_1 为 A 或 S，X_2 为 T、S、E、Q 或 D，X_3 为 N、R、A、E 或 H，X_4 为 Q 或 A， X_5 为 S 或 D (SEQ ID NO: 263)	$QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$ X_1 为 S、N、D、Q、A 或 E， X_2 为 T、I 或 S， X_3 为 Y、L 或 F， X_4 为 D、G、T、E、Q、A 或 Y， X_5 为 A、T、R、S、K 或 Y (SEQ ID NO: 264)
V11 家族	X_1YX_2MS X_1 为 S、D、E、A 或 Q X_2 为 A、G 或 T (SEQ ID NO: 268)	$DIX_1X_2X_3GX_4X_5TX_6YADSVKG$ X_1 为 T、N、S、Q、E、H、R 或 A， X_2 为 Y、W、F 或 H， X_3 为 A、S、Q、E 或 T， X_4 为 G 或 E，X_5 为 S 或 I， X_6 为 A 或 G (SEQ ID NO: 269)	$X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6AX_7DX_8$ X_1 为 S 或 A，X_2 为 N、H、A、D、L、Q、Y 或 R， X_3 为 A、N、S 或 G， X_4 为 A、V、R、E 或 S，X_5 为 D 或 S，X_6 为 D、N、Q、E、S、T 或 L， X_7 为 L、F 或 M， X_8 为 I、Y 或 V (SEQ ID NO: 270)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)

[0311] 表2.抗CD8抗体CDR(Chothia)

[0312]

名称	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
xhCD8v1	GYTFTKY (SEQ ID NO: 49)	NPNNDE (SEQ ID NO: 50)	DGLGLRL FAD (SEQ ID NO: 3)	GASENIYG ALN (SEQ ID NO: 4)	GATNLAD (SEQ ID NO: 5)	QNILDTP WT (SEQ ID NO: 6)
xhCD8v1.1	GYTFTKY (SEQ ID NO: 49)	NPNNDE (SEQ ID NO: 50)	DGLGLRL FAD (SEQ ID NO: 9)	RASENIYG ALN (SEQ ID NO: 10)	GATNLAD (SEQ ID NO: 11)	QNILDTP WT (SEQ ID NO: 12)
xhCD8v2	GYRFHNF (SEQ ID NO: 51)	IPGHAK (SEQ ID NO: 52)	DGLGIRLF AD (SEQ ID NO: 15)	RASQEIYG ALN (SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QDIYDAP WT (SEQ ID NO: 18)
xhCD8v3	GSRFYKF (SEQ ID NO: 53)	IPGHAK (SEQ ID NO: 52)	DGLGIRLF AD (SEQ ID NO: 21)	RASQEIYG ALN (SEQ ID NO: 22)	GATNLQS (SEQ ID NO: 23)	QDIYDAP WT (SEQ ID NO: 24)
xhCD8v4	GYTFTKY (SEQ ID NO: 49)	IPGHAK (SEQ ID NO: 52)	DGLGIRLF AD (SEQ ID NO: 27)	RASQKIY GALN (SEQ ID NO: 28)	GATNLQS (SEQ ID NO: 29)	QNTYDTP WT (SEQ ID NO: 30)
xhCD8v5	GSGFRGH (SEQ ID NO: 54)	IPGHAK (SEQ ID NO: 52)	DGLGIRLF AD (SEQ ID NO: 33)	RASQKIY GALN (SEQ ID NO: 34)	GATNLQS (SEQ ID NO: 35)	QNTYDTP WT (SEQ ID NO: 36)
xhCD8v6	GFTFDDY (SEQ ID NO: 55)	NWSGEI (SEQ ID NO: 56)	SNSYRWD DALDI (SEQ ID NO: 39)	RASQSVSS NLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPP VT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v7	GFTFDDY (SEQ ID NO: 55)	SYDGSN (SEQ ID NO: 57)	DRIGWYD YDAFDI (SEQ ID NO: 45)	RASHSVG SNLA (SEQ ID NO: 46)	DASNRAT (SEQ ID NO: 47)	QQRSNWP PT (SEQ ID NO: 48)
xhCD8v8	GYAFSSY (SEQ ID NO: 183)	YPGDGD (SEQ ID NO: 184)	SGAAFSSY YAMDY (SEQ ID NO: 179)	RASENIYS NLA (SEQ ID NO: 180)	AATNLAD (SEQ ID NO: 181)	QHFWGTP WT (SEQ ID NO: 182)
xhCD8v9	GGTFSSY (SEQ ID NO: 238)	IPGAAT (SEQ ID NO: 239)	DAAGIRLF AD (SEQ ID NO: 233)	RASQEIYG ALN (SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QSTYDAP WT (SEQ ID NO: 228)
xhCD8v10	GFTFSSY (SEQ ID NO: 240)	TYAGGS (SEQ ID NO: 241)	SNAYAWD DALDI (SEQ ID NO: 242)	RASQSVSS NLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPP VT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v11	GFTFSSY (SEQ ID NO: 240)	TYAGGS (SEQ ID NO: 241)	SNAYAWD DALDI (SEQ ID NO: 242)	RASQSVSS NLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPP VT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v12	GGTFSSY (SEQ ID NO: 238)	IPGYAT (SEQ ID NO: 243)	DAAGIRLF AD (SEQ ID NO: 233)	RASQSIYG ALN (SEQ ID NO: 234)	GASNLQS (SEQ ID NO: 235)	QSTYTAP WT (SEQ ID NO: 236)
xhCD8v13	GGTFSSY (SEQ ID NO: 238)	IPGYAT (SEQ ID NO: 243)	DAAGIRLF AD (SEQ ID NO: 233)	RASQEIYG ALN (SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QSTYDAP WT (SEQ ID NO: 228)
xhCD8v14	GFTFSSY (SEQ ID NO: 240)	SYAGGS (SEQ ID NO: 244)	SNAYAWD DALDI (SEQ ID	RASQSVSS NLA (SEQ ID	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPP VT (SEQ ID

[0313]

			NO: 242)	NO: 40)		NO: 42)
xhCD8v15	GFTFSSY (SEQ ID NO: 240)	SYAGGS (SEQ ID NO: 244)	SNAYAWD DALDI (SEQ ID NO: 242)	RASQSVSS NLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPP VT (SEQ ID NO: 42)
V9 家族	$GX_1X_2FX_3X_4X_5$ X_1 为 G、Y、S 或 A，X_2 为 T、S、G、R、N 或 H，X_3 为 S、T、R、H、Y、G 或 P，X_4 为 S、K、G、N、R、D、T 或 G，X_5 为 Y、L、H 或 F (SEQ ID NO: 265)	$X_1PX_2X_3X_4X_5$ X_1 为 I、N 或 M，X_2 为 G、N、H、S、R、I 或 A，X_3 为 A、N、H、S、T、F 或 Y，X_4 为 A、D 或 G，X_5 为 T、E、K、V、Q 或 A (SEQ ID NO: 266)	$X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ X_1 为 D 或 A，X_2 为 A、G、E、R、Y、K、N、Q、L 或 F，X_3 为 A、L、P 或 Y，X_4 为 I 或 L，X_5 为 R、A、Q 或 S，X_6 为 A 或 D，X_7 为 D、E、A 或 S (SEQ ID NO: 267)	$X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ X_1 为 R 或 G，X_2 为 A 或 T，X_3 为 Q 或 E，X_4 为 E、N、T、S、A、K、D、G、R 或 Q，X_5 为 Y 或 S，X_6 为 A 或 V (SEQ ID NO: 262)	$GX_1X_2X_3LX_4X_5$ X_1 为 A 或 S，X_2 为 T、S、E、Q 或 D，X_3 为 N、R、A、E 或 H，X_4 为 Q 或 A，X_5 为 S 或 D (SEQ ID NO: 263)	$QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$ X_1 为 S、N、D、Q、A 或 E，X_2 为 T、I 或 S，X_3 为 Y、L 或 F，X_4 为 D、G、T、E、Q、A 或 Y，X_5 为 A、T、R、S、K 或 Y (SEQ ID NO: 264)
V11 家族	$GFTFX_1X_2Y$ X_1 为 S、D、E、Q、S 或 A，X_2 为 S、D、E、A 或 Q (SEQ ID NO: 271)	$X_1X_2X_3GX_4X_5$ X_1 为 T、N、S、Q、E、H、R 或 A，X_2 为 Y、W、F 或 H，X_3 为 A、S、Q、E 或 T，X_4 为 G 或 E，X_5 为 S 或 I (SEQ ID NO: 272)	$X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6AX_7DX_8$ X_1 为 S 或 A，X_2 为 N、H、A、D、L、Q、Y 或 R，X_3 为 A、N、S 或 G，X_4 为 A、V、R、E 或 S，X_5 为 D 或 S，X_6 为 D、N、Q、E、S、T 或 L，X_7 为 L、F 或 M，X_8 为 I、Y 或 V (SEQ ID NO: 273)	RASQSVSS NLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPP VT (SEQ ID NO: 42)

[0314] 表3.抗CD8抗体可变域序列

[0315]

名称	VH	VL
xhCD8v1	QVHLQQSGPELVKPGA SVKMSCKTSGYTFTKY TMHWVKQGHEESLEW IGHFNPNNDETKYNQK FTGKATLTVDKSSTTA YMELRSLTSDDSALYY CARDGLGLRLFADWG QGTLITVSA (SEQ ID NO: 58)	DIQMTQSPASLSASVGETV TITCGASENIYGALNWYQ RKQGKSPQLLIFGATNLA DGVSSRFSGSGSDRQYSL KISSLHPDDVATYYCQNIL DTPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 59)
xhCD8v1.1	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGYTFTK YAISWVRQAPGQGLE WMGHFNPNNDETKYN QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARDGLGLRLFAD WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 60)	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASENIYGALNWYQ QKPGKAPKLLIYGATNLA DGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQNILD TPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 61)
xhCD8v2	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGYRFHN FAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPGHAKANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARDGLGIRLFAD WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 62)	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQEIYGALNWYQ QKPGKAPKLLIYGATNLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQDIYD APWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 63)
xhCD8v3	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGSRFYK FAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPGHAKANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARDGLGIRLFAD WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 64)	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQEIYGALNWYQ QKPGKAPKLLIYGATNLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQDIYD APWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 65)
xhCD8v4	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGYTFTK YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPGHAKANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQKIYGALNWYQ QKPGKAPKLLIYGATNLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQNTYD TPWTFGGGTKVEIK

		YYCARDGLGIRLFAD WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 66)	(SEQ ID NO: 67)
	xhCD8v5	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGSGFRG HAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPGHAKANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARDGLGIRLFAD WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 68)	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQKIYGALNWYQ QKPGKAPKLLIYGATNLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQNTYD TPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 69)
	xhCD8v6	EVQLVESGGGAVRPG GSLRLSCAASGFTFDD YGMSWVRQAPGKGLE WVSDINWSGEITAYAD SVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAV YYCARSNSYRWDDAL DIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 70)	EIVLTQSPATLSVSPGERA TLSCRASQSVSSNLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSS PPVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 71)
[0316]	**xhCD8v7**	EVQLVESGGGLVQPGR SLRLSCAASGFTFDDY AMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNKYYA DSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKDRIGWYDYD AFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 72)	EIVLTQSPATLSVTPGEGA TLSCRASHSVGSNLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDLAVYYCQQRSN WPPTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 73)
	xhCD8v8	QVQLQQSGAELVRPGS SVKISCKASGYAFSSY WMNWVKQRPGQGLE WIGQIYPGDGDTNYNG KFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTSEDSAVY FCARSGAAFSSYYAM DYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 185)	DIQMTQSPASLSVSVGETV TITCRASENIYSNLAWYQ QKQGKSPQLLVYAATNLA DGVPSRFSGSGSGTQYSL KINSLQSEDFGSYYCQHF WGTPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 186)
	xhCD8v9	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPGAATANYA	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQEIYGALNWYQ QKPGKAPKLLIYGATNLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTI

[0317]

	QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARDAAGIRLFAD WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 245)	SSLQPEDFATYYCQSTYD APWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 246)
xhCD8v10	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLE WVSDITYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTA VYYCARSNAYAWDD ALDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 247)	EIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSNLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSS PPVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 248)
xhCD8v11	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLE WVSDITYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTA VYYCARSNAYAWDD ALDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 249)	EIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSNLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSS PPVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 250)
xhCD8v12	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARDAAGIRLFAD WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 251)	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSIYGALNWYQ QKPGKAPKLLIYGASNLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQSTYT APWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 252)
xhCD8v13	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARDAAGIRLFAD WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 253)	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQEIYGALNWYQ QKPGKAPKLLIYGATNLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQSTYD APWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 254)
xhCD8v14	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSSY	EIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSNLAWYQ

[0318]

		AMSWVRQAPGKGLE WVSDISYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTA VYYCARSNAYAWDD ALDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 255)	QKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSS PPVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 256)
	xhCD8v15	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLE WVSDISYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTA VYYCARSNAYAWDD ALDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 257)	EIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSNLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSS PPVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 258)

[0319] 融合蛋白细胞因子

[0320] 在一些实施方案中,第二部分诱导CD8+T细胞的活化。在一些实施方案中,第二部分包含诱导经由IL-2Rβγ进行信号传导的多肽。在一些实施方案中,第二部分包含诱导经由IL-21R进行信号传导的多肽。在一些实施方案中,第二部分包含IL-21多肽(例如人类IL-21多肽或其衍生物)。在一些实施方案中,第二部分包含IL-2多肽(例如人类IL-2多肽或其衍生物)。

[0321] IL-2多肽

[0322] 在一些实施方案中,第二部分包含IL-2多肽(例如人类IL-2多肽或其衍生物)。

[0323] 在一些实施方案中,相较于包含SEQ ID NO:81的序列的野生型IL-2多肽对于IL-2Rα的结合亲和力,所述IL-2多肽对于IL-2Rα的结合亲和力降低了50%或更多。在一些实施方案中,“野生型IL-2”和“人类IL-2”可互换地使用并且是指具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,相较于包含SEQ ID NO:81的序列的野生型IL-2多肽对于IL-2Rβ的结合亲和力,所述IL-2多肽对于IL-2Rβ的结合亲和力降低了50%或更多。在一些实施方案中,相较于包含SEQ ID NO:81的序列的野生型IL-2多肽对于IL-2Rγ的结合亲和力,所述IL-2多肽对于IL-2Rγ的结合亲和力降低了50%或更多。野生型多肽和所公开的多肽对于IL-2Rα和IL-2Rβ的结合亲和力的差异可例如在测量本领域技术人员熟悉的蛋白质-蛋白质相互作用的亲和力的标准表面等离子体共振(surface plasmon resonance;SPR)测定中测量。野生型多肽和所公开的多肽对于IL-2Rγ的结合亲和力的差异无法通过SPR测定可靠地测量,因为野生型IL-2多肽对于IL-2Rγ的亲和力极低。实际上,其降低的IL-2Rγ亲和力可通过进行测量pSTAT5并且比较在IL-2R表达细胞上具有和不具有IL-2Rγ亲和力降低取代时IL-2多肽的活性的体外测定来推断。下文提供了IL-2Rα、IL-2Rβ和IL-2Rγ的示例性序列。

[0324] IL-2Rα:

[0325] MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT

GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV GQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDF QIQTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI(SEQ ID NO:82)

[0326] IL-2Rβ:

[0327] MAAPALSWRLPLLILLLPLATSWASAAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRR RWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVE THRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTW SPWSQPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEH GGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDA LEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGS GAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRA LNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV(SEQ ID NO:83)

[0328] IL-2Rγ:

[0329] MLKPSLPFTSLLFLQLPLLGVGLNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVE YMNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQ MLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYT FRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNL EDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET(SEQ ID NO:84)

[0330] 在一些实施方案中,相对于包含APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT FKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:81)的序列的人类IL-2多肽,所述IL-2多肽为包含一个或多个突变的IL-2多肽。在一些实施方案中,相对于例如具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的野生型成熟IL-2多肽,本公开的IL-2多肽具有一个或多个、两个或更多个、或三个或更多个亲和力降低氨基酸取代。在一些实施方案中,一个或多个、两个或更多个、或三个或更多个经取代的残基选自下组:Q11、H16、L18、L19、D20、D84、S87、Q22、R38、F42、K43、Y45、E62、P65、E68、V69、L72、D84、S87、N88、V91、I92、T123、Q126、S127、I129和S130。可通过取代野生型成熟IL-2多肽的序列中的以下残基中的一者或多者来获得对IL-2Rα的亲和力降低:R38、F42、K43、Y45、E62、P65、E68、V69和L72。可通过取代以下残基中的一者或多者来获得对IL-2Rβ的亲和力降低:E15、H16、L19、D20、D84、S87、N88、V91和I92。可通过取代野生型成熟IL-2多肽的序列中的以下残基中的一者或多者来获得对IL-2Rγ的亲和力降低:Q11、L18、Q22、T123、Q126、S127、I129和S130。

[0331] 在一些实施方案中,相对于野生型成熟IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含F42A或F42K氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型成熟IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含F42A或F42K氨基酸取代以及R38A、R38D、R38E、E62Q、E68A、E68Q、E68K或E68R氨基酸取代。例如,在一些实施方案中,相对于例如如SEQ ID NO:81中所示的野生型成熟IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含F42A;R38A和F42A;R38D和F42A;R38E和F42A;F42A和E62Q;F42A和E68A;F42A和E68Q;F42A和E68K;F42A和E68R;或R38A和F42K氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E和F42A氨基酸取代。在一些实施

方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38D和F42A氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含F42A和E62Q氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38A和F42K氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38D和F42A氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38A和F42K氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含F42A和E62Q氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含H16E、H16D、D20N、M23A、M23R、M23K、D84L、D84N、D84V、D84H、D84Y、D84R、D84K、S87K、S87A、N88A、N88D、N88G、N88S、N88T、N88R、N88I、V91A、V91T、V91E、I92A、E95S、E95A、E95R、T123A、T123E、T123K、T123Q、Q126A、Q126S、Q126T、Q126E、S127A、S127E、S127K或S127Q氨基酸取代。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含相对于野生型成熟IL-2氨基酸序列的以下氨基酸取代:F42A;R38A和F42A;R38D和F42A;R38E和F42A;F42A和E62Q;F42A和E68A;F42A和E68Q;F42A和E68K;F42A和E68R;或R38A和F42K;和相对于例如如SEQ ID NO:81中所示的野生型成熟IL-2氨基酸序列的以下氨基酸取代:H16E、H16D、D20N、M23A、M23R、M23K、D84L、D84N、D84V、D84H、D84Y、D84R、D84K、S87K、S87A、N88A、N88D、N88G、N88S、N88T、N88R、N88I、V91A、V91T、V91E、I92A、E95S、E95A、E95R、T123A、T123E、T123K、T123Q、Q126A、Q126S、Q126T、Q126E、S127A、S127E、S127K或S127Q。例如,在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和H16E氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和H16D氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和D84K氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和D84R氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和N88S氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和N88A氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和N88G氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和N88R氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和N88T氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和N88D氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和V91E氨基酸取代。在一些实施方案中,相对于野生型IL-2氨基酸序列,所述IL-2多肽包含R38E、F42A和Q126S氨基酸取代。在一些实施方案中,所述IL-2多肽(相对于SEQ ID NO:81的序列)包含具有以下氨基酸取代组中的一者的SEQ ID NO:81的氨基酸序列:R38E和F42A;R38D和F42A;F42A和E62Q;R38A和F42K;R38E、F42A和N88S;R38E、F42A和N88A;R38E、F42A和N88G;R38E、F42A和N88R;R38E、F42A和N88T;R38E、F42A和N88D;R38E、F42A和V91E;R38E、F42A和D84H;R38E、F42A和D84K;R38E、F42A和D84R;H16D、R38E和F42A;H16E、R38E和F42A;R38E、F42A和Q126S;R38D、F42A和N88S;R38D、F42A和N88A;R38D、F42A和N88G;R38D、F42A和N88R;R38D、F42A和N88T;R38D、F42A和N88D;R38D、F42A和V91E;R38D、F42A和D84H;R38D、F42A和D84K;R38D、F42A和D84R;H16D、R38D和F42A;H16E、R38D和F42A;R38D、F42A和Q126S;R38A、F42K和N88S;R38A、F42K和N88A;R38A、F42K和N88G;R38A、F42K和N88R;R38A、F42K和N88T;R38A、F42K和N88D;R38A、F42K和

V91E;R38A、F42K和D84H;R38A、F42K和D84K;R38A、F42K和D84R;H16D、R38A和F42K;H16E、R38A和F42K;R38A、F42K和Q126S;F42A、E62Q和N88S;F42A、E62Q和N88A;F42A、E62Q和N88G;F42A、E62Q和N88R;F42A、E62Q和N88T;F42A、E62Q和N88D;F42A、E62Q和V91E;F42A、E62Q和D84H;F42A、E62Q和D84K;F42A、E62Q和D84R;H16D、F42A和E62Q;H16E、F42A和E62Q;F42A、E62Q和Q126S;R38E、F42A和C125A;R38D、F42A和C125A;F42A、E62Q和C125A;R38A、F42K和C125A;R38E、F42A、N88S和C125A;R38E、F42A、N88A和C125A;R38E、F42A、N88G和C125A;R38E、F42A、N88R和C125A;R38E、F42A、N88T和C125A;R38E、F42A、N88D和C125A;R38E、F42A、V91E和C125A;R38E、F42A、D84H和C125A;R38E、F42A、D84K和C125A;R38E、F42A、D84R和C125A;H16D、R38E、F42A和C125A;H16E、R38E、F42A和C125A;R38E、F42A、C125A和Q126S;R38D、F42A、N88S和C125A;R38D、F42A、N88A和C125A;R38D、F42A、N88G和C125A;R38D、F42A、N88R和C125A;R38D、F42A、N88T和C125A;R38D、F42A、N88D和C125A;R38D、F42A、V91E和C125A;R38D、F42A、D84H和C125A;R38D、F42A、D84K和C125A;R38D、F42A、D84R和C125A;H16D、R38D、F42A和C125A;H16E、R38D、F42A和C125A;R38D、F42A、C125A和Q126S;R38A、F42K、N88S和C125A;R38A、F42K、N88A和C125A;R38A、F42K、N88G和C125A;R38A、F42K、N88R和C125A;R38A、F42K、N88T和C125A;R38A、F42K、N88D和C125A;R38A、F42K、V91E和C125A;R38A、F42K、D84H和C125A;R38A、F42K、D84K和C125A;R38A、F42K、D84R和C125A;H16D、R38A、F42K和C125A;H16E、R38A、F42K和C125A;R38A、F42K、C125A和Q126S;F42A、E62Q、N88S和C125A;F42A、E62Q、N88A和C125A;F42A、E62Q、N88G和C125A;F42A、E62Q、N88R和C125A;F42A、E62Q、N88T和C125A;F42A、E62Q、N88D和C125A;F42A、E62Q、V91E和C125A;F42A、E62Q和D84H和C125A;F42A、E62Q和D84K和C125A;F42A、E62Q和D84R和C125A;H16D、F42A和E62Q和C125A;H16E、F42A、E62Q和C125A;F42A、E62Q、C125A和Q126S;F42A、N88S和C125A;F42A、N88A和C125A;F42A、N88G和C125A;F42A、N88R和C125A;F42A、N88T和C125A;F42A、N88D和C125A;F42A、V91E和C125A;F42A、D84H和C125A;F42A、D84K和C125A;F42A、D84R和C125A;H16D、F42A和C125A;H16E、F42A和C125A;和F42A、C125A和Q126S。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81包含具有一个、二个、三个、四个或五个氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列,并且其中所述一个、二个、三个、四个或五个取代包含在SEQ ID NO:81的选自由以下组成的组的位置处的取代:Q11、H16、L18、L19、D20、Q22、R38、F42、K43、Y45、E62、P65、E68、V69、L72、D84、S87、N88、V91、I92、T123、Q126、S127、I129和S130。在一些实施方案中,所述IL-2多肽(相对于SEQ ID NO:81的序列)包含具有以下氨基酸取代组中的一者的SEQ ID NO:81的序列:R38E和F42A;R38D和F42A;F42A和E62Q;R38A和F42K;R38E、F42A和N88S;R38E、F42A和N88A;R38E、F42A和N88G;R38E、F42A和N88R;R38E、F42A和N88T;R38E、F42A和N88D;R38E、F42A和V91E;R38E、F42A和D84H;R38E、F42A和D84K;R38E、F42A和D84R;H16D、R38E和F42A;H16E、R38E和F42A;R38E、F42A和Q126S;R38D、F42A和N88S;R38D、F42A和N88A;R38D、F42A和N88G;R38D、F42A和N88R;R38D、F42A和N88T;R38D、F42A和N88D;R38D、F42A和V91E;R38D、F42A和D84H;R38D、F42A和D84K;R38D、F42A和D84R;H16D、R38D和F42A;H16E、R38D和F42A;R38D、F42A和Q126S;R38A、F42K和N88S;R38A、F42K和N88A;R38A、F42K和N88G;R38A、F42K和N88R;R38A、F42K和N88T;R38A、F42K和N88D;R38A、F42K和V91E;R38A、F42K和D84H;R38A、F42K和D84K;R38A、F42K和D84R;H16D、R38A和F42K;H16E、R38A和F42K;R38A、F42K和Q126S;F42A、E62Q和N88S;F42A、E62Q和N88A;F42A、E62Q和N88G;F42A、E62Q和N88R;F42A、E62Q和N88T;F42A、E62Q和

N88D;F42A、E62Q和V91E;F42A、E62Q和D84H;F42A、E62Q和D84K;和F42A、E62Q和D84R。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和N88S。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和N88A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和N88G。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和N88R。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和N88T。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和N88D。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和V91E。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和D84H。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和D84K。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和D84R。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:H16D、R38D和F42A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:H16E、R38D和F42A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和Q126S。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K和N88S。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K和N88A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K和N88G。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K和N88R。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K和N88T。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K和N88D。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K和V91E。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K和D84H。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K和D84K。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K和D84R。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:H16D、R38A和F42K。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:H16E、R38A和F42K。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K

和Q126S。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和N88S。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和N88A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和N88G。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和N88R。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和N88T。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和N88D。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和V91E。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和D84H。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和D84K。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和D84R。

[0332] 在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81包含在位置C125处具有另一氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列。在一些实施方案中,所述IL-2多肽(相对于SEQ ID NO:81的序列)包含具有以下氨基酸取代组中的一者的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A和C125A;R38D、F42A和C125A;F42A、E62Q和C125A;R38A、F42K和C125A;R38E、F42A、N88S和C125A;R38E、F42A、N88A和C125A;R38E、F42A、N88G和C125A;R38E、F42A、N88R和C125A;R38E、F42A、N88D和C125A;R38E、F42A、N88T和C125A;R38E、F42A、V91E和C125A;R38E、F42A、D84H和C125A;R38E、F42A、D84K和C125A;R38E、F42A、D84R和C125A;H16D、R38E、F42A和C125A;H16E、R38E、F42A和C125A;R38E、F42A、C125A和Q126S;R38D、F42A、N88S和C125A;R38D、F42A、N88A和C125A;R38D、F42A、N88G和C125A;R38D、F42A、N88R和C125A;R38D、F42A、N88T和C125A;R38D、F42A、N88D和C125A;R38D、F42A、V91E和C125A;R38D、F42A、D84H和C125A;R38D、F42A、D84K和C125A;R38D、F42A、D84R和C125A;H16D、R38D、F42A和C125A;H16E、R38D、F42A和C125A;R38D、F42A、C125A和Q126S;R38A、F42K、N88S和C125A;R38A、F42K、N88G和C125A;R38A、F42K、N88R和C125A;R38A、F42K、N88T和C125A;R38A、F42K、N88D和C125A;R38A、F42K、N88A和C125A;R38A、F42K、V91E和C125A;R38A、F42K、D84H和C125A;R38A、F42K、D84K和C125A;R38A、F42K、D84R和C125A;H16D、R38A、F42K和C125A;H16E、R38A、F42K和C125A;R38A、F42K、C125A和Q126S;F42A、E62Q、N88S和C125A;F42A、E62Q、N88A和C125A;F42A、E62Q、N88G和C125A;F42A、E62Q、N88R和C125A;F42A、E62Q、N88T和C125A;F42A、E62Q、N88D和C125A;F42A、E62Q、V91E和C125A;F42A、E62Q和D84H和C125A;F42A、E62Q和D84K和C125A;F42A、E62Q和D84R和C125A;H16D、F42A和E62Q和C125A;H16E、F42A、E62Q和C125A;F42A、E62Q、C125A和Q126S;F42A、N88S和C125A;F42A、N88A和C125A;F42A、N88G和C125A;F42A、N88R和C125A;F42A、N88T和C125A;F42A、N88D和C125A;F42A、V91E和C125A;F42A、D84H和C125A;F42A、D84K和C125A;F42A、D84R和C125A;H16D、F42A和C125A;H16E、F42A和C125A;和F42A、C125A和Q126S。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81包含的序列具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对

于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A、N88S和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A、N88A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A、N88G和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A、N88R和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A、N88D和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A、N88T和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A、V91E和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A、D84H和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A、D84K和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A、D84R和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:H16D、R38E、F42A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:H16E、R38E、F42A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A、C125A和Q126S。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A、N88S和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A、N88A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A、N88G和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A、N88R和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A、N88T和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A、N88D和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A、V91E和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A、D84H和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A、D84K和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2

多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A、D84R和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:H16D、R38D、F42A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:H16E、R38D、F42A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38D、F42A、C125A和Q126S。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K、N88S和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K、N88G和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K、N88R和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K、N88T和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K、N88D和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K、N88A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K、V91E和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K、D84H和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K、D84K和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K、D84R和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:H16D、R38A、F42K和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:H16E、R38A、F42K和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38A、F42K、C125A和Q126S。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q、N88S和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q、N88A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q、N88G和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q、N88R和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q、N88T和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q、N88D和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q、V91E和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和D84H和C125A。

在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和D84K和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q和D84R和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:H16D、F42A和E62Q和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:H16E、F42A、E62Q和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、E62Q、C125A和Q126S。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、N88S和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、N88A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、N88G和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、N88R和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、N88T和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、N88D和C125A;F42A、V91E和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、D84H和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、D84K和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、D84R和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:H16D、F42A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:H16E、F42A和C125A。在一些实施方案中,所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有以下氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:F42A、C125A和Q126S。

[0333] 在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:80)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:85)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:86)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:87)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS

ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:88)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:89)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:90)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:91)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:92)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:93)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:94)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCSSIISTLT(SEQ ID NO:95)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:96)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:97)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:98)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:99)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:100)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:101)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCSSIISTLT(SEQ ID NO:102)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:103)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHL

LLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIV LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:104)。在一些实施方案中,所述 IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS TLT(SEQ ID NO:105)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:106)。在一些实施方案中, 所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQ SIISTLT(SEQ ID NO:107)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKT QLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:108)。在一些实施方案 中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FCSSIISTLT(SEQ ID NO:109)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSST KKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISSINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:110)。在一些实施 方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAK FYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:111)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFH LRPRDLISNINEIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:112)。在一些 实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM LTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:113)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列 APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:114)。在一 些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:115)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序 列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCSSIISTLT(SEQ ID NO:116)。在 一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:117)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸 序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:118)。 在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD

ETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:119)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:120)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:121)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:122)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:123)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:124)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:125)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:126)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFASSIISTLT(SEQ ID NO:127)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:128)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:129)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:130)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:131)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:132)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:133)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFASSIISTLT(SEQ ID NO:134)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APT

SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:135)。在一些
实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAM
LTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV
EFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:136)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK
NFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:137)。在一
些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT
AMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT
IVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:138)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序
列APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ
SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:139)。在
一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPK
LTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET
ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:140)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸
序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL
AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFASSIISTLT(SEQ ID NO:141)。
在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN
PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMCEYAD
ETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:142)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基
酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVL
NLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:
143)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI
NNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETTFM
CEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:144)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包
含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLK
PLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID
NO:145)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMIL
NGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSET
TFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:146)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽
包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQ
LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ
ID NO:147)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ
MILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG
SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFASSIISTLT(SEQ ID NO:148)。在一些实施方案中,所述IL-2
多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC
LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
(SEQ ID NO:149)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHL
LLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIV

LELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:150)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:151)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:152)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:153)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:154)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFASSIISTLT(SEQ ID NO:155)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:190)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:191)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:192)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:193)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:194)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:195)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:196)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:197)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:198)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:199)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基

酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:200)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:201)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:202)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:203)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:204)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:205)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:206)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:207)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:208)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:209)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:210)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:211)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:212)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:213)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:214)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH

LRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:215)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:216)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:297)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:354)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:355)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHL QCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:356)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:357)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:358)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:359)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:360)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:361)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:362)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:363)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:364)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:365)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:366)。在一些实施方案中,

所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:367)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO:368)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:369)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:370)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:371)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:372)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:373)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:374)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:375)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:376)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:377)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:378)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:379)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:380)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:381)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELK

PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:382)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含氨基酸序列APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO:383)。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含表6中所列的IL-2多肽的氨基酸序列。

[0334] 在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含与SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297或354-383中所阐述的任一氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含与以下中所阐述的任一氨基酸序列具有至少80%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297或354-383。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含与以下中所阐述的任一氨基酸序列具有至少85%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297或354-383。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含与以下中所阐述的任一氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297或354-383。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含与以下中所阐述的任一氨基酸序列具有至少95%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297或354-383。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含与以下中所阐述的任一氨基酸序列具有至少96%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297或354-383。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含与以下中所阐述的任一氨基酸序列具有至少97%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297或354-383。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含与以下中所阐述的任一氨基酸序列具有至少98%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297或354-383。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含与以下中所阐述的任一氨基酸序列具有至少99%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297或354-383。在一些实施方案中,所述IL-2多肽包含与以下中所阐述的任一氨基酸序列具有100%同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297或354-383。

[0335] 表6.示例性IL-2多肽序列

[0336]

IL-2 ID	序列	SEQ ID NO
m1	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	80
m2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	121
m3	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	125
m4	APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	297
m5	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	202
m6	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET	117

[0337]

	ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	
m7	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	123
m8	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	124
m9	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	203
m10	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	204
m11	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	354
m12	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	355
m13	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	356

[0338] 在一些实施方案中,本公开的IL-2多肽也含有提供例如改进的生理特性的额外优势的其他修饰,包括但不限于突变和缺失。改进的生理特性包括但不限于改进的热稳定性、聚集倾向、酸可逆性、粘度和在哺乳动物或细菌或酵母细胞中的产生。例如,残基C125可用例如丝氨酸、丙氨酸、苏氨酸或缬氨酸的中性氨基酸代替;并且N端A1残基可缺失,其两者都描述于美国专利第4,518,584号中。IL-2多肽也可包括残基M104的突变,例如M104A,如美国专利第5,206,344号中所描述。因此,在某些实施方案中,本公开的IL-2多肽包含氨基酸取代C125A。在其他实施方案中,一个、两个或三个N端残基缺失。

[0339] 示例性IL-2融合蛋白

[0340] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含表5中针对单一融合蛋白所示的一个、两个或全部三个多肽。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含表5中的单一融合蛋白的两条轻链、包含IL-2融合物的重链和不包含IL-2融合物的重链。如本领域中已知,一些抗体重链物种的C端赖氨酸可在一部分分子中裂解掉。因此,在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含表5中的单一融合蛋白的两条轻链、包含IL-2融合物的重链和不包含IL-2融合物的重链,其中所述不包含IL-2融合物的重链包含相应融合蛋白的SEQ ID No:158、161、164、

167、170、173、176、189、300、304、308、312、326、320、324、328、332、336、340、344、348或352的序列。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含表5中的单一融合蛋白的两条轻链、包含IL-2融合物的重链和不包含IL-2融合物的重链,其中所述不包含IL-2融合物的重链包含相应融合蛋白的SEQ ID No:217-224、301、305、309、313、317、321、325、329、333、337、341、345、349或353的序列。在一些实施方案中,本公开提供了多种本公开的融合蛋白(例如呈混合物形式),其中所述多种的各融合蛋白包含表5中的单一融合蛋白的两条轻链、包含IL-2融合物的重链和不包含IL-2融合物的重链,其中所述不包含IL-2融合物的重链包含相应融合蛋白的SEQ IDNo:158、161、164、167、170、173、176、189、300、304、308、312、326、320、324、328、332、336、340、344、348或352的序列,或相应融合蛋白的SEQ ID No:217-224、301、305、309、313、317、321、325、329、333、337、341、345、349或353的序列,或所述多种包含代表裂解(例如包含相应融合蛋白的SEQ ID No:158、161、164、167、170、173、176、189、300、304、308、312、326、320、324、328、332、336、340、344、348或352的序列)物种和未裂解(例如包含相应融合蛋白的SEQ ID No:217-224、301、305、309、313、317、321、325、329、333、337、341、345、349或353的序列)物种的混合物。

[0341] 例如,在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:158的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:170的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:189的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列的重链。在一些实施方案

中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:316的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:320的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:324的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:328的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:348的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:352的氨基酸序列的重链。

[0342] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:218的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:219的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:220的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:221的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:222的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:301的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:303的氨基酸

序列的重链、和包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:309的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:317的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:321的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:353的氨基酸序列的重链。

[0343] 在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:158或217的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:161或218的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:164或219的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:167或220的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:170或221的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物

种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:173或222的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:176或223的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:189或224的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:300或301的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:304或305的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:308或309的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:312或313的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:316或317的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:320或321的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:324或325的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:328或329的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:332或333的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:336或337的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:340或341的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:344或345的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:348或349的氨基酸序列的重链。在

一些实施方案中,本公开提供了融合蛋白物种的混合物,其中各物种包含一条或两条包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:352或353的氨基酸序列的重链。

[0344] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含表5中所列的单一融合蛋白的两个重链序列和两个轻链序列,其中一个重链序列具有IL2融合物并且另一重链序列不具有IL2融合物,并且其中两个轻链序列相同。在一些实施方案中,不具有IL2融合物的重链序列在C端包含赖氨酸。在一些实施方案中,所述融合蛋白具有图7中所示的型式A。例如,在一些实施方案中,所述融合蛋白包含四条多肽链,其中(1)第一多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列;(2)第一多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列;(3)第一多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列;或(4)第一多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列。

[0345] 表5.抗CD8:IL2融合蛋白序列

[0346]

名称	*轻链序列*	*重链序列(具有 IL2 融合物)*	*重链序列(不具有 IL2 融合物)*	*重链序列(不具有 IL2 融合物)加 C 端赖氨酸*
xhCD8v1-IL-2m1	DIQMTQSPAS LSASVGETVTI TCGASENIYG ALNWYQRKQ GKSPQLLIFGA TNLADGVSSR FSGSGSDRQY SLKISSLHPDD VATYYCQNIL DTPWTFGGGT KLEIKRTVAA PSVFIFPPSDE QLKSGTASVV CLLNNFYPRE AKVQWKVDN ALQSGNSQES VTEQDSKDST YSLSSTLTLSK ADYEKHKVY ACEVTHQGLS SPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 156)	QVHLQQSGPELV KPGASVKMSCKT SGYTFTKYTMHW VKQGHEESLEWI GHFNPNNDETKY NQKFTGKATLTV DKSSTTAYMELR SLTSDDSALYYC ARDGLGLRLFAD WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR	QVHLQQSGPE LVKPGASVKM SCKTSGYTFTK YTMHWVKQG HEESLEWIGHF NPNNDETKYN QKFTGKATLT VDKSSTTAYM ELRSLTSDDSA LYYCARDGLG LRLFADWGQG TLVTVSSASTK GPSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS	QVHLQQSGP ELVKPGASV KMSCKTSGY TFTKYTMHW VKQGHEESL EWIGHFNPN NDETKYNQK FTGKATLTV DKSSTTAYM ELRSLTSDDS ALYYCARDG LGLRLFADW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTS GVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK KVEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVD GVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTV LHQDWLNGK

		WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTE MLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISA INVIVLELKGSET TFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 157)	REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 158)	EYKCKVSNK ALPAPIEKTIS KAKGQPREP QVCTLPPSRE EMTKNQVSL WCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNV FSCSVMHEA LHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 217)
[0347]	xhCD8v2-IL-2m1	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTI TCRASQEIYG ALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQPE DFATYYCQDI YDAPWTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 159)	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGYRFHNFAISW VRQAPGQGLEW MGGIIPGHAKAN YAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYC ARDGLGIRLFAD WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYRFH NFAISWVRQA PGQGLEWMG GIIPGHAKANY AQKFQGRVTIT ADESTSTAYM ELSSLRSEDTA VYYCARDGLG IRLFADWGQG TLVTVSSASTK GPSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF	QVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGY RFHNFAISWV RQAPGQGLE WMGGIIPGH AKANYAQKF QGRVTITADE STSTAYMELS SLRSEDTAVY YCARDGLGIR LFADWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNT KVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPEAAGAP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVS HEDPEVKFN WYVDGVEV HNAKTKPRE EQYNSTYRV VSVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLWC

[0348]

		EHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTE MLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISA INVIVLELKGSET TFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 160)	LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 161)	LVKGFYPSDI AVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 218)
xhCD8v3-IL-2m1	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTI TCRASQEIYG ALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQPE DFATYYCQDI YDAPWTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 162)	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGSRFYKFAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGHAKANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD GLGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCREE MTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLS LSPGSGGGGSGG GGSGGGGSAPTSS STKKTQLQLEHLL LDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAK FYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHL	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGSRFYK FAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGHAKANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDGLGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:	QVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGS RFYKFAISWV RQAPGQGLE WMGGIIPGH AKANYAQKF QGRVTITADE STSTAYMELS SLRSEDTAVY YCARDGLGIR LFADWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNT KVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPEAAGAP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVS HEDPEVKFN WYVDGVEV HNAKTKPRE EQYNSTYRV VSVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKS

		RPRDLISAINVIVL ELKGSETTFMCE YADETATIVEFLN RWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 163)	164)	RWQQGNVFS CSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 219)
xhCD8v4- IL-2m1	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTI TCRASQKIYG ALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQPE DFATYYCQNT YDTPWTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 165)	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGYTFTKYAISW VRQAPGQGLEW MGGIIPGHAKAN YAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYC ARDGLGIRLFAD WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTE MLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISA INVIVLELKGSET TFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFTK YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGHAKANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDGLGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 167)	QVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGY TFTKYAISWV RQAPGQGLE WMGGIIPGH AKANYAQKF QGRVTITADE STSTAYMELS SLRSEDTAVY YCARDGLGIR LFADWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNT KVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPEAAGAP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVS HEDPEVKFN WYVDGVEV HNAKTKPRE EQYNSTYRV VSVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO:

[0349]

[0350]

		(SEQ ID NO: 166)		220)
xhCD8v5-IL-2m1	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTI TCRASQKIYG ALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQPE DFATYYCQNT YDTPWTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 168)	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGSGFRGHAISW VRQAPGQGLEW MGGIIPGHAKAN YAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYC ARDGLGIRLFAD WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTE MLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISA INVIVLELKGSET TFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 169)	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGSGFRG HAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGHAKANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDGLGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 170)	QVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGS GFRGHAISW VRQAPGQGL EWMGGIIPGH AKANYAQKF QGRVTITADE STSTAYMELS SLRSEDTAVY YCARDGLGIR LFADWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNT KVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPEAAGAP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVS HEDPEVKFN WYVDGVEV HNAKTKPRE EQYNSTYRV VSVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 221)
xhCD8v6-IL-2m1	EIVLTQSPATL SVSPGERATL SCRASQSVSS NLAWYQQKP	EVQLVESGGGAV RPGGSLRLSCAAS GFTFDDYGMSWV RQAPGKGLEWVS	EVQLVESGGG AVRPGGSLRLS CAASGFTFDD YGMSWVRQA	EVQLVESGG GAVRPGGSL RLSCAASGFT FDDYGMSWV

[0351]

	GQAPRLLIYG ASSRATGIPDR FSGSGSGTDF TLTISRLEPED FAVYYCQQY GSSPPVTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 171)	DINWSGEITAYAD SVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARS NSYRWDDALDIW GQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSL SLSPGSGGGGSGG GGSGGGGSAPTSS STKKTQLQLEHLL LDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAK FYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHL RPRDLISAINVIVL ELKGSETTFMCE YADETATIVEFLN RWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 172)	PGKGLEWVSD INWSGEITAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNSY RWDDALDIWG QGTMVTVSSA STKGPSVFPLA PSSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPEA AGAPSVFLFPP KPKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VCTLPPSREEM TKNQVSLWCL VKGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLT VDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO: 173)	RQAPGKGLE WVSDINWSG EITAYADSVK GRFTISRDNA KNSLYLQMN SLRAEDTAV YYCARSNSY RWDDALDIW GQGTMVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK KVEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVD GVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTV LHQDWLNGK EYKCKVSNK ALPAPIEKTIS KAKGQPREP QVCTLPPSRE EMTKNQVSL WCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNV FSCSVMHEA LHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 222)
xhCD8v7-IL-2m1	EIVLTQSPATL SVTPGEGATL SCRASHSVGS NLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEPE DLAVYYCQQ	EVQLVESGGGLV QPGRSLRLSCAAS GFTFDDYAMHW VRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCA KDRIGWYDYDAF	EVQLVESGGG LVQPGRSLRLS CAASGFTFDD YAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISYDGSNKYY ADSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT	EVQLVESGG GLVQPGRSLR LSCAASGFTF DDYAMHWV RQAPGKGLE WVAVISYDG SNKYYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQM

[0352]

	RSNWPPTFGQ GTRLEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 174)	DIWGQGTMVTVS SASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFL FPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSL SCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTE MLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISA INVIVLELKGSET TFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 175)	AVYYCAKDRI GWYDYDAFDI WGQGTMVTV SSASTKGPSVF PLAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVP SSSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEKT ISKAKGQPREP QVCTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO: 176)	NSLRAEDTA VYYCAKDRI GWYDYDAFD IWGQGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKV DKKVEPKSC DKTHTCPPCP APEAAGAPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSH EDPEVKFNW YVDGVEVHN AKTKPREEQ YNSTYRVVS VLTVLHQDW LNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVCTLP PSREEMTKN QVSLWCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHY TQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 223)
xhCD8v8-IL-2m1	DIQMTQSPAS LSVSVGETVTI TCRASENIYS NLAWYQQKQ GKSPQLLVYA ATNLADGVPS RFSGSGSGTQ YSLKINSLQSE DFGSYYCQHF WGTPWTFGG GTKLEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS	QVQLQQSGAELV RPGSSVKISCKAS GYAFSSYWMNW VKQRPGQGLEWI GQIYPGDGDTNY NGKFKGKATLTA DKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYFCA RSGAAFSSYYAM DYWGQGTSVTVS SASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPV	QVQLQQSGAE LVRPGSSVKIS CKASGYAFSS YWMNWVKQR PGQGLEWIGQI YPGDGDTNYN GKFKGKATLT ADKSSSTAYM QLSSLTSEDSA VYFCARSGAA FSSYYAMDYW GQGTSVTVSS ASTKGPSVFPL	QVQLQQSGA ELVRPGSSVK ISCKASGYAF SSYWMNWV KQRPGQGLE WIGQIYPGDG DTNYNGKFK GKATLTADK SSSTAYMQLS SLTSEDSAVY FCARSGAAFS SYYAMDYW GQGTSVTVSS

[0353]

	VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 187)	TVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFL FPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSL SCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGS FFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTE MLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISA INVIVLELKGSET TFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 188)	APSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPEA AGAPSVFLFPP KPKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VCTLPPSREEM TKNQVSLWCL VKGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLT VDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO: 189)	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTS GVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK KVEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVD GVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTV LHQDWLNGK EYKCKVSNK ALPAPIEKTIS KAKGQPREP QVCTLPPSRE EMTKNQVSL WCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNV FSCSVMHEA LHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 224)
xhCD8v9-IL-2m1	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTI TCRASQEIYG ALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQPE DFATYYCQST YDAPWTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGAATANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD AAGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDK	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFSS YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGAATANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDAAGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV	QVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISWV RQAPGQGLE WMGGIIPGA ATANYAQKF QGRVTITADE STSTAYMELS SLRSEDTAVY YCARDAAGI RLFADWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT

[0354]

	SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 298)	THTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCREE MTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLS LSPGSGGGGSGG GGSGGGGSAPTSS STKKTQLQLEHLL LDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAK FYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHL RPRDLISAINVIVL ELKGSETTFMCE YADETATIVEFLN RWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 299)	VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 300)	FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGA PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEV HNAKTKPRE EQYNSTYRV VSVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 301)
xhCD8v10-IL-2m1	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLS CRASQSVSSN LAWYQQKPG QAPRLLIYGA SSRATGIPDRF SGSGSGTDFT LTISRLEPEDF AVYYCQQYG SSPPVTFGQG TKVEIKRTVA APSVFIFPPSD EQLKSGTASV VCLLNNFYPR EAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR SNAYAWDDALDI WGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI TYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNAY AWDDALDIWG QGTMVTVSSA STKGPSVFPLA PSSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPEA	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAASGFT FSSYAMSWV RQAPGKGLE WVSDITYAG GSTAYADSV KGRFTISRDN AKNSLYLQM NSLRAEDTA VYYCARSNA YAWDDALDI WGQGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKV

[0355]

	302)	GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTE MLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISA INVIVLELKGSET TFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 303)	AGAPSVFLFPP KPKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VCTLPPSREEM TKNQVSLWCL VKGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLT VDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO: 304)	DKKVEPKSC DKTHTCPPCP APEAAGAPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSH EDPEVKFNW YVDGVEVHN AKTKPREEQ YNSTYRVVS VLTVLHQDW LNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVCTLP PSREEMTKN QVSLWCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHY TQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 305)
xhCD8v11-IL-2m1	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLS CRASQSVSSN LAWYQQKPG QAPRLLIYGA SSRATGIPDRF SGSGSGTDFT LTISRLEPEDF AVYYCQQYG SSPPVTFGQG TKVEIKRTVA APSVFIFPPSD EQLKSGTASV VCLLNNFYPR EAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 306)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR SNAYAWDDALDI WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI TYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNAY AWDDALDIWG QGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPK PKDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAASGFT FSSYAMSWV RQAPGKGLE WVSDITYAG GSTAYADSV KGRFTISRDN AKNSLYLQM NSLRAEDTA VYYCARSNA YAWDDALDI WGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKSTS GGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK KVEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM

		PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTE MLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISA INVIVLELKGSET TFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 307)	YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 308)	ISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVD GVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTV LHQDWLNGK EYKCKVSNK ALPAPIEKTIS KAKGQPREP QVCTLPPSRE EMTKNQVSL WCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNV FSCSVMHEA LHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 309)
[0356]	xhCD8v12-IL-2m1	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTI TCRASQSIYG ALNWYQQKP GKAPKLLIYG ASNLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQPE DFATYYCQST YTAPWTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 310)	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD AAGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCREE MTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKT	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFSS YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGYATANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDAAGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI	QVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISWV RQAPGQGLE WMGGIIPGY ATANYAQKF QGRVTITADE STSTAYMELS SLRSEDTAVY YCARDAAGI RLFADWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGA PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEV HNAKTKPRE EQYNSTYRV

		TPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLS LSPGSGGGGSGG GGSGGGGSAPTSS STKKTQLQLEHLL LDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAK FYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHL RPRDLISAINVIVL ELKGSETTFMCE YADETATIVEFLN RWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 311)	EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 312)	VSVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 313)
[0357]	xhCD8v13-IL-2m1	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTI TCRASQEIYG ALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQPE DFATYYCQST YDAPWTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 314)	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD AAGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCREE MTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLS LSPGSGGGGSGG	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFSS YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGYATANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDAAGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN	QVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISWV RQAPGQGLE WMGGIIPGY ATANYAQKF QGRVTITADE STSTAYMELS SLRSEDTAVY YCARDAAGI RLFADWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGA PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEV HNAKTKPRE EQYNSTYRV VSVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQV

[0358]

		GGSGGGGSAPTSS STKKTQLQLEHLL LDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAK FYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHL RPRDLISAINVIVL ELKGSETTFMCE YADETATIVEFLN RWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 315)	GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 316)	CTLPPSREEM TKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 317)
xhCD8v14-IL-2m1	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLS CRASQSVSSN LAWYQQKPG QAPRLLIYGA SSRATGIPDRF SGSGSGTDFT LTISRLEPEDF AVYYCQQYG SSPPVTFGQG TKVEIKRTVA APSVFIFPPSD EQLKSGTASV VCLLNNFYPR EAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 318)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DISYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR SNAYAWDDALDI WGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTE MLTAKFYMPKKA	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI SYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNAY AWDDALDIWG QGTMVTVSSA STKGPSVFPLA PSSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPEA AGAPSVFLFPP KPKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VCTLPPSREEM TKNQVSLWCL VKGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLT VDKSRWQQG NVFSCSVMHE	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAASGFT FSSYAMSWV RQAPGKGLE WVSDISYAG GSTAYADSV KGRFTISRDN AKNSLYLQM NSLRAEDTA VYYCARSNA YAWDDALDI WGQGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKV DKKVEPKSC DKTHTCPPCP APEAAGAPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSH EDPEVKFNW YVDGVEVHN AKTKPREEQ YNSTYRVVS VLTVLHQDW LNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVCTLP PSREEMTKN QVSLWCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPEN

[0359]

		TELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISA INVIVLELKGSET TFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 319)	ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO: 320)	NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHY TQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 321)
xhCD8v15-IL-2m1	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLS CRASQSVSSN LAWYQQKPG QAPRLLIYGA SSRATGIPDRF SGSGSGTDFT LTISRLEPEDF AVYYCQQYG SSPPVTFGQG TKVEIKRTVA APSVFIFPPSD EQLKSGTASV VCLLNNFYPR EAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 322)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DISYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR SNAYAWDDALDI WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTE MLTAKFYMPKKA TELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISA INVIVLELKGSET	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI SYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNAY AWDDALDIWG QGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPK PKDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 324)	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAASGFT FSSYAMSWV RQAPGKGLE WVSDISYAG GSTAYADSV KGRFTISRDN AKNSLYLQM NSLRAEDTA VYYCARSNA YAWDDALDI WGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKSTS GGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK KVEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVD GVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTV LHQDWLNGK EYKCKVSNK ALPAPIEKTIS KAKGQPREP QVCTLPPSRE EMTKNQVSL WCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNV FSCSVMHEA

[0360]

		TFMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 323)		LHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 325)
xhCD8v9-IL-2m4	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTI TCRASQEIYG ALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQPE DFATYYCQST YDAPWTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 326)	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGAATANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD AAGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCREE MTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLS LSPGSGGGGSGG GGSGGGGSAPTSS STKKTQLQLEELL LDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAK FYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCE YADETATIVEFLN RWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 327)	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFSS YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGAATANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDAAGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 328)	QVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISWV RQAPGQGLE WMGGIIPGA ATANYAQKF QGRVTITADE STSTAYMELS SLRSEDTAVY YCARDAAGI RLFADWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGA PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEV HNAKTKPRE EQYNSTYRV VSVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 329)
xhCD8v10-	EIVLTQSPGTL	EVQLVESGGGLV	EVQLVESGGG	EVQLVESGG

[0361]

IL-2m4	SLSPGERATLS CRASQSVSSN LAWYQQKPG QAPRLLIYGA SSRATGIPDRF SGSGSGTDFT LTISRLEPEDF AVYYCQQYG SSPPVTFGQG TKVEIKRTVA APSVFIFPPSD EQLKSGTASV VCLLNNFYPR EAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 330)	QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR SNAYAWDDALDI WGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EELLLDLQMILNG INNYKNPKLTEM LTAKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETT FMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 331)	LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI TYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNAY AWDDALDIWG QGTMVTVSSA STKGPSVFPLA PSSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPEA AGAPSVFLFPP KPKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VCTLPPSREEM TKNQVSLWCL VKGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLT VDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO: 332)	GLVQPGGSL RLSCAASGFT FSSYAMSWV RQAPGKGLE WVSDITYAG GSTAYADSV KGRFTISRDN AKNSLYLQM NSLRAEDTA VYYCARSNA YAWDDALDI WGQGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKV DKKVEPKSC DKTHTCPPCP APEAAGAPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSH EDPEVKFNW YVDGVEVHN AKTKPREEQ YNSTYRVVS VLTVLHQDW LNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVCTLP PSREEMTKN QVSLWCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHY TQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 333)
xhCD8v11- IL-2m4	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLS CRASQSVSSN LAWYQQKPG QAPRLLIYGA	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYA	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAASGFT FSSYAMSWV RQAPGKGLE

[0362]

	SSRATGIPDRF SGSGSGTDFT LTISRLEPEDF AVYYCQQYG SSPPVTFGQG TKVEIKRTVA APSVFIFPPSD EQLKSGTASV VCLLNNFYPR EAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 334)	DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR SNAYAWDDALDI WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EELLLDLQMILNG INNYKNPKLTEM LTAKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETT FMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 335)	TYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNAY AWDDALDIWG QGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPK PKDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 336)	WVSDITYAG GSTAYADSV KGRFTISRDN AKNSLYLQM NSLRAEDTA VYYCARSNA YAWDDALDI WGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKSTS GGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK VEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVD GVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTV LHQDWLNGK EYKCKVSNK ALPAPIEKTIS KAKGQPREP QVCTLPPSRE EMTKNQVSL WCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNV FSCSVMHEA LHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 337)
xhCD8v12-IL-2m4	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTI TCRASQSIYG ALNWYQQKP GKAPKLLIYG ASNLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQPE DFATYYCQST YTAPWTFGG	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD AAGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFSS YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGYATANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDAAGI	QVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISWV RQAPGQGLE WMGGIIPGY ATANYAQKF QGRVTITADE STSTAYMELS SLRSEDTAVY

[0363]

	GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 338)	PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCREE MTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLS LSPGSGGGGSGG GGSGGGGSAPTSS STKKTQLQLEELL LDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAK FYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCE YADETATIVEFLN RWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 339)	RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 340)	YCARDAAGI RLFADWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGA PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEV HNAKTKPRE EQYNSTYRV VSVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 341)
xhCD8v13-IL-2m4	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTI TCRASQEIYG ALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQPE DFATYYCQST YDAPWTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD AAGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFSS YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGYATANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDAAGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV	QVQLVQSGA EVKKPGSSV KVSCKASGG TFSSYAISWV RQAPGQGLE WMGGIIPGY ATANYAQKF QGRVTITADE STSTAYMELS SLRSEDTAVY YCARDAAGI RLFADWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA

[0364]

	DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 342)	VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCREE MTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLS LSPGSGGGGSGG GGSGGGGSAPTSS STKKTQLQLEELL LDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAK FYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCE YADETATIVEFLN RWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 343)	TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 344)	ALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGA PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEV HNAKTKPRE EQYNSTYRV VSVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 345)
xhCD8v14-IL-2m4	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLS CRASQSVSSN LAWYQQKPG QAPRLLIYGA SSRATGIPDRF SGSGSGTDFT LTISRLEPEDF AVYYCQQYG SSPPVTFGQG TKVEIKRTVA APSVFIFPPSD EQLKSGTASV VCLLNNFYPR EAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQGL	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DISYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR SNAYAWDDALDI WGQGTMVTVSS ASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI SYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNAY AWDDALDIWG QGTMVTVSSA STKGPSVFPLA PSSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSL GTQTYICNVN	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAASGFT FSSYAMSWV RQAPGKGLE WVSDISYAG GSTAYADSV KGRFTISRDN AKNSLYLQM NSLRAEDTA VYYCARSNA YAWDDALDI WGQGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL

[0365]

	SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 346)	PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EELLLDLQMILNG INNYKNPKLTEM LTAKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETT FMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 347)	HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPEA AGAPSVFLFPP KPKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VCTLPPSREEM TKNQVSLWCL VKGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLT VDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO: 348)	SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKV DKKVEPKSC DKTHTCPPCP APEAAGAPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSH EDPEVKFNW YVDGVEVHN AKTKPREEQ YNSTYRVVS VLTVLHQDW LNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVCTLP PSREEMTKN QVSLWCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHY TQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 349)
xhCD8v15-IL-2m4	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLS CRASQSVSSN LAWYQQKPG QAPRLLIYGA SSRATGIPDRF SGSGSGTDFT LTISRLEPEDF AVYYCQQYG SSPPVTFGQG TKVEIKRTVA APSVFIFPPSD EQLKSGTASV VCLLNNFYPR EAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 350)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DISYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR SNAYAWDDALDI WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI SYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNAY AWDDALDIWG QGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPK	EVQLVESGG GLVQPGGSL RLSCAASGFT FSSYAMSWV RQAPGKGLE WVSDISYAG GSTAYADSV KGRFTISRDN AKNSLYLQM NSLRAEDTA VYYCARSNA YAWDDALDI WGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKSTS GGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDK KVEPKSCDK

[0366]

		EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGSGGGG SGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQL EELLLDLQMILNG INNYKNPKLTEM LTAKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETT FMCEYADETATI VEFLNRWITFAQS IISTLT (SEQ ID NO: 351)	PKDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 352)	THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVD GVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTV LHQDWLNGK EYKCKVSNK ALPAPIEKTIS KAKGQPREP QVCTLPPSRE EMTKNQVSL WCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNV FSCSVMHEA LHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 353)

[0367] IL-2融合蛋白的特性

[0368] 在含有也表达IL-2Rβγ或IL-2Rαβγ的表达抗原和不表达抗原的细胞的测定中证实包含IL-2多肽的靶向IL-2融合蛋白对表达抗原的细胞的优先活性。一种此类测定为体外测定,其测量在暴露于IL-2多肽后人类免疫细胞(例如人类外周血和/或肿瘤浸润性免疫细胞)中的STAT5(pSTAT5)磷酸化和/或增殖标志物Ki-67的表达。在一种型式的测定中,测量了靶向IL-2融合蛋白对表达抗原和不表达抗原的细胞的活性,以证实对表达抗原的细胞的选择性。在另一种型式的测定中,将包含IL-2多肽的靶向IL-2融合蛋白对表达抗原的细胞的活性与包含相同IL-2多肽和不识别表达抗原的细胞上的任何抗原的对照抗体的非靶向IL-2融合蛋白的活性进行比较,以证实当与抗原结合分子融合时IL-2多肽的信号传导恢复的量值。

[0369] 在一些实施方案中,含有CD8b抗原结合分子的本公开的融合蛋白对CD8b+IL-2Rβ+细胞的活化比对CD8b-IL-2Rβ+细胞的活化高至少10倍、至少50倍或至少100倍。在一些实施方案中,相较于包含所述IL-2突变多肽和不与所述细胞上表达的任何抗原结合的对照抗体的融合分子,所述融合蛋白对CD8b+IL-2Rβ+细胞的活化高50倍、100倍或200倍。IL-2融合蛋白进行的所述细胞活化是通过测量在用所述IL-2融合蛋白处理后,所述细胞中pSTAT5或细胞增殖标志物Ki67的表达来测定。

[0370] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白显示以下中的一者或多者:结合人类CD8并且不阻断CD8与I类MHC的相互作用;和例如相较于NK细胞的活化,以高至少10倍、25倍、50倍、100倍、250倍、500倍或1000倍的效能活化CD8+T细胞。在一些实施方案中,可例如通过在存在或不存在抗CD8抗体或融合蛋白的情况下测定CD8+T细胞的活化状态(例如在抗原刺激

后)来测定本公开的抗CD8抗体或融合蛋白是否会阻断CD8与I类MHC的相互作用。在一些实施方案中,可例如通过测定增殖的一个或多个标志物(例如Ki67)(例如表达一个或多个标志物的经处理细胞的比例)、IL-2Rβ/γ下游信号传导和/或STAT5下游信号传导来测量CD8+T细胞和/或NK细胞的活化。

[0371] IL-21多肽

[0372] 白介素-21(IL-21)是可由T细胞、B细胞、NK细胞和骨髓细胞表达并且调节固有免疫细胞和适应性免疫细胞两者的活性并改善T细胞存活和效应功能的细胞因子。若干I期和II期临床试验包括IL-21作为研究产品用于治疗癌症、炎性疾病和自身免疫疾病,包括黑素瘤、肾细胞癌、急性骨髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、结肠直肠癌、全身性红斑狼疮、克罗恩病(Crohn's disease)和类风湿性关节炎。

[0373] IL-21具有四螺旋束结构并且以单体形式存在。在人类中,IL-21的两种同工型是已知的,其中的每一者衍生自前体分子。第一IL-21同工型包含162个氨基酸(aa),其中前29个构成信号肽;并且第二IL-21同工型包含153个aa,其中前29个构成信号肽,如同第一同工型一般。

[0374] IL-21与包含IL-21受体(IL-21R)和共同γ链(γc)的异二聚IL-21受体复合物结合。IL-21受体复合物在T细胞、B细胞和NK细胞的表面上表达。IL-21受体复合物的结构与IL-2受体复合物的结构类似,这是因为这些细胞因子受体复合物中的每一者包含γc。

[0375] 当IL-21与IL-21受体复合物结合时,激活JAK/STAT信号传导通路以激活目标基因。尽管IL-21诱导的信号传导可为治疗上合乎需要的,但鉴于IL-21的宽表达图谱并且由于IL-21能够增强CD8+T细胞反应以及抑制抗原呈现和T细胞启动,因此需要谨慎考虑信号传导的时序和位置。

[0376] 在一些实施方案中,本公开提供了IL-21多肽,相对于本文中以SEQ ID NO:390提供的人类IL-21氨基酸序列,其包含至少一个氨基酸取代。在一些实施方案中,"野生型IL-21"和"人类IL-21"可互换地使用并且是指SEQ ID NO:390的氨基酸序列。相对于SEQ ID NO:390包含至少一个氨基酸取代的此类IL-21多肽在本文中也称为IL-21突变蛋白。在一些实施方案中,如本文所描述的IL-21多肽包含至少一个并且不超过X个氨基酸取代,其中X为2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或更大。在一些实施方案中,相较于SEQ ID NO:390,如本文所描述的IL-21多肽包含至少35个氨基酸取代。在一些实施方案中,如本文所描述的IL-21多肽包含与人类IL-21的氨基酸序列(SEQ ID NO:390)相差10个氨基酸、15个氨基酸、20个氨基酸或25个氨基酸的氨基酸序列。在一些实施方案中,如本文所描述的IL-21多肽包含与人类IL-21的氨基酸序列(SEQ ID NO:390)相差不超过16个氨基酸的氨基酸序列。在一些实施方案中,如本文所描述的IL-21多肽包含与人类IL-21的氨基酸序列(SEQ ID NO:390)相差4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个氨基酸的氨基酸序列。在一些实施方案中,如本文所描述的IL-21多肽包含与人类IL-21的氨基酸序列(SEQ ID NO:390)相差不超过7个氨基酸或不超过5个氨基酸的氨基酸序列。在一些实施方案中,如本文所描述的IL-21多肽或其功能片段或变体包含与人类IL-21(SEQ ID NO:390)的氨基酸序列相差10、11、12、13、14、15或16个氨基酸的氨基酸序列。在一些实施方案中,如本文所描述的IL-21多肽包含与人类IL-21的氨基酸序列(SEQ ID NO:390)相差3、4、5或6个氨基酸的氨基酸序列。在一些实施方案中,如本文所

描述的IL-21多肽包含与人类IL-21的氨基酸序列(SEQ ID NO:390)相差5至16个氨基酸的氨基酸序列。在一些实施方案中,如本文所描述的IL-21多肽包含与人类IL-21的氨基酸序列(SEQ ID NO:390)相差3至6个氨基酸或1至5个氨基酸的氨基酸序列。在一些实施方案中,如本文所描述的IL-21多肽包含与人类IL-21的氨基酸序列(SEQ ID NO:390)相差一个或两个氨基酸的氨基酸序列。

[0377] 改变的等电点或电荷分布

[0378] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含至少一个改变等电点并且影响或不影响其与IL-21R的结合的突变。在一些实施方案中,IL-21多肽包含至少一个改变等电点而不影响与IL-21R的结合的突变。蛋白质的改变的等电点可改变表面电荷分布,从而影响既定蛋白质的蛋白质产量、非特异性结合和血液或循环半衰期。在一些实施方案中,通过公开可用的数据库ProtParam(SwissProt)测量(其特此通过引用并入),IL-21多肽中的突变使理论等电点降低既定单位。

[0379] 在一些实施方案中,相较于SEQ ID NO:390的等电点(其等电点为约9.42),所述IL-21多肽具有约0.6至约5.0个单位的等电点差异。在一些实施方案中,所述IL-21多肽的等电点为约6.0至约9.0。在一些实施方案中,所述IL-21多肽的理论等电点为约6至约9。在一些实施方案中,所述IL-21多肽的理论等电点至少为约6。在一些实施方案中,所述IL-21多肽的理论等电点至多为约9。在一些实施方案中,所述IL-21多肽的理论等电点为约9至约8.9、约9至约8.8、约9至约8.7、约9至约8.5、约9至约8.3、约9至约8.1、约9至约7.9、约9至约7.7、约9至约7.5、约9至约7.3、约9至约7、约9至约6.5、约9至约6.0、约8.9至约8.8、约8.9至约8.7、约8.9至约8.5、约8.9至约8.3、约8.9至约8.1、约8.9至约7.9、约8.9至约7.7、约8.9至约7.5、约8.9至约7.3、约8.9至约7、约8.9至约6.5、约8.9至约6.0、约8.8至约8.7、约8.8至约8.5、约8.8至约8.3、约8.8至约8.1、约8.8至约7.9、约8.8至约7.7、约8.8至约7.5、约8.8至约7.3、约8.8至约7、约8.8至约6.5、约8.8至约6.0、约8.7至约8.6、约8.7至约8.5、约8.7至约8.3、约8.7至约8.1、约8.7至约7.9、约8.7至约7.7、约8.7至约7.5、约8.7至约7.3、约8.7至约7、约8.7至约6.5、约8.7至约6.0、约8.5至约8.3、约8.5至约8.4、约8.5至约8.39、约8.5至约8.1、约8.5至约7.9、约8.5至约7.7、约8.5至约7.5、约8.5至约7.3、约8.5至约7、约8.5至约6.5、约8.5至约6.0、约8.39、约8.3至约8.1、约8.3至约7.9、约8.3至约7.7、约8.3至约7.5、约8.3至约7.3、约8.3至约7、约8.3至约6.5、约8.3至约6.0、约8.1至约7.9、约8.1至约7.7、约8.1至约7.5、约8.1至约7.3、约8.1至约7、约8.1至约6.5、约8.1至约6.0、约7.9至约7.7、约7.9至约7.5、约7.9至约7.3、约7.9至约7、约7.9至约6.5、约7.9至约6.0、约7.7至约7.5、约7.7至约7.3、约7.7至约7、约7.5至约7.3、约7.5至约7或约7.3至约7、约7.3至约6.5、约7.3至约6.0、约7.0至约6.5、约7.0至约6.0、或约6.5至约6.0。在一些实施方案中,所述IL-21多肽或其功能片段或变体的理论等电点为约9、约8.9、约8.8、约8.79、约8.7、约8.5、约8.39、约8.3、约8.1、约7.9、约7.7、约7.5、约7.3、约7、约6.5或约6.0。在一些实施方案中,所述IL-21多肽的理论等电点为小于9.0。在一些实施方案中,所述IL-21多肽的理论等电点为小于8.9、小于8.8、小于8.7、小于8.5、小于8.3、小于8.1、小于7.9、小于7.7、小于7.5、小于7.3、小于7.2、小于7.0、小于6.5或小于6.2。

[0380] 在一些情况下,改变的等电点可增加纯化期间IL-21多肽相较于人类IL-21的蛋白质产率。在一些实施方案中,增加的蛋白质产率为比人类IL-21高至少5%。在一些实施方案

中,增加的蛋白质产率为比野生型IL-21高至少5%、10%、15%、20%、25%、50%、75%、100%、125%、150%、175%、200%、225%、250%、275%或300%。在一些实施方案中,增加的蛋白质产率为比人类IL-21高至少5%、10%、15%、20%、25%、50%、75%、100%、125%、150%、175%、200%、225%、250%、275%或300%。在一些实施方案中,增加的蛋白质产率为5%至10%、5%至15%、5%至20%、5%至25%、5%至50%、5%至75%、5%至100%、5%至125%、5%至150%、5%至175%、5%至200%、5%至225%、5%至250%、5%至275%、5%至300%、10%至15%、10%至20%、10%至25%、10%至50%、10%至75%、10%至100%、10%至125%、10%至150%、10%至175%、10%至200%、10%至225%、10%至250%、10%至275%、10%至300%、15%至20%、15%至25%、15%至50%、15%至75%、15%至100%、15%至125%、15%至150%、15%至175%、15%至200%、15%至225%、15%至250%、15%至275%、15%至300%、20%至25%、20%至50%、20%至75%、20%至100%、20%至125%、20%至150%、20%至175%、20%至200%、20%至225%、20%至250%、20%至275%、20%至300%、25%至50%、25%至75%、25%至100%、25%至125%、25%至150%、25%至175%、25%至200%、25%至225%、25%至250%、25%至275%、25%至300%、50%至75%、50%至100%、50%至125%、50%至150%、50%至175%、50%至200%、75%至100%、75%至125%、75%至150%、75%至175%、75%至200%、75%至225%、75%至250%、75%至275%、75%至300%、100%至125%、100%至150%、100%至175%、100%至200%、100%至225%、100%至250%、100%至275%、100%至300%、125%至150%、125%至175%、125%至200%、125%至225%、125%至250%、125%至275%、125%至300%、150%至175%、150%至200%、175%至200%、175%至225%、175%至250%、175%至275%、175%至300%、200%至225%、200%至250%、200%至275%、200%至300%、225%至250%、225%至275%、225%至300%、250%至275%、250%至300%或275%至300%。在一些实施方案中,增加的蛋白质产率为比人类IL-21高约5%、10%、15%、20%、25%、50%、75%、100%、125%、150%、175%、200%、225%、250%、275%或300%。

[0381] 在一些实施方案中,人类IL-21包含具有2-20个带正电氨基酸残基的区域。在一些实施方案中,所述区域为2-3、2-4、2-5、2-7、2-8、2-9、2-10、2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-17、2-18、2-19、2-20、3-4、3-5、3-6、3-7、3-8、3-9、3-10、3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19、3-20、4-5、4-6、4-7、4-8、4-9、4-10、4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19、4-20、5-6、5-7、5-8、5-9、5-10、5-11、5-12、5-13、5-14、5-15、5-16、5-17、5-18、5-19、5-20、6-7、6-8、6-9、6-10、6-11、6-12、6-13、6-14、6-15、6-16、6-17、6-18、6-19、6-20、7-8、7-9、7-10、7-11、7-12、7-13、7-14、7-15、7-16、7-17、7-18、7-19、7-20、8-9、8-10、8-11、8-12、8-13、8-14、8-15、8-16、8-17、8-18、8-19、8-20、9-10、9-11、9-12、9-13、9-14、9-15、9-16、9-17、9-18、9-19、9-20、10-11、10-12、10-13、10-14、10-15、10-16、10-17、10-18、10-19、10-20、11-12、11-13、11-14、11-15、11-16、11-17、11-18、11-19、11-20、12-13、12-14、12-15、12-16、12-17、12-18、12-19、12-20、13-14、13-15、13-16、13-17、13-18、13-19、13-20、14-15、14-16、14-17、3-18、14-19、14-20、15-16、15-17、15-18、15-19、15-20、16-17、16-18、16-19、16-20、17-18、17-19、17-20、18-19、18-20或19-20个带正电氨基酸残基。在一些实施方案中,人类IL-21包含具有12个带正电氨基酸残基的区域。在一些实施方案中,人类IL-21包含具有2-20个氨基酸残基的区域,其中至少一个氨基酸带正电。在一些

实施方案中,所述区域为2-3、2-4、2-5、2-7、2-8、2-9、2-10、2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-17、2-18、2-19、2-20、3-4、3-5、3-6、3-7、3-8、3-9、3-10、3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19、3-20、4-5、4-6、4-7、4-8、4-9、4-10、4-11、4-12、4-13、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19、4-20、5-6、5-7、5-8、5-9、5-10、5-11、5-12、5-13、5-14、5-15、5-16、5-17、5-18、5-19、5-20、6-7、6-8、6-9、6-10、6-11、6-12、6-13、6-14、6-15、6-16、6-17、6-18、6-19、6-20、7-8、7-9、7-10、7-11、7-12、7-13、7-14、7-15、7-16、7-17、7-18、7-19、7-20、8-9、8-10、8-11、8-12、8-13、8-14、8-15、8-16、8-17、8-18、8-19、8-20、9-10、9-11、9-12、9-13、9-14、9-15、9-16、9-17、9-18、9-19、9-20、10-11、10-12、10-13、10-14、10-15、10-16、10-17、10-18、10-19、10-20、11-12、11-13、11-14、11-15、11-16、11-17、11-18、11-19、11-20、12-13、12-14、12-15、12-16、12-17、12-18、12-19、12-20、13-14、13-15、13-16、13-17、13-18、13-19、13-20、14-15、14-16、14-17、3-18、14-19、14-20、15-16、15-17、15-18、15-19、15-20、16-17、16-18、16-19、16-20、17-18、17-19、17-20、18-19、18-20或19-20个氨基酸残基,其中至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个带正电氨基酸残基。在一些实施方案中,人类IL-21包含具有12个氨基酸残基的区域,其中2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个氨基酸残基带正电。在一些实施方案中,人类IL-21包含具有12个氨基酸残基的区域,其中2、3、4、5或6个氨基酸残基带正电。

[0382] 在一些实施方案中,所述区域内的氨基酸不结合人类IL-21受体。在一些实施方案中,所述区域包含SEQ ID NO:390的氨基酸残基S80-T92。在一些实施方案中,所述区域包含带正电氨基酸残基R85、R86、K88、H89和R90。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在人类IL-21的区域中包含至少一个氨基酸取代。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含S80-T92的至少一个氨基酸取代。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含S80-T92的至少四个氨基酸取代。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含S80-T92的至少四个氨基酸取代,条件是G84未经取代。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在R85、R86、K88、H89或R90处包含至少一个氨基酸取代。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在以下中的一者或多者处包含氨基酸取代:S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在以下处包含氨基酸取代:S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92。

[0383] 在一些实施方案中,相对于例如具有SEQ ID NO:390的氨基酸序列的野生型成熟IL-21多肽,本公开的IL-21多肽具有一个或多个、两个或更多个、或三个或更多个电荷降低氨基酸取代。在一些实施方案中,一个或多个、两个或更多个、或三个或更多个经取代的残基选自以下的组:K56、S80、T81、N82、A83、G84、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92。

[0384] 在一些实施方案中,相对于人类IL-21(SEQ ID NO:390)包含改变的等电点的IL-21多肽在选自由以下组成的组的位置中包含突变:SEQ ID NO:390的K56、S80、T81、N82、A83、G84、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92。在一些实施方案中,相对于人类IL-21(SEQ ID NO:390)包含改变的等电点的IL-21多肽在选自由以下组成的组的位置中包含突变:SEQ ID NO:390的S80、T81、N82、A83、G84、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92。在一些实施方案中,相对于人类IL-21(SEQ ID NO:390)包含改变的等电点的IL-21多肽在选自由以下组成的组的位置中包含突变:SEQ ID NO:390的S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92。

[0385] 在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置K56处包含突变。在一

些实施方案中,所述突变包含K56G、K56S、K56E、K56D或K56A。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在位置S80处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含S80G、S80A、S80D或S80E。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置T81处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含T81G、T81S、T81E、T81D或T81A。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置N82处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含N82G、N82S、N82E、N82D或N82A。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置A83处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含A83G、A83S、A83E或A83D。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置G84处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含G84A、G84S、G84E或G84D。在一些实施方案中,G84未突变。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置R85处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含R85G、R85S、R85E、R85D或R85A。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置R86处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含R86G、R86S、R86E、R86D或R86A。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置Q87处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含Q87G、Q87S、Q87E、Q87D或Q87A。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置K88处包含突变。在一些情况下,所述突变包含K88G、K88S、K88E、K88D或K88A。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置H89处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含H89G、H89S、H89E、H89D或H89A。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置R90处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含R90G、R90S、R90E、R90D或R90A。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置L91处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含L91G、L91S、L91E、L91D或L91A。在一些实施方案中,所述IL-21多肽在SEQ ID NO:390的位置T92处包含突变。在一些实施方案中,所述突变包含T92G、T92S、T92E、T92D或T92A。

[0386] 在一些实施方案中,IL-21多肽(相对于SEQ ID NO:390)包含具有以下氨基酸取代组中的一者的SEQ ID NO:390;G85、G86、G88和A90;G85、G86、G88和E90;A56、A75、G85、G86、G88和E90;A56、E75、G85、G86、G88和A90;E56、A75、G85、G86、G88和A90;G80、G81、G82、S83、E85、G86、S87、G88、G89和S90;G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、S90;G85、G86、S87、G88、G89和E90;G85、G86、S87、G88、G89和S90;G85、G86、G87、G88、G89和E90;G85、G86、G87、G88、G89和G90;G85、G86、E87、G88、G89和G90;G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、G90、S91和G92;G80、G81、G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、G90、G91和G92;G80、G81、G82、S83、G85、G86、E87、G88、G89、G90、S91和G92;G80、G81、G82、E83、G85、G86、E87、G88、G89、G90、S91和G92;G82、G83、S85、G86、G87、G88、S89、G90、G91和S92;G82、G83、E85、G86、G87、G88、S89、G90、G91和S92;G80、G81、G82、G83、E85、G86、G87、G88、G89、G90、G91和G92;G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、E90、G91和G92;G80、G81、G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92;G82、G83、S85、G86、G87、G88、S89、E90、G91和S92;G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92;G85、G86、G87、G88、G89、E90和G91;G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90和G91;G82、G83、G85、E86、G87、G88、G89、E90和G91;G82、G83、E85、G86、G87、G88、G89、E90和G91;G80、G81、G82、G83、E84、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92;G80、G81、G82、E83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92;或G80、G81、E82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。

[0387] 在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸G85、G86、G88和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G85、G86、G88和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸A56、A75、G85、G86、G88和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸A56、A75、G85、G86、G88和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:A56、E75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸A56、E75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:A56、A75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸A56、A75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:E56、A75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸E56、A75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、E85、G86、S87、G88、G89和S90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、S83、E85、G86、S87、G88、G89和S90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、S90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、S90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、E90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、E90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G85、G86、S87、G88、G89和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G85、G86、S87、G88、G89和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G85、G86、S87、G88、G89和S90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G85、G86、S87、G88、G89和S90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G85、G86、G87、G88、G89和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含

氨基酸G85、G86、G87、G88、G89和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G85、G86、G87、G88、G89和G90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G85、G86、G87、G88、G89和G90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G85、G86、E87、G88、G89和G90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G85、G86、E87、G88、G89和G90。

[0388] 在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、G90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、G90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、G85、G86、E87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、S83、G85、G86、E87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、E83、G85、G86、E87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、E83、G85、G86、E87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G82、G83、S85、G86、G87、G88、S89、G90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G82、G83、S85、G86、G87、G88、S89、G90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G82、G83、E85、G86、G87、G88、S89、G90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G82、G83、E85、G86、G87、G88、S89、G90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、G83、E85、G86、G87、G88、G89、G90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、G83、E85、G86、G87、G88、G89、G90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和

G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G82、G83、S85、G86、G87、G88、S89、E90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G82、G83、S85、G86、G87、G88、S89、E90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ IDNO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G82、G83、G85、E86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G82、G83、G85、E86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G82、G83、E85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G82、G83、E85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、G83、E84、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、G83、E84、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、G82、E83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、G82、E83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少80%序列同一性,并且包含氨基酸:G80、G81、E82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:390具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且包含氨基酸G80、G81、E82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。

[0389] 在一些实施方案中提供了电荷变异IL-21多肽或其功能片段或变体,其包含与选自由SEQ ID NO.391-421组成的组的序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一的序列。

[0390] 在一些实施方案中,IL-21多肽与选自由SEQ ID NO.391-421组成的组的序列具有约75%序列同一性至约100%序列同一性。在一些实施方案中,IL-21多肽与选自由SEQ ID NO.391-421组成的组的序列具有至少约75%序列同一性。在一些实施方案中,IL-21多肽与选自由SEQ ID NO.391-421组成的组的序列具有至多约100%序列同一性。在一些实施方案中,IL-21多肽与选自由SEQ ID NO.2、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39和40组成的组的序列具有约75%序列同一性至约80%序列同一性、约75%序列同一性至约85%序列同一性、约75%序列同一性至约90%序列同一性、约75%序列同一性至约95%序列同一性、约75%序列同一性至约96%序列同一性、约75%序列同一性至约97%序列同一性、约75%序列同一性至约98%序列同一性、约75%序列同一性至约99%序列同一性、约75%序列同一性至约100%序列同一性、约80%序列同一性至约85%序列同一性、约80%序列同一性至约90%序列同一性、约80%序列同一性至约95%序列同一性、约80%序列同一性至约96%序列同一性、约80%序列同一性至约97%序列同一性、约80%序列同一性至约98%序列同一性、约80%序列同一性至约99%序列同一性、约80%序列同一性至约100%序列同一性、约85%序列同一性至约90%序列同一性、约85%序列同一性至约95%序列同一性、约85%序列同一性至约96%序列同一性、约85%序列同一性至约97%序列同一性、约85%序列同一性至约98%序列同一性、约85%序列同一性至约99%序列同一性、约85%序列同一性至约100%序列同一性、约90%序列同一性至约95%序列同一性、约90%序列同一性至约96%序列同一性、约90%序列同一性至约97%序列同一性、约90%序列同一性至约98%序列同一性、约90%序列同一性至约99%序列同一性、约90%序列同一性至约100%序列同一性、约95%序列同一性至约96%序列同一性、约95%序列同一性至约97%序列同一性、约95%序列同一性至约98%序列同一性、约95%序列同一性至约99%序列同一性、约95%序列同一性至约100%序列同一性、约96%序列同一性至约97%序列同一性、约96%序列同一性至约98%序列同一性、约96%序列同一性至约99%序列同一性、约96%序列同一性至约100%序列同一性、约97%序列同一性至约98%序列同一性、约97%序列同一性至约99%序列同一性、约97%序列同一性至约100%序列同一性、约98%序列同一性至约99%序列同一性、约98%序列同一性至约100%序列同一性、或约99%序列同一性至约100%序列同一性。在一些实施方案中,IL-21多肽与选自由SEQ ID NO.391-421组成的组的序列具有约75%序列同一性、约80%序列同一性、约85%序列同一性、约90%序列同一性、约95%序列同一性、约96%序列同一性、约97%序列同一性、约98%序列同一性、约99%序列同一性或约100%序列同一性。

[0391] 在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:392具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:392具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:391具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸G85、G86、G88和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:391具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G85、G86、G88和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:393具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸A56、A75、G85、G86、G88和E90。在一些实施方案

中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:393具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸A56、A75、G85、G86、G88和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:394具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:A56、E75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:394具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸A56、E75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:395具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:A56、A75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:395具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸A56、A75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:396具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:E56、A75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:396具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸E56、A75、G85、G86、G88和A90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:397具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、E85、G86、S87、G88、G89和S90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:397具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、S83、E85、G86、S87、G88、G89和S90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:398具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、S90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:398具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、S90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:398具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、E90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:398具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、E90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:399具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G85、G86、S87、G88、G89和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:399具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G85、G86、S87、G88、G89和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:400具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G85、G86、S87、G88、G89和S90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:400具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G85、G86、S87、G88、G89和S90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:401具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G85、G86、G87、G88、G89和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:401具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G85、G86、G87、G88、G89和E90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:402具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G85、G86、G87、G88、G89和G90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其

功能片段或变体与SEQ ID NO:402具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G85、G86、G87、G88、G89和G90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:403具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G85、G86、E87、G88、G89和G90。在一些实施方案中,IL-21多肽或其功能片段或变体与SEQ ID NO:403具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G85、G86、E87、G88、G89和G90。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:404具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:404具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:405具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、G90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:405具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、G90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:406具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、G85、G86、E87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:406具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、S83、G85、G86、E87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:407具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、E83、G85、G86、E87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:407具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、E83、G85、G86、E87、G88、G89、G90、S91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:408具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G82、G83、S85、G86、G87、G88、S89、G90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:408具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G82、G83、S85、G86、G87、G88、S89、G90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:409具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G82、G83、E85、G86、G87、G88、S89、G90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:409具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G82、G83、E85、G86、G87、G88、S89、G90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:410具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、G83、E85、G86、G87、G88、G89、G90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:410具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、G83、E85、G86、G87、G88、G89、G90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:411具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:411具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、S83、G85、G86、S87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:412具有至少80%序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:412具有至

少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:413具有至少80％序列同一性,并且/或包含氨基酸:G82、G83、S85、G86、G87、G88、S89、E90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:413具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性,并且/或包含氨基酸G82、G83、S85、G86、G87、G88、S89、E90、G91和S92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:414具有至少80％序列同一性,并且/或包含氨基酸:G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:414具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性,并且/或包含氨基酸G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:415具有至少80％序列同一性,并且/或包含氨基酸:G85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:415具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性,并且/或包含氨基酸G85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:416具有至少80％序列同一性,并且/或包含氨基酸:G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:416具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性,并且/或包含氨基酸G82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:417具有至少80％序列同一性,并且/或包含氨基酸:G82、G83、G85、E86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:417具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性,并且/或包含氨基酸G82、G83、G85、E86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:418具有至少80％序列同一性,并且/或包含氨基酸:G82、G83、E85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:418具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性,并且/或包含氨基酸G82、G83、E85、G86、G87、G88、G89、E90和G91。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:419具有至少80％序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、G83、E84、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:419具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、G83、E84、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:420具有至少80％序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、G82、E83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:420具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、G82、E83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:421具有至少80％序列同一性,并且/或包含氨基酸:G80、G81、E82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。在一些实施方案中,IL-21多肽与SEQ ID NO:421具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性,并且/或包含氨基酸G80、G81、E82、G83、G85、G86、G87、G88、G89、E90、G91和G92。

[0392] 在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:391的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:392的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:393的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID

NO:394的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:395的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:396的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:397的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:398的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:399的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:400的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:401的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:402的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:403的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:404的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:405的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:406的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:407的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:408的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:409的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:410的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:411的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:412的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:413的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:414的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:415的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:416的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:417的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:418的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:419的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:420的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列。

[0393] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLX$_1$SANTGNNERIINVSIKKLX$_2$RKPPX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS(SEQ ID NO:553),其中X$_1$=A、E、K;X$_2$=A、E、K;X$_3$=G、S;X$_4$=G、T;X$_5$=G、E、N;X$_6$=G、S、E、A;X$_7$=E、G;X$_8$=G、E、S、R;X$_9$=G、E、R;X$_{10}$=S、G、E、Q;X$_{11}$=G、K;X$_{12}$=G、S、H;X$_{13}$=A、E、S、G、R;X$_{14}$=S、G、L;X$_{15}$=G、S、T;并且其中至少一个氨基酸残基不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基。在一些实施方案中,X$_8$、X$_9$、X$_{11}$、X$_{12}$和X$_{13}$中的至少一者不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基。

[0394] 在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含氨基酸序列:QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$GX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS(SEQ ID NO:554),其中X$_1$=G、S;X$_2$=G、T;X$_3$=G、E、N;X$_4$=G、S、E、A;X$_5$=G、E、S、R;X$_6$=G、E、R;X$_7$=S、G、E、Q;X$_8$=G、K;X$_9$=G、S、H;X$_{10}$=A、E、S、G、R;X$_{11}$=S、G、L;和X$_{12}$=G、S、T,条件是X$_5$、X$_6$、X$_8$、X$_9$和X$_{10}$中的至少一者不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基。在一些实施方案中,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_8$=G,X$_{10}$=A。在一些实施方案中,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_8$=G,X$_{10}$=E。在一些实施方案中,X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=E,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=S。在一些实施方案中,X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E。在一些实施方案中,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E。在一些实施方案中,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=S。在一些实施

方案中,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E。在一些实施方案中,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G。在一些实施方案中,X_5=G,X_6=G,X_7=E,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G。在一些实施方案中,X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=S,X_5=G,X_6=G,X_7=S,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=S,X_{12}=G。在一些实施方案中,X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=G。在一些实施方案中,X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=S,X_5=G,X_6=G,X_7=E,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=S,X_{12}=G。在一些实施方案中,X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=E,X_5=G,X_6=G,X_7=E,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=S,X_{12}=G。在一些实施方案中,X_3=G,X_4=G,X_5=S,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=S,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=S。在一些实施方案中,X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=S,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=S。在一些实施方案中,X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=G。在一些实施方案中,X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=S,X_5=G,X_6=G,X_7=S,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G。在一些实施方案中,X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G。在一些实施方案中,X_3=G,X_4=G,X_5=S,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=S,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=S。在一些实施方案中,X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G。在一些实施方案中,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G。在一些实施方案中,X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G。在一些实施方案中,X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=E,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G。在一些实施方案中,X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G。在一些实施方案中,X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=E,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G。在一些实施方案中,X_1=G,X_2=G,X_3=E,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G。

[0395] 在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含如通过SEQ ID NO:390所定义开始于位置78处的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列为$PPX_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}CP$(SEQ ID NO:555),其中$X_1$=G、S;$X_2$=G、T;$X_3$=G、E、N;$X_4$=G、S、E、A;$X_5$=G、E、S、R;$X_6$=G、E、R;$X_7$=S、G、E、Q;$X_8$=G、K;$X_9$=G、S、H;$X_{10}$=A、E、S、G、R;$X_{11}$=S、G、L;和$X_{12}$=G、S、T,条件是$X_5$、$X_6$、$X_8$、$X_9$和$X_{10}$中的至少一者不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基。

[0396] 在一些实施方案中,所述IL-21多肽包含如通过SEQ ID NO:390所定义开始于位置80处的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列为$X_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$,其中$X_1$=G、S;$X_2$=G、T;$X_3$=G、E、N;$X_4$=G、S、E、A;$X_5$=G、E、S、R;$X_6$=G、E、R;$X_7$=S、G、E、Q;$X_8$=G、K;$X_9$=G、S、H;$X_{10}$=A、E、S、G、R;$X_{11}$=S、G、L;和$X_{12}$=G、S、T,条件是$X_5$、$X_6$、$X_8$、$X_9$和$X_{10}$中的至少一者不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基。

[0397] 包含至少一个降低等电点的氨基酸突变的示例性IL-21多肽提供于表7中。

[0398] 表7:等电点降低的IL-21多肽

[0399]

IL-21 变体	氨基酸序列	理论 pI	SEQ ID NO
示例性 IL-21 多肽序列 1	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST NAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	392
示例性 IL-21 多肽序列 2	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST NAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	391
示例性 IL-21 多肽序列 3	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLASANTGNNERIINVSIKKLARKPPST NAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEF	7.87	393

[0400]

IL-21 变体	氨基酸序列	理论 pI	SEQ ID NO
	LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS		
示例性 IL-21 多肽序列 4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLESANTGNNERIINVSIKKLARKPPST NAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.12	394
示例性 IL-21 多肽序列 5	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLASANTGNNERIINVSIKKLERKPPST NAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.12	395
示例性 IL-21 多肽序列 6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLASANTGNNERIINVSIKKLARKPPST NAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.12	396
示例性 IL-21 多肽序列 7	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GGSGEGSGGSLTCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	397
示例性 IL-21 多肽序列 8	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GGSGGGSGGELTCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	398
示例性 IL-21 多肽序列 9	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST NAGGGSGGELTCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	399
示例性 IL-21 多肽序列 10	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST NAGGGSGGSLTCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	400
示例性 IL-21 多肽序列 11	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST NAGGGGGGELTCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	401
示例性 IL-21 多肽序列 12	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST NAGGGGGGGLTCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	402
示例性 IL-21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA	8.39	403

[0401]

IL-21 变体	氨基酸序列	理论 pI	SEQ ID NO
多肽序列 13	QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST NAGGGEGGGLTCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS		
示例性 IL-21 多肽序列 14	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GGSGGGSGGGSGCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	404
示例性 IL-21 多肽序列 15	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GGGGGGGGGGGGCPSCDSYEKKPPKE FLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	405
示例性 IL-21 多肽序列 16	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GGSGGGEGGGSGCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	406
示例性 IL-21 多肽序列 17	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GGEGGGEGGGSGCPSCDSYEKKPPKE FLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	407
示例性 IL-21 多肽序列 18	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST GGGSGGGSGGSCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	408
示例性 IL-21 多肽序列 19	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST GGGEGGGSGGSCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	409
示例性 IL-21 多肽序列 20	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GGGGEGGGGGGGCPSCDSYEKKPPKE FLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	410
示例性 IL-21 多肽序列 21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GGSGGGSGGEGGCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	411
示例性 IL-21 多肽序列 22	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GGGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKE FLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	412

IL-21 变体	氨基酸序列	理论 pI	SEQ ID NO
示例性 IL-21 多肽序列 23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST GGGSGGGSEGSCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	413
示例性 IL-21 多肽序列 24	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST GGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	414
示例性 IL-21 多肽序列 25	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST NAGGGGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	415
示例性 IL-21 多肽序列 26	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST GGGGGGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEF LERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	416
示例性 IL-21 多肽序列 27	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST GGGGEGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	417
示例性 IL-21 多肽序列 28	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPST GGGEGGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	418
示例性 IL-21 多肽序列 29	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GGGEGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKE FLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	419
示例性 IL-21 多肽序列 30	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GGEGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKE FLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	420
示例性 IL-21 多肽序列 31	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVND LVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPG GEGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKE FLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	421

[0402]

[0403] 降低的IL-21R结合

[0404] 在一些实施方案中,本公开提供了对于IL-21R的结合亲和力降低的IL-21多肽。在

一些实施方案中,IL-21包含至少一个降低其对于IL-21R的结合亲和力的突变。在一些实施方案中,此类突变在选自由以下组成的组的一个或多个位置中:R5、I8、R9、R11、Q12、I14、D15、D18、Q19、Y23、R65、S70、K72、K73、K75、R76、K77、S80、Q116和K117,其中位置编号为根据SEQ ID NO:390的氨基酸序列的编号。在一些实施方案中,此类突变在选自由以下组成的组的一个或多个位置中:R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77和K117,其中位置编号为根据SEQ ID NO:390的氨基酸序列的编号。在一些实施方案中,所述突变位于位置R5处。在一些实施方案中,所述突变位于位置I8处。在一些实施方案中,所述突变位于位置R9处。在一些实施方案中,所述突变位于位置R11处。在一些实施方案中,所述突变位于位置Q12处。在一些实施方案中,所述突变位于位置I14处。在一些实施方案中,所述突变位于位置D15处。在一些实施方案中,所述突变位于位置D18处。在一些实施方案中,所述突变位于位置Q19处。在一些实施方案中,所述突变位于位置Y23处。在一些实施方案中,所述突变位于位置R65处。在一些实施方案中,所述突变位于位置S70处。在一些实施方案中,所述突变位于位置K72处。在一些实施方案中,所述突变位于位置K73处。在一些实施方案中,所述突变位于位置K75处。在一些实施方案中,所述突变位于位置R76处。在一些实施方案中,所述突变位于位置K77处。在一些实施方案中,所述突变位于位置S80处。在一些实施方案中,所述突变位于位置Q116处。在一些实施方案中,所述突变位于位置K117处。在一些实施方案中,位置R5处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:A、D、E、S、T、N、Q、V、I、L、Y或F。在一些实施方案中,位置I8处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:Q、H、E。在一些实施方案中,位置R9处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:A、D、E、S、T、N、Q、V、I、L、Y或F。在一些实施方案中,位置R11处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:D或E。在一些实施方案中,位置Q12处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:L、I或Y。在一些实施方案中,位置L13处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:F或R。在一些实施方案中,位置I14处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:D或E。在一些实施方案中,位置D15处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:R、K、H、L、Y或F。在一些实施方案中,位置I16处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:A、S或R。在一些实施方案中,位置V17处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:I或A。在一些实施方案中,位置D18处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:A、K或R。在一些实施方案中,位置Q19处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:L或Y。在一些实施方案中,位置Y23处的突变包含E的氨基酸取代。在一些实施方案中,位置R65处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:G、S、E、D或A。在一些实施方案中,位置S70处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:H、Y、L、V或F。在一些实施方案中,位置K72处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:G、S、E、D或A。在一些实施方案中,位置K73处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:A、Y、L、F、G、S、T、E或D。在一些实施方案中,位置L74处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:I、F、V或M。在一些实施方案中,位置K75处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:G、S、E、D或A。在一些实施方案中,位置R76处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:A、D、E、S、T、N、Q、V、I、L、Y或F。在一些实施方案中,位置K77处的突变包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:G、S、E、D或A。在一些实施方案中,位置S80处的突变包含H、A、G、E或D的氨基酸取代。在一些实施方案中,位置Q116处的突变包含呈Y的氨基酸取代。在一些实施方案中,位置K117处的突变

包含选自由以下组成的组的氨基酸取代:A、D或E。

[0405] 本公开的IL-21多肽或其功能片段或变体的实例序列提供如下:QGQDX$_1$HMX$_2$X$_3$MX$_4$X$_5$LX$_6$X$_7$IVX$_8$X$_9$LKNX$_{10}$VNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNEX$_{11}$IINVX$_{12}$IX$_{13}$X$_{14}$LX$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$PPX$_{18}$TNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLX$_{19}$X$_{20}$MIHQHLSSRTHGSEDS(SEQ ID NO:552)。在一些实施方案中,X$_1$=R、A、D、E、S、T、N、Q、V、I、L、Y或F。在一些实施方案中,X$_2$=I、Q、H、E。在一些实施方案中,X$_3$=R、A、D、E、S、T、N、Q、V、I、L、Y或F。在一些实施方案中,X$_4$=R、D或E。在一些实施方案中,X$_5$=Q、L、I或Y。在一些实施方案中,X$_6$=I、D或E。在一些实施方案中,X$_7$=D、R、K、H、L、Y或F。在一些实施方案中,X$_8$=D、A、K或R。在一些实施方案中,X$_9$=Q、L或Y。在一些实施方案中,X$_{10}$=Y或E。在一些实施方案中,X$_{11}$=R、G、S、E、D或A。在一些实施方案中,X$_{12}$=S、H、Y、L、V或F。在一些实施方案中,X$_{13}$=K、G、S、E、D或A。在一些实施方案中,X$_{14}$=K、A、Y、L、F、G、S、T、E、A或D。在一些实施方案中,X$_{15}$=K、G、S、E、D或A。在一些实施方案中,X$_{16}$=R、A、D、E、S、T、N、Q、V、I、L、Y或F。在一些实施方案中,X$_{17}$=K、G、S、E、D或A。在一些实施方案中,X$_{18}$=S、H、A、G、E或D。在一些实施方案中,X$_{19}$=Q或Y。在一些实施方案中,X$_{20}$=K、A、D或E。

[0406] 在一些实施方案中,与IL-21R的结合降低的IL-21多肽或其功能片段或变体包含序列:QGQDX$_1$HMX$_2$X$_3$MX$_4$QX$_5$X$_6$DX$_7$X$_8$X$_9$QLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIX$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$PPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQX$_{16}$MIHQHLSSRTHGSEDS(SEQ ID NO:551),其中X$_1$=F、A、E、S、T、N、Q、V、I、L、Y、R;X$_2$=E、I;X$_3$=A、D、E、H、S、T、N、G、V、I、L、Y、R;X$_4$=D、E、R;X$_5$=F、R、L;X$_6$=D、I;X$_7$=A、S、R、I;X$_8$=I、A、V;X$_9$=A、D;X$_{10}$=A、E、K;X$_{11}$=A、E、K;X$_{12}$=I、F、M、L;X$_{13}$=A、K、E;X$_{14}$=E、F、A、N、D、S、T、Q、V、I、L、Y、M、R;X$_{15}$=A、E、K;X$_{16}$=A、K;条件是X$_1$-X$_{16}$中的至少一者不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基。

[0407] 包含至少一个降低对于人类IL-21受体的亲和力的氨基酸突变的示例性IL-21多肽提供于表8中。

[0408] 在一些实施方案中,本公开提供了一种IL-21多肽,其包含与选自SEQ ID NO:492-550的氨基酸序列至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开提供了一种IL-21多肽,其包含选自SEQ ID NO:492-550的氨基酸序列。

[0409] 表8:亲和力降低的IL-21多肽

[0410]

IL-21 突变蛋白	氨基酸序列	在 25℃下的 K_D (nM)	SEQ ID NO
IL-21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	0.25	390
IL-21 v0.1	QGQDRHMIRMDQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	0.54	492
IL-21 v0.2	QGQDRHMIRMEQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	0.37	493
IL-21 v0.3	QGQDRHMIRMRQLDDIVAQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTG NNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTC PSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQAMIHQHLSS RTHGSEDS	NB	494
IL-21 v0.4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKEKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	> 10000	495
IL-21	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF	5.5	496

[0411]

v0.5	LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS		
IL-21 v0.6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKFKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	2205	497
IL-21 v0.7	QGQDRHMERMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTG NNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTC PSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSS RTHGSEDS	171.9	498
IL-21 v0.8	QGQDAHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	12.4	499
IL-21 v0.9	QGQDEHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	184.6	500
IL-21 v0.10	QGQDSHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	20.8	501
IL-21 v0.11	QGQDTHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	6.6	502
IL-21 v0.12	QGQDNHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	23.4	503
IL-21 v0.13	QGQDQHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	7.7	504
IL-21 v0.14	QGQDVHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	4.6	505
IL-21	QGQDIHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF	6.2	506

[0412]

v0.15	LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS		
IL-21 v0.16	QGQDLHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	2.5	507
IL-21 v0.17	QGQDYHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	7.2	508
IL-21 v0.18	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKAKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	2976	509
IL-21 v0.19	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKNKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	3981	510
IL-21 v0.20	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKDKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	> 10000	511
IL-21 v0.21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKSKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	3671	512
IL-21 v0.22	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKTKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	4085	513
IL-21 v0.23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKQKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	3375	514
IL-21 v0.24	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKVKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	4351	515
IL-21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF	3639	516

[0413]

v0.25	LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKIKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS		
IL-21 v0.26	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKLKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	934.1	517
IL-21 v0.27	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKYKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	1353	518
IL-21 v0.28	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRAPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	0.77	519
IL-21 v0.29	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKREPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	0.69	520
IL-21 v0.30	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIAKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	0.72	521
IL-21 v0.31	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIEKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	2.3	522
IL-21 v0.32	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLARKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	0.78	523
IL-21 v0.33	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLERKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	1.2	524
IL-21 v0.34	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKALKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	1.81	525
IL-21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF	511.4	526

[0414]

v0.35	LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKELKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS		
IL-21 v0.36	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRAPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	40.2	527
IL-21 v0.37	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKREPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	46.4	528
IL-21 v0.38	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIAKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	35.0	529
IL-21 v0.39	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIEKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	265.1	530
IL-21 v0.40	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLARKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	31.9	531
IL-21 v0.41	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLERKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	86.9	532
IL-21 v0.42	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKALKFKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	>10000	533
IL-21 v0.43	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKELKFKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	NB	534
IL-21 v0.44	QGQDRHMIAMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	4982	535
IL-21	QGQDRHMIDMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF	>10000	536

[0415]

v0.45	LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS		
IL-21 v0.46	QGQDRHMIEMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	> 10000	537
IL-21 v0.47	QGQDRHMIHMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	11.9	538
IL-21 v0.48	QGQDRHMISMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	3932	539
IL-21 v0.49	QGQDRHMITMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	11664	540
IL-21 v0.50	QGQDRHMINMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	4159	541
IL-21 v0.51	QGQDRHMIGMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	7677	542
IL-21 v0.52	QGQDRHMIVMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	11082	543
IL-21 v0.53	QGQDRHMIIMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	>10000	544
IL-21 v0.54	QGQDRHMILMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS	7168	545
IL-21	QGQDRHMIYMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF	675.7	546

[0416]

v0.55	LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSR THGSEDS		
IL-21 v0.56	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIAKLKFKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	3431	547
IL-21 v0.57	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLAFKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	5041	548
IL-21 v0.58	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLKFAPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	4760	549
IL-21 v0.59	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGN NERIINVSIKKLEFKPPSTNAGRRQKHRLTCPS CDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRT HGSEDS	NB	550

[0417] NB＝在最高测试浓度下无结合

[0418] 突变的组合

[0419] 在一些实施方案中,如本文所描述的IL-21多肽包含以下的组合:(a)相对于人类IL-21(SEQ ID NO:390)改变其等电点的突变;和(b)相对于人类IL-21,减弱其与IL-21R的结合的突变。

[0420] 在一些实施方案中,组(a)中的突变位于选自以下位置的位置处:K56、S80、T81、N82、A83、G84、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92;并且组(b)中的突变位于选自由以下组成的组的位置处:R5、I8、R9、R11、Q12、I14、D15、D18、Q19、Y23、R65、S70、K72、K73、K75、R76、K77、Q116和K117,其中位置编号是根据SEQ ID NO:390的氨基酸序列。在一些实施方案中,组(a)中的突变位于选自以下位置的位置处:K56、S80、T81、N82、A83、G84、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92;并且组(b)中的突变位于选自由以下组成的组的位置处:R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77和K117,其中位置编号是根据SEQ ID NO:390的氨基酸序列。

[0421] 在一些实施方案中,组(a)中的突变位于选自以下位置的位置处:S80、T81、N82、A83、G84、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92;并且组(b)中的突变位于选自由以下组成的组的位置处:R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77和K117,其中位置编号是根据SEQ ID NO:390的氨基酸序列。在一些实施方案中,组(a)中的突变位于选自以下位置的位置处:S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92;并且组(b)中的突变位于选自由以下组成的组的位置处:R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77和K117,其中位置编号是根据SEQ ID NO:390的氨基酸序列。在

一些实施方案中,组(a)中的突变位于选自以下位置的位置处:S80、T81、N82、A83、G84、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92;并且组(b)中的突变位于位置R76处,其中位置编号是根据SEQ ID NO:390的氨基酸序列。

[0422] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含如下共有序列:QGQDX$_1$HMX$_2$X$_3$MX$_4$QX$_5$X$_6$DX$_7$X$_8$X$_9$QLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLX$_{10}$SANTGNNERIINVSIX$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$PPX$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$X$_{23}$X$_{24}$X$_{25}$X$_{26}$X$_{27}$X$_{28}$X$_{29}$CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQX$_{30}$MIHQHLSSRTHGSEDS(SEQ ID NO:556),其中X$_1$=F、A、E、S、T、N、Q、V、I、L、Y、R;X$_2$=E、I;X$_3$=A、D、E、H、S、T、N、G、V、I、L、Y、R;X$_4$=D、E、R;X$_5$=F、R、L;X$_6$=D、I;X$_7$=A、S、R、I;X$_8$=I、A、V;X$_9$=A、D;X$_{10}$=A、E、K;X$_{11}$=A、E、K;X$_{12}$=A、E、K;X$_{13}$=I、F、M、L;X$_{14}$=A、K、E;X$_{15}$=E、F、A、N、D、S、T、Q、V、I、L、Y、M、R;X$_{16}$=A、E、K;X$_{17}$=G、S;X$_{18}$=G、T;X$_{19}$=G、E、N;X$_{20}$=G、S、E、A;X$_{21}$=E、G;X$_{22}$=G、E、S、R;X$_{23}$=G、E、R;X$_{24}$=S、G、E、Q;X$_{25}$=G、K;X$_{26}$=G、S、H;X$_{27}$=A、E、S、G、R;X$_{28}$=S、G、L;X$_{29}$=G、S、T;X$_{30}$=A、K,条件是X$_1$-X$_9$、X$_{11}$-X$_{16}$和X$_{30}$中的至少一者不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基并且降低与IL-21R的结合,并且条件是X$_{10}$和X$_{17}$-X$_{29}$中的至少一者不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基并且相对于人类IL-21(SEQ ID NO:390)降低等电点。

[0423] 在一些实施方案中,包含突变组合的IL-21多肽在SEQ ID NO:391的一个位置中包含至少一个突变。在一些实施方案中,包含突变组合的IL-21多肽在选自由以下位置组成的组的位置中包含至少一个突变:R5、I8、R9、R11、Q12、I14、D15、D18、Q19、Y23、R65、S70、K72、K73、K75、R76、K77、S80、Q116和K117,其中位置编号是根据SEQ ID NO:391。在一些实施方案中,包含突变组合的IL-21多肽在选自由以下位置组成的组的位置中包含至少一个突变:R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77和K117,其中位置编号是根据SEQ ID NO:391。

[0424] 在一些实施方案中,包含突变组合的IL-21多肽在SEQ ID NO:421的一个位置中包含至少一个突变。在一些实施方案中,包含突变组合的IL-21多肽在选自由以下位置组成的组的位置中包含至少一个突变:R5、I8、R9、R11、Q12、I14、D15、D18、Q19、Y23、R65、S70、K72、K73、K75、R76、K77、S80、Q116和K117,其中位置编号是根据SEQ ID NO:421。在一些实施方案中,包含突变组合的IL-21多肽在选自由以下位置组成的组的位置中包含至少一个突变:R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77和K117,其中位置编号是根据SEQ ID NO:421。

[0425] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含(i)四个或更多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述四个或更多个氨基酸取代位于SEQ ID NO:390的S80至T92内,其中至少四个氨基酸取代位于残基R85、R86、K88、H89、R90或其组合处,和(ii)至少一个氨基酸取代选自:(a)R11D;(b)R11E;(c)I14D、D18A和K117A;(d)R76E;(e)R5F;(f)R76F;(g)I8E;(h)R5A;(i)R5E;(j)R5S;(k)R5T;(l)R5N;(m)R5Q;(n)R5V;(o)R5I;(p)R5L;(q)R5Y;(r)R76A;(s)R76N;(t)R76D;(u)R76S;(v)R76T;(w)R76Q;(x)R76V;(y)R76I;(z)R76L;(aa)R76Y;(bb)K77A;(cc)K77E;(dd)K72A;(ee)K72E;(ff)K75A;(gg)K75E;(hh)K73A;(ii)K73E;(jj)R5F和K77A;(kk)R5F和K77E;(ll)R5F和K72A;(mm)R5F和K72E;(nn)R5F和K76A;(oo)R5F和K76E;(pp)K73A和K76F;(qq)K73E和K76F;(rr)R9A;(ss)R9D;(tt)R9E;(uu)R9H;(vv)R9S;(ww)R9T;(xx)R9N;(zz)R9G;(aaa)R9V;(bbb)R9I;(ccc)R9L;(ddd)R9Y;(eee)K72A和R76F;(fff)K75A和R76F;(ggg)R76F和K77A;(hhh)K75E和R76F;

(iii)V17I和L74I;(jjj)I16A和L74F;(kkk)I16S、V17I和L74V;(lll)I16R、V17I和L74I;(mmm)L13F、I16A、V17A和L74M;和(nnn)L13R、I16A、V17I和L74I。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R11D。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R11E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为I14D、D18A和K117A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5F。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76F。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为I8E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5S。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5T。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5N。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5Q。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5V。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5I。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5L。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5Y。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76N。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76D。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76S。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76T。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76Q。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76V。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76I。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76L。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76Y。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K77A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K77E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K72A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K72E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K75A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K75E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K73A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K73E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5F和K77A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5F和K77E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5F和K72A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5F和K72E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5F和K76A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R5F和K76E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K73A和K76F。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K73E和K76F。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9D。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9E。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9H。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9S。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9T。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9N。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9G。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9V。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9I。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9L。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R9Y。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K72A和R76F。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K75A和R76F。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为R76F和K77A。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为K75E和R76F。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为V17I和L74I。在一些实施方案中,所述至少一个

氨基酸取代为I16A和L74F。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为I16S、V17I和L74V。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为I16R、V17I和L74I。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为L13F、I16A、V17A和L74M。在一些实施方案中,所述至少一个氨基酸取代为L13R、I16A、V17I和L74I。

[0426] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含(i)选自SEQ ID No:391-421的氨基酸序列;和(ii)至少一个选自以下的氨基酸取代:(a)R11D;(b)R11E;(c)I14D、D18A和K117A;(d)R76E;(e)R5F;(f)R76F;(g)I8E;(h)R5A;(i)R5E;(j)R5S;(k)R5T;(l)R5N;(m)R5Q;(n)R5V;(o)R5I;(p)R5L;(q)R5Y;(r)R76A;(s)R76N;(t)R76D;(u)R76S;(v)R76T;(w)R76Q;(x)R76V;(y)R76I;(z)R76L;(aa)R76Y;(bb)K77A;(cc)K77E;(dd)K72A;(ee)K72E;(ff)K75A;(gg)K75E;(hh)K73A;(ii)K73E;(jj)R5F和K77A;(kk)R5F和K77E;(ll)R5F和K72A;(mm)R5F和K72E;(nn)R5F和K76A;(oo)R5F和K76E;(pp)K73A和K76F;(qq)K73E和K76F;(rr)R9A;(ss)R9D;(tt)R9E;(uu)R9H;(vv)R9S;(ww)R9T;(xx)R9N;(zz)R9G;(aaa)R9V;(bbb)R9I;(ccc)R9L;(ddd)R9Y;(eee)K72A和R76F;(fff)K75A和R76F;(ggg)R76F和K77A;(hhh)K75E和R76F;(iii)V17I和L74I;(jjj)I16A和L74F;(kkk)I16S、V17I和L74V;(lll)I16R、V17I和L74I;(mmm)L13F、I16A、V17A和L74M;和(nnn)L13R、I16A、V17I和L74I。

[0427] 包含至少一个降低等电点的氨基酸突变和至少一个降低对于人类IL-21受体的亲和力的氨基酸突变的示例性IL-21多肽提供于表9中。

[0428] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含选自SEQ ID NO:422-491的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含选自SEQ ID NO:422-486的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含选自SEQ ID NO:487-491的氨基酸序列。

[0429] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含与选自SEQ ID NO:422-491的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与选自SEQ ID NO:422-486的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与选自SEQ ID NO:487-491的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0430] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:422的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:422至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0431] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:423的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:423至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0432] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:424至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0433] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:425的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:425至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0434] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:426的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:426至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0435] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:427的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:427至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0436] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:428的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:428至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0437] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:429的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:429至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0438] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:430至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0439] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:431至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0440] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:432的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:432至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0441] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:433至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0442] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:434的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:434至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0443] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:435的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:435至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0444] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:436的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:436至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0445] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:437的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:437至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0446] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:438至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0447] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:439至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0448] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:440的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:440至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0449] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:441的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:441至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0450] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:442的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:442至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0451] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:443的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:443至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0452] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:444的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:444至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0453] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:445的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:445至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0454] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:446至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0455] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:447的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:447至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0456] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:448的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:448至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0457] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:449的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:449至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0458] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:450的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:450至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0459] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:451的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:451至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0460] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:452的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:452至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0461] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:453的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:453至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0462] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:454的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:454至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0463] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:455的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:455至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0464] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:456的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:456至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0465] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:457的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:457至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0466] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:458的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:458至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0467] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:459的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:459至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0468] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:460的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:460至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0469] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:461至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0470] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:462的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:462至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0471] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:463的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:463至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0472] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:464的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:464至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0473] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:465的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:465至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0474] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:466的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:466至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0475] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:467的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:467至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0476] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:468的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:468至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0477] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:469的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:469至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0478] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:470的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:470至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0479] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:471的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:471至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0480] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:472的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:472至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0481] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:473的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:473至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0482] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:474的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:474至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0483] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:475的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:475至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0484] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:476的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:476至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0485] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:477的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:477至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0486] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:478的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:478至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0487] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:479的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:479至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0488] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:480的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:480至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0489] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:481的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:481至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0490] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:482的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:482至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0491] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:483的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:483至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0492] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:484的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:484至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0493] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:485的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:485至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0494] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:486的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:486至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0495] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:487的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:487至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0496] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:488的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:488至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0497] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:489的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:489至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0498] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:490的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:490至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0499] 在一些实施方案中,IL-21多肽包含SEQ ID NO:491的氨基酸序列。在一些实施方案中,IL-21多肽包含与SEQ ID NO:491至少约75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

[0500] 表9:等电点降低并且亲和力降低的IL-21多肽

[0501]

IL-21 突变蛋白	氨基酸序列	在 37°C 下的 K_D (nM)	SEQ ID NO
IL-21 v2.1	QGQDRHMIRMDQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	ND	422
IL-21 v2.2	QGQDRHMIRMEQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	ND	423
IL-21 v2.3	QGQDRHMIRMRQLDDIVAQLKNYVNDLVP EFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSAN TGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHE LTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQAMIHQ HLSSRTHGSEDS	ND	424
IL-21 v2.4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKEKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	>5000	425
IL-21 v2.5	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	ND	426
IL-21 v2.6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKFKPPSTNAGGGQGHEL	1700	427

[0502]

	TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS		
IL-21 v2.7	QGQDRHMERMRQLIDIVDQLKNYVNDLVP EFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSAN TGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHE LTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQ HLSSRTHGSEDS	156	428
IL-21 v2.8	QGQDAHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	18.9	429
IL-21 v2.9	QGQDEHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	420	430
IL-21 v2.10	QGQDSHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	24.4	431
IL-21 v2.11	QGQDTHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	9.4	432
IL-21 v2.12	QGQDNHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	54.6	433
IL-21 v2.13	QGQDQHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	15.2	434
IL-21 v2.14	QGQDVHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	6.5	435
IL-21 v2.15	QGQDIHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	6.2	436
IL-21 v2.16	QGQDLHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL	2.1	437

[0503]

	TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS		
IL-21 v2.17	QGQDYHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	9.8	438
IL-21 v2.18	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKAKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	3180	439
IL-21 v2.19	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKNKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	2310	440
IL-21 v2.20	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKDKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	NB	441
IL-21 v2.21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKSKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	3800	442
IL-21 v2.22	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKTKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	3030	443
IL-21 v2.23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKQKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	2410	444
IL-21 v2.24	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKVKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	5180	445
IL-21 v2.25	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKIKPPSTNAGGGQGHELT CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHL SSRTHGSEDS	2990	446
IL-21 v2.26	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKLKPPSTNAGGGQGHEL	651	447

[0504]

	TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS		
IL-21 v2.27	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKYKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	2150	448
IL-21 v2.28	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRAPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	0.693	449
IL-21 v2.29	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKREPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	2.8	450
IL-21 v2.30	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIAKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	0.419	451
IL-21 v2.31	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIEKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	3.4	452
IL-21 v2.32	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	0.236	453
IL-21 v2.33	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLERKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	1.3	454
IL-21 v2.34	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKALKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	2.0	455
IL-21 v2.35	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKELKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	449.0	456
IL-21 v2.36	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRAPPSTNAGGGQGHEL	125.0	457

[0505]

	TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS		
IL-21 v2.37	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKREPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	601.0	458
IL-21 v2.38	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIAKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	66.9	459
IL-21 v2.39	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIEKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	614.0	460
IL-21 v2.40	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	54.7	461
IL-21 v2.41	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLERKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	104.0	462
IL-21 v2.42	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKALKFKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	NB	463
IL-21 v2.43	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKELKFKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	NB	464
IL-21 v2.44	QGQDRHMIAMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	3250	465
IL-21 v2.45	QGQDRHMIDMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	NB	466
IL-21 v2.46	QGQDRHMIEMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL	NB	467

[0506]

	TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS		
IL-21 v2.47	QGQDRHMIHMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	16.5	468
IL-21 v2.48	QGQDRHMISMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	4760	469
IL-21 v2.49	QGQDRHMITMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	>5000	470
IL-21 v2.50	QGQDRHMINMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	2880	471
IL-21 v2.51	QGQDRHMIGMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	4840	472
IL-21 v2.52	QGQDRHMIVMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	>5000	473
IL-21 v2.53	QGQDRHMIIMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	> 5000	474
IL-21 v2.54	QGQDRHMILMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	4690	475
IL-21 v2.55	QGQDRHMIYMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	394	476
IL-21 v2.56	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIAKLKFKPPSTNAGGGQGHEL	156	477

[0507]

	TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS		
IL-21 v2.57	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLAFKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	18.9	478
IL-21 v2.58	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKFAPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	420	479
IL-21 v2.59	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLEFKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	24.4	480
IL-21 v2.60	QGQDRHMIRMRQLIDIIDQLKNYVNDLVPEF LPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTG NNERIINVSIKKIKRKPPSTNAGGGQGHELTC PSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLS SRTHGSEDS	0.15	481
IL-21 v2.61	QGQDRHMIRMRQLIDAVDQLKNYVNDLVP EFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSAN TGNNERIINVSIKKFKRKPPSTNAGGGQGHE LTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQ HLSSRTHGSEDS	11.9	482
IL-21 v2.62	QGQDRHMIRMRQLIDSIDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKVKRKPPSTNAGGGQGHEL TCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	13.6	483
IL-21 v2.63	QGQDRHMIRMRQLIDRIDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKIKRKPPSTNAGGGQGHELT CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHL SSRTHGSEDS	1400	484
IL-21 v2.64	QGQDRHMIRMRQFIDAADQLKNYVNDLVP EFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSAN TGNNERIINVSIKKMKRKPPSTNAGGGQGHE LTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQ HLSSRTHGSEDS	1050	485
IL-21 v2.65	QGQDRHMIRMRQRIDAIDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKIKRKPPSTNAGGGQGHELT CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHL SSRTHGSEDS	5910	486
IL-21 v31.4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKEKPPGGEGGGGGGGEG	>10000	487

[0508]

	GCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS		
IL-21 v31.6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKFKPPGGEGGGGGGGEG GCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	-	488
IL-21 v31.23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKQKPPGGEGGGGGGGEG GCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	6059	489
IL-21 v31.48	QGQDRHMISMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPGGEGGGGGGGEG GCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	-	490
IL-21 v31.51	QGQDRHMIGMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKRKPPGGEGGGGGGGEG GCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQH LSSRTHGSEDS	7730	491

[0509] ND＝未检测到

[0510] IL-21融合蛋白特性

[0511] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白提供了相对于其他非CD8+细胞类型(例如CD4+T细胞或NK细胞),对T细胞(例如CD8+T细胞)的选择性活化。IL-21通常对例如调节T细胞的广泛类别的细胞起作用。经由IL-21进行的细胞的刺激和后续活化可通过STAT3磷酸化来测量。通过IL-21进行的细胞活化可报道为STAT3磷酸化(pSTAT3)的EC50。在一些实施方案中,在使细胞培养物与包含相同IL-21多肽、但不包含抗原结合蛋白或其功能片段的参考构建体接触之后,所述接触引起细胞培养物中的CD8+T细胞的细胞毒性功能相较于CD8+T细胞的细胞毒性功能而言选择性增加。

[0512] 在一些实施方案中,CD8+T细胞和其他细胞类型的活化的效能是通过如利用STAT3磷酸化评估的细胞活化的EC50来测量。在一些实施方案中,所述融合蛋白对CD8+T细胞的STAT3磷酸化的EC50低于其他细胞类型。在一些实施方案中,所述其他细胞为非CD8+细胞。所述非CD8+细胞可为但不限于B细胞、CD4+T细胞或NK细胞。在一些实施方案中,CD8+T细胞的选择性活化是通过细胞培养物中的CD8+T细胞的STAT3磷酸化相较于非CD8+细胞的STAT3磷酸化而言的增加来测量。在一些实施方案中,在细胞培养物中,相较于非CD8+细胞的STAT3磷酸化而言,CD8+T细胞的STAT3磷酸化的增加为多至少5X、至少10X或至少100x。在一些实施方案中,靶向细胞因子构建体对CD8+T细胞的STAT3磷酸化的EC50比其他细胞类型低至少5x、至少10x、至少50x、至少100x、至少1,000x、至少10,000x或至少100,000x。

[0513] 在一些实施方案中,相较于NK细胞的活化,所述融合蛋白以至少约10倍或更大效能活化CD8+T细胞。在一些实施方案中,相较于NK细胞的活化,所述融合蛋白以大至少约10倍至约50倍的效能活化CD8+T细胞。在一些实施方案中,相较于NK细胞的活化,所述融合蛋

白以大至少约10倍至约15倍、15倍至约20倍、20倍至约25倍、25倍至约30倍、30倍至约35倍、35倍至约40倍、40倍至约45倍、45倍至约50倍、50倍至约100倍、100倍至约1,000倍、1,000倍至约10,000倍、10,000倍至约100,000倍、约10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、100倍、1,000倍、10,000倍或约100,000倍的效能活化CD8+T细胞。

[0514] 在一些实施方案中,相较于CD4+T细胞的活化,所述融合蛋白以至少约10倍或更大效能活化CD8+T细胞。在一些实施方案中,相较于CD4+细胞的活化,所述融合蛋白以大至少约10倍至约50倍的效能活化CD8+T细胞。在一些实施方案中,相较于CD4+T细胞的活化,所述融合蛋白以大至少约10倍至约15倍、15倍至约20倍、20倍至约25倍、25倍至约30倍、30倍至约35倍、35倍至约40倍、40倍至约45倍、45倍至约50倍、50倍至约100倍、100倍至约1,000倍、1,000倍至约10,000倍、10,000倍至约100,000倍、约10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、100倍、1,000倍、10,000倍或约100,000倍的效能活化CD4+T细胞。

[0515] 示例性IL-21融合蛋白

[0516] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含本文所描述的抗CD8抗体或其抗原结合片段,和本文所描述的IL-21多肽。

[0517] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0518] a)IL-21多肽,其包含(i)一个或多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述一个或多个氨基酸取代位于SEQ ID NO:39的S80至T92内,其中至少一个氨基酸取代位于残基R85、R86、K88、H89、R90或其组合处;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代;和

[0519] b)与如本文所描述的CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0520] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0521] a)IL-21多肽,其包含(i)四个或更多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述四个或更多个氨基酸取代位于SEQ ID NO:390的S80至T92内,其中至少四个氨基酸取代位于残基R85、R86、K88、H89、R90或其组合处;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代;和

[0522] b)与如本文所描述的CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0523] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0524] a)IL-21多肽,其包含(i)四个或更多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述四个或更多个氨基酸取代位于SEQ ID NO:390的S80至T92内,其中至少四个氨基酸取代位于残基R85、R86、K88、H89、R90或其组合处;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代,其中所述至少一个氨基酸取代位于选自以下的残基处:R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77、K117和其组合;和

[0525] b)与如本文所描述的CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0526] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0527] a)IL-21多肽,其包含(i)四个或更多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述四个或更多个氨基酸取代位于SEQ ID NO:390的S80至T92内,其中至少四个氨基酸取代位于残基R85、R86、K88、H89、R90或其组合处;

和(ii)选自以下的至少一个氨基酸取代:(a)R11D;(b)R11E;(c)I14D、D18A和K117A;(d)R76E;(e)R5F;(f)R76F;(g)I8E;(h)R5A;(i)R5E;(j)R5S;(k)R5T;(l)R5N;(m)R5Q;(n)R5V;(o)R5I;(p)R5L;(q)R5Y;(r)R76A;(s)R76N;(t)R76D;(u)R76S;(v)R76T;(w)R76Q;(x)R76V;(y)R76I;(z)R76L;(aa)R76Y;(bb)K77A;(cc)K77E;(dd)K72A;(ee)K72E;(ff)K75A;(gg)K75E;(hh)K73A;(ii)K73E;(jj)R5F和K77A;(kk)R5F和K77E;(ll)R5F和K72A;(mm)R5F和K72E;(nn)R5F和K76A;(oo)R5F和K76E;(pp)K73A和K76F;(qq)K73E和K76F;(rr)R9A;(ss)R9D;(tt)R9E;(uu)R9H;(vv)R9S;(ww)R9T;(xx)R9N;(zz)R9G;(aaa)R9V;(bbb)R9I;(ccc)R9L;(ddd)R9Y;(eee)K72A和R76F;(fff)K75A和R76F;(ggg)R76F和K77A;(hhh)K75E和R76F;(iii)V17I和L74I;(jjj)I16A和L74F;(kkk)I16S、V17I和L74V;(lll)I16R、V17I和L74I;(mmm)L13F、I16A、V17A和L74M;和(nnn)L13R、I16A、V17I和L74I;和

[0528] b)与如本文所描述的CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0529] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0530] a)IL-21多肽,其包含(i)四个或更多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述四个或更多个氨基酸取代位于残基S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91、T92或其组合处;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代,其中所述至少一个氨基酸取代位于选自以下的残基处:R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77、K117和其组合;和

[0531] b)与如本文所描述的CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0532] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0533] a)IL-21多肽,其包含(i)四个或更多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述四个或更多个氨基酸取代位于残基S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91、T92或其组合处;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代,其中所述至少一个氨基酸取代位于残基R76处;和

[0534] b)与如本文所描述的CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0535] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0536] a)IL-21多肽,其包含(i)选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代;和

[0537] b)与如本文所描述的CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0538] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0539] a)IL-21多肽,其包含(i)选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代,其中所述至少一个氨基酸取代位于选自R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77、K117和其组合的残基处;和

[0540] b)与如本文所描述的CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0541] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0542] a)IL-21多肽,其包含(i)选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代,其中所述至少

一个氨基酸取代位于残基R76处;和

[0543] b)与如本文所描述的CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段。

[0544] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0545] a)IL-21多肽,其包含(i)四个或更多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述四个或更多个氨基酸取代位于SEQ ID NO:390的S80至T92内,其中至少四个氨基酸取代位于残基R85、R86、K88、H89、R90或其组合处;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代;和

[0546] b)与CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0547] (i)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0548] (ii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0549] (iii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;或

[0550] (iv)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列。

[0551] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0552] a)IL-21多肽,其包含(i)四个或更多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述四个或更多个氨基酸取代位于SEQ ID NO:390的S80至T92内,其中至少四个氨基酸取代位于残基R85、R86、K88、H89、R90或其组合处;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代,其中所述至少一个氨基酸取代位于选自以下的残基处:R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77、K117和其组合;和

[0553] b)与CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0554] (i)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0555] (ii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0556] (iii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;或

[0557] (iv)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列。

[0558] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0559] a)IL-21多肽,其包含(i)四个或更多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述四个或更多个氨基酸取代位于SEQ ID NO:390的S80至T92内,其中至少四个氨基酸取代位于残基R85、R86、K88、H89、R90或其组合处;和(ii)至少一个选自以下的氨基酸取代:(a)R11D;(b)R11E;(c)I14D、D18A和K117A;(d)R76E;(e)R5F;(f)R76F;(g)I8E;(h)R5A;(i)R5E;(j)R5S;(k)R5T;(l)R5N;(m)R5Q;(n)R5V;(o)R5I;(p)R5L;(q)R5Y;(r)R76A;(s)R76N;(t)R76D;(u)R76S;(v)R76T;(w)R76Q;(x)R76V;(y)R76I;(z)R76L;(aa)R76Y;(bb)K77A;(cc)K77E;(dd)K72A;(ee)K72E;(ff)K75A;(gg)K75E;(hh)K73A;(ii)K73E;(jj)R5F和K77A;(kk)R5F和K77E;(ll)R5F和K72A;(mm)R5F和K72E;(nn)R5F和K76A;(oo)R5F和K76E;(pp)K73A和K76F;(qq)K73E和K76F;(rr)R9A;(ss)R9D;(tt)R9E;(uu)R9H;(vv)R9S;(ww)R9T;(xx)R9N;(zz)R9G;(aaa)R9V;(bbb)R9I;(ccc)R9L;(ddd)R9Y;(eee)K72A和R76F;(fff)K75A和R76F;(ggg)R76F和K77A;(hhh)K75E和R76F;(iii)V17I和L74I;(jjj)I16A和L74F;(kkk)I16S、V17I和L74V;(lll)I16R、V17I和L74I;(mmm)L13F、I16A、V17A和L74M;和(nnn)L13R、I16A、V17I和L74I;和

[0560] b)与CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0561] (i)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0562] (ii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0563] (iii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸

序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;或

[0564] (iv)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列。

[0565] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0566] a)IL-21多肽,其包含(i)四个或更多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述四个或更多个氨基酸取代位于残基S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91、T92或其组合处;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代,其中所述至少一个氨基酸取代位于选自以下的残基处:R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77、K117和其组合;和

[0567] b)与CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0568] (i)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0569] (ii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0570] (iii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;或

[0571] (iv)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列。

[0572] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0573] a)IL-21多肽,其包含(i)四个或更多个相对于包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽提供降低的等电点的氨基酸取代,其中所述四个或更多个氨基酸取代位于残基S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91、T92或其组合处;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代,其中所述至少一个氨基酸取代位于残基R76处;和

[0574] b)与CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0575] (i)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含

SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0576] (ii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0577] (iii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;或

[0578] (iv)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列。

[0579] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0580] a)IL-21多肽,其包含(i)选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代;和

[0581] b)与CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0582] (i)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0583] (ii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0584] (iii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;或

[0585] (iv)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列。

[0586] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0587] a)IL-21多肽,其包含(i)选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代,其中所述至少

一个氨基酸取代位于选自R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77、K117和其组合的残基处;和

[0588] b)与CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0589] (i)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0590] (ii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0591] (iii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;或

[0592] (iv)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列。

[0593] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含:

[0594] a)IL-21多肽,其包含(i)选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列;和(ii)至少一个相对于被人类IL-21多肽结合提供与人类IL-21受体结合降低的氨基酸取代,其中所述至少一个氨基酸取代位于残基R76处;和

[0595] b)与CD8αβ或CD8β特异性结合的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0596] (i)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0597] (ii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0598] (iii)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;或

[0599] (iv)VH域,其包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含

SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;和VL域,其包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列。

[0600] 在一些实施方案中,所述融合蛋白包含针对表10中的单一融合蛋白显示的一个、两个或所有三个多肽。

[0601] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含表10中的单一融合蛋白的两条轻链、包含IL-21融合物的重链和不包含IL-21融合物的重链。如本领域中已知,一些抗体重链物种的C端赖氨酸可在一部分分子中裂解掉。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含表10中的单一融合蛋白的两条轻链、包含IL-21融合物的重链和不包含IL-21融合物的重链,其中所述不包含IL-21融合物的重链包含相应融合蛋白的SEQ ID No:559、563、567、571、575、579、583、587或589的序列。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含表10中的单一融合蛋白的两条轻链、包含IL-21融合物的重链和不包含IL-21融合物的重链,其中所述不包含IL-21融合物的重链包含相应融合蛋白的SEQ ID No:560、564、568、572、576、580、584、588或592的序列。在一些实施方案中,本公开提供了多种本公开的融合蛋白(例如呈混合物形式),其中所述多种的各融合蛋白包含表10中的单一融合蛋白的两条轻链、包含IL-21融合物的重链和不包含IL-21融合物的重链,其中所述不包含IL-21融合物的重链包含相应融合蛋白的SEQ IDNo:559、563、567、571、575、579、583、587或589的序列,或相应融合蛋白的SEQ ID No:560、564、568、572、576、580、584、588或592的序列,或所述多种包含代表裂解(例如包含相应融合蛋白的SEQ ID No:559、563、567、571、575、579、583、587或589的序列)物种和未裂解(例如包含相应融合蛋白的SEQ ID No:560、564、568、572、576、580、584、588或592的序列)物种的混合物。

[0602] 在一些实施方案中,本公开提供了一种融合蛋白,其包含表10中所列的单一融合蛋白的两个重链序列和两个轻链序列,其中一个重链序列具有IL21融合物并且另一个重链序列不具有IL21融合物,并且其中两个轻链序列相同。在一些实施方案中,所述不具有IL21融合物的重链序列在C端处包含赖氨酸。

[0603] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:559的氨基酸序列的重链。

[0604] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:563的氨基酸序列的重链。

[0605] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:567的氨基酸序列的重链。

[0606] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列的重链。

[0607] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:575的氨基

酸序列的重链。

[0608] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列的重链。

[0609] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:583的氨基酸序列的重链。

[0610] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:587的氨基酸序列的重链。

[0611] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:591的氨基酸序列的重链。

[0612] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:560的氨基酸序列的重链。

[0613] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:564的氨基酸序列的重链。

[0614] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:568的氨基酸序列的重链。

[0615] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列的重链。

[0616] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:576的氨基酸序列的重链。

[0617] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:580的氨基酸序列的重链。

[0618] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:584的氨基酸序列的重链。

[0619] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:588的氨基酸序列的重链。

[0620] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:592的氨基

酸序列的重链。

[0621] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:559或SEQ ID NO:560的氨基酸序列的重链。

[0622] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:563或SEQ ID NO:564的氨基酸序列的重链。

[0623] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:567或SEQ ID NO:568的氨基酸序列的重链。

[0624] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:571或SEQ ID NO:572的氨基酸序列的重链。

[0625] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:575或SEQ ID NO:576的氨基酸序列的重链。

[0626] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:579或SEQ ID NO:580的氨基酸序列的重链。

[0627] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:583或SEQ ID NO:584的氨基酸序列的重链。

[0628] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:587或SEQ ID NO:588的氨基酸序列的重链。

[0629] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白包含一条或两条包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:591或SEQ ID NO:592的氨基酸序列的重链。

[0630] 表10:示例性IL-21:抗CD8融合蛋白

[0631]

名称	*轻链序列*	*重链序列(具有 IL-21 融合物)*	*重链序列(不具有 IL-21 融合物)*	*重链序列(不具有 IL-21 融合物)加 C 端赖氨酸*
xhCD8.1-hIL21 v31.4	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSIYGAL NWYQQKPGK APKLLIYGASN LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYY CQSTYTAPWT FGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKVY ACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 557)	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKVS CKASGGTFSSY AISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPG YATANYAQKF QGRVTITADES TSTAYMELSSL RSEDTAVYYCA RDAAGIRLFAD WGQGTLVTVS SASTKGPSVFPL APSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHK PSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCP PCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFSS YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGYATANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDAAGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ VTYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD AAGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV

[0632]

		VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPCREEM TKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALH NHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGG GSGGGGSQGQ DRHMIRMRQLI DIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPE DVETNCEWSAF SCFQKAQLKSA NTGNNERIINVS IKKLKEKPPGG EGGGGGGGEG GCPSCDSYEKK PPKEFLERFKSL LQKMIHQHLSS RTHGSEDS (SEQ ID NO: 558)	VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 559)	LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSREEM TKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 560)
xhCD8.1-hIL21 v31.6	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSIYGAL NWYQQKPGK APKLLIYGASN LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYY CQSTYTAPWT FGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKVY ACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 561)	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKVS CKASGGTFSSY AISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPG YATANYAQKF QGRVTITADES TSTAYMELSSL RSEDTAVYYCA RDAAGIRLFAD WGQGTLVTVS SASTKGPSVFPL APSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHK PSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCP PCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDT	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFSS YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGYATANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDAAGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD AAGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV

[0633]

		LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPCREEM TKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALH NHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGG GSGGGGSQGQ DRHMIRMRQLI DIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPE DVETNCEWSAF SCFQKAQLKSA NTGNNERIINVS IKKLKFKPPGG EGGGGGGGEG GCPSCDSYEKK PPKEFLERFKSL LQKMIHQHLSS RTHGSEDS (SEQ ID NO: 562)	VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 563)	HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSREEM TKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 564)
xhCD8.1-hIL21 v31.23	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSIYGAL NWYQQKPGK APKLLIYGASN LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYY CQSTYTAPWT FGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKVY ACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKVS CKASGGTFSSY AISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPG YATANYAQKF QGRVTITADES TSTAYMELSSL RSEDTAVYYCA RDAAGIRLFAD WGQGTLVTVS SASTKGPSVFPL APSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHK PSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCP	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFSS YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGYATANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDAAGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD AAGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC

[0634]

	565)	PCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPCREEM TKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALH NHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGG GSGGGGSQGQ DRHMIRMRQLI DIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPE DVETNCEWSAF SCFQKAQLKSA NTGNNERIINVS IKKLKQKPPGG EGGGGGGGEG GCPSCDSYEKK PPKEFLERFKSL LQKMIHQHLSS RTHGSEDS (SEQ ID NO: 566)	KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 567)	VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSREEM TKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 568)
xhCD8.1-hIL21 v31.48	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSIYGAL NWYQQKPGK APKLLIYGASN LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYY CQSTYTAPWT FGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKVY ACEVTHQGLSS	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKVS CKASGGTFSSY AISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPG YATANYAQKF QGRVTITADES TSTAYMELSSL RSEDTAVYYCA RDAAGIRLFAD WGQGTLVTVS SASTKGPSVFPL APSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHK	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFSS YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGYATANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDAAGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD AAGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAA

[0635]

	PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 569)	PSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCP PCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPCREEM TKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALH NHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGG GSGGGGSQGQ DRHMISMRQLI DIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPE DVETNCEWSAF SCFQKAQLKSA NTGNNERIINVS IKKLKRKPPGG EGGGGGGGEG GCPSCDSYEKK PPKEFLERFKSL LQKMIHQHLSS RTHGSEDS (SEQ ID NO: 570)	TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 571)	GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSREEM TKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 572)
xhCD8.1-hIL21 v31.51	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQSIYGAL NWYQQKPGK APKLLIYGASN LQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYY CQSTYTAPWT FGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKVS CKASGGTFSSY AISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPG YATANYAQKF QGRVTITADES TSTAYMELSSL RSEDTAVYYCA RDAAGIRLFAD WGQGTLVTVS SASTKGPSVFPL APSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSL	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFSS YAISWVRQAP GQGLEWMGGI IPGYATANYA QKFQGRVTITA DESTSTAYME LSSLRSEDTAV YYCARDAAGI RLFADWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL	QVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWM GGIIPGYATANYA QKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARD AAGIRLFADWGQ GTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTK

[0636]

	KADYEKHKVY ACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 573)	SSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHK PSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCP PCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPCREEM TKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALH NHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGG GSGGGGSQGQ DRHMIGMRQLI DIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPE DVETNCEWSAF SCFQKAQLKSA NTGNNERIINVS IKKLKRKPPGG EGGGGGGGEG GCPSCDSYEKK PPKEFLERFKSL LQKMIHQHLSS RTHGSEDS (SEQ ID NO: 574)	QSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPP CPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 575)	VDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVCTLPPSREEM TKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 576)
xhCD8v1 1-hIL21 v31.4	EIVLTQSPGTLS LSPGERATLSC RASQSVSSNLA WYQQKPGQAP RLLIYGASSRA TGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRL EPEDFAVYYC QQYGSSPPVTF GQGTKVEIK RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYA MSWVRQAPGK GLEWVSDITYA GGSTAYADSV KGRFTISRDNA KNSLYLQMNSL RAEDTAVYYC ARSNAYAWDD ALDIWGQGTLV TVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTVS	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI TYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNAY AWDDALDIWG QGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR SNAYAWDDALDI WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY

[0637]

	QESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 577)	WNSGALTSGV HTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE AAGAPSVFLFP PKPKDTLMISR TPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYNS TYRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPP CREEMTKNQV SLSCAVKGFYP SDIAVEWESNG QPENNYKTTPP VLDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGSG GGGSGGGGSG GGGSQGQDRH MIRMRQLIDIV DQLKNYVNDL VPEFLPAPEDV ETNCEWSAFSC FQKAQLKSANT GNNERIINVSIK KLKEKPPGGEG GGGGGGEGGC PSCDSYEKKPP KEFLERFKSLL QKMIHQHLSSR THGSEDS (SEQ ID NO: 578)	EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPK PKDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 579)	SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVCTLPPS REEMTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 580)
xhCD8v11-hIL21v31.6	EIVLTQSPGTLS LSPGERATLSC RASQSVSSNLA WYQQKPGQAP RLLIYGASSRA TGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRL EPEDFAVYYC QQYGSSPPVTF GQGTKVEIK RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGT ASVVCLLNNF	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYA MSWVRQAPGK GLEWVSDITYA GGSTAYADSV KGRFTISRDNA KNSLYLQMNSL RAEDTAVYYC ARSNAYAWDD ALDIWGQGTLV TVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTS	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI TYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNAY AWDDALDIWG QGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAP	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR SNAYAWDDALDI WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT

[0638]

	YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 581)	GGTAALGCLV KDYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE AAGAPSVFLFP PKPKDTLMISR TPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYNS TYRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPP CREEMTKNQV SLSCAVKGFYP SDIAVEWESNG QPENNYKTTPP VLDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGSG GGGSGGGGSG GGGSQGQDRH MIRMRQLIDIV DQLKNYVNDL VPEFLPAPEDV ETNCEWSAFSC FQKAQLKSANT GNNERIINVSIK KLKFKPPGGEG GGGGGGEGGC PSCDSYEKKPP KEFLERFKSLL QKMIHQHLSSR THGSEDS (SEQ ID NO: 582)	SSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPK PKDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 583)	VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVCTLPPS REEMTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 584)
xhCD8v1 1-hIL21 v31.23	EIVLTQSPGTLS LSPGERATLSC RASQSVSSNLA WYQQKPGQAP RLLIYGASSRA TGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRL EPEDFAVYYC QQYGSSPPVTF GQGTKVEIK	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYA MSWVRQAPGK GLEWVSDITYA GGSTAYADSV KGRFTISRDNA KNSLYLQMNSL RAEDTAVYYC ARSNAYAWDD	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI TYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ MNSLRAEDTA VYYCARSNAY	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR SNAYAWDDALDI WGQGTLVTVSSA

[0639]

	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 585)	ALDIWGQGTLV TVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE AAGAPSVFLFP PKPKDTLMISR TPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYNS TYRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPP CREEMTKNQV SLSCAVKGFYP SDIAVEWESNG QPENNYKTTPP VLDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGSG GGGSGGGGSG GGGSQGQDRH MIRMRQLIDIV DQLKNYVNDL VPEFLPAPEDV ETNCEWSAFSC FQKAQLKSANT GNNERIINVSIK KLKQKPPGGEG GGGGGGEGGC PSCDSYEKKPP KEFLERFKSLL QKMIHQHLSSR THGSEDS (SEQ ID NO: 586)	AWDDALDIWG QGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPK PKDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 587)	STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVCTLPPS REEMTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 588)
xhCD8v1 1-hIL21 v31.51	EIVLTQSPGTLS LSPGERATLSC RASQSVSSNLA WYQQKPGQAP RLLIYGASSRA TGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRL EPEDFAVYYC	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYA MSWVRQAPGK GLEWVSDITYA GGSTAYADSV KGRFTISRDNA KNSLYLQMNSL	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAP GKGLEWVSDI TYAGGSTAYA DSVKGRFTISR DNAKNSLYLQ	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR

[0640]

	QQYGSSPPVTF GQGTKVEIK RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 589)	RAEDTAVYYC ARSNAYAWDD ALDIWGQGTLV TVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE AAGAPSVFLFP PKPKDTLMISR TPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYNS TYRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPP CREEMTKNQV SLSCAVKGFYP SDIAVEWESNG QPENNYKTTPP VLDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGSG GGGSGGGGSG GGGSQGQDRH MIGMRQLIDIV DQLKNYVNDL VPEFLPAPEDV ETNCEWSAFSC FQKAQLKSANT GNNERIINVSIK KLKRKPPGGEG GGGGGGEGGC PSCDSYEKKPP KEFLERFKSLL QKMIHQHLSSR THGSEDS (SEQ ID NO: 590)	MNSLRAEDTA VYYCARSNAY AWDDALDIWG QGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPK PKDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTV DKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO: 591)	SNAYAWDDALDI WGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKG QPREPQVCTLPPS REEMTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 592)

[0641] 制造多肽的方法

[0642] 本文进一步提供了编码本文所描述的抗体、抗体片段和融合蛋白中的任一者的多核苷酸(例如经分离的多核苷酸)。本文进一步提供了编码本文所描述的抗体、抗体片段和

融合蛋白中的任一者的载体(例如表达载体)。

[0643] 本文进一步提供了宿主细胞(例如经分离的宿主细胞或宿主细胞系),其包含本文所描述的多核苷酸或载体中的任一者。

[0644] 本文进一步提供了产生本文所描述的抗体、抗体片段和融合蛋白中的任一者的方法。在一些实施方案中,所述方法包括在适合产生抗体、抗体片段或融合蛋白的条件下培养本公开的宿主细胞。在一些实施方案中,所述方法还包括回收抗体、抗体片段或融合蛋白。

[0645] 抗体、抗体片段和融合蛋白可使用例如如下文所示例的重组方法产生。在一些实施方案中,可将编码抗体/融合蛋白的核酸分离并且插入可复制载体中以供进一步克隆或表达。编码抗体/融合蛋白的DNA可使用常规程序容易地分离和测序(例如经由能够与编码抗体/片段的重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针)。许多载体是本领域中已知的;载体组分通常包括但不限于以下中的一者或多者:信号序列、复制起点、一个或多个标记基因、增强子元件、启动子和转录终止序列。本文中适合于克隆或表达载体中的DNA的宿主细胞为原核生物、酵母或高级真核生物细胞。当使用重组技术时,抗体/融合蛋白可于细胞内、周质空间中产生或直接分泌于培养基中。如果抗体/片段是在细胞内产生,则例如通过离心或超滤去除微粒碎片,即宿主细胞或溶解的片段。在抗体/融合蛋白分泌于培养基中时,通常首先使用市售蛋白质浓缩过滤器浓缩来自此类表达系统的上清液。

[0646] 药物组合物

[0647] 在一些实施方案中,本公开的融合蛋白为药物组合物的一部分,其例如包括融合蛋白和一种或多种药学上可接受的载剂。可通过将具有所需纯度的活性成分(例如融合蛋白)与一种或多种任选的药学上可接受的载剂混合来制备如本文所描述的药物组合物和制剂(Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.编(1980)),呈冻干制剂或水溶液形式。药学上可接受的载剂在所采用剂量和浓度下对于接受者而言通常无毒,并且包括但不限于:缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂;低分子量(小于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸;单糖、双糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐相对离子,例如钠;金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂,如聚乙二醇(PEG)。在一些实施方案中,本公开的融合蛋白是冻干的。

[0648] 在一些实施方案中,所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白被配制成同一药物组合物。在一些实施方案中,所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白被配制成独立的药物组合物。在一些实施方案中,所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白是通过相同施用途径施用。在一些实施方案中,所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白是通过不同施用途径施用。

[0649] 在一些实施方案中,所述药物组合物的施用途径与已知方法一致,例如经口,经由通过静脉内、腹膜内、脑内(实质内)、脑室内、肌肉内、皮下、眼内、动脉内、门静脉内或病灶内途径注射;通过持续释放系统或通过植入装置。在一些实施方案中,可通过弹丸注射(bolus injection)或通过连续输注或通过植入装置施用所述组合物。在一些实施方案中,组合疗法的个别要素可通过不同途径施用。

[0650] 在一些实施方案中,所述组合物可经由植入已吸收或囊封所需分子的膜、海绵或

另一种适当材料局部施用。在一些实施方案中,当使用植入装置时,所述装置可植入任何适合组织或器官中,并且所需分子的递送可经由扩散、定时释放药团或连续施用来实现。在某些实施方案中,可能需要以离体方式使用包含IL-21融合蛋白和/或IL-2融合蛋白的药物组合物。在此类情况下,已从患者移出的细胞、组织和/或器官暴露于包含IL-21融合蛋白和/或IL-2融合蛋白的药物组合物,之后所述细胞、组织和/或器官随后移植回患者中。

[0651] 在一些实施方案中,IL-21融合蛋白和/或IL-2融合蛋白可通过植入使用例如本文中所描述的那些的方法已经基因工程化以表达并分泌多肽的某些细胞递送。在一些实施方案中,此类细胞可为动物或人类细胞,并且可为自体、异源或异种的。在某些实施方案中,所述细胞可经永生化。在一些实施方案中,为了降低免疫学反应的机率,可囊封细胞以避免浸润周围组织。在一些实施方案中,囊封材料通常为生物相容、半渗透的聚合物外壳或膜,其允许蛋白质产物的释放,但防止患者的免疫系统或来自周围组织的其他有害因素破坏细胞。

[0652] 组合方法

[0653] 在一些实施方案中,本公开提供了一种组合使用如本文所描述的IL-2融合蛋白和IL-21融合蛋白的方法。在一些实施方案中,IL-2融合蛋白和IL-21融合蛋白是并行、依序或同时施用的。在一些实施方案中,IL-2融合蛋白和IL-21融合蛋白是并行施用的。在一些实施方案中,IL-2融合蛋白和IL-21融合蛋白是依序施用的。在一些实施方案中,IL-2融合蛋白和IL-21融合蛋白是同时施用的。

[0654] 在一些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的IL-2融合蛋白和本文所描述的IL-21融合蛋白。在一些实施方案中,所述方法包括向已接受或正接受用本文所描述的IL-21融合蛋白治疗的有需要的受试者施用本文所描述的IL-2融合蛋白。在一些实施方案中,所述方法包括向已接受或正接受用本文所描述的IL-2融合蛋白治疗的有需要的受试者施用本文所描述的IL-21融合蛋白。

[0655] 在一些实施方案中,所述方法包括施用额外治疗剂。在一些实施方案中,所述额外治疗剂为细胞疗法(例如过继性细胞疗法、T细胞疗法,如CAR-T细胞疗法、TCR-T细胞疗法、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法)、癌症疫苗、抗血管生成剂、抗体药物偶联物、化学治疗剂、免疫刺激剂、免疫致敏剂或免疫检查点抑制剂(ICI)。在一些实施方案中,所述化学治疗剂为激酶抑制剂、抗代谢物、细胞毒素或细胞生长抑制剂、抗激素剂、基于铂的化学治疗剂、甲基转移酶抑制剂、抗体或抗癌肽。

[0656] 在一些实施方案中,所述免疫检查点抑制剂靶向PD-L1、PD-1、CTLA-4、CEACAM、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、CD276、VTCN1、HVEM、KIR、A2AR、I类MHC、II类MHC、GALS、腺苷、TGFR、OX40、CD137、CD40、CD47、TREM1、TREM2、HLA-G、CCR4、CCR8、CD39、CD73、IDO、CSF1R、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、TIGIT、IDO、MICA/B、LILRB4、SIGLEC-15或精氨酸酶,包括但不限于PD-1(例如抗PD-1抗体)、PD-L1(例如抗PD-L1抗体)或CTLA-4(例如抗CTLA-4抗体)的抑制剂。

[0657] 抗PD-1抗体的实例包括但不限于派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、西米普利单抗(cemiplimab)、赛帕利单抗(zimberelimab)(Arcus)、萨善利单抗(sasanlimab)(Pfizer)、JTX-4014、斯巴达珠单抗(spartalizumab)(PDR001;Novartis)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)(SHR1210;Jiangsu HengRui Medicine)、信迪利单抗

(sintilimab)(IBI308;Innovent and Eli Lilly)、替雷利珠单抗(tislelizumab)(BGB-A317)、特瑞普利单抗(toripalimab)(JS 001)、多塔利单抗(dostarlimab)(TSR-042、WBP-285)、INCMGA00012(MGA012)、AMP-224和AMP-514(MEDI0680)。抗PD-L1抗体的实例包括但不限于阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、KN035和CK-301(Checkpoint Therapeutics)。PD-L1抑制剂(非基于抗体)的实例包括但不限于AUNP12、CA-170和BMS-986189。抗CTLA-4抗体的实例包括但不限于伊匹单抗(ipilimumab)、曲美木单抗(tremelimumab)、BMS-986218、BMS-986249、BMS-986288、HBM4003、ONC-392、KN044、ADG116、ADU-1604、AGEN1181、AGEN1884、MK-1308和REGN4659。

[0658] 在一些实施方案中,本文所描述的方法治疗受试者的疾病。在一些实施方案中,所述疾病为癌症。在一些实施方案中,所述疾病为慢性感染。在一些实施方案中,所述疾病选自由以下组成的组:自身免疫疾病、炎症、自身免疫疾病、异位性疾病、副肿瘤自身免疫疾病、软骨炎症、关节炎、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、幼年型类风湿性关节炎、少关节幼年型类风湿性关节炎、多关节幼年型类风湿性关节炎、全身性发作型幼年型类风湿性关节炎、幼年型强直性脊柱炎、幼年型肠病性关节炎、幼年型反应性关节炎、幼年型瑞特综合征(juvenile Reiter's Syndrome)、SEA综合征(血清阴性、末端病、关节病综合征)、幼年型皮肌炎、幼年型牛皮癣性关节炎、幼年型硬皮病、幼年型全身性红斑狼疮、幼年型血管炎、少关节类风湿性关节炎、多关节类风湿性关节炎、全身性发作型类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、肠病性关节炎、反应性关节炎、瑞特综合征、SEA综合征(血清阴性、末端病、关节病综合征)、皮肌炎、牛皮癣性关节炎、硬皮病、血管炎、脊髓炎、多发性肌炎、皮肌炎、结节性多动脉炎、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、动脉炎、风湿性食管炎、类肉瘤病、硬化、原发性胆道硬化、硬化性胆管炎、休格连氏综合征(Sjogren's syndrome)、牛皮癣、斑块型牛皮癣、点状牛皮癣、反转型牛皮癣、脓疱型牛皮癣、红皮症型牛皮癣、皮炎、异位性皮炎、动脉粥样硬化、狼疮、斯蒂尔病(Still's disease)、全身性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、炎症性肠病(IBD)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、乳糜泻、多发性硬化(MS)、哮喘、COPD、鼻窦炎、鼻窦炎伴随息肉、嗜酸性粒细胞食管炎、嗜酸性粒细胞支气管炎、格林-巴利病(Guillain-Barre disease)、I型糖尿病、甲状腺炎(例如格雷夫斯病(Graves'disease))、爱迪生病(Addison's disease)、雷诺氏现象(Raynaud's phenomenon)、自身免疫肝炎、GVHD、移植排斥反应、肾损伤、丙型肝炎诱发的血管炎或自发性流产。

[0659] 在一些实施方案中,所述疾病为癌症。在一些实施方案中,所述癌症为急性淋巴母细胞性白血病(ALL)(包括非T细胞ALL)、急性骨髓性白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、B细胞急性淋巴性白血病("BALL")、母细胞性浆细胞样树突状细胞赘瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞白血病(CML)、慢性骨髓性白血病、慢性或急性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、毛细胞白血病、霍奇金病(Hodgkin's Disease)、恶性淋巴增生疾患、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、意义不明单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良和骨髓发育不良综合征、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、浆细胞增生性病症(包括无症状骨髓瘤、郁积型多发性骨髓瘤或惰性骨髓瘤)、浆母细胞性淋巴瘤、浆细胞样树突状细胞赘瘤、浆细胞瘤(包括浆细胞恶病质;孤立性骨髓瘤;孤立性浆细胞瘤;髓外浆细胞瘤;和多发性浆细胞瘤)、POEMS综合征(也称为克罗-富克斯综合征(Crow-Fukase syndrome);高槻病(Takatsuki

disease);和PEP综合征)、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBC)、小细胞或大细胞滤泡性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤(SMZL)、全身性淀粉样蛋白轻链淀粉样变性、T细胞急性淋巴性白血病(“TALL”)、T细胞淋巴瘤、转化型滤泡性淋巴瘤、或华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、套细胞淋巴瘤(MCL)、转化型滤泡性淋巴瘤(TFL)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBCL)、多发性骨髓瘤、毛细胞淋巴瘤/白血病、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺(NSCL)癌、细支气管肺泡细胞肺癌、鳞状细胞癌、肺腺癌、肺鳞状癌、腹膜癌、头颈癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、甲状腺癌、子宫癌、胃肠癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃部癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、子宫癌、输卵管癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、间皮瘤、膀胱癌、肝脏癌、肝癌、肝细胞癌、宫颈癌、唾液腺癌、胆癌、中枢神经系统(CNS)赘瘤、脊椎轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、神经鞘瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、鳞状细胞癌、垂体腺瘤和尤文氏肉瘤(Ewing’s sarcoma),包括以上癌症中的任一者的难治性型式,或以上癌症中的一者或多者的组合。

[0660] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于减少或抑制受试者的肿瘤生长的方法,其包括向所述受试者施用本文所描述的IL-21融合蛋白和IL-2融合蛋白。在一些实施方案中,所述IL-21融合蛋白是在所述IL-2融合蛋白之前施用。在一些实施方案中,所述IL-2融合蛋白是在所述IL-21融合蛋白之前施用。在一些实施方案中,所述IL-2融合蛋白和所述IL-21融合蛋白是依序、并行或同时施用的。

[0661] 药盒

[0662] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药盒,其包含如本文所公开的IL-21融合蛋白和IL-2融合蛋白,以及使用说明书。所述药盒可在合适的容器中包含IL-2融合蛋白、IL-21融合蛋白、一种或多种对照、和多种缓冲液、试剂、酶,以及本领域中众所周知的其他标准成分。某些实施方案包括一种药盒,其在同一小瓶中具有IL-2融合蛋白和IL-21融合蛋白。在某些实施方案中,药盒在单独小瓶中包括IL-2融合蛋白和IL-21融合蛋白。

[0663] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药盒,其包含如本文所公开的IL-21融合蛋白,和关于向已接受或正接受用IL-2融合蛋白治疗的有需要的患者施用IL-21融合蛋白的说明书。在一些实施方案中,本公开提供了一种药盒,其包含如本文所公开的IL-2融合蛋白,和关于向已接受或正接受用IL-21融合蛋白治疗的有需要的患者施用IL-2融合蛋白的说明书。

[0664] 所述容器可包括至少一个小瓶、槽(well)、试管、烧瓶、瓶子、注射器或其他容器构件,其中可放置IL-21融合蛋白和/或IL-2融合蛋白,并且在一些情况下宜等分。在提供额外组分的情况下,所述药盒可含有其中可放置此组分的额外容器。所述药盒还可包括用于容纳IL-2融合蛋白和/或IL-21融合蛋白的构件,以及紧密封闭以用于商业销售的任何其他试剂容器。此类容器可包括其中保留所需小瓶的注射模制或吹塑模制塑料容器。容器和/或药盒可包括带有使用说明和/或警告的标签。

[0665] 实施例

[0666] 提供以下实施例以进一步说明本公开的一些实施方案,但并不旨在限制本公开的范围;根据其示例性性质应理解,可替代地使用本领域技术人员已知的其他程序、方法或技

术。

[0667] 实施例1:构建顺式靶向IL-21和IL-2的小鼠替代物

[0668] 材料和方法

[0669] 鼠类融合构建体的克隆

[0670] 在小鼠IgG2a重链的C端与IL-21的N端之间使用$(G_4S)_3$ 15聚体接头,将构建体的鼠类IL-21或IL-2部分与重链同框克隆。在融合IL-21部分之后,消除IgG重链的C端赖氨酸残基。为了产生具有不对称几何结构的构建体,将静电修饰引入Fc区的CH3域中以便于进行异二聚化。具体而言,带正电修饰携带CH3域中的E356K和D399K突变,而带负电修饰携带CH3域中的K409E和K439D突变(EU编号)。为了消除Fc γ R结合/效应功能并预防FcR共活化,将突变L234A/L235A/P329G(EU编号)引入各IgG重链的CH2域或Fc区中。由CMV启动子驱动抗体-IL-21融合构建体的表达并且由位于编码序列下游的合成聚A信号序列终止转录。

[0671] 具有IL-21和IL-2多肽的融合蛋白的纯化

[0672] 通过使用聚乙烯亚胺(PEI)将以指数方式生长的Expi293细胞与哺乳动物表达载体共转染来产生如实施例中所使用的编码具有IL-21多肽的融合蛋白的构建体。在培养5天后收集上清液。首先通过亲和色谱法使用蛋白A基质纯化IL-21融合构建体。将蛋白质A柱平衡并且在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中洗涤。用100mM柠檬酸钠pH 3.6将融合构建体直接洗脱至1M Tris-HCl pH 9中和缓冲液中。将经洗脱的洗脱份合并并稀释至20mM MES、25mM氯化钠pH 5.5中以通过离子交换色谱法(Mono-S,Cytiva)进一步纯化,以将异二聚体与同二聚体分离。装载蛋白质后,用20mM MES pH 5.5洗涤柱。接着,蛋白质用25mM NaCl至500mM NaCl(对于IL-21融合蛋白)或300mM NaCl(对于IL-2融合蛋白)于20mM MES pH 5.5缓冲液中的氯化钠梯度洗脱。收集对应于异二聚体的主洗脱峰并且通过分析型尺寸排阻色谱法(Superdex 200Increase 5/150GL,Cytiva)进行分析。对于体外研究,如果单体%≥98%,则将蛋白质透析至PBS中。另外,并且对于所有体内研究,通过尺寸排阻色谱法(HiLoad Superdex 200pg16/600或26/600,Cytiva)在PBS中精制离子交换洗脱峰。

[0673] 通过测量在280nm下的光密度(OD),使用基于氨基酸序列所计算的摩尔消光系数来测定经纯化融合构建体的蛋白质浓度。在存在和不存在还原剂(5mM 1,4-二硫苏糖醇)的情况下,通过SDS-PAGE分析融合构建体的纯度、完整性和单体状态,并用考马斯蓝(Coomassie blue)(SimpleBlue™ SafeStain,Invitrogen)染色。根据制造商说明书使用NuPAGE®Pre-Cast凝胶系统(Invitrogen)(4-20% Tris-甘氨酸凝胶或3-12% Bis-Tris)。使用Superdex 200 5/150GL分析型尺寸排阻柱(Cytiva)分析免疫偶联物样本的聚集物含量。

[0674] MC38小鼠肿瘤模型

[0675] 8-10周龄C57BL6雌性小鼠(Jackson Labs)在饲养机构进行圈养并适应。收集经培养MC38细胞并且使其以1.5×10^7个细胞/毫升重悬于无血清培养基(1x DMEM,Sigma D6429)中以用于植入。对小鼠进行刮毛,并且在后腿背上方皮下植入$1.5x10^6$个细胞(100μL)。测量肿瘤,直至在植入后大致8天的时肿瘤体积达到60-120mm3(TV=宽度×宽度×长度×0.5)。接着,根据肿瘤体积将小鼠随机分组。在随机分组之后,将每只小鼠称重并且在颈背下皮下给与治疗剂。每3-4天测量肿瘤体积和体重,直至研究结束(初始剂量后30-40天)或达到最大肿瘤体积(2000mm^3)。在研究结束时,在适当的二级安乐死的情况下通过CO_2使小

鼠安乐死。

[0676] 结果

[0677] 如先前所描述设计鼠类CD8-顺式靶向IL-21和IL-2融合蛋白替代物(如以下中所描述:2020年6月5日提交的国际专利申请第PCT/US20/36454号、2021年10月22日提交的PCT/US21/56312、和2022年4月27日提交的PCT/US2022/026584,其中的每一者通过引用整体并入本文)。图1显示这些融合蛋白的示意图。xmCD8-mIL21v1.1含有与亲和力减弱的小鼠IL-21变体mIL21v1.1融合的抗小鼠CD8抗体。xmCD8.1-mIL2v含有与亲和力减弱的小鼠IL-2、mIL2v融合的替代性抗小鼠CD8抗体。表11显示小鼠IL-2和IL-21突变蛋白的序列。xmCD8和xmCD8.1抗体靶向相同表位(靶向CD8ab和CD8b)但具有不同结合亲和力。每种抗体衍生自在PCT/US20/36454中描述为结合CD8ab或CD8b的亲本抗体,其已报道为不阻断CD8+T细胞活化。

[0678] 图2A至图2D显示在MC38模型中,以不同剂量水平同时给与的单一替代物或两种替代物的组合的功效数据。显示了0.3mg/kg xmCD8.1-mIL2v和0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(图2A)、0.3mg/kg xmCD8.1-mIL2v和0.03mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(图2B)、0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v和0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(图2C)、0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v和0.03mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(图2D)的单一药剂与组合。在所有情况下,相较于单一药剂治疗中的每一者,基于平均肿瘤体积和完全反应(CR)数,组合显示更大功效。

[0679] 图3显示在MC38模型中,以依序方式给与的单一替代物或两种替代物的组合的功效数据。测试个别群组,其中首先给与xmCD8-mIL21v1.1或首先给与xmCD8.1-mIL2v。在所有情况下,错开1小时给药。显示了0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v和0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1的单一药剂与组合疗法。图3显示,不管次序如何组合都显示协同作用;相较于单一药剂治疗中的每一者,基于平均肿瘤体积和完全反应(CR)数,组合显示更高功效。

[0680] 表11:工程化的小鼠IL-21和IL-2突变蛋白

[0681]

小鼠细胞因子突变蛋白	氨基酸序列	SEQ ID NO
mIL-21 v1.1	QGPDRLLIRLRHLIDIVEQLKIYENDLDPELLSAPQ DVKGHCEHAAFACFQKAKLKPSNPGNNKTFIIDLV AQLEERLPAGEGGEGQEHIAKCPSCDSYEKRTPKE FLERLKWLLQKMIHQHLS	593
mIL-2v	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMD LQELLSRMENYRNLKLPEMLTAKFALPKQATELK DLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISSI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIA FAQSIISTSPQ	594

[0682] 某些实施方案

[0683] 实施方案1.一种治疗患有疾病的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用:

[0684] (a)有效量的IL-21融合蛋白,其包含(i)与人类CD8特异性结合的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽;和

[0685] (b)有效量的IL-2融合蛋白,其包含(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-2多肽。

[0686] 实施方案2.一种治疗患有疾病的受试者的方法,其中所述受试者已接受或正接受用IL-21融合蛋白治疗,所述方法包括:向所述受试者施用有效量的IL-2融合蛋白,其中所述IL-21融合蛋白包含(i)特异性结合人类CD8的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽,并且其中所述IL-2融合蛋白包含(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-2多肽。

[0687] 实施方案3.一种治疗患有疾病的受试者的方法,其中所述受试者已接受或正接受用IL-2融合蛋白治疗,所述方法包括:向所述受试者施用有效量的IL-21融合蛋白,其中所述IL-21融合蛋白包含(i)特异性结合人类CD8的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽,并且其中所述IL-2融合蛋白包含(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,(ii)IL-2多肽。

[0688] 实施方案4.如实施方案1-3中任一项所述的方法,其中所述疾病包括癌症。

[0689] 实施方案5.如实施方案1-3中任一项所述的方法,其中所述疾病包括传染病。

[0690] 实施方案6.如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述治疗诱导所述受试者中的免疫反应。

[0691] 实施方案7.如实施方案6所述的方法,其中所述治疗诱导所述受试者中的T细胞反应。

[0692] 实施方案8.如实施方案1-4和6-7中任一项所述的方法,其中所述治疗延迟所述受试者的癌症进展。

[0693] 实施方案9.如实施方案1-4和6-8中任一项所述的方法,其中所述治疗减小所述受试者的肿瘤体积。

[0694] 实施方案10.如实施方案1-4和6-9中任一项所述的方法,其中所述治疗减少或抑制所述受试者中的肿瘤生长。

[0695] 实施方案11.如实施方案1-4和6-10中任一项所述的方法,其中所述治疗比在受试者中用单独的所述IL-2融合蛋白治疗更加延迟所述受试者中的癌症进展、减小肿瘤体积、和/或减少或抑制肿瘤生长。

[0696] 实施方案12.如实施方案1-4和6-10中任一项所述的方法,其中所述治疗比在受试者中用单独的所述IL-21融合蛋白治疗更加延迟所述受试者中的癌症进展、减小肿瘤体积、和/或减少或抑制肿瘤生长。

[0697] 实施方案13.如实施方案1-12中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段相同。

[0698] 实施方案14.如实施方案1-12中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段不同。

[0699] 实施方案15.如实施方案1-14中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段都以小于1000nM的EC50与在其表面上表达人类CD8ab异二聚体的细胞结合。

[0700] 实施方案16.如实施方案1-15中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段都结合人类CD8+T细胞。

[0701] 实施方案17.如实施方案1-16中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域;并且所述轻链包含轻链可

变(VL)域,并且其中在所述第一抗体或其抗原结合片段中:

[0702] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

[0703] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ IDNO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

[0704] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

[0705] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

[0706] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0707] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

[0708] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0709] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

[0710] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

[0711] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包

含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0712] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0713] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

[0714] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0715] 实施方案18.如实施方案1-16中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域,并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中在所述第一抗体或其抗原结合片段中:

[0716] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

[0717] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ IDNO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

[0718] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

[0719] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

[0720] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0721] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包

含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

[0722] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0723] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

[0724] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

[0725] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0726] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0727] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

[0728] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0729] 实施方案19.如实施方案17或18所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段的所述VH域和所述VL域包含以下的氨基酸序列:

[0730] (a)分别SEQ ID NO:58和59;

[0731] (b)分别SEQ ID NO:247和248;

[0732] (c)分别SEQ ID NO:62和63;

[0733] (d)分别SEQ ID NO:64和65;

[0734] (e)分别SEQ ID NO:66和67;

[0735] (f)分别SEQ ID NO:68和69;

[0736] (g)分别SEQ ID NO:70和71;

[0737] (h)分别SEQ ID NO:72和73;

[0738] (i)分别SEQ ID NO:185和186;

[0739] (j)分别SEQ ID NO:245和246;

[0740] (k)分别SEQ ID NO:249和250;

[0741] (l)分别SEQ ID NO:251和252;

[0742] (m)分别SEQ ID NO:253和254;

[0743] (n)分别SEQ ID NO:255和256;或

[0744] (o)分别SEQ ID NO:257和258。

[0745] 实施方案20.如实施方案1-19中任一项所述的方法,其中所述第二抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域;并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中在所述第二抗体或其抗原结合片段中:

[0746] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

[0747] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

[0748] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

[0749] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

[0750] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0751] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

[0752] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0753] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

[0754] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

[0755] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0756] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0757] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

[0758] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0759] 实施方案21.如实施方案1-19中任一项所述的方法,其中所述第二抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域,并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中在所述第二抗体或其抗原结合片段中:

[0760] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

[0761] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

[0762] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

[0763] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

[0764] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0765] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

[0766] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0767] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

[0768] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

[0769] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0770] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0771] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

[0772] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序

列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0773] 实施方案22.如实施方案20或21所述的方法,其中所述第二抗体或其抗原结合片段的所述VH域和所述VL域包含以下的氨基酸序列:

[0774] (a)分别SEQ ID NO:58和59;

[0775] (b)分别SEQ ID NO:247和248;

[0776] (c)分别SEQ ID NO:62和63;

[0777] (d)分别SEQ ID NO:64和65;

[0778] (e)分别SEQ ID NO:66和67;

[0779] (f)分别SEQ ID NO:68和69;

[0780] (g)分别SEQ ID NO:70和71;

[0781] (h)分别SEQ ID NO:72和73;

[0782] (i)分别SEQ ID NO:185和186;

[0783] (j)分别SEQ ID NO:245和246;

[0784] (k)分别SEQ ID NO:249和250;

[0785] (l)分别SEQ ID NO:251和252;

[0786] (m)分别SEQ ID NO:253和254;

[0787] (n)分别SEQ ID NO:255和256;或

[0788] (o)分别SEQ ID NO:257和258。

[0789] 实施方案23.如实施方案1-22中任一项所述的方法,其中(i)所述IL-21多肽与所述第一抗体或抗原结合片段直接连接或通过接头与其连接,和/或(ii)所述IL-2多肽与所述第二抗体或抗原结合片段直接连接或通过接头与其连接。

[0790] 实施方案24.如实施方案23所述的方法,其中(i)所述IL-21多肽通过Gly-Ser接头与所述第一抗体或抗原结合片段连接,和/或(ii)所述IL-2多肽通过Gly-Ser接头与所述第二抗体或抗原结合片段连接。

[0791] 实施方案25.如实施方案1-24中任一项所述的方法,其中所述IL-2融合蛋白、所述IL-21融合蛋白、或所述IL-2融合蛋白和IL-21融合蛋白两者各自包含:

[0792] 两条抗体重链多肽,其从N端至C端包含根据式[I]的结构:

[0793] VH-CH1-铰链-CH2-CH3 [I]

[0794] 和两条抗体轻链多肽,其从N端至C端包含根据式[II]的结构:

[0795] VL-CL [II]

[0796] 其中VH为VH域,其中CH1为抗体CH1域,其中铰链为抗体铰链域,其中CH2-CH3为抗体Fc域,其中VL为VL域,并且其中CL为抗体轻链恒定域;并且

[0797] 其中所述IL-2多肽或所述IL-21多肽的N端与两个CH3域中的一者的C端融合。

[0798] 实施方案26.如实施方案25所述的方法,其中所述两个抗体重链多肽中的一者或两者包含以下氨基酸取代:L234A、L235A和G237A,根据EU索引编号。

[0799] 实施方案27.如实施方案25或26所述的方法,其中所述两个抗体重链多肽的第一者包含氨基酸取代Y349C和T366W,并且所述两个抗体重链多肽的第二者包含氨基酸取代S354C、T366S、L368A和Y407V,根据EU索引编号。

[0800] 实施方案28.如实施方案1-25中任一项所述的方法,其中相较于包含SEQ ID NO:

81的人类IL-2多肽的结合亲和力,所述IL-2多肽对IL-2Rα的结合亲和力降低了50％或更多。

[0801] 实施方案29.如实施方案28所述的方法,其中相对于包含SEQ ID NO:81的人类IL-2多肽,所述IL-2多肽包含一个或多个降低所述IL-2多肽的结合亲和力的氨基酸突变。

[0802] 实施方案30.如实施方案1-29中任一项所述的方法,其中所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81包含具有一个、二个、三个、四个或五个氨基酸取代的SEQ ID NO:81的氨基酸序列,并且其中所述一个、二个、三个、四个或五个氨基酸取代包含在SEQ ID NO:81的选自由以下组成的组的位置处的取代:Q11、H16、L18、L19、D20、Q22、R38、F42、K43、Y45、E62、P65、E68、V69、L72、D84、S87、N88、V91、I92、T123、Q126、S127、I129和S130。

[0803] 实施方案31.如实施方案30所述的方法,其中所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有选自由以下组成的组的氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E和F42A;R38D和F42A;F42A和E62Q;R38A和F42K;R38E、F42A和N88S;R38E、F42A和N88A;R38E、F42A和N88G;R38E、F42A和N88R;R38E、F42A和N88T;R38E、F42A和N88D;R38E、F42A和V91E;R38E、F42A和D84H;R38E、F42A和D84K;R38E、F42A和D84R;H16D、R38E和F42A;H16E、R38E和F42A;R38E、F42A和Q126S;R38D、F42A和N88S;R38D、F42A和N88A;R38D、F42A和N88G;R38D、F42A和N88R;R38D、F42A和N88T;R38D、F42A和N88D;R38D、F42A和V91E;R38D、F42A和D84H;R38D、F42A和D84K;R38D、F42A和D84R;H16D、R38D和F42A;H16E、R38D和F42A;R38D、F42A和Q126S;R38A、F42K和N88S;R38A、F42K和N88A;R38A、F42K和N88G;R38A、F42K和N88R;R38A、F42K和N88T;R38A、F42K和N88D;R38A、F42K和V91E;R38A、F42K和D84H;R38A、F42K和D84K;R38A、F42K和D84R;H16D、R38A和F42K;H16E、R38A和F42K;R38A、F42K和Q126S;F42A、E62Q和N88S;F42A、E62Q和N88A;F42A、E62Q和N88G;F42A、E62Q和N88R;F42A、E62Q和N88T;F42A、E62Q和N88D;F42A、E62Q和V91E;F42A、E62Q和D84H;F42A、E62Q和D84K;和F42A、E62Q和D84R。

[0804] 实施方案32.如实施方案30所述的方法,其中所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81包含在位置C125处具有另一氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列。

[0805] 实施方案33.如实施方案32所述的方法,其中所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有选自由以下组成的组的氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A和C125A;R38D、F42A和C125A;F42A、E62Q和C125A;R38A、F42K和C125A;R38E、F42A、N88S和C125A;R38E、F42A、N88A和C125A;R38E、F42A、N88G和C125A;R38E、F42A、N88R和C125A;R38E、F42A、N88D和C125A;R38E、F42A、N88T和C125A;R38E、F42A、V91E和C125A;R38E、F42A、D84H和C125A;R38E、F42A、D84K和C125A;R38E、F42A、D84R和C125A;H16D、R38E、F42A和C125A;H16E、R38E、F42A和C125A;R38E、F42A、C125A和Q126S;R38D、F42A、N88S和C125A;R38D、F42A、N88A和C125A;R38D、F42A、N88G和C125A;R38D、F42A、N88R和C125A;R38D、F42A、N88T和C125A;R38D、F42A、N88D和C125A;R38D、F42A、V91E和C125A;R38D、F42A、D84H和C125A;R38D、F42A、D84K和C125A;R38D、F42A、D84R和C125A;H16D、R38D、F42A和C125A;H16E、R38D、F42A和C125A;R38D、F42A、C125A和Q126S;R38A、F42K、N88S和C125A;R38A、F42K、N88G和C125A;R38A、F42K、N88R和C125A;R38A、F42K、N88T和C125A;R38A、F42K、N88D和C125A;R38A、F42K、N88A和C125A;R38A、F42K、V91E和C125A;R38A、F42K、D84H和C125A;R38A、F42K、D84K和C125A;R38A、F42K、D84R和C125A;H16D、R38A、F42K和C125A;H16E、R38A、F42K和C125A;R38A、F42K、C125A和Q126S;F42A、E62Q、N88S和C125A;F42A、E62Q、N88A和C125A;F42A、E62Q、N88G

和C125A;F42A、E62Q、N88R和C125A;F42A、E62Q、N88T和C125A;F42A、E62Q、N88D和C125A;F42A、E62Q、V91E和C125A;F42A、E62Q和D84H和C125A;F42A、E62Q和D84K和C125A;F42A、E62Q和D84R和C125A;H16D、F42A和E62Q和C125A;H16E、F42A、E62Q和C125A;F42A、E62Q、C125A和Q126S;F42A、N88S和C125A;F42A、N88A和C125A;F42A、N88G和C125A;F42A、N88R和C125A;F42A、N88T和C125A;F42A、N88D和C125A;F42A、V91E和C125A;F42A、D84H和C125A;F42A、D84K和C125A;F42A、D84R和C125A;H16D、F42A和C125A;H16E、F42A和C125A;和F42A、C125A和Q126S。

[0806] 实施方案34.如实施方案1-33中任一项所述的方法,其中所述IL-2多肽包含SEQ ID NO:80或SEQ ID NO:297的氨基酸序列。

[0807] 实施方案35.如实施方案1-33中任一项所述的方法,其中所述IL-2多肽包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297和354-383。

[0808] 实施方案36.如实施方案1-35中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽包含与包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽至少80%同一的氨基酸序列。

[0809] 实施方案37.如实施方案36所述的方法,其中相较于所述人类IL-21多肽的等电点,所述IL-21多肽的等电点低至少约0.6个单位至约5个单位。

[0810] 实施方案38.如实施方案37所述的方法,其中所述IL-21多肽包含至少一个使所述IL-21多肽的等电点相对于无氨基酸取代的所述人类IL-21多肽降低约0.6个单位至约5个单位的氨基酸取代。

[0811] 实施方案39.如实施方案38所述的方法,其中所述IL-21多肽包含至少四个使所述IL-21多肽的等电点相对于无氨基酸取代的所述人类IL-21多肽降低约0.6个单位至约5个单位的氨基酸取代。

[0812] 实施方案40.如实施方案38或39所述的方法,其中所述IL-21多肽包含至多10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个降低等电点的氨基酸取代。

[0813] 实施方案41.如实施方案36-40中任一项所述的方法,其中所述人类IL-21多肽的等电点为约9.42。

[0814] 实施方案42.如实施方案36-41中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽的等电点为约7.12至约8.72。

[0815] 实施方案43.如实施方案36-42中任一项所述的方法,其中通过至少约1.5倍更高曲线下面积(AUC)所测量,所述IL-21多肽在施用于所述受试者后导致相对于所述人类IL-21多肽的改进的暴露。

[0816] 实施方案44.如实施方案37-40中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽包含经修饰的区域,其中相对于所述人类IL-21多肽的包含约2至20个带正电氨基酸残基的区域,所述经修饰的区域包含一个或多个具有所述约2至20个带正电氨基酸残基的氨基酸取代。

[0817] 实施方案45.如实施方案44所述的方法,其中所述经修饰的区域排除结合人类IL-21受体的氨基酸残基。

[0818] 实施方案46.如实施方案44或45所述的方法,其中所述经修饰的区域包含位于包含SEQ ID NO:390的所述人类IL-21多肽的S80至T92处的氨基酸残基。

[0819] 实施方案47.如实施方案44-46中任一项所述的方法,其中所述人类IL-21多肽在呈所述人类IL-21多肽的三维结构的所述人类IL-21多肽表面上包含至少一个带正电氨基

酸残基,并且不结合IL-21受体,并且其中所述IL-21多肽包含至少一个具有所述至少一个带正电氨基酸残基的氨基酸取代。

[0820] 实施方案48.如实施方案44-47中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽不包含在包含SEQ ID NO:390的所述人类IL-21多肽的G84处的氨基酸取代。

[0821] 实施方案49.如实施方案37-48中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽相对于SEQ ID NO:81在选自由以下组成的组的位置处包含4、5、6、7、8、9、10、11或12个氨基酸取代:SEQ ID NO:390的S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92。

[0822] 实施方案50.如实施方案49所述的方法,其中所述IL-21多肽包含4、5、6、7、8、9、10、11或12个选自由以下组成的组的氨基酸取代:S80G、T81G、N82G、N82E、A83G、A83E、A83S、R85G、R85E、R85S、R86G、R86E、Q87G、Q87E、Q87S、K88G、H89G、H89S、R90G、R90S、R90E、R90A、L91G、L91S、T92G和T92S。

[0823] 实施方案51.如实施方案50所述的方法,其中所述IL-21多肽包含(a)R85G、R86G、K88G和R90E,或(b)S80G、T81G、N82E、A83G、R85G、R86G、Q87G、K88G、H89G、R90E、L91G和T92G。

[0824] 实施方案52.如实施方案1-51中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽包含氨基酸序列:QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$GX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS(SEQ ID NO:554),其中X$_1$=G、S;X$_2$=G、T;X$_3$=G、E、N;X$_4$=G、S、E、A;X$_5$=G、E、S、R;X$_6$=G、E、R;X$_7$=S、G、E、Q;X$_8$=G、K;X$_9$=G、S、H;X$_{10}$=A、E、S、G、R;X$_{11}$=S、G、L;和X$_{12}$=G、S、T,条件是X$_5$、X$_6$、X$_8$、X$_9$和X$_{10}$中的至少一者不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基,任选地其中:

[0825] (i)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_8$=G,X$_{10}$=A;

[0826] (ii)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_8$=G,X$_{10}$=E;

[0827] (iii)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=E,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=S;

[0828] (iv)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E;

[0829] (v)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E;

[0830] (vi)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=S;

[0831] (vii)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E;

[0832] (viii)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G;

[0833] (ix)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=E,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G;

[0834] (x)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=S,X$_{12}$=G;

[0835] (xi)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=G,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=G,X$_{12}$=G;

[0836] (xii)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=E,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=S,X$_{12}$=G;

[0837] (xiii)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=E,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=E,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=S,X$_{12}$=G;

[0838] (xiv)X$_3$=G,X$_4$=G,X$_5$=S,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=S,X$_{10}$=G,X$_{11}$=G,X$_{12}$=S;

[0839] (xv)X$_3$=G,X$_4$=G,X$_5$=E,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=S,X$_{10}$=G,X$_{11}$=G,X$_{12}$=S;

[0840] (xvi)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=G,X_{11}=G,X_{12}=G;

[0841] (xvii)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=S,X_5=G,X_6=G,X_7=S,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;

[0842] (xviii)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;

[0843] (xix)X_3=G,X_4=G,X_5=S,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=S,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=S;

[0844] (xx)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;

[0845] (xxi)X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[0846] (xxii)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[0847] (xxiii)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=E,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[0848] (xxiv)X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[0849] (xxv)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=E,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;或

[0850] (xxvi)X_1=G,X_2=G,X_3=E,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G。

[0851] 实施方案53.如实施方案1-52中任一项所述的方法,其中所述IL-12多肽包含与选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列至少90%同一的氨基酸序列。

[0852] 实施方案54.如实施方案53所述的方法,其中所述IL-21多肽包含选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列。

[0853] 实施方案55.如实施方案54所述的融合蛋白,其中所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列。

[0854] 实施方案56.如实施方案1-55中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽包含至少一个相较于由所述人类IL-21多肽结合使与IL-21受体的结合降低的氨基酸取代。

[0855] 实施方案57.如实施方案56所述的方法,其中所述至少一个氨基酸取代位于SEQ ID NO:390的位置R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77或K117处的一个或多个氨基酸残基处。

[0856] 实施方案58.如实施方案57所述的方法,其中所述至少一个氨基酸取代选自:R5F、R5A、R5E、R5S、R5T、R5N、R5Q、R5V、R5I、R5L、R5Y、I8E、R9A、R9D、R9E、R9H、R9S、R9T、R9N、R9G、R9V、R9I、R9L、R9Y、R11D、R11E、L13F、L13R、I14D、I16A、I16S、I16R、V17I、V17A、D18A、K72A、K72E、K73A、K73E、K75A、K75E、L74I、L74F、L74M、L74V、R76E、R76F、R76A、R76N、R76D、R76S、R76T、R76Q、R76V、R76I、R76L、R76Y、R76M、K77A、K77E和K117A。

[0857] 实施方案59.如实施方案57或58所述的方法,其中所述至少一个氨基酸取代为R76E或R76Q。

[0858] 实施方案60.如实施方案1-59中任一项所述的方法,其中所述IL-21多肽包含与选自SEQ ID NO:422-491的氨基酸序列至少90%同一的氨基酸序列。

[0859] 实施方案61.如实施方案60所述的方法,其中所述IL-21多肽包含选自SEQ ID NO:422-491的氨基酸序列。

[0860] 实施方案62.如实施方案1-61中任一项所述的方法,其中所述IL-2融合蛋白包含:

[0861] 一条或两条包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:158的氨基酸序列的重链；

[0862] 一条或两条包含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列的重链；

[0863] 一条或两条包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的重链；

[0864] 一条或两条包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的重链；

[0865] 一条或两条包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:170的氨基酸序列的重链；

[0866] 一条或两条包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的重链；

[0867] 一条或两条包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的重链；

[0868] 一条或两条包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:189的氨基酸序列的重链；

[0869] 一条或两条包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列的重链；

[0870] 一条或两条包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列的重链；

[0871] 一条或两条包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列的重链；

[0872] 一条或两条包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列的重链；

[0873] 一条或两条包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:316的氨基酸序列的重链；

[0874] 一条或两条包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:320的氨基酸序列的重链；

[0875] 一条或两条包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:324的氨基酸序列的重链；

[0876] 一条或两条包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:328的氨基酸序列的重链；

[0877] 一条或两条包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:332的氨基酸序列的重链；

[0878] 一条或两条包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列的重链；

[0879] 一条或两条包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列的重链；

[0880] 一条或两条包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:343的氨基

酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列的重链；

[0881] 一条或两条包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:348的氨基酸序列的重链；

[0882] 一条或两条包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:352的氨基酸序列的重链；

[0883] 一条或两条包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的重链；

[0884] 一条或两条包含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:218的氨基酸序列的重链；

[0885] 一条或两条包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:219的氨基酸序列的重链；

[0886] 一条或两条包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:220的氨基酸序列的重链；

[0887] 一条或两条包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:221的氨基酸序列的重链；

[0888] 一条或两条包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:222的氨基酸序列的重链；

[0889] 一条或两条包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列的重链；

[0890] 一条或两条包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列的重链；

[0891] 一条或两条包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:301的氨基酸序列的重链；

[0892] 一条或两条包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的重链；

[0893] 一条或两条包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:309的氨基酸序列的重链；

[0894] 一条或两条包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列的重链；

[0895] 一条或两条包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:317的氨基酸序列的重链；

[0896] 一条或两条包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:321的氨基酸序列的重链；

[0897] 一条或两条包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列的重链；

[0898] 一条或两条包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列的重链；

[0899] 一条或两条包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列的重链；

[0900] 一条或两条包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列的重链;

[0901] 一条或两条包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列的重链;

[0902] 一条或两条包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列的重链;

[0903] 一条或两条包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的重链;或

[0904] 一条或两条包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:353的氨基酸序列的重链。

[0905] 实施方案63.如实施方案1-62中任一项所述的方法,其中所述IL-2融合蛋白包含四条多肽链,其中:

[0906] 第一多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列;

[0907] 第一多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列;

[0908] 第一多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列;或

[0909] 第一多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列。

[0910] 实施方案64.如实施方案1-63中任一项所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白包含:

[0911] 一条或两条包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:559的氨基酸序列的重链;

[0912] 一条或两条包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:563的氨基酸序列的重链;

[0913] 一条或两条包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:567的氨基酸序列的重链;

[0914] 一条或两条包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列的重链;

[0915] 一条或两条包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:575的氨基酸序列的重链;

[0916] 一条或两条包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列的重链;

[0917] 一条或两条包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:582的氨基

酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:583的氨基酸序列的重链;

[0918] 一条或两条包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:587的氨基酸序列的重链;

[0919] 一条或两条包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:591的氨基酸序列的重链;

[0920] 一条或两条包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:560的氨基酸序列的重链;

[0921] 一条或两条包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:564的氨基酸序列的重链;

[0922] 一条或两条包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:568的氨基酸序列的重链;

[0923] 一条或两条包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列的重链;

[0924] 一条或两条包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:576的氨基酸序列的重链;

[0925] 一条或两条包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:580的氨基酸序列的重链;

[0926] 一条或两条包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:584的氨基酸序列的重链;

[0927] 一条或两条包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:588的氨基酸序列的重链;或

[0928] 一条或两条包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:592的氨基酸序列的重链。

[0929] 实施方案65.如实施方案1-64中任一项所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白包含四条多肽链,其中:

[0930] 第一多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:559的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列;

[0931] 第一多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:560的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列;

[0932] 第一多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:563的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列;

[0933] 第一多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:564的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列;

[0934] 第一多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:567的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:

565的氨基酸序列;

[0935] 第一多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:568的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列;

[0936] 第一多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列;

[0937] 第一多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列;

[0938] 第一多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:575的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列;

[0939] 第一多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:576的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列;

[0940] 第一多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列;

[0941] 第一多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:580的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列;

[0942] 第一多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:583的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列;

[0943] 第一多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:584的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列;

[0944] 第一多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:587的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列;

[0945] 第一多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:588的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列;

[0946] 第一多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:591的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列;或

[0947] 第一多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:592的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:

589的氨基酸序列。

[0948] 实施方案66.如实施方案1或4-65中任一项所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白是在施用所述IL-2融合蛋白之前施用。

[0949] 实施方案67.如实施方案1或4-65中任一项所述的方法,其中所述IL-2融合蛋白是在施用所述IL-21融合蛋白之前施用。

[0950] 实施方案68.如实施方案1或4-65中任一项所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白是并行、依序或同时施用的。

[0951] 实施方案69.如实施方案1或4-65中任一项所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白被配制成包含药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0952] 实施方案70.如实施方案1或4-69中任一项所述的方法,其中所述IL-2融合蛋白被配制成包含药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0953] 实施方案71.如实施方案69或70所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白被配制成单一药物组合物。

[0954] 实施方案72.如实施方案69或70所述的方法,其中所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白被配制成独立的药物组合物。

[0955] 实施方案73.如实施方案1-72中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段各自靶向CD8ab或CD8b。

[0956] 实施方案74.如实施方案73所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段各自靶向CD8ab或CD8b上的不同表位。

[0957] 实施方案75.如实施方案73或74所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段不会交叉竞争与CD8ab或CD8b结合。

[0958] 实施方案76.一种药盒,所述药盒包括一个或多个容器,所述容器包含(a)IL-21融合蛋白,其包含:(i)与人类CD8特异性结合的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽;和(b)IL-2融合蛋白,其包含:(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-2多肽;任选地药学上可接受的载剂;任选地并行、依序或同时向有需要的受试者施用所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白的说明书。

[0959] 实施方案77.一种药盒,所述药盒包括包含IL-21融合蛋白的容器,和向已接受或正接受用IL-2融合蛋白治疗的有需要的受试者施用所述IL-21融合蛋白、任选地药学上可接受的载剂的说明书,其中所述IL-21融合蛋白包含特异性结合人类CD8的第一抗体或其抗原结合片段以及IL-21多肽,并且其中所述IL-2融合蛋白包含与人类CD8特异性结合的第二抗体或其抗原结合片段以及IL-2多肽。

[0960] 实施方案78.一种药盒,所述药盒包括包含IL-2融合蛋白的容器,和向已接受或正接受用IL-21融合蛋白治疗的有需要的受试者施用所述IL-2融合蛋白、任选地药学上可接受的载剂的说明书,其中所述IL-21融合蛋白包含特异性结合人类CD8的第一抗体或其抗原结合片段以及IL-21多肽,并且其中所述IL-2融合蛋白包含与人类CD8特异性结合的第二抗体或其抗原结合片段以及IL-2多肽。

[0961] 实施方案79.如实施方案76-78中任一项所述的药盒,其中所述有需要的受试者患有疾病,任选地其中所述疾病为癌症或感染。

[0962] 实施方案80.如实施方案76-79中任一项所述的药盒,其中所述药盒诱导所述受试

者中的免疫反应。

[0963] 实施方案81.如实施方案80所述的药盒,其中所述免疫反应为T细胞反应。

[0964] 实施方案82.如实施方案76-81中任一项所述的药盒,其中所述药盒延迟所述受试者的癌症进展。

[0965] 实施方案83.如实施方案76-82中任一项所述的药盒,其中所述药盒减小所述受试者的肿瘤体积。

[0966] 实施方案84.如实施方案76-83中任一项所述的药盒,其中所述药盒减少或抑制所述受试者中的肿瘤生长。

[0967] 实施方案85.如实施方案76-84中任一项所述的药盒,其中所述药盒比在受试者中用单独的所述IL-2融合蛋白或所述IL-21融合蛋白治疗更加延迟所述受试者中的癌症进展、减小肿瘤体积、和/或减少或抑制肿瘤生长。

[0968] 实施方案86.一种组合物,所述组合物包含(a)IL-21融合蛋白,其包含:(i)与人类CD8特异性结合的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽;和(b)IL-2融合蛋白,其包含(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-2多肽。

[0969] 实施方案87.如实施方案76-85中任一项所述的药盒或如权利要求86所述的组合物,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段相同。

[0970] 实施方案88.如实施方案76-87中任一项所述的药盒或组合物,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段不同。

[0971] 实施方案89.如实施方案76-88中任一项所述的药盒或组合物,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段都以小于1000nM的EC50与在其表面上表达人类CD8ab异二聚体的细胞结合。

[0972] 实施方案90.如实施方案76-89中任一项所述的药盒或组合物,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段都结合人类CD8+T细胞。

[0973] 实施方案91.如实施方案76-90中任一项所述的药盒或组合物,其中所述第一抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域;并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中在所述第一抗体或其抗原结合片段中:

[0974] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

[0975] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

[0976] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

[0977] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ

ID NO:32的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

[0978] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0979] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

[0980] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0981] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ IDNO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

[0982] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

[0983] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0984] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0985] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

[0986] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0987] 实施方案92.如实施方案76-91中任一项所述的方法,其中所述第一抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域,并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中在所述第一抗体或其抗原结合片段中:

[0988] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

[0989] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

[0990] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

[0991] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

[0992] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0993] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

[0994] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0995] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ IDNO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

[0996] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

[0997] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[0998] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[0999] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

[1000] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[1001] 实施方案93.如实施方案91或92所述的药盒,其中所述VH域和所述VL域包含以下的氨基酸序列:

[1002] (a)分别SEQ ID NO:58和59;

[1003] (b)分别SEQ ID NO:247和248;

[1004] (c)分别SEQ ID NO:62和63;

[1005] (d)分别SEQ ID NO:64和65;

[1006] (e)分别SEQ ID NO:66和67;

[1007] (f)分别SEQ ID NO:68和69;

[1008] (g)分别SEQ ID NO:70和71;

[1009] (h)分别SEQ ID NO:72和73;

[1010] (i)分别SEQ ID NO:185和186;

[1011] (j)分别SEQ ID NO:245和246;

[1012] (k)分别SEQ ID NO:249和250;

[1013] (l)分别SEQ ID NO:251和252;

[1014] (m)分别SEQ ID NO:253和254;

[1015] (n)分别SEQ ID NO:255和256;或

[1016] (o)分别SEQ ID NO:257和258。

[1017] 实施方案94.如实施方案76-93中任一项所述的药盒或组合物,其中所述第二抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域;并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中在所述第二抗体或其抗原结合片段中:

[1018] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序

列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

[1019] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

[1020] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

[1021] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ IDNO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

[1022] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[1023] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

[1024] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[1025] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:177的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:178的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

[1026] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

[1027] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[1028] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包

含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[1029] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

[1030] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[1031] 所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白中的每一者的抗体或其抗原结合片段包含重链可变(VH)域和轻链可变(VL)域,并且其中:

[1032] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;或

[1033] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:232的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且其中所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列。

[1034] 实施方案95.如实施方案76-94中任一项所述的药盒或组合物,其中所述第二抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中所述重链包含重链可变(VH)域,并且所述轻链包含轻链可变(VL)域,并且其中在所述第二抗体或其抗原结合片段中:

[1035] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

[1036] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

[1037] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;

[1038] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

[1039] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[1040] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ IDNO:47的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;

[1041] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[1042] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:183的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:184的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:180的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:181的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:182的氨基酸序列;

[1043] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;

[1044] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;

[1045] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列;

[1046] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列;或

[1047] 所述VH域包含:CDR-H1,其包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列;CDR-H2,其包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列;和CDR-H3,其包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列;并且所述VL域包含:CDR-L1,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;CDR-L2,其包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;和CDR-L3,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[1048] 实施方案96.如实施方案94或95中任一项所述的药盒或组合物,其中所述第二抗体或其抗原结合片段的所述VH域和所述VL域包含以下的氨基酸序列:

[1049] (a)分别SEQ ID NO:58和59;

[1050] (b)分别SEQ ID NO:247和248;

[1051] (c)分别SEQ ID NO:62和63;

[1052] (d)分别SEQ ID NO:64和65;

[1053] (e)分别SEQ ID NO:66和67;

[1054] (f)分别SEQ ID NO:68和69;

[1055] (g)分别SEQ ID NO:70和71;

[1056] (h)分别SEQ ID NO:72和73;

[1057] (i)分别SEQ ID NO:185和186;

[1058] (j)分别SEQ ID NO:245和246;

[1059] (k)分别SEQ ID NO:249和250;

[1060] (l)分别SEQ ID NO:251和252;

[1061] (m)分别SEQ ID NO:253和254;

[1062] (n)分别SEQ ID NO:255和256;或

[1063] (o)分别SEQ ID NO:257和258。

[1064] 实施方案97.如实施方案76-96中任一项所述的药盒或组合物,其中(i)所述IL-21多肽与所述第一抗体或抗原结合片段直接连接或通过接头与其连接,和/或(ii)所述IL-2多肽与所述第二抗体或抗原结合片段直接连接或通过接头与其连接。

[1065] 实施方案98.如实施方案97所述的药盒,其中(i)所述IL-21多肽通过Gly-Ser接头与所述第一抗体或抗原结合片段连接,和/或(ii)所述IL-2多肽通过Gly-Ser接头与所述第二抗体或抗原结合片段连接。

[1066] 实施方案99.如实施方案76-98中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-2融合蛋白、所述IL-21融合蛋白、或所述IL-2融合蛋白和所述IL-21融合蛋白两者各自包含:

[1067] 两条抗体重链多肽,其从N端至C端包含根据式[I]的结构:

[1068] VH-CH1-铰链-CH2-CH3 [I]

[1069] 和两条抗体轻链多肽,其从N端至C端包含根据式[II]的结构:

[1070] VL-CL [II]

[1071] 其中VH为VH域,其中CH1为抗体CH1域,其中铰链为抗体铰链域,其中CH2-CH3为抗体Fc域,其中VL为VL域,并且其中CL为抗体轻链恒定域;并且

[1072] 其中所述IL-2多肽或所述IL-21多肽的N端与两个CH3域中的一者的C端融合。

[1073] 实施方案100.如实施方案99所述的药盒,其中所述两条抗体重链多肽中的一者或两者包含以下氨基酸取代:L234A、L235A和G237A,根据EU索引编号;任选地其中所述两条抗体重链多肽中的第一者包含氨基酸取代Y349C和T366W,并且所述两条抗体重链多肽中的第二者包含氨基酸取代S354C、T366S、L368A和Y407V,根据EU索引编号。

[1074] 实施方案101.如实施方案76-100中任一项所述的药盒或组合物,其中相较于包含SEQ ID NO:81的人类IL-2多肽的结合亲和力,所述IL-2多肽对IL-2Rα的结合亲和力降低了50%或更多。

[1075] 实施方案102.如实施方案101所述的药盒,其中相对于包含SEQ ID NO:81的人类IL-2多肽,所述IL-2多肽包含一个或多个降低所述IL-2多肽的结合亲和力的氨基酸突变。

[1076] 实施方案103.如实施方案76-100中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-2多

肽相对于SEQ ID NO:81包含具有一个、二个、三个、四个或五个氨基酸取代的SEQ ID NO:81的氨基酸序列,并且其中所述一个、二个、三个、四个或五个氨基酸取代包含在SEQ ID NO:81的选自由以下组成的组的位置处的取代:Q11、H16、L18、L19、D20、Q22、R38、F42、K43、Y45、E62、P65、E68、V69、L72、D84、S87、N88、V91、I92、T123、Q126、S127、I129和S130。

[1077] 实施方案104.如实施方案103所述的药盒,其中所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有选自由以下组成的组的氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E和F42A;R38D和F42A;F42A和E62Q;R38A和F42K;R38E、F42A和N88S;R38E、F42A和N88A;R38E、F42A和N88G;R38E、F42A和N88R;R38E、F42A和N88T;R38E、F42A和N88D;R38E、F42A和V91E;R38E、F42A和D84H;R38E、F42A和D84K;R38E、F42A和D84R;H16D、R38E和F42A;H16E、R38E和F42A;R38E、F42A和Q126S;R38D、F42A和N88S;R38D、F42A和N88A;R38D、F42A和N88G;R38D、F42A和N88R;R38D、F42A和N88T;R38D、F42A和N88D;R38D、F42A和V91E;R38D、F42A和D84H;R38D、F42A和D84K;R38D、F42A和D84R;H16D、R38D和F42A;H16E、R38D和F42A;R38D、F42A和Q126S;R38A、F42K和N88S;R38A、F42K和N88A;R38A、F42K和N88G;R38A、F42K和N88R;R38A、F42K和N88T;R38A、F42K和N88D;R38A、F42K和V91E;R38A、F42K和D84H;R38A、F42K和D84K;R38A、F42K和D84R;H16D、R38A和F42K;H16E、R38A和F42K;R38A、F42K和Q126S;F42A、E62Q和N88S;F42A、E62Q和N88A;F42A、E62Q和N88G;F42A、E62Q和N88R;F42A、E62Q和N88T;F42A、E62Q和N88D;F42A、E62Q和V91E;F42A、E62Q和D84H;F42A、E62Q和D84K;和F42A、E62Q和D84R。

[1078] 实施方案105.如实施方案103所述的药盒,其中所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81包含在位置C125处具有另一氨基酸取代的SEQ ID NO:81的序列。

[1079] 实施方案106.如实施方案105所述的药盒,其中所述IL-2多肽相对于SEQ ID NO:81的序列包含具有选自由以下组成的组的氨基酸取代组的SEQ ID NO:81的序列:R38E、F42A和C125A;R38D、F42A和C125A;F42A、E62Q和C125A;R38A、F42K和C125A;R38E、F42A、N88S和C125A;R38E、F42A、N88A和C125A;R38E、F42A、N88G和C125A;R38E、F42A、N88R和C125A;R38E、F42A、N88D和C125A;R38E、F42A、N88T和C125A;R38E、F42A、V91E和C125A;R38E、F42A、D84H和C125A;R38E、F42A、D84K和C125A;R38E、F42A、D84R和C125A;H16D、R38E、F42A和C125A;H16E、R38E、F42A和C125A;R38E、F42A、C125A和Q126S;R38D、F42A、N88S和C125A;R38D、F42A、N88A和C125A;R38D、F42A、N88G和C125A;R38D、F42A、N88R和C125A;R38D、F42A、N88T和C125A;R38D、F42A、N88D和C125A;R38D、F42A、V91E和C125A;R38D、F42A、D84H和C125A;R38D、F42A、D84K和C125A;R38D、F42A、D84R和C125A;H16D、R38D、F42A和C125A;H16E、R38D、F42A和C125A;R38D、F42A、C125A和Q126S;R38A、F42K、N88S和C125A;R38A、F42K、N88G和C125A;R38A、F42K、N88R和C125A;R38A、F42K、N88T和C125A;R38A、F42K、N88D和C125A;R38A、F42K、N88A和C125A;R38A、F42K、V91E和C125A;R38A、F42K、D84H和C125A;R38A、F42K、D84K和C125A;R38A、F42K、D84R和C125A;H16D、R38A、F42K和C125A;H16E、R38A、F42K和C125A;R38A、F42K、C125A和Q126S;F42A、E62Q、N88S和C125A;F42A、E62Q、N88A和C125A;F42A、E62Q、N88G和C125A;F42A、E62Q、N88R和C125A;F42A、E62Q、N88T和C125A;F42A、E62Q、N88D和C125A;F42A、E62Q、V91E和C125A;F42A、E62Q和D84H和C125A;F42A、E62Q和D84K和C125A;F42A、E62Q和D84R和C125A;H16D、F42A和E62Q和C125A;H16E、F42A、E62Q和C125A;F42A、E62Q、C125A和Q126S;F42A、N88S和C125A;F42A、N88A和C125A;F42A、N88G和C125A;F42A、N88R和C125A;F42A、N88T和C125A;F42A、N88D和C125A;F42A、V91E和C125A;F42A、D84H

和C125A;F42A、D84K和C125A;F42A、D84R和C125A;H16D、F42A和C125A;H16E、F42A和C125A;和F42A、C125A和Q126S。

[1080] 实施方案107.如实施方案76-106中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-2多肽包含SEQ ID NO:80或SEQ ID NO:297的氨基酸序列。

[1081] 实施方案108.如实施方案76-106中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-2多肽包含选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:80、85-155、190-216、297和354-383。

[1082] 实施方案109.如实施方案76-108中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21多肽包含与包含SEQ ID NO:390的人类IL-21多肽至少80%同一的氨基酸序列。

[1083] 实施方案110.如实施方案109所述的药盒,其中相较于所述人类IL-21多肽的等电点,所述IL-21多肽的等电点低至少约0.6个单位至约5个单位。

[1084] 实施方案111.如实施方案110所述的药盒,其中所述IL-21多肽包含至少一个使所述IL-21多肽的等电点相对于无氨基酸取代的所述人类IL-21多肽降低约0.6个单位至约5个单位的氨基酸取代。

[1085] 实施方案112.如实施方案110所述的药盒,其中所述IL-21多肽包含至少四个使所述IL-21多肽的等电点相对于无氨基酸取代的所述人类IL-21多肽降低约0.6个单位至约5个单位的氨基酸取代。

[1086] 实施方案113.如实施方案111或112所述的药盒,其中所述IL-21多肽包含至多10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个降低等电点的氨基酸取代。

[1087] 实施方案114.如实施方案109-113中任一项所述的药盒或组合物,其中所述人类IL-21多肽的等电点为约9.42。

[1088] 实施方案115.如实施方案109-114中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21多肽的等电点为约7.12至约8.72。

[1089] 实施方案116.如实施方案109-115中任一项所述的药盒或组合物,其中通过至少约1.5倍更高曲线下面积(AUC)所测量,所述IL-21多肽在施用于所述受试者后导致相对于所述人类IL-21多肽的改进的暴露。

[1090] 实施方案117.如实施方案110-114中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21多肽包含经修饰的区域,其中相对于所述人类IL-21多肽的包含约2至20个带正电氨基酸残基的区域,所述经修饰的区域包含一个或多个具有所述约2至20个带正电氨基酸残基的氨基酸取代。

[1091] 实施方案118.如实施方案117所述的药盒,其中所述经修饰的区域排除结合人类IL-21受体的氨基酸残基。

[1092] 实施方案119.如实施方案117或118所述的药盒,其中所述经修饰的区域包含位于包含SEQ ID NO:390的所述人类IL-21多肽的S80至T92处的氨基酸残基。

[1093] 实施方案120.如实施方案117-119中任一项所述的药盒或组合物,其中所述人类IL-21多肽在呈所述人类IL-21多肽的三维结构的所述人类IL-21多肽表面上包含至少一个带正电氨基酸残基,并且不结合IL-21受体,并且其中所述IL-21多肽包含至少一个具有所述至少一个带正电氨基酸残基的氨基酸取代。

[1094] 实施方案121.如实施方案117-120中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21多肽不包含在包含SEQ ID NO:390的所述人类IL-21多肽的G84处的氨基酸取代。

[1095] 实施方案122.如实施方案110-121中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21多肽相对于SEQ ID NO:81在选自由以下组成的组的位置处包含4、5、6、7、8、9、10、11或12个氨基酸取代:SEQ ID NO:390的S80、T81、N82、A83、R85、R86、Q87、K88、H89、R90、L91和T92。

[1096] 实施方案123.如实施方案122所述的药盒,其中所述IL-21多肽包含4、5、6、7、8、9、10、11或12个选自由以下组成的组的氨基酸取代:S80G、T81G、N82G、N82E、A83G、A83E、A83S、R85G、R85E、R85S、R86G、R86E、Q87G、Q87E、Q87S、K88G、H89G、H89S、R90G、R90S、R90E、R90A、L91G、L91S、T92G和T92S。

[1097] 实施方案124.如实施方案122所述的药盒,其中所述IL-21多肽包含(a)R85G、R86G、K88G和R90E,或(b)S80G、T81G、N82E、A83G、R85G、R86G、Q87G、K88G、H89G、R90E、L91G和T92G。

[1098] 实施方案125.如实施方案76-124中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21多肽包含氨基酸序列:QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$GX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS(SEQ ID NO:554),其中X$_1$=G、S;X$_2$=G、T;X$_3$=G、E、N;X$_4$=G、S、E、A;X$_5$=G、E、S、R;X$_6$=G、E、R;X$_7$=S、G、E、Q;X$_8$=G、K;X$_9$=G、S、H;X$_{10}$=A、E、S、G、R;X$_{11}$=S、G、L;和X$_{12}$=G、S、T,条件是X$_5$、X$_6$、X$_8$、X$_9$和X$_{10}$中的至少一者不为SEQ ID NO:390中所阐述的相同位置处的氨基酸残基,任选地其中:

[1099] (i)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_8$=G,X$_{10}$=A;

[1100] (ii)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_8$=G,X$_{10}$=E;

[1101] (iii)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=E,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=S;

[1102] (iv)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E;

[1103] (v)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E;

[1104] (vi)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=S;

[1105] (vii)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E;

[1106] (viii)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G;

[1107] (ix)X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=E,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G;

[1108] (x)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=S,X$_{12}$=G;

[1109] (xi)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=G,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=G,X$_{12}$=G;

[1110] (xii)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=E,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=S,X$_{12}$=G;

[1111] (xiii)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=E,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=E,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=S,X$_{12}$=G;

[1112] (xiv)X$_3$=G,X$_4$=G,X$_5$=S,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=S,X$_{10}$=G,X$_{11}$=G,X$_{12}$=S;

[1113] (xv)X$_3$=G,X$_4$=G,X$_5$=E,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=S,X$_{10}$=G,X$_{11}$=G,X$_{12}$=S;

[1114] (xvi)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=G,X$_5$=E,X$_6$=G,X$_7$=G,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=G,X$_{11}$=G,X$_{12}$=G;

[1115] (xvii)X$_1$=G,X$_2$=G,X$_3$=G,X$_4$=S,X$_5$=G,X$_6$=G,X$_7$=S,X$_8$=G,X$_9$=G,X$_{10}$=E,X$_{11}$=

G,X_{12}=G;

[1116] (xviii)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;

[1117] (xix)X_3=G,X_4=G,X_5=S,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=S,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=S;

[1118] (xx)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;

[1119] (xxi)X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[1120] (xxii)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[1121] (xxiii)X_3=G,X_4=G,X_5=G,X_6=E,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[1122] (xxiv)X_3=G,X_4=G,X_5=E,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G;

[1123] (xxv)X_1=G,X_2=G,X_3=G,X_4=E,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G;或

[1124] (xxvi)X_1=G,X_2=G,X_3=E,X_4=G,X_5=G,X_6=G,X_7=G,X_8=G,X_9=G,X_{10}=E,X_{11}=G,X_{12}=G。

[1125] 实施方案126.如实施方案76-125中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-12多肽包含与选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列至少90%同一的氨基酸序列。

[1126] 实施方案127.如实施方案126所述的药盒,其中所述IL-21多肽包含选自SEQ ID NO:391-421的氨基酸序列。

[1127] 实施方案128.如实施方案127所述的融合蛋白,其中所述IL-21多肽包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列。

[1128] 实施方案129.如实施方案76-128中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21多肽包含至少一个相较于由所述人类IL-21多肽结合使与IL-21受体的结合降低的氨基酸取代。

[1129] 实施方案130.如实施方案129所述的药盒,其中所述至少一个氨基酸取代位于SEQ ID NO:390的位置R5、I8、R9、R11、L13、I14、I16、V17、D18、K72、K73、L74、K75、R76、K77或K117处的一个或多个氨基酸残基处。

[1130] 实施方案131.如实施方案130所述的药盒,其中所述至少一个氨基酸取代选自:R5F、R5A、R5E、R5S、R5T、R5N、R5Q、R5V、R5I、R5L、R5Y、I8E、R9A、R9D、R9E、R9H、R9S、R9T、R9N、R9G、R9V、R9I、R9L、R9Y、R11D、R11E、L13F、L13R、I14D、I16A、I16S、I16R、V17I、V17A、D18A、K72A、K72E、K73A、K73E、K75A、K75E、L74I、L74F、L74M、L74V、R76E、R76F、R76A、R76N、R76D、R76S、R76T、R76Q、R76V、R76I、R76L、R76Y、R76M、K77A、K77E和K117A。

[1131] 实施方案132.如实施方案130或131所述的药盒,其中所述至少一个氨基酸取代为R76E或R76Q。

[1132] 实施方案133.如实施方案76-132中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21多肽包含与选自SEQ ID NO:422-491的氨基酸序列至少90%同一的氨基酸序列。

[1133] 实施方案134.如实施方案133所述的药盒,其中所述IL-21多肽包含选自SEQ ID NO:422-491的氨基酸序列。

[1134] 实施方案135.如实施方案76-134中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-2融合蛋白包含:

[1135] 一条或两条包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:157的氨基

酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:158的氨基酸序列的重链；

[1136] 一条或两条包含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:161的氨基酸序列的重链；

[1137] 一条或两条包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:164的氨基酸序列的重链；

[1138] 一条或两条包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:167的氨基酸序列的重链；

[1139] 一条或两条包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:170的氨基酸序列的重链；

[1140] 一条或两条包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:173的氨基酸序列的重链；

[1141] 一条或两条包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:176的氨基酸序列的重链；

[1142] 一条或两条包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:189的氨基酸序列的重链；

[1143] 一条或两条包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列的重链；

[1144] 一条或两条包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列的重链；

[1145] 一条或两条包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列的重链；

[1146] 一条或两条包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列的重链；

[1147] 一条或两条包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:316的氨基酸序列的重链；

[1148] 一条或两条包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:320的氨基酸序列的重链；

[1149] 一条或两条包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:324的氨基酸序列的重链；

[1150] 一条或两条包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:328的氨基酸序列的重链；

[1151] 一条或两条包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:332的氨基酸序列的重链；

[1152] 一条或两条包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列的重链；

[1153] 一条或两条包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列的重链；

[1154] 一条或两条包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列的重链；

[1155] 一条或两条包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:348的氨基酸序列的重链；

[1156] 一条或两条包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:352的氨基酸序列的重链；

[1157] 一条或两条包含SEQ ID NO:156的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:157的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:217的氨基酸序列的重链；

[1158] 一条或两条包含SEQ ID NO:159的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:160的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:218的氨基酸序列的重链；

[1159] 一条或两条包含SEQ ID NO:162的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:219的氨基酸序列的重链；

[1160] 一条或两条包含SEQ ID NO:165的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:166的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:220的氨基酸序列的重链；

[1161] 一条或两条包含SEQ ID NO:168的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:169的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:221的氨基酸序列的重链；

[1162] 一条或两条包含SEQ ID NO:171的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:172的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:222的氨基酸序列的重链；

[1163] 一条或两条包含SEQ ID NO:174的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:175的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列的重链；

[1164] 一条或两条包含SEQ ID NO:187的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:188的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列的重链；

[1165] 一条或两条包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:301的氨基酸序列的重链；

[1166] 一条或两条包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的重链；

[1167] 一条或两条包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:309的氨基酸序列的重链；

[1168] 一条或两条包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:313的氨基酸序列的重链；

[1169] 一条或两条包含SEQ ID NO:314的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:315的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:317的氨基酸序列的重链；

[1170] 一条或两条包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:319的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:321的氨基酸序列的重链；

[1171] 一条或两条包含SEQ ID NO:322的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:323的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列的重链；

[1172] 一条或两条包含SEQ ID NO:326的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:327的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:329的氨基酸序列的重链；

[1173] 一条或两条包含SEQ ID NO:330的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:331的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列的重链；

[1174] 一条或两条包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:335的氨基

酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列的重链;

[1175] 一条或两条包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列的重链;

[1176] 一条或两条包含SEQ ID NO:342的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:343的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:345的氨基酸序列的重链;

[1177] 一条或两条包含SEQ ID NO:346的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:347的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:349的氨基酸序列的重链;或

[1178] 一条或两条包含SEQ ID NO:350的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:351的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:353的氨基酸序列的重链。

[1179] 实施方案136.如实施方案76-135中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-2融合蛋白包含四条多肽链,其中:

[1180] 第一多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列;

[1181] 第一多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:335的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:337的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:334的氨基酸序列;

[1182] 第一多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:340的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列;或

[1183] 第一多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:339的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:341的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:338的氨基酸序列。

[1184] 实施方案137.如实施方案76-136或107-134中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21融合蛋白包含:

[1185] 一条或两条包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:559的氨基酸序列的重链;

[1186] 一条或两条包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:563的氨基酸序列的重链;

[1187] 一条或两条包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:567的氨基酸序列的重链;

[1188] 一条或两条包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列的重链;

[1189] 一条或两条包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:575的氨基酸序列的重链;

[1190] 一条或两条包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列的重链;

[1191] 一条或两条包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:583的氨基酸序列的重链;

[1192] 一条或两条包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:587的氨基酸序列的重链;

[1193] 一条或两条包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:591的氨基酸序列的重链;

[1194] 一条或两条包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:560的氨基酸序列的重链;

[1195] 一条或两条包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:564的氨基酸序列的重链;

[1196] 一条或两条包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:568的氨基酸序列的重链;

[1197] 一条或两条包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列的重链;

[1198] 一条或两条包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:576的氨基酸序列的重链;

[1199] 一条或两条包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:580的氨基酸序列的重链;

[1200] 一条或两条包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:584的氨基酸序列的重链;

[1201] 一条或两条包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:588的氨基酸序列的重链;或

[1202] 一条或两条包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列的轻链、包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列的重链、和包含SEQ ID NO:592的氨基酸序列的重链。

[1203] 实施方案138.如实施方案76-137或107-134中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21融合蛋白包含四条多肽链,其中:

[1204] 第一多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:559的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列;

[1205] 第一多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:558的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:560的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:557的氨基酸序列;

[1206] 第一多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:563的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列;

[1207] 第一多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:562的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:564的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:561的氨基酸序列;

[1208] 第一多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:567的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列;

[1209] 第一多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:566的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:568的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:565的氨基酸序列;

[1210] 第一多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:571的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列;

[1211] 第一多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:570的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:572的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:569的氨基酸序列;

[1212] 第一多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:575的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列;

[1213] 第一多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:574的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:576的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列;

[1214] 第一多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列;

[1215] 第一多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:578的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:580的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列;

[1216] 第一多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:583的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列;

[1217] 第一多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:582的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:584的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:581的氨基酸序列;

[1218] 第一多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:587的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列;

[1219] 第一多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:586的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:588的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:585的氨基酸序列;

[1220] 第一多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:591的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列;或

[1221] 第一多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列,第二多肽链包含SEQ ID NO:590的氨基酸序列,第三多肽链包含SEQ ID NO:592的氨基酸序列,和第四多肽链包含SEQ ID NO:589的氨基酸序列。

[1222] 实施方案139.如实施方案76或79-138中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21融合蛋白是在施用所述IL-2融合蛋白之前施用。

[1223] 实施方案140.如实施方案76或79-138中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-2融合蛋白是在施用所述IL-21融合蛋白之前施用。

[1224] 实施方案141.如实施方案76或79-138中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白是并行、依序或同时施用的。

[1225] 实施方案142.如实施方案76或79-141中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-21融合蛋白被配制成包含药学上可接受的载剂的药物组合物。

[1226] 实施方案143.如实施方案76或79-142中任一项所述的药盒或组合物,其中所述IL-2融合蛋白被配制成包含药学上可接受的载剂的药物组合物。

[1227] 实施方案144.如实施方案142或143所述的药盒,其中所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白被配制成单一药物组合物。

[1228] 实施方案145.如实施方案142或143所述的药盒,其中所述IL-21融合蛋白和所述IL-2融合蛋白被配制成独立的药物组合物。

[1229] 实施方案146.如实施方案76-145中任一项所述的药盒或组合物,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段各自靶向CD8ab或CD8b。

[1230] 实施方案147.如实施方案146所述的药盒,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段各自靶向CD8ab或CD8b上的不同表位。

[1231] 实施方案148.如实施方案146或147所述的药盒,其中所述第一抗体或其抗原结合片段和所述第二抗体或其抗原结合片段不会交叉竞争与CD8ab或CD8b结合。

[1232] 实施方案149.一种用于治疗有需要的受试者的IL-21融合蛋白,其中所述受试者已接受或正接受用IL-2融合蛋白治疗,其中所述IL-21融合蛋白包含(i)与人类CD8特异性结合的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽,并且其中所述IL-2融合蛋白包含(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-2多肽。

[1233] 实施方案150.一种用于治疗有需要的受试者的IL-2融合蛋白,其中所述受试者已接受或正接受用IL-21融合蛋白治疗,其中所述IL-21融合蛋白包含(i)与人类CD8特异性结合的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽,并且其中所述IL-2融合蛋白包含(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-2多肽。

[1234] 实施方案151.一种用于治疗有需要的受试者的IL-2融合蛋白和IL-21融合蛋白,其中

[1235] (a)所述IL-21融合蛋白包含(i)与人类CD8特异性结合的第一抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-21多肽;和

[1236] (b)所述IL-2融合蛋白包含(i)特异性结合人类CD8的第二抗体或其抗原结合片段,和(ii)IL-2多肽。

[1237] 实施方案152.一种药物组合物,所述药物组合物包含实施方案86-148中任一项所述的组合物和药学上可接受的载剂。

[1238] 虽然已在本文中显示并描述本公开的优选实施方案,但对于本领域技术人员来说将显而易见的是,此类实施方案仅以举例方式提供。本领域技术人员可在不脱离本公开的情况下想到许多变化形式、改变和取代。应理解,本公开的实施方案的各种替代方案可用于

实践本公开。预期以下权利要求限定本公开的范围,并且由此涵盖在这些权利要求和其等同物的范围内的方法和结构。

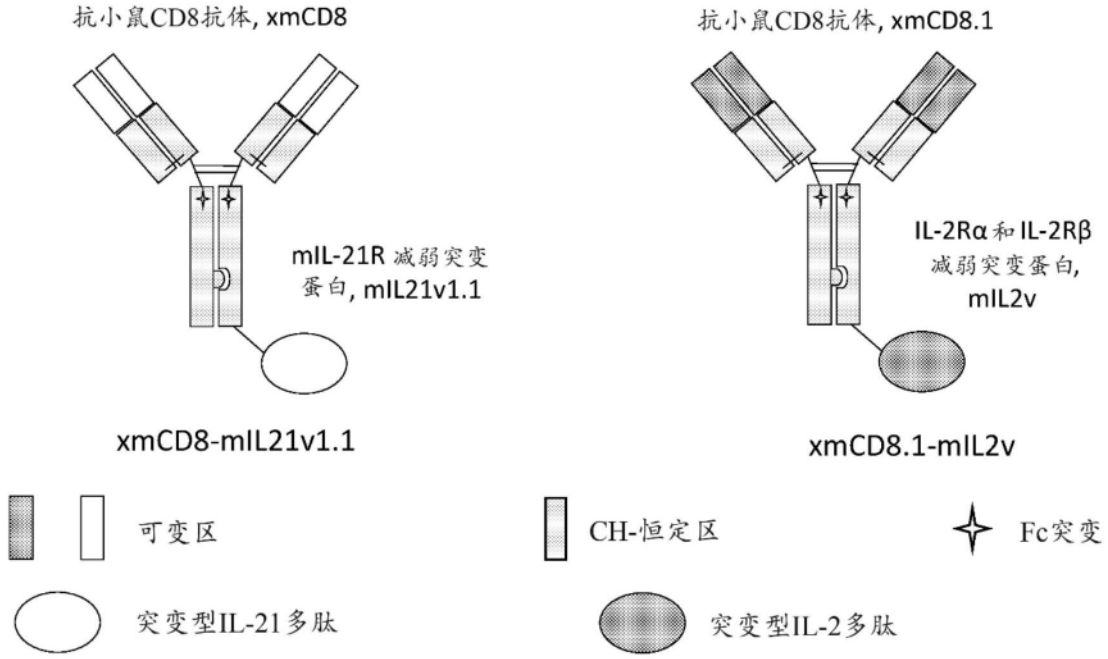

抗小鼠CD8抗体, xmCD8
mIL-21R 减弱突变蛋白, mIL21v1.1
xmCD8-mIL21v1.1
抗小鼠CD8抗体, xmCD8.1
IL-2Rα 和 IL-2Rβ 减弱突变蛋白, mIL2v
xmCD8.1-mIL2v
可变区
CH-恒定区
Fc突变
突变型IL-21多肽
突变型IL-2多肽

图1

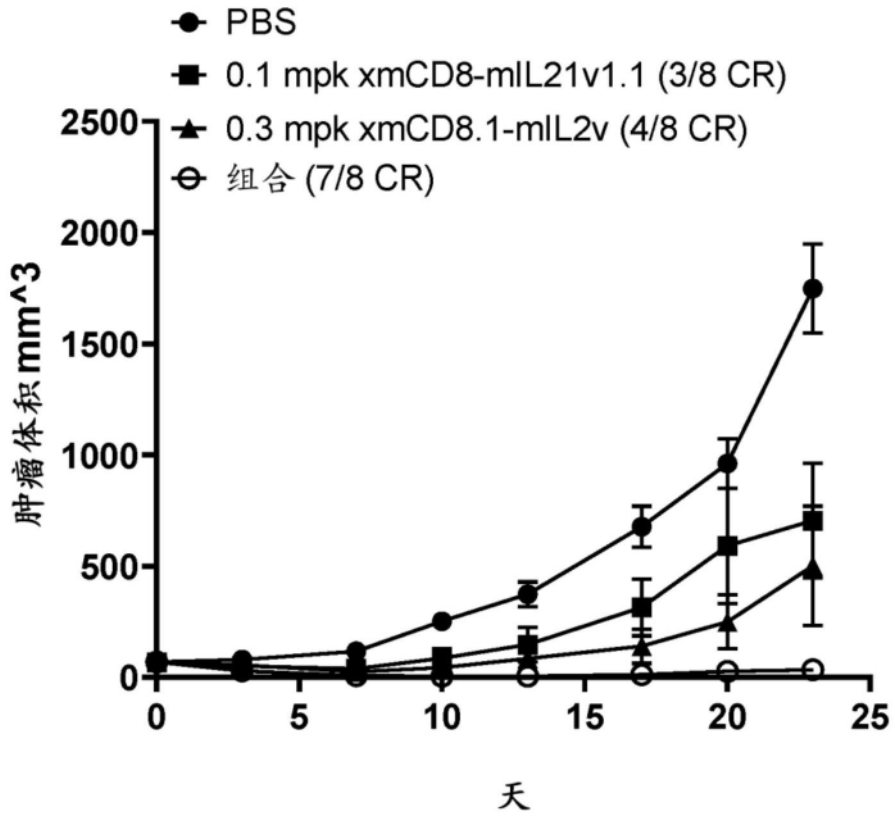

PBS
0.1 mpk xmCD8-mIL21v1.1 (3/8 CR)
0.3 mpk xmCD8.1-mIL2v (4/8 CR)
组合 (7/8 CR)
肿瘤体积 mm^3
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
天

图2A

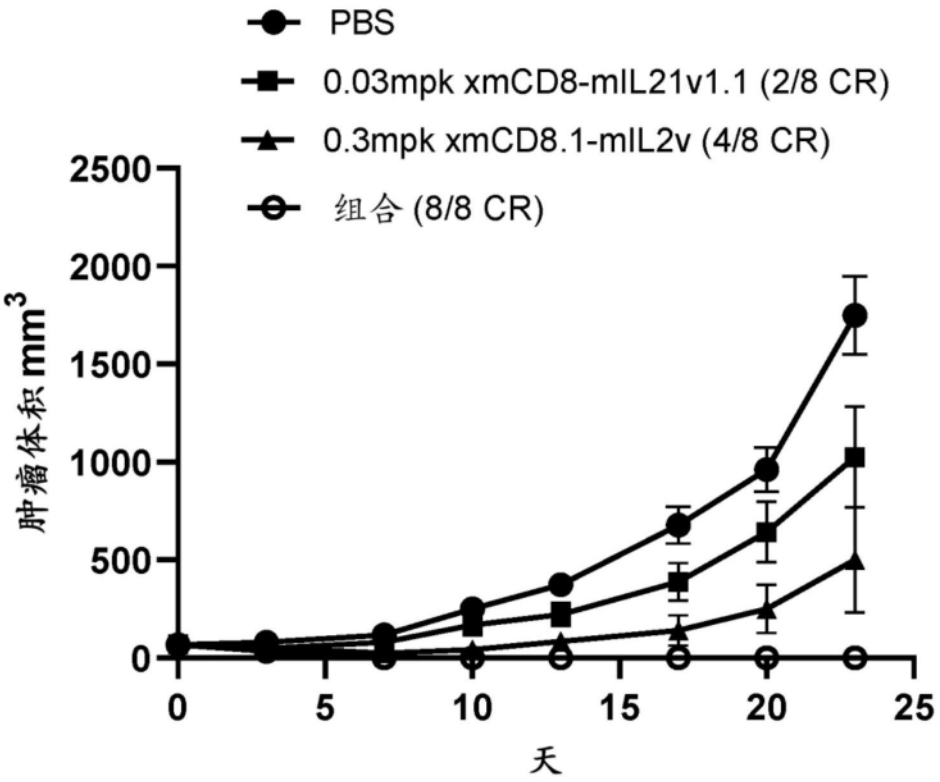

PBS
0.03mpk xmCD8-mIL21v1.1 (2/8 CR)
0.3mpk xmCD8.1-mIL2v (4/8 CR)
组合 (8/8 CR)
肿瘤体积 mm3
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
天

图2B

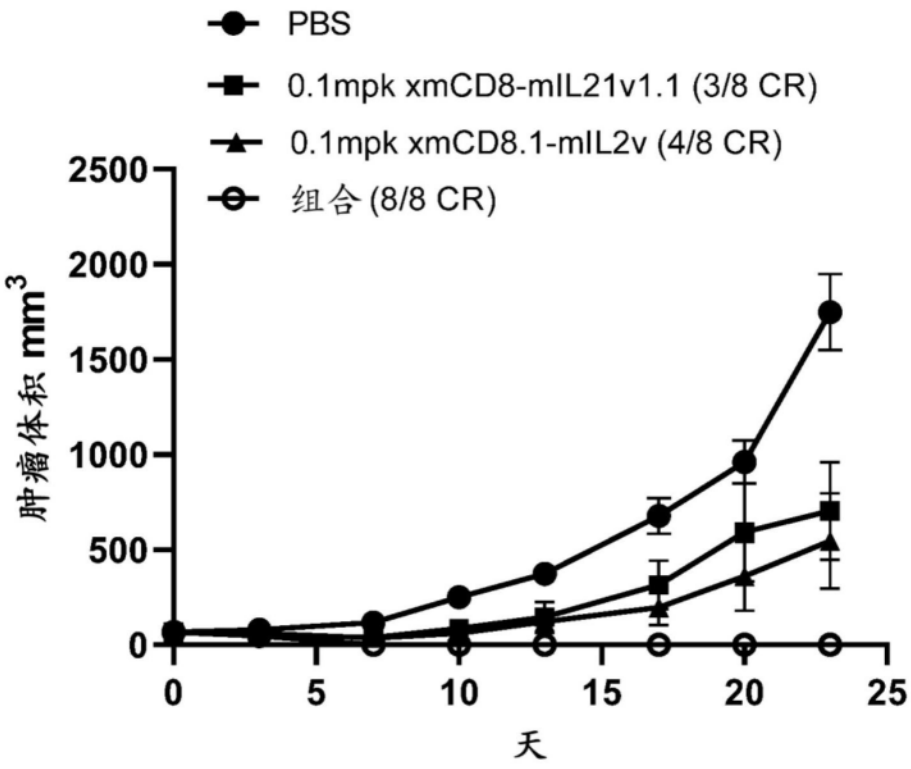

PBS
0.1mpk xmCD8-mIL21v1.1 (3/8 CR)
0.1mpk xmCD8.1-mIL2v (4/8 CR)
组合 (8/8 CR)
肿瘤体积 mm3
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
天

图2C

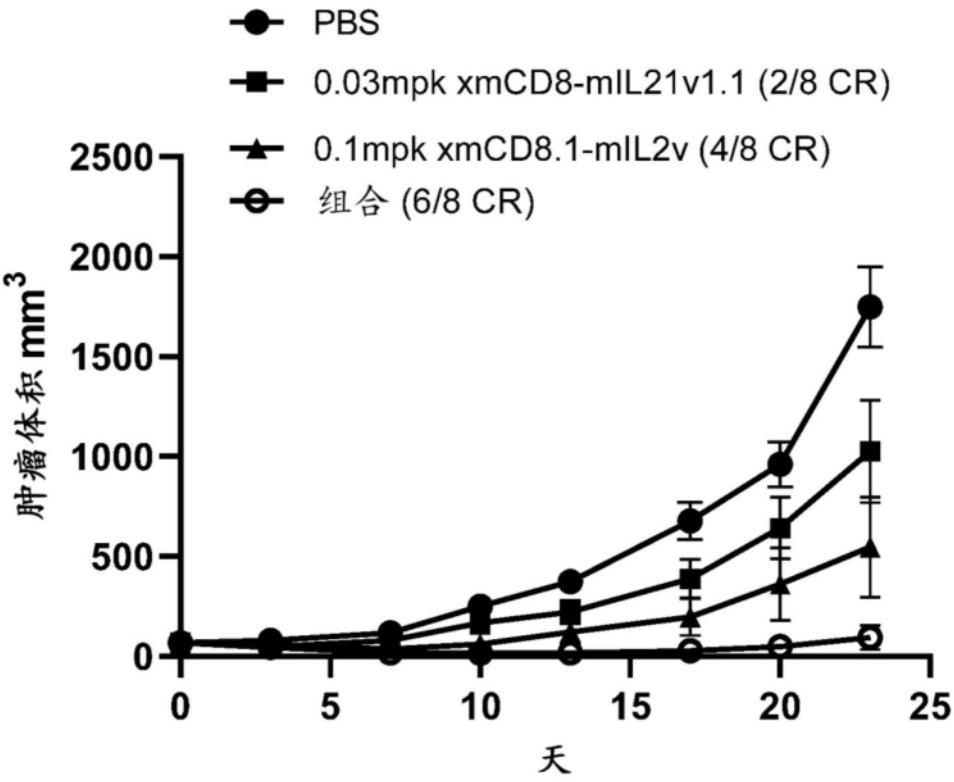

PBS
0.03mpk xmCD8-mIL21v1.1 (2/8 CR)
0.1mpk xmCD8.1-mIL2v (4/8 CR)
组合 (6/8 CR)
肿瘤体积 mm3
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
天

图2D

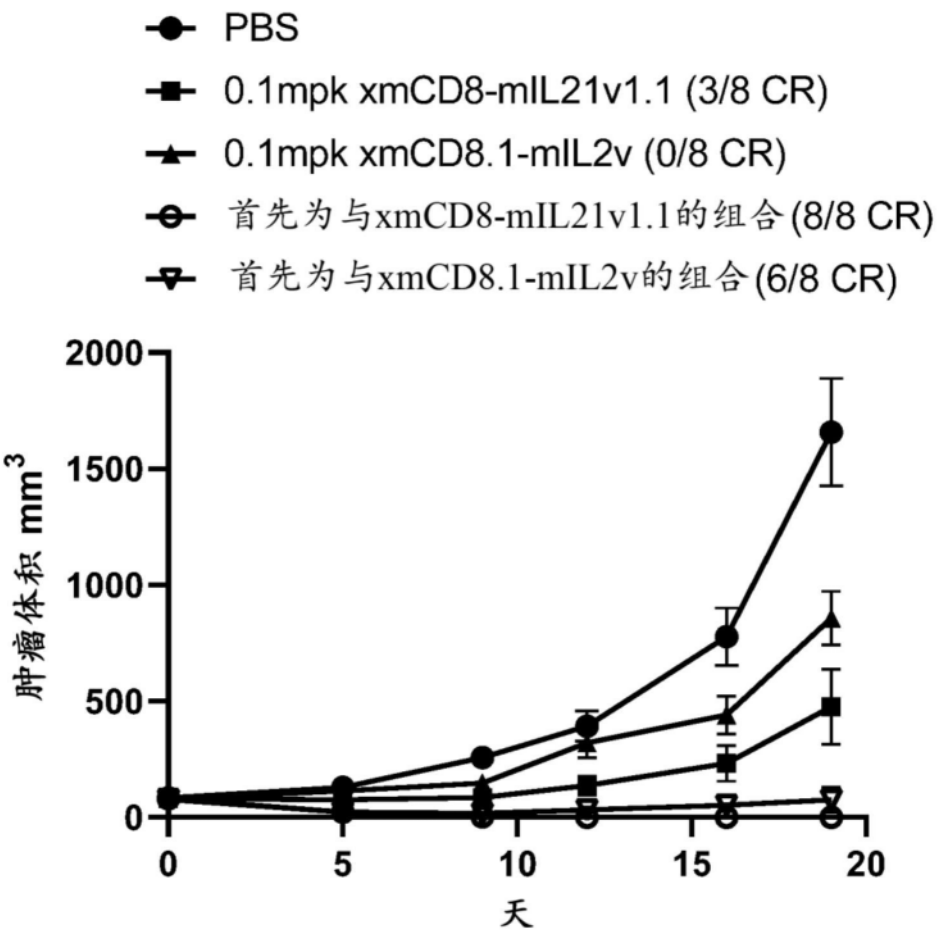

PBS
0.1mpk xmCD8-mIL21v1.1 (3/8 CR)
0.1mpk xmCD8.1-mIL2v (0/8 CR)
首先为与xmCD8-mIL21v1.1的组合(8/8 CR)
首先为与xmCD8.1-mIL2v的组合(6/8 CR)
肿瘤体积 mm3
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
天

图3