



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116367865 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 30

(21) 申请号 202180057742.6

(22) 申请日 2021.06.01

(30) 优先权数据

63/032,747 2020.06.01 US

17/199,205 2021.03.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/035290 2021.06.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/247607 EN 2021.12.09

(71) 申请人 勃林格殷格翰国际公司

地址 德国莱茵河畔殷格翰

(72) 发明人 乔恩·韦丹兹

凯瑟琳·厄普丘奇-安格

(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 李敏春 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 47/68 (2006.01)

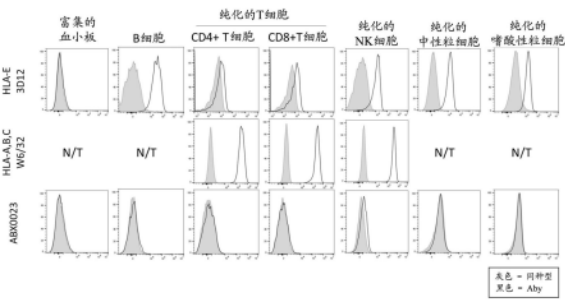
权利要求书20页 说明书70页 附图66页

(54) 发明名称

靶向包含非典型HLA-I和新抗原的复合物的
抗体及其使用方法

(57) 摘要

本文提供了选择性结合包含非典型HLA-I (例如HLA-E) 和新抗原(neoantigen)的复合物的具有如本文公开的可变重链结构域(VH)、可变轻链结构域(VL)和互补决定区(CDR)的抗体,以及其方法和用途。



1. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链可变结构域 (VL), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列。

2. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链可变结构域 (VL), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 90% 相同的氨基酸序列。

3. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链可变结构域 (VL), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 95% 相同的氨基酸序列。

4. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链可变结构域 (VL), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 99% 相同的氨基酸序列。

5. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链可变结构域 (VL), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域 (VH), 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列。

7. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域 (VH), 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 90% 相同的氨基酸序列。

8. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域 (VH), 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 95% 相同的氨基酸序列。

9. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域 (VH), 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 99% 相同的氨基酸序列。

10. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域 (VH), 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段选择性结合包含 HLA-E 和新抗原的复合物。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段对 (i) 单独的所述 HLA-E; 或 (ii) 单独的所述新抗原不具有结合亲和力。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述新抗原由精于抗原加工机构 (APM) 的细胞表达。

14. 根据权利要求 13 所述的单克隆抗体, 其中所述新抗原由精于 TAP1/2 的细胞表达。

15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成: 根据 SEQ ID NO:17 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18 (VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19 (VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20 (VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21 (IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23 (VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24 (VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25 (VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28 (VMPPTLLL) 或 SEQ ID NO:29 (VTAPRTVLL) 的序列。

16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述新抗原包含以下、基本上

由以下组成或由以下组成：根据SEQ ID NO:17 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18 (VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19 (VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL)的序列。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的单克隆抗体，其中所述HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。

18. 根据权利要求17所述的单克隆抗体，其中所述抗体选择性地结合复合物，所述复合物包含：

(a) 所述HLA-E*0101和所述新抗原；

(b) 所述HLA-E*0103和所述新抗原；或者

(c) 所述HLA-E*0101和所述新抗原，以及所述HLA-E*0103和所述新抗原。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。

24. 根据权利要求23所述的单克隆抗体，其中所述BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。

25. 根据权利要求23-24中任一项所述的单克隆抗体，其中所述BiTE还包含轻链可变结构域(VL)，所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

26. 根据权利要求23-25中任一项所述的单克隆抗体，其中所述BiTE还包含重链可变结构域(VH)，所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

27. 根据权利要求1-26中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。

28. 根据权利要求1-27中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。

29. 根据权利要求1-28中任一项所述的单克隆抗体，其中所述抗体与包含所述HLA-E和所述新抗原的所述复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。

30. 根据权利要求29所述的单克隆抗体，其中所述免疫应答包括T细胞的激活。

31. 根据权利要求30所述的单克隆抗体，其中所述T细胞是CD8⁺T细胞。

32. 根据权利要求30所述的单克隆抗体，其中所述免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。

33. 根据权利要求29所述的单克隆抗体，其中所述细胞是癌细胞。

34. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含重链可变结构域 (VH), 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列。

35. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含重链可变结构域 (VH), 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 90% 相同的氨基酸序列。

36. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含重链可变结构域 (VH), 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 95% 相同的氨基酸序列。

37. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含重链可变结构域 (VH), 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 99% 相同的氨基酸序列。

38. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含重链可变结构域 (VH), 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列。

39. 根据权利要求 34-38 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域 (VL), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列。

40. 根据权利要求 34-38 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域 (VL), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 90% 相同的氨基酸序列。

41. 根据权利要求 34-38 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域 (VL), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 95% 相同的氨基酸序列。

42. 根据权利要求 34-38 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域 (VL), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 99% 相同的氨基酸序列。

43. 根据权利要求 34-38 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域 (VL), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列。

44. 根据权利要求 34-43 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段选择性结合包含 HLA-E 和新抗原的复合物。

45. 根据权利要求 34-44 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段对 (i) 单独的所述 HLA-E; 或 (ii) 单独的所述新抗原不具有结合亲和力。

46. 根据权利要求 34-45 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述新抗原由精于抗原加工机构 (APM) 的细胞表达。

47. 根据权利要求 46 所述的单克隆抗体, 其中所述新抗原由精于 TAP1/2 的细胞表达。

48. 根据权利要求 34-47 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成: 根据 SEQ ID NO:17 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18 (VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19 (VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20 (VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21 (IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23 (VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24 (VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25 (VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28 (VMPPTLLL) 或 SEQ ID NO:29 (VTAPRTVLL) 的序列。

49. 根据权利要求 34-48 中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述新抗原包含以下、基本

上由以下组成或由以下组成：根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。

50. 根据权利要求34-49中任一项所述的单克隆抗体，其中所述HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。

51. 根据权利要求50所述的单克隆抗体，其中所述抗体选择性地结合复合物，所述复合物包含：

- (a) 所述HLA-E*0101和所述新抗原；
- (b) 所述HLA-E*0103和所述新抗原；或者
- (c) 所述HLA-E*0101和所述新抗原，以及所述HLA-E*0103和所述新抗原。

52. 根据权利要求34-51中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。

53. 根据权利要求34-52中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。

54. 根据权利要求34-53中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。

55. 根据权利要求34-54中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。

56. 根据权利要求34-55中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。

57. 根据权利要求56所述的单克隆抗体，其中所述BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。

58. 根据权利要求56-57中任一项所述的单克隆抗体，其中所述BiTE还包含轻链可变结构域(VL)，所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

59. 根据权利要求56-58中任一项所述的单克隆抗体，其中所述BiTE还包含重链可变结构域(VH)，所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

60. 根据权利要求34-59中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。

61. 根据权利要求34-60中任一项所述的单克隆抗体，其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。

62. 根据权利要求34-61中任一项所述的单克隆抗体，其中所述抗体与包含所述HLA-E和所述新抗原的所述复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。

63. 根据权利要求62所述的单克隆抗体，其中所述免疫应答包括T细胞的激活。

64. 根据权利要求63所述的单克隆抗体，其中所述T细胞是CD8⁺T细胞。

65. 根据权利要求62所述的单克隆抗体，其中所述免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。

66. 根据权利要求62所述的单克隆抗体，其中所述细胞是癌细胞。

67. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

68. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列。

69. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列。

70. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列。

71. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

72. 根据权利要求67-71中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链互补决定区 (CDR), 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

73. 根据权利要求67-71中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链互补决定区 (CDR), 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列。

74. 根据权利要求67-71中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链互补决定区 (CDR), 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列。

75. 根据权利要求67-71中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链互补决定区 (CDR), 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列。

76. 根据权利要求67-71中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链互补决定区 (CDR), 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

77. 根据权利要求67-76中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域 (VL), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

78. 根据权利要求67-77中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域 (VH), 所述重链可变结构域 (VH) 包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

79. 根据权利要求67-78中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物。

80. 根据权利要求67-79中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结

合片段对(i)单独的所述HLA-E;或(ii)单独的所述新抗原不具有结合亲和力。

81.根据权利要求67-80中任一项所述的单克隆抗体,其中所述新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。

82.根据权利要求81所述的单克隆抗体,其中所述新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。

83.根据权利要求67-82中任一项所述的单克隆抗体,其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPRTLLL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)的序列。

84.根据权利要求67-83中任一项所述的单克隆抗体,其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。

85.根据权利要求67-84中任一项所述的单克隆抗体,其中所述HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。

86.根据权利要求85所述的单克隆抗体,其中所述抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:

(a)所述HLA-E*0101和所述新抗原;

(b)所述HLA-E*0103和所述新抗原;或者

(c)所述HLA-E*0101和所述新抗原,以及所述HLA-E*0103和所述新抗原。

87.根据权利要求67-86中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。

88.根据权利要求67-87中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。

89.根据权利要求67-88中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。

90.根据权利要求67-89中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。

91.根据权利要求67-90中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。

92.根据权利要求91所述的单克隆抗体,其中所述BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。

93.根据权利要求91-92中任一项所述的单克隆抗体,其中所述BiTE还包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ IDNO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

94.根据权利要求91-93中任一项所述的单克隆抗体,其中所述BiTE还包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ IDNO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

95. 根据权利要求91-94中任一项所述的单克隆抗体,其中所述BiTE还包含轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

96. 根据权利要求91-95中任一项所述的单克隆抗体,其中所述BiTE还包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

97. 根据权利要求67-96中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。

98. 根据权利要求67-97中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。

99. 根据权利要求67-98中任一项所述的单克隆抗体,其中所述抗体与包含所述HLA-E和所述新抗原的所述复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。

100. 根据权利要求99所述的单克隆抗体,其中所述免疫应答包括T细胞的激活。

101. 根据权利要求100所述的单克隆抗体,其中所述T细胞是CD8⁺T细胞。

102. 根据权利要求99所述的单克隆抗体,其中所述免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。

103. 根据权利要求99所述的单克隆抗体,其中所述细胞是癌细胞。

104. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段,包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

105. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段,包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列。

106. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段,包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列。

107. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段,包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列。

108. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段,包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

109. 根据权利要求104-108中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或抗原结合片段包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

110. 根据权利要求104-108中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或抗原结合片段包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列。

111. 根据权利要求104-108中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或抗原

结合片段包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列。

112.根据权利要求104-108中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或抗原结合片段包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列。

113.根据权利要求104-108中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或抗原结合片段包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

114.根据权利要求104-113中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

115.根据权利要求104-114中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

116.根据权利要求104-115中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物。

117.根据权利要求104-116中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段对(i)单独的所述HLA-E;或(ii)单独的所述新抗原不具有结合亲和力。

118.根据权利要求104-117中任一项所述的单克隆抗体,其中所述新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。

119.根据权利要求118所述的单克隆抗体,其中所述新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。

120.根据权利要求104-119中任一项所述的单克隆抗体,其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPPTLLL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)的序列。

121.根据权利要求104-120中任一项所述的单克隆抗体,其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。

122.根据权利要求104-121中任一项所述的单克隆抗体,其中所述HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。

123.根据权利要求122所述的单克隆抗体,其中所述抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:

(a)所述HLA-E*0101和所述新抗原;

(b)所述HLA-E*0103和所述新抗原;或者

(c)所述HLA-E*0101和所述新抗原,以及所述HLA-E*0103和所述新抗原。

124.根据权利要求104-123中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗

原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。

125. 根据权利要求104-124中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。

126. 根据权利要求104-125中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。

127. 根据权利要求104-126中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。

128. 根据权利要求104-127中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。

129. 根据权利要求128所述的单克隆抗体,其中所述BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。

130. 根据权利要求128-129中任一项所述的单克隆抗体,其中所述BiTE还包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

131. 根据权利要求128-130中任一项所述的单克隆抗体,其中所述BiTE还包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

132. 根据权利要求128-131中任一项所述的单克隆抗体,其中所述BiTE还包含轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

133. 根据权利要求128-132中任一项所述的单克隆抗体,其中所述BiTE还包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

134. 根据权利要求104-133中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。

135. 根据权利要求104-134中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。

136. 根据权利要求104-135中任一项所述的单克隆抗体,其中所述抗体与包含所述HLA-E和所述新抗原的所述复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。

137. 根据权利要求136所述的单克隆抗体,其中所述免疫应答包括T细胞的激活。

138. 根据权利要求137所述的单克隆抗体,其中所述T细胞是CD8⁺T细胞。

139. 根据权利要求136所述的单克隆抗体,其中所述免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。

140. 根据权利要求136所述的单克隆抗体,其中所述细胞是癌细胞。

141. 一种双特异性抗体或其抗原结合片段,包含:

(a) 轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;以及

(b) 轻链互补决定区 (CDR) 或重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:9-11 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:12-14 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列。

142. 根据权利要求 141 所述的双特异性抗体, 其中所述双特异性抗体包含:

(a) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列, 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列; 和

(b) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列, 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列。

143. 一种双特异性抗体或其抗原结合片段, 包含:

(a) 轻链互补决定区 (CDR) 和重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:1-3 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:4-6 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列; 以及

(b) 轻链互补决定区 (CDR) 和重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:9-11 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:12-14 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列。

144. 根据权利要求 143 所述的双特异性抗体, 其中所述双特异性抗体包含:

(a) 轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列, 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列; 和

(b) 轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列, 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列。

145. 根据权利要求 141-144 中任一项所述的双特异性抗体, 其中所述双特异性抗体选择性结合包含 HLA-E 和新抗原的复合物。

146. 根据权利要求 141-145 中任一项所述的双特异性抗体, 其中所述双特异性抗体对 (i) 单独的所述 HLA-E; 或 (ii) 单独的所述新抗原不具有结合亲和力。

147. 根据权利要求 141-146 中任一项所述的双特异性抗体, 其中所述新抗原由精于抗原加工机构 (APM) 的细胞表达。

148. 根据权利要求 147 所述的双特异性抗体, 其中所述新抗原由精于 TAP1/2 的细胞表达。

149. 根据权利要求 141-148 中任一项所述的双特异性抗体, 其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成: 根据 SEQ ID NO:17 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18 (VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19 (VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20 (VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21 (IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23 (VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24 (VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25

(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28 (VMPRTLIL)或SEQ ID NO:29 (VTAPRTVLL)的序列。

150. 根据权利要求141-149中任一项所述的双特异性抗体,其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18 (VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19 (VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL)的序列。

151. 根据权利要求141-150中任一项所述的双特异性抗体,其中所述HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。

152. 根据权利要求151所述的双特异性抗体,其中所述抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:

(a) 所述HLA-E*0101和所述新抗原;

(b) 所述HLA-E*0103和所述新抗原;或者

(c) 所述HLA-E*0101和所述新抗原,以及所述HLA-E*0103和所述新抗原。

153. 根据权利要求141-152中任一项所述的双特异性抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。

154. 根据权利要求104-153中任一项所述的双特异性抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。

155. 根据权利要求154所述的双特异性抗体,其中所述BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。

156. 根据权利要求141-155中任一项所述的双特异性抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。

157. 根据权利要求141-156中任一项所述的双特异性抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。

158. 根据权利要求141-157中任一项所述的双特异性抗体,其中所述抗体与包含所述HLA-E和所述新抗原的所述复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。

159. 根据权利要求158所述的双特异性抗体,其中所述免疫应答包括T细胞的激活。

160. 根据权利要求159所述的双特异性抗体,其中所述T细胞是CD8⁺T细胞。

161. 根据权利要求158所述的双特异性抗体,其中所述免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。

162. 根据权利要求158所述的双特异性抗体,其中所述细胞是癌细胞。

163. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:(a) 根据权利要求1-140中任一项所述的单克隆抗体或其抗原结合片段,或根据权利要求141-162中任一项所述的双特异性抗体或其抗原结合片段;和(b) 药学上可接受的载体或赋形剂。

164. 一种在有相应需要的个体中治疗癌症的方法,包括向所述个体施用有效量的包含轻链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

165. 一种在有相应需要的个体中治疗癌症的方法,包括向所述个体施用有效量的包含重链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

166. 根据权利要求164或权利要求165所述的方法, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含(a)轻链互补决定区(CDR), 所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列; 和(b)重链互补决定区(CDR), 所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

167. 根据权利要求164-166中任一项所述的方法, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含(a)轻链互补决定区(CDR), 所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列; 和(b)重链互补决定区(CDR), 所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列。

168. 根据权利要求164-167中任一项所述的方法, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含(a)轻链互补决定区(CDR), 所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列; 和(b)重链互补决定区(CDR), 所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列。

169. 根据权利要求164-168中任一项所述的方法, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含(a)轻链互补决定区(CDR), 所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列; 和(b)重链互补决定区(CDR), 所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列。

170. 根据权利要求164-169中任一项所述的方法, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含(a)轻链互补决定区(CDR), 所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列; 和(b)重链互补决定区(CDR), 所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

171. 根据权利要求164-170中任一项所述的方法, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域(VL), 所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

172. 根据权利要求164-171中任一项所述的方法, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域(VH), 所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

173. 根据权利要求164-172中任一项所述的方法, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物。

174. 根据权利要求164-173中任一项所述的方法, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段对(i)单独的所述HLA-E; 或(ii)单独的所述新抗原不具有结合亲和力。

175. 根据权利要求164-174中任一项所述的方法, 其中所述新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。

176. 根据权利要求175所述的方法, 其中所述新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。

177. 根据权利要求164-176中任一项所述的方法, 其中所述新抗原包含以下、基本上由

以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18 (VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19 (VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20 (VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21 (IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23 (VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24 (VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25 (VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28 (VMPRTLLL)或SEQ ID NO:29 (VTAPRTVLL)的序列。

178.根据权利要求164-177中任一项所述的方法,其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18 (VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19 (VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL)的序列。

179.根据权利要求164-178中任一项所述的方法,其中所述HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。

180.根据权利要求179所述的方法,其中所述抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:

- (a)所述HLA-E*0101和所述新抗原;
- (b)所述HLA-E*0103和所述新抗原;或者
- (c)所述HLA-E*0101和所述新抗原,以及所述HLA-E*0103和所述新抗原。

181.根据权利要求164-180中任一项所述的方法,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。

182.根据权利要求164-181中任一项所述的方法,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。

183.根据权利要求164-182中任一项所述的方法,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。

184.根据权利要求164-183中任一项所述的方法,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。

185.根据权利要求164-184中任一项所述的方法,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。

186.根据权利要求185所述的方法,其中所述BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。

187.根据权利要求185-186中任一项所述的方法,其中所述BiTE还包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

188.根据权利要求185-187中任一项所述的方法,其中所述BiTE还包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

189.根据权利要求185-188中任一项所述的方法,其中所述BiTE还包含轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

190.根据权利要求185-189中任一项所述的方法,其中所述BiTE还包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

191. 根据权利要求164-190中任一项所述的方法, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。

192. 根据权利要求164-191中任一项所述的方法, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。

193. 根据权利要求164-192中任一项所述的方法, 其中所述抗体与包含所述HLA-E和所述新抗原的所述复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。

194. 根据权利要求193所述的方法, 其中所述免疫应答包括T细胞的激活。

195. 根据权利要求194所述的方法, 其中所述T细胞是CD8⁺T细胞。

196. 根据权利要求193所述的方法, 其中所述免疫应答包括细胞毒性T细胞 (CTL) 的激活。

197. 根据权利要求164-193中任一项所述的方法, 其中所述癌症是乳腺癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、绒毛膜癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、胃癌、宫颈癌或头颈癌。

198. 根据权利要求164-193中任一项所述的方法, 其中所述癌症是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

199. 根据权利要求164-193中任一项所述的方法, 其中所述癌症是多发性骨髓瘤 (MM)、急性髓系白血病 (AML) 或骨髓增生异常综合征。

200. 根据权利要求164-193中任一项所述的方法, 其中所述癌症是B细胞恶性肿瘤。

201. 根据权利要求164-193中任一项所述的方法, 其中所述癌症是套细胞淋巴瘤。

202. 一种在有相应需要的个体中治疗癌症的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含以下的双特异性抗体或其抗原结合片段:

(a) 轻链互补决定区 (CDR) 或重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列; 以及

(b) 轻链互补决定区 (CDR) 或重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

203. 根据权利要求201所述的方法, 其中所述双特异性抗体包含:

(a) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列, 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列; 和

(b) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列, 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

204. 一种在有相应需要的个体中治疗癌症的方法, 包括向所述个体施用有效量的包含以下的双特异性抗体或其抗原结合片段:

(a) 轻链互补决定区 (CDR) 和重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列; 所述重链互

补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;以及

(b) 轻链互补决定区 (CDR) 和重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。

205. 根据权利要求204所述的方法, 其中所述双特异性抗体包含:

(a) 轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列, 所述重链可变结构域 (VH) 包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列; 和

(b) 轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列, 所述重链可变结构域 (VH) 包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

206. 根据权利要求201-205中任一项所述的方法, 其中所述双特异性抗体或其抗原结合片段选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物。

207. 根据权利要求201-206中任一项所述的方法, 其中所述双特异性抗体或其抗原结合片段对 (i) 单独的所述HLA-E; 或 (ii) 单独的所述新抗原不具有结合亲和力。

208. 根据权利要求201-207中任一项所述的方法, 其中所述新抗原由精于抗原加工机构 (APM) 的细胞表达。

209. 根据权利要求208所述的方法, 其中所述新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。

210. 根据权利要求201-209中任一项所述的方法, 其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成: 根据SEQ ID NO:17 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18 (VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19 (VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20 (VTAPRTLIL)、SEQ ID NO:21 (IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23 (VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24 (VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28 (VMPRTLIL) 或SEQ ID NO:29 (VTAPRTVLL) 的序列。

211. 根据权利要求201-210中任一项所述的方法, 其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成: 根据SEQ ID NO:17 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18 (VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19 (VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL) 或SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL) 的序列。

212. 根据权利要求201-211中任一项所述的方法, 其中所述HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。

213. 根据权利要求212所述的方法, 其中所述双特异性抗体选择性地结合复合物, 所述复合物包含:

(a) 所述HLA-E*0101和所述新抗原;

(b) 所述HLA-E*0103和所述新抗原; 或者

(c) 所述HLA-E*0101和所述新抗原, 以及所述HLA-E*0103和所述新抗原。

214. 根据权利要求201-213中任一项所述的方法, 其中所述双特异性抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。

215. 根据权利要求201-214中任一项所述的方法, 其中所述双特异性抗体或其抗原结

合片段是TCR样抗体。

216. 根据权利要求201-215中任一项所述的方法, 其中所述双特异性抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。

217. 根据权利要求216所述的方法, 其中所述BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。

218. 根据权利要求201-217中任一项所述的方法, 其中所述双特异性抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。

219. 根据权利要求201-218中任一项所述的方法, 其中所述双特异性抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。

220. 根据权利要求201-219中任一项所述的方法, 其中所述抗体与包含所述HLA-E和所述新抗原的所述复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。

221. 根据权利要求220所述的方法, 其中所述免疫应答包括T细胞的激活。

222. 根据权利要求221所述的方法, 其中所述T细胞是CD8⁺T细胞。

223. 根据权利要求220所述的方法, 其中所述免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。

224. 根据权利要求201-223中任一项所述的方法, 其中所述双特异性抗体以治疗有效量施用。

225. 根据权利要求201-224中任一项所述的方法, 其中所述癌症是乳腺癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、绒毛膜癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、胃癌、宫颈癌或头颈癌。

226. 根据权利要求201-224中任一项所述的方法, 其中所述癌症是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

227. 根据权利要求201-224中任一项所述的方法, 其中所述癌症是多发性骨髓瘤(MM)、急性髓系白血病(AML)或骨髓增生异常综合征。

228. 根据权利要求201-224中任一项所述的方法, 其中所述癌症是B细胞恶性肿瘤。

229. 根据权利要求201-224中任一项所述的方法, 其中所述癌症是套细胞淋巴瘤。

230. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链(LC), 所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

231. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链(LC), 所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。

232. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链(LC), 所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

233. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链(LC), 所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。

234. 一种单克隆抗体或其抗原结合片段, 包含轻链(LC), 所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

235. 根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC), 所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

236. 根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体, 其中所述单克隆抗体或其抗

原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:30列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。

237.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:30列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

238.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:30列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。

239.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:30列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

240.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:32列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

241.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:32列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。

242.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:32列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

243.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:32列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。

244.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:32列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

245.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:33列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

246.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:33列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。

247.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:33列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

248.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDN0:33列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。

249.根据权利要求230-234中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗

原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDNO:33列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

250.一种单克隆抗体或其抗原结合片段,包含轻链(LC),所述轻链(LC)包含与SEQ IDNO:35列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

251.一种单克隆抗体或其抗原结合片段,包含轻链(LC),所述轻链(LC)包含与SEQ IDNO:35列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。

252.一种单克隆抗体或其抗原结合片段,包含轻链(LC),所述轻链(LC)包含与SEQ IDNO:35列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

253.一种单克隆抗体或其抗原结合片段,包含轻链(LC),所述轻链(LC)包含与SEQ IDNO:35列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。

254.一种单克隆抗体或其抗原结合片段,包含轻链(LC),所述轻链(LC)包含与SEQ IDNO:35列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

255.根据权利要求250-254中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDNO:34列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

256.根据权利要求250-254中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDNO:34列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。

257.根据权利要求250-254中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDNO:34列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

258.根据权利要求250-254中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDNO:34列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。

259.根据权利要求250-254中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ IDNO:34列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

260.根据权利要求230-259中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物。

261.根据权利要求230-260中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段对(i)单独的所述HLA-E;或(ii)单独的所述新抗原不具有结合亲和力。

262.根据权利要求230-261中任一项所述的单克隆抗体,其中所述新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。

263.根据权利要求262所述的单克隆抗体,其中所述新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。

264.根据权利要求230-263中任一项所述的单克隆抗体,其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLIL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28

(VMPPTLL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)的序列。

265.根据权利要求230-264中任一项所述的单克隆抗体,其中所述新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。

266.根据权利要求230-265中任一项所述的单克隆抗体,其中所述HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。

267.根据权利要求266所述的单克隆抗体,其中所述抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:

- (a)所述HLA-E*0101和所述新抗原;
- (b)所述HLA-E*0103和所述新抗原;或者
- (c)所述HLA-E*0101和所述新抗原,以及所述HLA-E*0103和所述新抗原。

268.根据权利要求230-267中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。

269.根据权利要求230-268中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。

270.根据权利要求230-269中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。

271.根据权利要求230-270中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。

272.根据权利要求230-271中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。

273.根据权利要求272所述的单克隆抗体,其中所述BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。

274.根据权利要求272-273中任一项所述的单克隆抗体,其中所述BiTE还包含轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

275.根据权利要求272-273中任一项所述的单克隆抗体,其中所述BiTE还包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。

276.根据权利要求230-275中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。

277.根据权利要求230-276中任一项所述的单克隆抗体,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。

278.根据权利要求230-277中任一项所述的单克隆抗体,其中所述抗体与包含所述HLA-E和所述新抗原的所述复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。

279.根据权利要求278所述的单克隆抗体,其中所述免疫应答包括T细胞的激活。

280.根据权利要求279所述的单克隆抗体,其中所述T细胞是CD8⁺T细胞。

281.根据权利要求280所述的单克隆抗体,其中所述免疫应答包括细胞毒性T细胞

(CTL)的激活。

282. 根据权利要求281所述的单克隆抗体,其中所述细胞是癌细胞。

靶向包含非典型HLA-I和新抗原的复合物的抗体及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2021年3月11日提交的现在待审的美国专利申请第17/199,205号和2020年6月1日提交的现在待审的美国临时专利申请第63/032,747号的优先权;其每一个的全部内容通过引用并入本文用于所有目的。

[0003] 概述

[0004] 在某些实施方案中,本文公开了包含轻链可变结构域(VL)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链可变结构域(VL)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链可变结构域(VL)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链可变结构域(VL)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链可变结构域(VL)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段选择性地结合包含HLA-E和新抗原的复合物。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段对(i)单独的HLA-E;或(ii)单独的新抗原不具有结合亲和力。在一些实施方案中,新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞(antigen processing machinery(APM)-proficient cell)表达。在一些实施方案中,新抗原由精于TAP1/2的细胞(TAP1/2-proficient cell)表达。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLIL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPRTLIL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基

本上由以下组成或由以下组成：根据SEQ ID NO:17 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18 (VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19 (VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL) 或SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中，HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。在一些实施方案中，抗体选择性地结合复合物，所述复合物包含：(a) HLA-E*0101和新抗原；(b) HLA-E*0103和新抗原；或(c) HLA-E*0101和新抗原，以及HLA-E*0103和新抗原。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。在一些实施方案中，BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。在一些实施方案中，BiTE还包含轻链可变结构域(VL)，所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，BiTE还包含重链可变结构域(VH)，所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。在一些实施方案中，抗体与包含HLA-E和新抗原的复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。在一些实施方案中，免疫应答包括T细胞的激活。在一些实施方案中，T细胞是CD8⁺ T细胞。在一些实施方案中，免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。在一些实施方案中，细胞是癌细胞。

[0005] 在某些实施方案中，本文公开了包含重链可变结构域(VH)的单克隆抗体或其抗原结合片段，所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中，本文公开了包含重链可变结构域(VH)的单克隆抗体或其抗原结合片段，所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中，本文公开了包含重链可变结构域(VH)的单克隆抗体或其抗原结合片段，所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中，本文公开了包含重链可变结构域(VH)的单克隆抗体或其抗原结合片段，所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中，本文公开了包含重链可变结构域(VH)的单克隆抗体或其抗原结合片段，所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域(VL)，所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域(VL)，所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域(VL)，所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域(VL)，所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域(VL)，所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段选择性地结合包含HLA-E和新抗原的复合物。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段对(i)单独的HLA-E;或(ii)单独的新抗原不具有结合亲和力。在一些实施方案中,新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLIL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPRTLIL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。在一些实施方案中,抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:(a)HLA-E*0101和新抗原;(b)HLA-E*0103和新抗原;或(c)HLA-E*0101和新抗原,以及HLA-E*0103和新抗原。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。在一些实施方案中,BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。在一些实施方案中,BiTE还包含轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,BiTE还包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。在一些实施方案中,抗体与包含HLA-E和新抗原的复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。在一些实施方案中,免疫应答包括T细胞的激活。在一些实施方案中,T细胞是CD8⁺ T细胞。在一些实施方案中,免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。

[0006] 在某些实施方案中,本文公开了包含轻链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸

序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段选择性地结合包含HLA-E和新抗原的复合物。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段对(i)单独的HLA-E;或(ii)单独的新抗原不具有结合亲和力。在一些实施方案中,新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPPTLLL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。在一些实施方案中,抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:(a)HLA-E*0101和新抗原;(b)HLA-E*0103和新抗原;或(c)HLA-E*0101和新抗原,以及HLA-E*0103和新抗原。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。在一些实施方案中,BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。在一些实施方案中,BiTE还包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,BiTE还包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,BiTE还包含轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列

至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,BiTE还包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。在一些实施方案中,抗体与包含HLA-E和新抗原的复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。在一些实施方案中,免疫应答包括T细胞的激活。在一些实施方案中,T细胞是CD8⁺ T细胞。在一些实施方案中,免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。

[0007] 在某些实施方案中,本文公开了包含重链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含重链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含重链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含重链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含重链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或抗原结合片段包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或抗原结合片段包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或抗原结合片段包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或抗原结合片段包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或抗原结合片段包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段选择性地结合包含HLA-E和新抗原的复合物。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段对(i)单独的HLA-E;或(ii)单独的新抗原不具有结合亲和力。在一些实施方案中,新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID

NO:23 (VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24 (VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25 (VMAPRTLALL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28 (VMPRTLALL) 或 SEQ ID NO:29 (VTAPRTVLL) 的序列。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据 SEQ ID NO:17 (VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18 (VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19 (VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26 (VMAPRTLTL) 或 SEQ ID NO:27 (VMAPRTVLL) 的序列。在一些实施方案中,HLA-E 是 HLA-E*0101 或 HLA-E*0103。在一些实施方案中,抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:(a) HLA-E*0101 和新抗原;(b) HLA-E*0103 和新抗原;或 (c) HLA-E*0101 和新抗原,以及 HLA-E*0103 和新抗原。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是 TCR 样抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性 T 细胞衔接器 (BiTE)。在一些实施方案中,BiTE 结合与 T 细胞受体 (TCR) 缔合的 CD3 蛋白。在一些实施方案中,BiTE 还包含轻链互补决定区 (CDR),所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:9-11 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,BiTE 还包含重链互补决定区 (CDR),所述重链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:12-14 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,BiTE 还包含轻链可变结构域 (VL),所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,BiTE 还包含重链可变结构域 (VH),所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。在一些实施方案中,抗体与包含 HLA-E 和新抗原的复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。在一些实施方案中,免疫应答包括 T 细胞的激活。在一些实施方案中,T 细胞是 CD8⁺ T 细胞。在一些实施方案中,免疫应答包括细胞毒性 T 细胞 (CTL) 的激活。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。

[0008] 在某些实施方案中,本文公开了双特异性抗体或其抗原结合片段,包含:(a) 轻链互补决定区 (CDR) 或重链互补决定区 (CDR),所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:1-3 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:4-6 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列;和 (b) 轻链互补决定区 (CDR) 或重链互补决定区 (CDR),所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:9-11 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区 (CDR) 具有与 SEQ ID NO:12-14 列出的氨基酸序列中的至少一种至少 80% 相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,双特异性抗体包含:(a) 轻链可变结构域 (VL),所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列;或重链可变结构域 (VH),所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列;和 (b) 轻链可变结构域 (VL),所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列;或重链可变结构域 (VH),所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列至少 80% 相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了双特异性抗体或其抗原结合片段,包含:(a) 轻链互补决定区

(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;和重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;和重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,双特异性抗体包含:(a)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列;和重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列;和重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,双特异性抗体选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物。在一些实施方案中,双特异性抗体对(i)单独的HLA-E;或(ii)单独的新抗原不具有结合亲和力。在一些实施方案中,新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPPTLLL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。在一些实施方案中,抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:(a)HLA-E*0101和新抗原;(b)HLA-E*0103和新抗原;或(c)HLA-E*0101和新抗原,以及HLA-E*0103和新抗原。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。在一些实施方案中,BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。在一些实施方案中,抗体与包含HLA-E和新抗原的复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。在一些实施方案中,免疫应答包括T细胞的激活。在一些实施方案中,T细胞是CD8⁺ T细胞。在一些实施方案中,免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。

[0009] 在某些实施方案中,本文公开了药物组合物,所述药物组合物包含:(a)本文公开的单克隆抗体或其抗原结合片段,或本文公开的双特异性抗体或其抗原结合片段;和(b)药学上可接受的载体或赋形剂。

[0010] 在某些实施方案中,本文公开了在有相应需要的个体中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的包含轻链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少

80%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了在有相应需要的个体中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的包含重链互补决定区(CDR)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含(a)轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;和(b)重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含(a)轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列;和(b)重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少90%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含(a)轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列;和(b)重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含(a)轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列;和(b)重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含(a)轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;和(b)重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段选择性地结合包含HLA-E和新抗原的复合物。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段对(i)单独的HLA-E;或(ii)单独的新抗原不具有结合亲和力。在一些实施方案中,新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPPTLLL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。在一些实施方案中,抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:(a)HLA-E*0101和新抗原;(b)HLA-E*0103和新抗原;或(c)HLA-E*0101和

新抗原,以及HLA-E*0103和新抗原。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。在一些实施方案中,BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。在一些实施方案中,BiTE还包含轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,BiTE还包含重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,BiTE还包含轻链可变结构域(VL),轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,BiTE还包含重链可变结构域(VH),重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。在一些实施方案中,抗体与包含HLA-E和新抗原的复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。在一些实施方案中,免疫应答包括T细胞的激活。在一些实施方案中,T细胞是CD8⁺ T细胞。在一些实施方案中,免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌。在一些实施方案中,癌症是肾癌。在一些实施方案中,癌症是肺癌。在一些实施方案中,癌症是卵巢癌。在一些实施方案中,癌症是结肠直肠癌。在一些实施方案中,癌症是胰腺癌。在一些实施方案中,癌症是绒毛膜癌(choriocarcinoma)。在一些实施方案中,癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中,癌症是胃癌。在一些实施方案中,癌症是宫颈癌。在一些实施方案中,癌症是头颈癌。在一些实施方案中,癌症是骨髓瘤。在一些实施方案中,癌症是白血病。在一些实施方案中,癌症是淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是急性髓系白血病(AML)。在一些实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,癌症是骨髓增生异常综合征。在一些实施方案中,癌症是B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中,癌症是套细胞淋巴瘤。

[0011] 在某些实施方案中,本文公开了在有相应需要的个体中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的包含以下的双特异性抗体或其抗原结合片段:(a)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,双特异性抗体包含:(a)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列;或重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列;或重链可变结构域(VH),所述重链可变结

构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了在有相应需要的个体中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的包含以下的双特异性抗体或其抗原结合片段:(a)轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;和重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列;和重链互补决定区(CDR),所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,双特异性抗体包含:(a)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列;和重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列;和重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,双特异性抗体或其抗原结合片段选择性地结合包含HLA-E和新抗原的复合物。在一些实施方案中,双特异性抗体或其抗原结合片段对(i)单独的HLA-E;或(ii)单独的新抗原不具有结合亲和力。在一些实施方案中,新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLIL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPRTLIL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTLIL)的序列。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。在一些实施方案中,双特异性抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:(a)HLA-E*0101和新抗原;(b)HLA-E*0103和新抗原;或(c)HLA-E*0101和新抗原,以及HLA-E*0103和新抗原。在一些实施方案中,双特异性抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。在一些实施方案中,BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。在一些实施方案中,双特异性抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。在一些实施方案中,抗体与包含HLA-E和新抗原的复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。在一些实施方案中,免疫应答包括T细胞的激活。在一些实施方案中,T细胞是CD8+T细胞。在一些实施方案中,免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。在一些实施方案中,双特异性抗体以治疗有效量施用。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌。在一些实施方案中,癌症是肾癌。在一些实施方案中,癌症是肺癌。在一些实施方案中,癌症是卵巢癌。在一些实施方案中,癌症是

结肠直肠癌。在一些实施方案中，癌症是胰腺癌。在一些实施方案中，癌症是绒毛膜癌。在一些实施方案中，肺癌是非小细胞肺癌 (NSCLC)。在一些实施方案中，癌症是胃癌。在一些实施方案中，癌症是宫颈癌。在一些实施方案中，癌症是头颈癌。在一些实施方案中，癌症是骨髓瘤。在一些实施方案中，癌症是白血病。在一些实施方案中，癌症是淋巴瘤。在一些实施方案中，癌症是急性髓系白血病 (AML)。在一些实施方案中，癌症是多发性骨髓瘤。在一些实施方案中，癌症是骨髓增生异常综合征。在一些实施方案中，癌症是B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中，癌症是套细胞淋巴瘤。

[0012] 在某些实施方案中，本文公开了包含轻链 (LC) 的单克隆抗体或其抗原结合片段，所述轻链 (LC) 包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中，本文公开了包含轻链 (LC) 的单克隆抗体或其抗原结合片段，所述轻链 (LC) 包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中，本文公开了包含轻链 (LC) 的单克隆抗体或其抗原结合片段，所述轻链 (LC) 包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中，本文公开了包含轻链 (LC) 的单克隆抗体或其抗原结合片段，所述轻链 (LC) 包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中，本文公开了包含轻链 (LC) 的单克隆抗体或其抗原结合片段，所述轻链 (LC) 包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链 (HC)，所述重链 (HC) 包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少

99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链(LC)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链(LC)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链(LC)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本文公开了包含轻链(LC)的单克隆抗体或其抗原结合片段,所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段选择性地结合包含HLA-E和新抗原的复合物。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段对(i)单独的HLA-E;或(ii)单独的新抗原不具有结合亲和力。在一些实施方案中,新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPRTLLL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,HLA-E是HLA-E*0101或HLA-E*0103。在一些实施方案中,抗体选择性地结合复合物,所述复合物包含:(a)HLA-E*0101和新抗原;(b)HLA-E*0103和新抗原;或(c)HLA-E*0101和新抗原,以及HLA-E*0103和新抗原。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、嵌合抗体、骆驼科动物抗体、人源化抗体或人类抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是TCR样抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是多特异性抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。在一些实施方案中,BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。在一些实施方案中,BiTE还包含轻链(LC),所述轻链(LC)包含与SEQ

ID NO:15列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,BiTE还包含重链(HC),所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少80%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段是多功能抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体或其抗原结合片段抗体还包含缀合的治疗部分。在一些实施方案中,抗体与包含HLA-E和新抗原的复合物的选择性结合在细胞中诱导免疫应答。在一些实施方案中,免疫应答包括T细胞的激活。在一些实施方案中,T细胞是CD8⁺ T细胞。在一些实施方案中,免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。

[0013] 附图简述

[0014] 本发明的新颖特征在所附权利要求中具体地阐述。通过参考以下详细描述和附图将获得对本发明的特征和优点的更好理解,该详细描述阐述了利用本发明的原理的说明性实施方案,在附图中:

[0015] 图1A-图1D示例了R4克隆1(R4c1)的鉴定和其CDRH3区针对V-0025和V-0018(对照)的亲合力表征。噬菌体(图1A)和单克隆可溶性ELISA(图1B)。抗原为1 μ g/ml。结合亲和力传感图(sensorgram)(图1C)和动力学数据(图1D)。

[0016] 图2A-图2D是用于分离亲和力成熟的R4c1的分选示意图的示例性概述。图2A-图2C示例了显示第一轮亲和力成熟的每一轮分选的细胞分选图。“星号”表示分选的群体。对于R4分选(图2D),Koff与10nM的V-0025一起使用,使用1 μ M的R4c1-IgG1持续不同时间点作为抗体池。

[0017] 图3A-图3G示例了从R4c1的亲和力成熟鉴定的克隆。图3A-图3D示例了与100nM的靶抗原(V-0025)的结合谱。图3E-图3G示例了克隆R2A_1与10nM的靶(V-0025)和与100nM的其他肽/HLA-E抗原的结合谱。

[0018] 图4示例了R2A_1与A549-B4细胞的结合。

[0019] 图5A-图5B示例了通过R2A_1的CDRL3区的亲和力成熟改进的克隆的分离过程。图5A示例了亲本克隆(R2A_1)和起始亲和力成熟文库(R0)和第一轮分选文库(R1)与靶(V-0025)的结合。图5B示例了R1亲和力成熟文库的Koff。靶(V-0025)为10nM,1 μ M的R2A_1-hIgG1持续15分钟至90分钟作为抗体池。

[0020] 图6A-图6B示例了用于分离具有比亲本更大结合亲和力的克隆的分选示意图。显示第1轮(图6A)和第2轮(图6B)亲和力成熟分选的细胞分选图。星号表示分选的群体。对于R2分选,Koff与10nM的V-0025一起使用,使用1 μ M的R2A_1-IgG1持续45分钟作为抗体池。

[0021] 图7示例了来自R2A_1的CDRL3区的亲和力成熟的克隆的鉴定和与1nM和0.1nM的V-0025的结合谱。箭头表示排名靠前的克隆。

[0022] 图8A-图8B示例了ABX0020生产的QC数据。

[0023] 图9A-图9I示例了ABX0020的亲和力、特异性和稳定性。HLA-E克隆3D12(图9A)和ABX0020(图9B)对肽/HLA-E复合物的特异性。抗体以1 μ g/ml使用,抗原以0.25 μ g/ml使用。图9C示例了ABX0020与V-0025的单价亲和力。图9D说明了V-0034的滴定。ABX0020和HLA-E以1 μ g/mL使用,而V-0034从2 μ g/mL降至122pg/mL(1.22×10^{-4} μ g/mL)滴定。图9E说明了抗体的滴定。V-0034以0.25 μ g/mL使用,而ABX0020和HLA-E从2 μ g/mL降至122pg/mL(1.22×10^{-4} μ g/mL)进行滴定。图9F示例了ABX0020的热稳定性。使用1 μ g/ml抗体和0.25 μ g/ml抗原,对在4 $^{\circ}$ C与在37 $^{\circ}$ C孵育7至14天的结合亲和力进行比较。图9G显示了HLA-E与肽脉冲的K562.E细胞的结

合。将K562.E细胞用2 μ M肽脉冲2小时,然后用1 μ g/mL抗体染色。图9H说明ABX0020与肽脉冲的K562.E细胞的结合。将K562.E细胞用2 μ M肽脉冲2小时,然后用1 μ g/mL抗体染色。图9I说明ABX0020与肽脉冲的K562.E细胞的结合。将K562.E细胞用2 μ M肽脉冲2小时,然后用1 μ g/mL抗体染色。

[0024] 图10A-图10B示例了ABX0020与HLA-E*0101和HLA-E*0103相似地结合。图10A说明1 μ g/mL的HLA-E的结合。图10B说明1 μ g/mL的ABX0020的结合。

[0025] 图11A-图11D示例了ABX0020结合多种肿瘤细胞系。以1 μ g/mL进行抗体结合。图11A示例了与IFN γ 刺激的JEG3野生型细胞(WT,上图)、JEG3 E^{K0}细胞(中图)和JEG3 Tap-1^{K0}细胞(下图)的结合。图11B示例了与WT K-562细胞(上图)、HLA-E+K-562细胞(中图)和用2 μ M肽脉冲的HLA-E+K-562细胞的结合。图11A-图11B,浅灰色实线代表同种型,而黑色轮廓代表HLA-E或ABX0020。图11C示例了未受刺激(黑色虚线)和IFN γ 刺激的(黑色实线)THP-1细胞(上图)、RPMI-8226细胞(中图)和JY-A2细胞(下图)中的结合。图11D示例了与IFN γ 刺激的(黑色实线)COLO-205细胞(上图)、PANC-1细胞(上方第二行图)、A549-D5细胞(倒数第二行图)和JVM2细胞(下图)的结合。图11C-图11D,灰色实线代表同种型,并且虚线代表未受刺激的细胞。

[0026] 图12A-图12I示例了ABX0020增强对表达靶的肿瘤细胞系的NK细胞毒性。(图12A-图12B)。图12A示例了死亡的靶细胞的频率。将NK细胞与IFN γ 刺激和肽脉冲的JY-A2细胞以及Mab对照(同种型对照)、ABX0020、ABX0021或ABX0022共培养4小时。图12B示例了CD107a+ NK细胞的频率。N=6。将NK细胞与IFN γ 刺激和肽脉冲的JY-A2细胞以及Mab对照(同种型对照)、ABX0020、ABX0021或ABX0022共培养4小时。(图12C-图12D)图12C说明了将NK细胞与未受刺激和肽脉冲的JY-A2细胞以及Mab对照、 α NKG2A或ABX0021共培养24小时。图12D说明了将NK细胞与IFN γ 刺激和肽脉冲的JY-A2细胞以及Mab对照、 α NKG2A或ABX0021共培养24小时。图12C和图12D都示出了通过LDH释放测量的细胞毒性百分比,仅靶被设置为0。N=6。图12E说明了将NK细胞与肽脉冲的HLA-E+K-562细胞(K562.E)以及hIgG(同种型对照)、 α NKG2A或ABX0021共培养4小时。示出了死亡的K562.E的百分比。N=8。图12F说明了将NK细胞与未受刺激的RPMI 8226与Mab对照、ABX0020、ABX0021或ABX0022共培养24小时。示出了死亡的RPMI 8226的频率。N=4。图12G说明了将NK细胞与IFN γ 刺激和肽脉冲的JY-A2细胞以及hIgG1、 α NKG2A或滴定的ABX0020或ABX0022共培养4小时。图12G示出了死亡的靶细胞的频率。图12H说明了将NK细胞与IFN γ 刺激和肽脉冲的JY-A2细胞以及hIgG1、 α NKG2A或滴定的ABX0020或ABX0022共培养4小时。图12H示出了CD107a+ NK细胞的频率。N=6。图12I说明了将NK细胞与IFN γ 刺激的COLO-205细胞以及hIgG1(对照)、西妥昔单抗、ABX0020、ABX0021或西妥昔单抗与ABX0020的组合或西妥昔单抗与ABX0021的组合共培养4小时。示出了死亡的COLO-205细胞的频率。N=11。除非另有说明,否则Mab对照、hIgG1、ABX0020、ABX0021和 α NKG2A以10 μ g/mL使用。除非另有说明,否则ABX0022以1 μ g/mL使用。西妥昔单抗以0.1 μ g/mL使用。效应物与靶的比例(E:T)设定为10:1。图显示为箱图和晶须图,平均值用十字表示。将晶须下拉至第25百分位减去1.5倍IQR(四分位间距离;第25和第75百分位之间的差)。异常值单独绘制。*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。

[0027] 图13示例了ABX0020解除对抗原特异性CD8⁺ T细胞的抑制并促进靶细胞的裂解。研究中使用了两种不同的供体流感抗原(M1)特异性CTL系。(供体A)CTL系由荷兰Leiden

University Medical Center的van Hall教授提供,并且(供体B)CTL系购自Astarte Biologics,WA,USA。

[0028] 图14A-图14B说明了ABX0040双特异性T细胞衔接器的设计和表征。

[0029] 图15示例了ABX0040的亲和力分析。

[0030] 图16A-图16B示例了ABX0040对肿瘤细胞系的染色是HLA-E限制性的。ABX0040使JEG3野生型细胞染色,而不使缺乏HLA-E的JEG3细胞染色。ABX0023(用小鼠IgG衍生的ABX0020)用作对照。

[0031] 图17示例了ABX0040使靶阳性THP-1AML细胞染色。将THP-1细胞在存在人类IFN γ (10ng/ml)的情况下孵育过夜,并且然后用1 μ g/ml的ABX0040染色。使用山羊抗人类IgG (GAH)-APC缀合物检测结合的ABX0040。

[0032] 图18A-图18E是说明ABX0040使人类CD3⁺细胞染色而不使CD3^{neg}细胞染色的示例性直方图。图18A说明了用GAH-APC缀合物和抗CD3(克隆SK7)染色的PBMC。图18B说明了用抗CD4和GAH-APC缀合物染色的PBMC。图18C说明了用ABX0040+GAH-APC缀合物(无SK7 Ab)对CD3⁺细胞的染色。图18D说明了用抗CD4-PE和ABX0040+GAH-APC缀合物的双重染色。注意,在该图中,代表CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞的两个CD3⁺细胞群体。图18E说明了使用ABX0040和克隆SK7-PE对CD3⁺细胞的双重染色。ABX0040以1 μ g/mL使用。

[0033] 图19A-图19C示例了ABX0040介导CD8⁺ T细胞对靶阳性K562.E细胞的裂解。细胞毒性百分比通过死亡的靶细胞的频率来测量,仅靶被设置为0。使用5:1的效应物与靶的比例(E:T),48小时后收获细胞。(图19A)图19B-图19C显示ABX0040对CD8⁺ T细胞活化,特别是CD107a(图19B)和IFN γ 表达(图19C)的剂量依赖性作用。

[0034] 图20A-图20E示例了ABX0040介导CD8⁺ T细胞杀伤THP-1AML细胞。图20A显示ABX0040改变CD8⁺ T细胞对THP-1细胞的细胞毒性的剂量依赖性作用(1000至80pM)。细胞毒性百分比通过死亡的THP-1细胞的频率来测量,仅靶被设置为0。图20A-图20E显示ABX0040对CD8⁺T细胞活化,特别是CD25(图20B)、CD107a(图20C)、穿孔素(图20D)和IFN γ (图20E)表达的剂量依赖性作用。使用5:1的效应物与靶的比例(E:T),48小时后收获细胞。

[0035] 图21A-图21B示例了ABX0040显示出检查点阻断活性以激活NK细胞。将NK细胞与K562.E细胞(图21A)或RPMI-8226细胞(图21B)共培养24小时。两个图都示出通过LDH释放测量的细胞毒性百分比,仅靶被设置为0。抗体以10 μ g/mL使用。

[0036] 图22A-图22B示例了ABX0023与免疫细胞的结合。虽然免疫细胞表达HLA-E和典型I型HLA,但只有NK细胞和单核细胞表现出被ABX0023结合。测试了总PBMC、富集或纯化细胞的HLA-E、典型I型HLA(HLA-A、B、C)或ABX0023的表达。灰色代表同种型染色,并且黑线代表抗体染色。血小板染色是2名供体的代表。B细胞染色是6名供体的代表。T细胞和NK细胞染色是10名供体的代表。中性粒细胞和嗜酸性粒细胞染色是7名供体的代表。DC染色是4名供体的代表。单核细胞染色是4名供体的代表。巨噬细胞染色是10名供体的代表。N/T表示未测试。

[0037] 图23A-图23B示例了用IFN γ 刺激PBMC不会诱导ABX0023结合。将PBMC用(图23B)或不用(图23A) IFN γ 刺激过夜并测试HLA-E(克隆3D12)、变性-HLA-E(克隆MEM-E/02)或ABX0023的表达。灰色代表同种型染色,并且黑线代表抗体染色。染色是2名供体的代表。

[0038] 图24示例了HLA-E阳性HLA-A I类阳性细胞系在没有刺激的情况下表现出ABX0023结合。取决于细胞系Fc受体表达,使用ABX0023(小鼠Fc)或ABX0020(人类Fc)进行染色。灰色

代表同种型染色,并且黑线代表抗体染色。N/T表示未测试。

[0039] 图25示例了在没有刺激的情况下表现出ABX0023结合的细胞系在IFN γ 刺激时显示ABX0023结合的增加。用IFN γ 刺激细胞24小时。取决于细胞系Fc受体表达,使用ABX0023(小鼠Fc)或ABX0020(人类Fc)进行染色。灰色代表同种型染色,并且黑线代表抗体染色。N/T表示未测试。

[0040] 图26A-图26B示例了一些细胞系需要用IFN γ 刺激来结合ABX0023。将细胞(图26A)留在培养物中或(图26B)用IFN γ 刺激24小时,然后进行染色。灰色代表同种型染色,并且黑线代表抗体染色。N/T表示未测试。

[0041] 图27示例了没有HLA-E的细胞系不表现出ABX0023结合。使用ABX0023(小鼠Fc)或ABX0020(人类Fc)用于染色。灰色代表同种型染色,并且黑线代表抗体染色。

[0042] 图28A-图28B示例了ABX0023结合需要HLA-E和Tap1肽加工。(图28A)用IFN γ 刺激JEG3细胞24小时,然后染色。(图28B)OCI-AML3细胞未受刺激。用ABX0023(小鼠Fc)或ABX0020(人类Fc)进行染色。灰色代表同种型染色,并且黑线代表抗体染色。N/T表示未测试。

[0043] 图29示例了ABX0023使得用特定肽脉冲的K562.E细胞染色。使K562和K562.HLA-E+V-0025(VMAPRTLFL)肽脉冲的细胞成团(pelleted),用OCI化合物处理,并快速冷冻,制备冷冻的细胞块用于免疫组织化学。使用ABX0023抗体(2.25ug/ml)对K562.E+V-0025和K562细胞进行染色。左图显示阳性ABX0023染色,而对照细胞(右图)未染色。

[0044] 图30示例了人类胎盘组织,并且特别是滋养层细胞的阳性ABX0023染色。

[0045] 图31A-图31B示例了头颈部肿瘤和正常邻近组织(NAT)的冷冻切片样品。图31A显示(左图)被抗HLA-E抗体(2.25ug/ml)染色,和(右图)被ABX0023抗体(2.25ug/ml)染色。图31B显示NAT被抗HLA-E抗体染色(左图),但不被ABX0023抗体染色(右图)。

[0046] 图32A-图32B示例了结肠腺癌和NAT的冷冻切片样品。图32A显示(左图)被抗HLA-E抗体(2.25ug/ml)染色,和(右图)被ABX0023抗体(2.25ug/ml)染色。图32B显示正常邻近结肠组织的ABX0023染色很少或没有。

[0047] 图33A-图33B示例了肺鳞状细胞癌和NAT的冷冻切片样品。图33A显示(左图)被抗HLA-E抗体(2.25ug/ml)染色,和(右图)被ABX0023抗体(2.25ug/ml)染色。图33B显示正常邻近肺组织未被ABX0023染色。

[0048] 图34证明ABX0023对结肠腺癌组织样品中的靶的结合选择性。

[0049] 详细描述

[0050] 在某些实施方案中,本文公开了抗体,所述抗体包含至少一条包含重链可变结构域(VH)的重链和至少一条包含轻链可变结构域(VL)的轻链。每个VH和VL包含三个互补决定区(CDR)。在一些实施方案中,抗体是双特异性抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。在一些实施方案中,双特异性抗体结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。在某些实施方案中,本文还公开了通过施用选择性结合包含非典型HLA-I(例如HLA-E)和新抗原的复合物的抗体来治疗癌症的方法。在一些实施方案中,选择性结合包含非典型HLA-I(例如HLA-E)和新抗原的复合物的抗体调节针对癌细胞的免疫应答,从而治疗癌症。在一些实施方案中,抗体是双特异性抗体。

[0051] 治疗癌症的传统方法包括手术、放射、化疗和激素疗法。然而,这样的疗法本身并

未证明有效。开发用于预防和/或治疗癌症的替代疗法至关重要。最近,利用抗体和T淋巴细胞的免疫疗法和基因疗法已经成为用于治疗癌症的新的且有前途的方法。

[0052] 在人类中被称为人类白细胞抗原(HLA)的主要组织相容性复合物(MHC)分子,在身体识别疾病以及由此产生的对癌症和侵袭抗原的免疫应答中起关键作用。HLA基因家族分为两个亚组,即I类HLA(HLA-I)和II类HLA(HLA-II),其中HLA-I进一步分为典型HLA-I和非典型HLA-I。每个HLA分子与来自细胞内的一种肽形成复合物。在癌细胞上,一些肽/HLA复合物被独特地呈递,这使得免疫系统能够识别并杀伤这些细胞。用这些独特的肽/HLA复合物装饰的细胞被细胞毒性T细胞(CTL)识别和杀伤。癌细胞显示典型HLA-I表达下调,但非典型HLA-I(例如HLA-E)表达上调。因此,在癌细胞上上调的独特呈递的非典型HLA-I-肽复合物是开发用于治疗癌症的创新免疫疗法的新靶。

[0053] 某些术语

[0054] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与要求保护的主题所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。应理解,前述一般描述和以下详细描述仅是示例性的和说明性的,而不限任何要求保护的主体。本文使用的章节标题仅用于组织目的,并不应被解释为限制所描述的主体。

[0055] 除非上下文另外清楚指明,否则如本文使用的单数形式“一(a)”、“一(an)”和“该(the)”包括复数指代物。因此,例如,提及“抗体”包括多于一种(plurality of)抗体,并且在一些实施方案中提及“抗体”包括多种(multiple)抗体,等等。

[0056] 除非上下文另外清楚指明,否则如本文使用的,所有数值或数值范围包括这样的范围内或涵盖这样的范围的全部整数以及范围内或涵盖范围的值或整数的分数。因此,例如,提及90-100%的范围包括91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%等,以及91.1%、91.2%、91.3%、91.4%、91.5%等,92.1%、92.2%、92.3%、92.4%、92.4%、92.5%等,诸如此类。在另一实例中,提及1-5,000倍的范围包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20倍等,以及1.1、1.2、1.3、1.4、1.5倍等,2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.5倍等,诸如此类。

[0057] 如本文使用的,“约”数字,是指包括该数字并且范围从低于该数字10%至高于该数字10%的范围。“约”范围是指低于该范围下限10%,跨越至高于该范围上限10%。

[0058] 如本文所用,术语“MHC”是指主要组织相容性复合物,其是一组指定主要组织相容性抗原的基因座。如本文所用,术语“HLA”是指人类白细胞抗原,其是在人体中发现的组织相容性抗原。如本文所用,“HLA”是“MHC”的人类形式,并且这些术语可以互换使用。

[0059] 如本文所用,“抗体”是指对特定抗原表现出结合特异性的糖蛋白。本文的抗体还包括抗体的能够与抗原结合的“抗原结合部分”或片段。该术语包括但不限于,多克隆抗体、单克隆抗体、单特异性抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、天然抗体、人源化抗体、人类抗体、嵌合抗体、合成抗体、重组抗体、杂合抗体、突变抗体、移植(grafted)抗体、抗体片段(例如,全长抗体的一部分,通常是其抗原结合区或可变区,例如,Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段和Fv片段)以及体外产生的抗体,只要它们表现出期望的生物活性。该术语还包括单链抗体,例如,单链Fv(sFv或scFv)抗体,其中可变重链和可变轻链(直接或通过肽接头)连接在一起以形成连续多肽。

[0060] 如本文所用,“CDR”是指免疫球蛋白(Ig)高变结构域。CDR由任何合适的方式定义。

在一些实施方案中,CDR可以根据Chothia编号方案、Kabat编号方案、Kabat和Chothia的组合、AbM定义、接触定义和/或Kabat、Chothia、AbM和/或接触定义的组合中的任何一个来定义;并且可能产生不同的结果。

[0061] 如本文所用,在任何结合剂(例如抗体)的上下文中的术语“选择性结合”是指结合剂例如以高亲和力特异性结合抗原或表位,并且不显著结合其他无关的抗原或表位。

[0062] 如本文所用,术语“新抗原”或“新肽”可互换使用,并指与健康细胞相比,由病变细胞或应激细胞(例如癌细胞)差异表达的肽。

[0063] 术语“接受者”、“个体”、“受试者”、“宿主”和“患者”在本文可互换地使用,并且在一些情况下指期望诊断、治疗或疗法的任何哺乳动物受试者,特别地人类。这些术语都不要求医务人员的监督。

[0064] 如本文使用的,术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”等,在一些情况下,是指为了获得某种效果的目的而施用某种剂或进行某种程序。所述效果在完全或部分预防疾病或其症状方面可以是预防性的,和/或在实现部分或完全治愈疾病和/或疾病的症状方面可以是治疗性的。如本文使用的“治疗”可以包括对哺乳动物特别是人类中的疾病或紊乱(例如癌症)的治疗,并且包括:(a)预防疾病或疾病的症状在可能易患该疾病但尚未被诊断患有该疾病(例如,包括可能与原发病相关或由原发病引起的疾病)的受试者中发生;(b)抑制疾病,即,阻止其发展;以及(c)缓解疾病,即,引起疾病消退。治疗可以指在治疗或改善或预防癌症方面的任何成功征象,包括任何客观或主观的参数,诸如症状的减轻、缓解、减弱;或者使疾病状况对患者更可忍受;减慢退化或衰退的速率;或者使退化的终点不那么衰弱。症状的治疗或改善基于一个或更多个客观或主观的参数;包括医师检查的结果。相应地,术语“治疗”包括施用本发明的化合物或剂,以预防或延迟、减轻或阻止或抑制与疾病(例如,癌症)相关的症状或状况的发展。术语“治疗效果”是指降低、消除或预防受试者中的疾病、疾病的症状或疾病的副作用。

[0065] 在一些情况下,“治疗有效量”是指当向受试者施用用于治疗疾病时,足以实现该疾病治疗的量。

[0066] “同一性百分比(%)”是指两个序列(核苷酸或氨基酸)在比对中的相同位置处具有相同残基的程度。例如,“氨基酸序列与SEQ ID NO:Y X%相同”是指氨基酸序列与SEQ ID NO:Y的同一性百分比并且详细说明为氨基酸序列中X%的残基与SEQ ID NO:Y中公开的序列的残基相同。通常,应用计算机程序进行这样的计算。比较和比对序列对的示例性程序包括ALIGN(Myers和Miller,1988)、FASTA(Pearson和Lipman,1988;Pearson,1990)和空位BLAST(Altschul等人,1997)、BLASTP、BLASTN或GCG(Devereux等人,1984)。

[0067] 主要组织相容性复合物(MHC)或人类白细胞抗原(HLA)

[0068] 主要组织相容性复合物(MHC),在人类中也称为人类白细胞抗原(HLA),是在有核细胞表面上表达的糖蛋白,通过提供对细胞健康状态的洞察来充当蛋白质组扫描芯片。它们从正常宿主细胞蛋白质、癌细胞、发炎细胞(inflamed cell)以及细菌、病毒和寄生物感染的细胞持续对肽进行取样,并在细胞表面呈递短肽以供T淋巴细胞识别。所呈递的肽也可以来源于不符合读框或来自内含子中嵌入的序列的蛋白质,或来源于其翻译始于常规甲硫氨酸密码子ATG以外的密码子的蛋白质。

[0069] 在小鼠和人类中有两类MHC,即MHC I和MHC II。MHC I包括典型和非典型MHC I亚

组。

[0070] 典型MHC I或HLA-I

[0071] 典型MHC I分子包括人类中的HLA-A、HLA-B和HLA-C,以及小鼠中的H-2-K、H-2-D、H-2-B和H-2-L。典型MHC I分子具有高度多态性,具有超过2,735个HLA-A等位基因、3,455个HLA-B等位基因和2,259个HLA-C等位基因。典型MHC I在所有有核细胞表面上表达,并向CD8 T淋巴细胞呈递肽。细胞机制中30%的蛋白质被快速降解,并且是典型MHC I抗原呈递的主要底物。

[0072] 对于由典型MHC I分子呈递的肽,首先通过常规加工途径(泛素蛋白酶体系统)加工蛋白质,该途径从蛋白酶体的蛋白质降解和肽的转运蛋白相关蛋白(TAP)依赖性转运到内质网(ER)中开始,并以肽装载到HLA肽结合袋中结束。有助于常规加工途径的蛋白质统称为抗原加工机制(APM),并且包括蛋白酶体、TAP复合物、TAP相关蛋白(tapasin)、内质网氨基肽酶(ERAAP)、结合免疫球蛋白(BiP)、钙连蛋白(clanexin)和钙网蛋白(calreticulin)。缺乏蛋白酶体亚基、TAP1/2、ErP57或钙网蛋白的细胞在其表面上具有数量减少的典型MHC I分子。

[0073] 非典型MHC I或HLA-I

[0074] 非典型MHC I分子包括HLA-E、HLA-F和HLA-G,并且具有有限的多态性。它们在调节先天和适应性免疫应答中起作用。非典型MHC I分子在健康和疾病状态下呈递由常规加工途径和替代加工途径产生的肽,并代表一组用于在疾病状态(例如癌症)中进行靶向的新标志物。

[0075] HLA-E

[0076] 非典型I型MHC分子HLA-E是非多态性的。在自然界中,已鉴定了13种HLA-E等位基因,仅有两种功能变体,即HLAE*0101和HLA-E*0103。HLA-E*0101 (HLA-E^{107R}) 和HLA-E*0103 (HLA-E^{107G}) 之间的差异是在肽结合袋外的位置107处的单个氨基酸差异。类似于典型MHC I分子,HLA-E在所有有核细胞中表达,但通常水平较低。在应激和疾病期间,细胞和组织中的HLA-E分子表达通常增加。因此,与健康细胞相比,HLA-E在应激或病变细胞(例如癌细胞)上差异地表达。

[0077] 在健康细胞中,已经假设HLA-E通过接合受体CD94/NKG2,呈递源自典型MHC分子的肽,以抑制或刺激NK细胞和CD8 T细胞亚群的活性。根据HLA-E呈递的特定肽,HLA-E复合物接合CD94/NKG2A或CD94/NKG2C以分别抑制或激活NK细胞和CD8 T细胞亚群。

[0078] 另一种与由典型HLA-I分子产生的信号肽具有共同特征的信号肽是由非典型HLA-G产生的信号肽。HLA-G在正常生理条件下的表达受到严格调节,在体内相对较少的组织和细胞中发现有限的表达。HLA-G作为免疫耐受分子起着关键作用,并且在癌症组织/细胞中观察到其表达。此外,来自HLA-G的信号肽通过常规抗原加工途径加工,并通过肽转运蛋白TAP递送至内质网。在一些实施方案中,信号肽是VMAPRTLFL (SEQ ID NO:18)。

[0079] HLA-E在癌细胞中的表达及肽呈递

[0080] 缺乏APM的一种或更多种组分的细胞通过独立于APM依赖性常规加工途径的替代加工途径将肽装载到I型MHC分子中。APM缺陷型细胞不仅其表面上典型MHC I分子的数量减少,而且还显示HLA-E分子的细胞表面密度增加以及所呈递的肽库增加。在健康细胞和病变细胞两者中,替代加工途径组成性地开启,并产生肽。然而,这些肽不是由健康细胞呈递的;

相反,它们只在病变或应激细胞中呈递。因此,由APM缺陷型细胞产生的不同肽库,也称为“与受损肽加工相关的T细胞表位”(TEIPP),代表了癌细胞特有的新靶,并代表了癌症治疗中治疗剂开发的理想靶。

[0081] 在应激或患病状态(例如癌症)中,应激或病变细胞(例如癌细胞)差异地表达包含HLA-E和源自典型MHC分子或非典型HLA-G分子的肽的复合物。与健康细胞相比,包含HLA-E和源自典型MHC分子或非典型HLA-G分子的肽的复合物在应激或病变细胞上差异地表达。靶向该复合物阻断了该复合物与NK细胞和CD8 T细胞亚群上的受体的抑制性相互作用,从而诱导针对表达该复合物的细胞的免疫应答。

[0082] MHC II或HLA-II

[0083] 人类的MHC II分子包括HLA-DM、HLA-DO、HLA-DP、HLA-DQ和HLA-DR,并且小鼠的MHC II分子包括H-2I-A和H-2I-E。MHC II的表达更局限于B细胞、树突状细胞、巨噬细胞、活化的T细胞和胸腺上皮细胞,并且MHC II分子向CD4淋巴细胞呈递肽。

[0084] 靶向包含非典型HLA-I(例如HLA-E)和新抗原的复合物的抗体

[0085] 在某些实施方案中,本文公开了靶向包含非典型HLA-I(例如HLA-E)和新抗原的复合物的抗体。在一些实施方案中,抗体包含至少一条包含重链可变结构域(VH)的重链和至少一条包含轻链可变结构域(VL)的轻链。每个VH和VL包含三个互补决定区(CDR)。VH和VL以及CDR的氨基酸序列决定抗体的抗原结合特异性和抗原结合强度。表1总结了VH和VL以及CDR的氨基酸序列。

[0086] 表1. 抗体

[0087]

结合包含 HLA-E 和典型 HLA 信号肽的复合物的人类单克隆抗体序列(ABX-0020、0021、0022、0023)		
	序列	SEQ ID NO:
轻链 CDR1	QSISSY	1
轻链 CDR2	AAS	2
轻链 CDR3	QQSATYWDM	3
重链 CDR1	GFTFSSYA	4
重链 CDR2	IAYGGGAT	5
重链 CDR3	AKGLSNFDY	6
轻链可变结构域	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQGSATYWDMFGQGQTKVEIKR	7
重链可变结构域	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQGT LTVSS	8

[0088]

重链 (人类 IgG1)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	30
轻链 (人类 κ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQSATYWD MFQGQTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC	31
重链 (人类 IgG1) 消除了 FcγR 结合, 具有 LALA 突变 (Leu234Ala/Leu235A I)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	32

[0089]

重链 (人类 IgG1) 具有增强的 FcγR 结合, 具有 DLE 突变 (Ser239Asp/Ala330Leu/Ile332Glu)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	33
重链 (小鼠 IgG1)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQGTLLTVSSAKT TPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSPRPSETVTCNVA HPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTTITLTPKVTCVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQP REEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPI EKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFP EDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMNNTNGSYFVYSKLVNQ KSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK	34
轻链 (小鼠 κ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQSATYWDMFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQL TSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTD QDSKDYSTYSMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIV KSFNRNEC	35
结合 CD3 的小鼠单克隆抗体序列		
轻链 CDR1	TGAVTTSNY	9
轻链 CDR2	GTN	10
轻链 CDR3	ALWYSNLWV	11
重链 CDR1	GFTFNTYA	12

[0090]	重链 CDR2	IRSKYNNYAT	13
	重链 CDR3	VRHGNFGNSYVSWFAY	14
	轻链可变结构域	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQE KPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQT EDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	15
	重链可变结构域	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFTNYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSI LYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQG TLVTVSS	16

[0091] 在一些实施方案中,抗体选择性地结合包含非典型HLA-I(例如HLA-E)和新抗原的复合物。在一些实施方案中,抗体对单独的非典型HLA-I不具有结合亲和力。在一些实施方案中,抗体对单独的新抗原不具有结合亲和力。在一些实施方案中,抗体对包含非典型HLA-I和无关的新抗原的复合物不具有结合亲和力。

[0092] 在一些实施方案中,新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPPTLLL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。

[0093] 在一些实施方案中,非典型HLA-I是HLA-E、HLA-F、HLA-G或HLA-H。在一些实施方案中,非典型HLA-I是HLA-E。在一些实施方案中,HLA-E是HLA-E*0101。在一些实施方案中,HLA-E是HLA-E*0103。

[0094] 在一些实施方案中,抗体选择性地结合包含HLA-E和新抗原的复合物。在一些实施方案中,抗体选择性地结合包含HLA-E*0101和新抗原的复合物。在一些实施方案中,抗体选择性地结合包含HLA-E*0103和新抗原的复合物。在一些实施方案中,抗体选择性地结合包含HLA-E*0101和新抗原的复合物,以及HLA-E*0103和新抗原的复合物。在一些实施方案中,复合物包含HLA-E和选自由以下组成的组的新抗原:SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPPTLLL)和SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)。在一些实施方案中,复合物包含HLA-E和选自由以下组成的组的新抗原:SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)和SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)。

[0095] 在一些实施方案中,抗体是鼠抗体。在一些实施方案中,抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,抗体是骆驼科动物抗体。在一些实施方案中,抗体是人源化抗体。在一些实施

方案中,抗体是人类抗体。

[0096] 在一些实施方案中,抗体是TCR样抗体。在一些实施方案中,抗体是单结构域抗体。在一些实施方案中,单结构域抗体是骆驼科动物单结构域抗体。

[0097] 在一些实施方案中,抗体是多特异性抗体。在一些实施方案中,抗体是双特异性抗体。在一些实施方案中,抗体是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。在一些实施方案中,BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。在一些实施方案中,BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3 ϵ 蛋白。在一些实施方案中,抗体是多功能抗体。

[0098] 在一些实施方案中,抗体还包含缀合的治疗部分。治疗部分包括但不限于,细胞毒素、化疗药物、免疫抑制剂和放射性同位素。细胞毒素或细胞毒性剂包括对细胞有害(例如杀伤)的任何剂。实例包括但不限于,紫杉醇、松胞菌素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春花碱、秋水仙碱、多柔比星、柔红霉素、二羟基蒽二酮、米托蒽醌、光神霉素、放线菌素D、1-脱氢睾酮(1-dehydrotestosterone)、糖皮质激素类、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔和嘌呤霉素及其类似物或同系物。合适的化疗剂包括但不限于抗代谢物(例如,氨甲蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、阿糖胞苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪、羟基脲、巯唑嘌呤、吉西他滨和克拉屈滨)、烷化剂(例如,氮芥、塞替派、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(BSNU)和洛莫司汀(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲佐菌素、丝裂霉素C和顺-二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类(例如柔红霉素(以前的道诺霉素)和多柔比星)、抗生素(例如放线菌素D(以前的放线菌素)、博来霉素、光神霉素和氨基霉素(AMC))和抗有丝分裂剂(例如长春新碱、长春花碱、多西他赛、紫杉醇和长春瑞宾)。合适的放射性同位素包括但不限于,碘-131、钇-90或铟-111。治疗部分的另外实例是有所需生物活性的蛋白质或多肽。这样的蛋白质可以包括例如酶活性毒素或其活性片段,如相思豆毒蛋白、蓖麻毒素A、假单胞菌外毒素或白喉毒素;蛋白质,如肿瘤坏死因子或干扰素- γ ;或生物应答调节剂,诸如例如淋巴因子、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或其他生长因子。

[0099] 在一些实施方案中,抗体与包含非典型HLA-I(例如HLA-E)和新抗原的复合物的选择性结合诱导免疫应答。在一些实施方案中,免疫应答包括T细胞的激活。在一些实施方案中,T细胞是CD8⁺ T细胞。在一些实施方案中,免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。

[0100] 抗体可变结构域(VL和VH)

[0101] 本文公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体具有包含轻链可变结构域(VL)的轻链。在一些实施方案中,抗体包含轻链可变结构域(VL),轻链可变结构域(VL)具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0102] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体具有包含重链可变结构域(VH)的重链。在一些实施方案中,抗体包含重链可变结构域(VH),重链可

变结构域 (VH) 具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0103] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体包含轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH)。在一些实施方案中,抗体包含轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH),轻链可变结构域 (VL) 具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,重链可变结构域 (VH) 具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0104] 抗体重链和轻链

[0105] 本文公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体具有轻链 (LC)。在一些实施方案中,抗体包含轻链 (LC),轻链 (LC) 具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0106] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体具有重链 (HC)。在一些实施方案中,抗体包含HC,HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0107] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体包含轻链 (LC) 和重链 (HC)。在一些实施方案中,抗体包含LC和HC,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0108] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体具有重链(HC)。在一些实施方案中,抗体包含HC,HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0109] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体包含轻链(LC)和重链(HC)。在一些实施方案中,抗体包含LC和HC,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0110] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体具有重链(HC)。在一些实施方案中,抗体包含HC,HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0111] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体包含轻链(LC)和重链(HC)。在一些实施方案中,抗体包含LC和HC,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0112] 本文公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体具有轻链(LC)。在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0113] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体具有重

链(HC)。在一些实施方案中,抗体包含HC,HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0114] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体包含轻链(LC)和重链(HC)。在一些实施方案中,抗体包含LC和HC,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0115] 抗体互补决定区(CDR)

[0116] 本文公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体具有包含轻链互补决定区(CDR)的轻链。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0117] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体具有包含重链互补决定区(CDR)的重链。在一些实施方案中,抗体包含重链CDR序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含重链CDR序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含重链CDR序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0118] 本文还公开了选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体,所述抗体包含轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR)。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列和重链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列和重链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列和重链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0119] 在一些实施方案中,选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,和具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,和具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,和具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR3。

[0120] 在一些实施方案中,选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR2,具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR2,具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR2,具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR3。

[0121] 在一些实施方案中,选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,具

有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR3,具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR2,和具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR3,具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR2,和具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR3,具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR2,和具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR3。

[0122] 双特异性抗体

[0123] 在一些实施方案中,本文公开的抗体是双特异性抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。在一些实施方案中,BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。在一些实施方案中,BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3 ϵ 蛋白。

[0124] 在一些实施方案中,BiTE包括抗CD3抗体或其片段,诸如UCHT1、OKT3、F6A、L2K、莫罗单抗(muromonab)、奥昔组单抗(otelixizumab)、teplizumab、维西珠单抗(visilizumab)、CD3-12、MEM-57、4D10A6、CD3D或TR66。

[0125] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;或重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;或重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0126] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、

85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;或重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;或重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0127] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;或重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;或重链可变结构域(VH),所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0128] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0129] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0130] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包

含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0131] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0132] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0133] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0134] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0135] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基

酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0136] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0137] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0138] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0139] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0140] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0141] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、

87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0142] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0143] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列。

[0144] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0145] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决

定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0146] 在一些实施方案中, 双特异性抗体包含 (a) 轻链互补决定区 (CDR) 和重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列; 和 (b) 轻链互补决定区 (CDR) 和重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列。

[0147] 在一些实施方案中, 双特异性抗体包含 (a) 轻链互补决定区 (CDR) 和重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列; 和 (b) 轻链互补决定区 (CDR) 和重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0148] 在一些实施方案中, 双特异性抗体包含 (a) 轻链互补决定区 (CDR) 和重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列; 和 (b) 轻链互补决定区 (CDR) 和重链互补决定区 (CDR), 所述轻链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列; 所述重链互补决定区 (CDR) 具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0149] 治疗方法

[0150] 本文提供了在有相应需要的个体中治疗癌症的方法, 包括向所述个体施用本文公开的选择性结合包含非典型HLA-I (例如HLA-E) 和新抗原的复合物的抗体。

[0151] 在一些实施方案中, 癌症是乳腺癌。在一些实施方案中, 癌症是肾癌。在一些实施方案中, 癌症是肺癌。在一些实施方案中, 癌症是卵巢癌。在一些实施方案中, 癌症是结肠直肠癌。在一些实施方案中, 癌症是胰腺癌。在一些实施方案中, 癌症是绒毛膜癌。在一些实施方案中, 肺癌是非小细胞肺癌 (NSCLC)。在一些实施方案中, 癌症是胃癌。在一些实施方案中, 癌症是宫颈癌。在一些实施方案中, 癌症是头颈癌。在一些实施方案中, 癌症是骨髓瘤。在一些实施方案中, 癌症是白血病。在一些实施方案中, 癌症是淋巴瘤。在一些实施方案中,

癌症是急性髓系白血病(AML)。在一些实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,癌症是骨髓增生异常综合征。在一些实施方案中,癌症是B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中,癌症是套细胞淋巴瘤。

[0152] 在一些实施方案中,癌细胞差异表达新抗原。在一些实施方案中,癌细胞差异表达HLA-E。在一些实施方案中,癌细胞差异表达包含HLA-E和新抗原的复合物。

[0153] 在一些实施方案中,抗体选择性结合包含非典型HLA-I(例如HLA-E)和新抗原的复合物。在一些实施方案中,抗体对单独的非典型HLA-I不具有结合亲和力。在一些实施方案中,抗体对单独的新抗原不具有结合亲和力。在一些实施方案中,抗体对包含非典型HLA-I和无关的新抗原的复合物不具有结合亲和力。

[0154] 在一些实施方案中,新抗原由精于抗原加工机构(APM)的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原由精于TAP1/2的细胞表达。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPPTLLL)或SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)的序列。在一些实施方案中,新抗原包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:根据SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)或SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)的序列。

[0155] 在一些实施方案中,非典型HLA-I是HLA-E、HLA-F、HLA-G或HLA-H。在一些实施方案中,非典型HLA-I是HLA-E。在一些实施方案中,HLA-E是HLA-E*0101。在一些实施方案中,HLA-E是HLA-E*0103。

[0156] 在一些实施方案中,抗体选择性地结合包含HLA-E和新抗原的复合物。在一些实施方案中,抗体选择性地结合包含HLA-E*0101和新抗原的复合物。在一些实施方案中,抗体选择性地结合包含HLA-E*0103和新抗原的复合物。在一些实施方案中,抗体选择性地结合包含HLA-E*0101和新抗原的复合物,以及HLA-E*0103和新抗原的复合物。在一些实施方案中,复合物包含HLA-E和选自由以下组成的组的新抗原:SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:20(VTAPRTLLL)、SEQ ID NO:21(IMAPRTLVL)、SEQ ID NO:23(VMAPQALLL)、SEQ ID NO:24(VMAPRALLL)、SEQ ID NO:25(VMAPRTLLL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)、SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)、SEQ ID NO:28(VMPPTLLL)和SEQ ID NO:29(VTAPRTVLL)。在一些实施方案中,复合物包含HLA-E和选自由以下组成的组的新抗原:SEQ ID NO:17(VMAPRTLIL)、SEQ ID NO:18(VMAPRTLFL)、SEQ ID NO:19(VMAPRTLVL)、SEQ ID NO:26(VMAPRTLTL)和SEQ ID NO:27(VMAPRTVLL)。

[0157] 在一些实施方案中,抗体是鼠抗体。在一些实施方案中,抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,抗体是骆驼科动物抗体。在一些实施方案中,抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,抗体是人类抗体。

[0158] 在一些实施方案中,抗体是TCR样抗体。在一些实施方案中,抗体是单结构域抗体。在一些实施方案中,单结构域抗体是骆驼科动物单结构域抗体。

[0159] 在一些实施方案中,抗体是多特异性抗体。在一些实施方案中,抗体是双特异性抗体。在一些实施方案中,抗体是双特异性T细胞衔接器(BiTE)。在一些实施方案中,BiTE结合

与T细胞受体(TCR)缔合的CD3蛋白。在一些实施方案中,BiTE结合与T细胞受体(TCR)缔合的CD3 ϵ 蛋白。在一些实施方案中,抗体是多功能抗体。

[0160] 在一些实施方案中,抗体还包含缀合的治疗部分。治疗部分包括但不限于,细胞毒素、化疗药物、免疫抑制剂和放射性同位素。细胞毒素或细胞毒性剂包括对细胞有害(例如杀伤)的任何剂。实例包括但不限于,紫杉醇、松胞菌素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春花碱、秋水仙碱、多柔比星、柔红霉素、二羟基蒽二酮、米托蒽醌、光神霉素、放线菌素D、1-脱氢睾酮、糖皮质激素类、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔和嘌呤霉素及其类似物或同系物。合适的化疗剂包括但不限于抗代谢物(例如,氨甲蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、阿糖胞苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪、羟基脲、巯唑嘌呤、吉西他滨和克拉屈滨)、烷化剂(例如,氮芥、塞替派、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(BSNU)和洛莫司汀(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲佐菌素、丝裂霉素C和顺-二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类(例如柔红霉素(以前的道诺霉素)和多柔比星)、抗生素(例如放线菌素D(以前的放线菌素)、博来霉素、光神霉素和氨基霉素(AMC))和抗有丝分裂剂(例如长春新碱、长春花碱、多西他赛、紫杉醇和长春瑞宾)。合适的放射性同位素包括但不限于,碘-131、钇-90或铟-111。治疗部分的另外实例是具有所需生物活性的蛋白质或多肽。这样的蛋白质可以包括例如酶活性毒素或其活性片段,如相思豆毒蛋白、蓖麻毒素A、假单胞菌外毒素或白喉毒素;蛋白质,如肿瘤坏死因子或干扰素- γ ;或生物应答调节剂,诸如例如淋巴因子、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或其他生长因子。

[0161] 在一些实施方案中,抗体与包含非典型HLA-I(例如HLA-E)和新抗原的复合物的选择性结合诱导免疫应答。在一些实施方案中,免疫应答包括T细胞的激活。在一些实施方案中,T细胞是CD8⁺ T细胞。在一些实施方案中,免疫应答包括细胞毒性T细胞(CTL)的激活。

[0162] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0163] 在一些实施方案中,抗体包含重链(HC),重链(HC)具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0164] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC)和重链(HC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,重链(HC)具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、

87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0165] 在一些实施方案中,抗体包含重链(HC),重链(HC)具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0166] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC)和重链(HC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,重链(HC)具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0167] 在一些实施方案中,抗体包含重链(HC),重链(HC)具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0168] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC)和重链(HC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,重链(HC)具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0169] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0170] 在一些实施方案中,抗体包含重链(HC),重链(HC)具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0171] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC)和重链(HC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,重链(HC)具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0172] 在一些实施方案中,抗体包含轻链可变结构域(VL),轻链可变结构域(VL)具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0173] 在一些实施方案中,抗体包含重链可变结构域(VH),重链可变结构域(VH)具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0174] 在一些实施方案中,抗体包含轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),轻链可变结构域(VL)具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,重链可变结构域(VH)具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0175] 在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少

一种100%相同的氨基酸序列。

[0176] 在一些实施方案中,抗体包含重链CDR序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO: 4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含重链CDR序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO: 4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含重链CDR序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO: 4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0177] 在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列和重链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO: 1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO: 4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列和重链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO: 1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO: 4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列和重链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO: 1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO: 4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0178] 在一些实施方案中,抗体选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物并包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO: 1列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO: 2列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,和具有与SEQ ID NO: 3列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO: 1列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO: 2列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,和具有与SEQ ID NO: 3列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO: 1列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO: 2列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,和具有与SEQ ID NO: 3列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR3。

[0179] 在一些实施方案中,选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO: 4列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO: 5列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR2,具有与SEQ ID NO: 6列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实

施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR2,具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR2,具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR3。

[0180] 在一些实施方案中,选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR3,具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR2,和具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR3,具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR2,和具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR3,具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR2,和具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR3。

[0181] 在一些实施方案中,抗体是双特异性抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体包含

(a) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列; 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列; 和 (b) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列; 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列。

[0182] 在一些实施方案中, 双特异性抗体包含 (a) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列; 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列; 和 (b) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列; 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列。

[0183] 在一些实施方案中, 双特异性抗体包含 (a) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列; 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列; 和 (b) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列; 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列。

[0184] 在一些实施方案中, 双特异性抗体包含 (a) 轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列; 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列; 和 (b) 轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列; 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列。

[0185] 在一些实施方案中, 双特异性抗体包含 (a) 轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列; 所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列; 和 (b) 轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH), 所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列; 所述重链可

变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列。

[0186] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含 (a) 轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH),所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:7 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:8 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列;和 (b) 轻链可变结构域 (VL) 和重链可变结构域 (VH),所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列。

[0187] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含 (a) 轻链 (LC) 或重链 (HC),所述轻链 (LC) 包含与 SEQ ID NO:31 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列;所述重链 (HC) 包含与 SEQ ID NO:30 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列;和 (b) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH),所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列。

[0188] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含 (a) 轻链 (LC) 或重链 (HC),所述轻链 (LC) 包含与 SEQ ID NO:31 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列;所述重链 (HC) 包含与 SEQ ID NO:30 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列;和 (b) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH),所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列至少 75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的氨基酸序列。

[0189] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含 (a) 轻链 (LC) 或重链 (HC),所述轻链 (LC) 包含与 SEQ ID NO:31 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列;所述重链 (HC) 包含与 SEQ ID NO:30 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列;和 (b) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH),所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列 100% 相同的氨基酸序列。

[0190] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含 (a) 轻链 (LC) 或重链 (HC),所述轻链 (LC) 包含与 SEQ ID NO:31 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列;所述重链 (HC) 包含与 SEQ ID NO:32 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列;和 (b) 轻链可变结构域 (VL) 或重链可变结构域 (VH),所述轻链可变结构域 (VL) 包含与 SEQ ID NO:15 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域 (VH) 包含与 SEQ ID NO:16 列出的氨基酸序列至少 70% 相同的氨基酸序列。

[0191] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含 (a) 轻链 (LC) 或重链 (HC),所述轻链 (LC) 包

含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0192] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0193] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0194] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0195] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0196] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0197] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0198] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0199] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列。

[0200] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0201] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0202] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列。

[0203] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0204] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0205] 预期任何合适的施用途径用于与本文公开的方法一起使用。在一些实施方案中,

抗体通过静脉内施用来施用。在一些实施方案中,抗体通过皮下施用来施用。在一些实施方案中,抗体被局部(locally)施用。在一些实施方案中,抗体被全身施用(例如,静脉内、肌肉内、皮下、皮内、口服、鼻内、舌下)。在一些实施方案中,抗体被配制药膏、洗剂或乳剂。在一些实施方案中,抗体被配制成溶液。在一些实施方案中,抗体被配制用于外用(topical)、口服、含服或鼻腔施用。

[0206] 在一些实施方案中,在施用抗体之前监测个体。鉴定症状并评估其严重程度。如本文讨论的或本领域技术人员已知的,在一定时间内,单独或与另外的治疗组合单次或多于一次地施用本文所述的抗体。在一些实施方案中,监测个体以确定治疗方案的功效。在一些实施方案中,响应于初步治疗结果修改治疗方案,使得改变治疗剂量或频率或剂量和频率,以便根据症状减轻、副作用减少或症状减轻和副作用减少的组合来获得期望的受试者响应水平。

[0207] 药物组合物

[0208] 本文还公开了药物组合物,所述药物组合物包含(a)选择性结合包含非典型HLA-I(例如HLA-E)和新抗原的复合物的本文公开的抗体,和(b)药学上可接受的载体或赋形剂。

[0209] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0210] 在一些实施方案中,抗体包含重链(HC),重链(HC)具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0211] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC)和重链(HC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,重链(HC)具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0212] 在一些实施方案中,抗体包含重链(HC),重链(HC)具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0213] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC)和重链(HC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:

31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,重链(HC)具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0214] 在一些实施方案中,抗体包含重链(HC),重链(HC)具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0215] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC)和重链(HC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,重链(HC)具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0216] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0217] 在一些实施方案中,抗体包含重链(HC),重链(HC)具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0218] 在一些实施方案中,抗体包含轻链(LC)和重链(HC),轻链(LC)具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,重链(HC)具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸

序列。在一些实施方案中,LC具有与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且HC具有与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0219] 在一些实施方案中,抗体包含轻链可变结构域(VL),轻链可变结构域(VL)具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0220] 在一些实施方案中,抗体包含重链可变结构域(VH),重链可变结构域(VH)具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0221] 在一些实施方案中,抗体包含轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),轻链可变结构域(VL)具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列,重链可变结构域(VH)具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,并且VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,VL具有与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列,并且VH具有与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0222] 在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0223] 在一些实施方案中,抗体包含重链CDR序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含重链CDR序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含重链CDR序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0224] 在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列和重链CDR序列,所述轻链CDR序列具有

与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约70%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列和重链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体包含轻链CDR序列和重链CDR序列,所述轻链CDR序列具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列,所述重链CDR序列具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0225] 在一些实施方案中,选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,和具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,和具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,和具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR3。

[0226] 在一些实施方案中,选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR2,具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR2,具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨

氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR2,具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR3。

[0227] 在一些实施方案中,选择性结合包含HLA-E和新抗原的复合物的抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的轻链CDR3,具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR2,和具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列至少约70%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链CDR3,具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR2,和具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列至少约75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链CDR3。在一些实施方案中,抗体包含以下中的至少一个:具有与SEQ ID NO:1列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR1,具有与SEQ ID NO:2列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR2,具有与SEQ ID NO:3列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的轻链CDR3,具有与SEQ ID NO:4列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR1,具有与SEQ ID NO:5列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR2,和具有与SEQ ID NO:6列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列的重链CDR3。

[0228] 在一些实施方案中,抗体是双特异性抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0229] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0230] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0231] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0232] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0233] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:7列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:8列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)和重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0234] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0235] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0236] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:30列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0237] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0238] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0239] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:32列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0240] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0241] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0242] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:31列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:33列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0243] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少70%相同的氨基酸序列。

[0244] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸

序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0245] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链(LC)或重链(HC),所述轻链(LC)包含与SEQ ID NO:35列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链(HC)包含与SEQ ID NO:34列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链可变结构域(VL)或重链可变结构域(VH),所述轻链可变结构域(VL)包含与SEQ ID NO:15列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列;所述重链可变结构域(VH)包含与SEQ ID NO:16列出的氨基酸序列100%相同的氨基酸序列。

[0246] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列。

[0247] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0248] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)或重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少

一种100%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0249] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少70%相同的氨基酸序列。

[0250] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种至少75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0251] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(a)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:1-3列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:4-6列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;和(b)轻链互补决定区(CDR)和重链互补决定区(CDR),所述轻链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:9-11列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列;所述重链互补决定区(CDR)具有与SEQ ID NO:12-14列出的氨基酸序列中的至少一种100%相同的氨基酸序列。

[0252] 在一些实施方案中,用于与本文公开的组合物一起使用的赋形剂包括马来酸、酒石酸、乳酸、柠檬酸、乙酸、碳酸氢钠、磷酸钠、组氨酸、甘氨酸、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化锌、水、右旋糖(dextrose)、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、乙醇、丙二醇、聚乙二醇、二乙二醇单乙醚和表面活性剂聚氧乙烯-脱水山梨醇单油酸酯。

[0253] 在一些实施方案中,组合物还包含另外的治疗剂。在一些实施方案中,治疗剂是化疗剂。化疗剂可包括,除了其他以外,细胞毒性剂、抗代谢剂(例如,叶酸拮抗剂、嘌呤类似物、嘧啶类似物等)、拓扑异构酶抑制剂(例如,喜树碱衍生物、葱二酮、葱环类、表鬼臼毒素类、喹啉生物碱类等)、抗微管剂(例如,紫杉烷类、长春花生物碱类)、蛋白质合成抑制剂(例如,三尖杉碱、喜树碱衍生物、喹啉生物碱类)、烷化剂(例如,烷基磺酸酯、乙烯亚胺、氮芥、亚硝基脲类、铂衍生物、三氮烯类等)、生物碱类、萜类化合物和激酶抑制剂。

[0254] 在一些实施方案中,抗体和治疗剂处于同一制剂中。在一些实施方案中,抗体和治疗剂处于不同的制剂中。在一些实施方案中,在施用其他治疗剂之前使用本文所述的抗体。在一些实施方案中,在施用其他治疗剂的同时使用本文所述的抗体。在一些实施方案中,在施用其他治疗剂之后使用本文所述的抗体。

[0255] 药物制剂被制成与特定的局部、区域或全身施用或递送途径相容。因此,药物制剂包含适合通过特定途径施用的载体、稀释剂或赋形剂。本文组合物施用途径的具体非限制性实例是肠胃外,例如静脉内、动脉内、皮内、肌肉内、皮下、胸膜内、透皮(外用)、经粘膜、颅内、脊柱内、眼内、直肠、口服(消化道)、粘膜施用以及适用于治疗方法或施用方案的任何其他制剂。

[0256] 用于肠胃外应用的溶液或悬浮液包含:无菌稀释剂诸如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂诸如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂诸如抗坏血酸或硫酸氢钠;螯合剂诸如乙二胺四乙酸;缓冲剂诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调节张力的剂诸如氯化钠或右旋糖。在一些实施方案中,用酸或碱如盐酸或氢氧化钠来调节pH。

[0257] 用于注射的药物制剂可以包括无菌水溶液(在水溶性的情况下)或分散体和用于临时制备无菌的可注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在一些实施方案中,载体是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)或其合适的混合物的溶剂或分散介质。在一些实施方案中,例如,通过使用包衣诸如卵磷脂,在分散体的情况下通过维持要求的粒径,以及通过使用表面活性剂来维持流动性。抗菌剂和抗真菌剂包括,例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸和硫柳汞。在一些实施方案中,组合物中包含等渗剂,例如糖;多元醇,诸如甘露醇或山梨醇;或氯化钠。在一些情况下,还包含延迟吸收的剂,例如单硬脂酸铝或明胶延长可注射组合物的吸收。

[0258] 无菌注射制剂通过将所需量的活性组合物掺入具有上述成分的一种或组合的适当溶剂中来制备。通常,分散体通过将活性组合物掺入含有基础分散介质和任何其他成分的无菌媒介物中来制备。在用于制备无菌的可注射溶液的无菌粉末的情况中,制备方法包括例如真空干燥和冷冻干燥,其从之前制备的活性成分加任何另外的所需成分的溶液产生活性成分加任何另外的所需成分的粉末。

[0259] 对于经黏膜或经皮施用,在制剂中使用适于待渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂是本领域已知的,并且包括例如,对于经粘膜施用,去污剂、胆盐和夫西地酸(fusidic acid)衍生物。在一些实施方案中,通过使用鼻喷雾剂、吸入装置(例如,吸气器)或栓剂来实现经粘膜施用。对于经皮施用,活性化合物被配制成软膏、药膏、凝胶、乳膏或贴剂。

[0260] 在一些实施方案中,药物制剂用防止从体内快速消除的载体制备,例如控释制剂或延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。在一些实施方案中,制剂还使用诸如植入物和微胶囊递送系统的制品来递送,以实现局部、区域或全身递送或受控或持续释放。

实施例

[0261] 以下实施例是为了说明本发明的多种实施方案而给出,并不意味着以任何方式限制本发明。本发明实施例以及本文描述的方法目前代表优选实施方案,是示例性的,并且不

旨在作为对本发明范围的限制。本领域技术人员将会想到其中的变化和其他用途,其包含在由权利要求书的范围限定的本发明精神内。

[0262] 实施例1.抗体的产生

[0263] R4克隆首先从半合成人类抗体噬菌体文库分离。简而言之,这如下进行。使用由Creative Biolabs构建的人类scFv抗体噬菌体展示文库(1.42×10^9 个克隆)(HuScL-2噬菌体文库)针对HLA-G信号肽/HLA-E*0103复合物(ABI-V-0025;VMAPRTLFL)筛选。简而言之,使用30 μ g的五种内部肽/HLA-A2*0201复合物(ABI-AV-007-Biot、ABI-AV-0010-Biot、ABI-AV-0014-Biot、ABI-AV-0019和ABI-AB-0030-Biot)的混合物进行消耗和预封闭,然后用50 μ g ABI-V-0025富集。噬菌体文库的富集因子为 2.73×10^6 (噬菌体输入: 5×10^{11} ,噬菌体输出: 1.83×10^5)。重复该过程进行第二轮生物淘选(biopanning),富集因子为 4.03×10^2 。重复该过程进行第三轮生物淘选,但使用20 μ g复合物混合物进行消耗(富集因子 2.31×10^2)。对于第四轮生物淘选,使用50 μ g ABI-V-0018进行消耗和预封闭,然后用50 μ g ABI-V-0025富集(富集因子44)。从第四轮生物淘选的噬菌体输出中,挑选了40个克隆并测序,揭示了一个独特的序列。该克隆被命名为R4(克隆1)(图1A-图1B)。为了确定R4抗体的亲和力,将其在0.1%SA、0.1%吐温20、PBS稀释/洗涤缓冲液中稀释,并以20 μ g/ml固定在ForteBio Octet Protein A生物传感器尖头上50秒。随后在稀释/洗涤缓冲液中洗涤尖头50秒。使用六种浓度(在稀释/洗涤缓冲液中从100 μ g/ml开始的系列稀释)的规范0025-E 01:03单体复合物在150秒的过程中测量抗体结合缔合,紧接着解离(稀释/洗涤缓冲液)150秒(图1C)。确定克隆R4(克隆1)的平衡解离常数(KD)为411nM(图1D)。

[0264] R4的亲和力成熟:循环2:为了增加克隆R4与V-0025的结合亲和力,将R4 scFv构建体克隆到酵母载体中,通过改变CDRH3区中的两个氨基酸来创建R4突变体文库。简而言之,使用EBY100酵母感受态细胞生成酵母展示文库,所述EBY100酵母感受态细胞通过在100mM乙酸锂(LiAc, Sigma)加10mM二硫苏糖醇(DTT, Sigma)中孵育来制备用于转化。使用GenePulser(BioRad),用每2mm比色皿(BioRad)10mM LiAc中600D制备的酵母,用被改变为在GAL1启动子后包括Aga2并在scFv后包括Flag(DYKDDDDK)表位标签的1 μ g scFv克隆和100ng pYES3(ThermoFisher)实现电穿孔。为了确定转化体的数量,将100 μ L的1/10、1/100和1/1000稀释的转化酵母铺展在减去色氨酸和尿嘧啶的葡萄糖平板(D-UT, Teknova)上。在30 $^{\circ}$ C孵育2天后计算转化效率。然后挑选随机克隆通过PCR确定插入多样性。使酵母在30 $^{\circ}$ C在含有葡萄糖减去色氨酸和尿嘧啶的CM培养液(D-UT, Teknova)中以200rpm振荡培养。通过使酵母在补充有0.1%棉子糖(Sigma)的含有半乳糖减去色氨酸和尿嘧啶的CM培养液(G-UT, Teknova)(GR-UT)中培养至少20小时来实现scFv表面诱导。

[0265] 首先用含2%BSA的PBS 0.05%吐温(封闭缓冲液)在室温旋转封闭30分钟至1小时后,对酵母染色。然后将酵母与生物素化肽/HLA复合物单体在冰上孵育30分钟至90分钟,这取决于单体浓度。用链霉亲和素PE(ThermoFisher)和DYKDDDDK表位标签Alexa Fluor 488(R&D Systems)在冰上30分钟实现二级标记。使用LSR II流式细胞仪(BD Biosciences)或CytoFLEX S(Beckmen Coulter)对样品进行采集。使用Flowjo软件版本10或FACSDiva(BD Biosciences)准备数据。

[0266] 使用至少十倍的文库大小覆盖率,通过磁激活细胞分选(MACS)或荧光激活细胞分选(FACS)实现筛选。对于MACS筛选,首先将酵母用含2%BSA的PBS 0.05%吐温(封闭缓冲

液) 在室温旋转封闭30分钟至1小时。然后用生物素化的肽/HLA复合物单体以1μM在冰上孵育30分钟。使用链霉亲和素微珠 (Miltenyi Biotec) 实现二级标记。将标记的酵母倒在MACS分离器 (Miltenyi Biotec) 上的MACS柱上。收获结合到柱上的酵母, 并将其视为富集的群体。对于FACS筛选, 如流式细胞术部分所述的准备酵母。使用FACS Aria II (BD Bioscience) 对样品进行分选。分选的酵母被视为富集的群体。

[0267] 通过铺板鉴定了独特的scFv克隆。在30℃两天后, 挑选个体菌落并通过PCR分析。在Expi293F (ThermoFisher) 细胞中产生所选克隆的全长人类IgG1。简而言之, 将抗体可变区亚克隆到具有匹配的人类κ轻链恒定区 (pFUSE2ss-CLIg-hK, Invivogen) 和人类IgG1恒定区 (pFUSEss-CHIg-hG1, Invivogen) 序列的哺乳动物表达载体中。以2:3的轻链: 重链比转染载体。用蛋白A树脂 (Genscript) 纯化抗体, 并在还原和非还原条件下通过电泳确认。

[0268] 使用1μM V-0025进行第一轮选择。门控基于被亲本 (R4) 的结合; 亲本对V-0025表现出0.11%的结合, 而循环2文库表现出1.66%的结合, 表明存在更高亲和力的结合物 (图2A)。第二轮分选使用100nM V-0025。循环2文库显示出0.23%的结合, 而亲本显示出0%的结合; 未观察到与阴性对照 (V-0018) 的结合 (图2B)。第三轮分选使用10nM V-0025, 观察到1.05%的结合 (图2C)。最后一轮分选包含了Koff; 简而言之, 将V-0025以100nM孵育30分钟, 然后与全长hIgG1形式的R4 (R4-IgG1) 一起孵育。R4-IgG1以500nM加入持续不同时间点, 用作抗体池。因此, 使用Koff压力进行最后一轮分选以选择排名靠前的克隆 (图2D)。为了鉴定独特的克隆, 挑选个体菌落并测序 (n=48)。鉴定出10个独特的克隆 (表2) 并与亲本克隆比较结合亲和力。在独特的克隆之中, 6个克隆显示与亲本相比与V-0025的结合大至少100倍 (图3A-图3D)。一个克隆 (克隆R2A_1) 除了具有增加的结合亲和力外, 还表现出优越的选择性, 并被选择用于另外的分析 (图3E-图3G)。

[0269] 表2. 独特的克隆和序列修饰

[0270]

索引	名称	CDRH3
1	亲本	XXXXXXX
2	R2A_1	XLXNXXX
3	R2A_3	XHXTXXX
4	R2A_8	XHXAXXX
5	R2B_1	XHXNXXX
6	R2B_3	XHXRXXX
7	R2B_8	XHXWXXX
8	oR2A_1	XYXTXXX
9	oR2A_2	XVXXXXX
10	oR2A_3	XLXSXXX
11	R3A2	XHXVXXX

[0271] 克隆R2A_1的表征: 将克隆R2A_1从scFv转化为全长hIgG1, 用于ELISA测试和细胞染色。基于ELISA数据, 测量亲和力为约20nM (数据未显示), 这代表与亲本克隆R4相比亲和力增加了10倍以上。为了检查抗体的稳定性, 将抗体在37℃储存72小时后对结合进行比较。如图4所示, 当抗体已经在37℃储存72小时, R2A_1与A549-B4细胞的结合严重受损。

[0272] 克隆R2A_1的稳定: 为了提高R2A1的稳定性, 对VH和VL二者的框架区的氨基酸进行

了一些改变。对于VL,修饰了CDRL2以匹配其种系(IGKV1-39)。这也去除了一个N-连接的糖基化位点。对于VH,在框架区1中,改变了Gln5以匹配种系(Leu5)。同样在框架区1中,改变了Met18以匹配种系(Leu18)。稳定的克隆被称为R4c1 H1-L1。将scFv序列插入酵母中进行展示,并与亲本(R2A_1)进行比较。虽然亲和力有一些损失,但特异性没有改变(数据未显示)。

[0273] 为了产生具有更大亲和力和更宽特异性的抗体,基于R4c1-H1-L1产生了酵母展示文库,并在CDRL3区引入了四个氨基酸突变,这意味着44%的CDRL3序列可潜在地从亲本改变。如图5A(R0)所示,尽管存在具有与靶结合比亲本更强的所选组,但是非常少的克隆显示出与靶结合。使用10nM的靶进行分选,进行门控以仅选择具有比亲本更大结合亲和力的克隆(分选出R1)(图6A)。检查R1文库与靶的结合,并且观察到与亲本相比结合亲和力提高的克隆的数量大幅增加(图5A,R1)。为了选择具有增强亲和力的克隆,使R1文库经受Koff压力。简而言之,将文库与10nM靶一起孵育。洗涤后,加入1μM为全长IgG1的亲本克隆持续15分钟至120分钟,作为抗体池。任何仍然显示与靶结合的酵母表明与亲本克隆相比更大的Koff。如图5B所示,观察到即使在抗体池中120分钟后仍保持与靶结合的酵母克隆。为了选择这些高度改进的克隆,使用与10nM的靶的Koff以及1μM的亲本克隆-IgG1持续45分钟作为抗体池进行最终分选,进行分选门控以仅收集具有最高亲和力的克隆(分选出R2)(图6B)。分选后,分离个体克隆并测序(n=60)。发现21个独特的克隆(表3)并检查与1nM和0.1nM的靶的结合(图7)。选择具有与靶的结合排名靠前的三个克隆进行另外的测试(克隆R2-A01、R2-A12、R2-C09,图7黑色箭头)。

[0274] 表3. 独特克隆

[0275]

克隆	CDRL3
亲本	XXXXXXXXXX
R2-B08	GXXXXXWKM
R2-A03	GXXXXXWLM
R2-C03	GXXXXXWRM
R2-A08	XNXXXXHDTV
R2-A01	XNXXXXWEX
R2-A04	XNXXXXWVA
R2-C08	XNXXXXWVV
R2-B07	XXXXCXFRP
R2-A05	XXXXCXSL
R2-A07	XXXXNXWMP
R2-A10	XXXXSXHTP
R2-A11	XXXXSXWEG
R2-B06	XXXXSXYDV
R2-C04	XXXXXXFTP
R2-B03	XXXXXXWFP
R2-A06	XXXXXXWKC

[0276]

R2-C02	XXXXXXWWP
R2-C05	XXXXXXYKP
R2-A12	XXSXXXWDM
R2-C09	XNXXXXWEA
R2-D05	XXTXXXFTM

[0277] 实施例2. 通过ELISA、FACS和无标记技术表征排名靠前的克隆

[0278] 将从酵母展示中鉴定的前三个克隆制成hIgG1,并测试特异性和亲和力。在测试的三个克隆中,R2-A12表现出最好的亲和力和最广泛的特异性(数据未显示)。R2-A12被命名为ABX0020并且使用1-L瞬时转染方案在CHO细胞中产生,随后通过蛋白-A亲和色谱法纯化。样品纯度通过还原SDS-PAGE(代表重链和轻链的两条带)和非还原SDS-PAGE(~150kD的单条带)(图8A)和通过尺寸排阻色谱法观察到单峰(图8B)确定。ABX0020首先针对广泛的肽/HLA复合物阵列进行测试。如图9A所示,HLA-E克隆3D12与所有HLA-E复合物结合,包括无肽的HLA-E(peptide-empty HLA-E)。然而,ABX0020对典型HLA信号肽/HLA-E复合物具有特异性(图9B)。ABX0020还识别非典型HLA HLA-G信号肽/HLA-E复合物。ABX0020不识别任何另外的肽/HLA-E复合物,或任何肽/HLA-A2复合物。没有观察到与HLA-E的小鼠同源物(Qa1b)的交叉反应性。对于ELISA,将高纯度的HLA-E 01:03和HLA-A2 02:01单体复合物(在0.1%BSA、0.1%吐温20、PBS稀释/洗涤缓冲液中稀释)以0.25 μ g/ml固定在中性亲和素(neutravidin)包被的微阵列板上,在室温(RT)持续1小时。随后在稀释/洗涤缓冲液中洗涤平板5次。将在稀释/洗涤缓冲液中稀释至1 μ g/ml的抗体在室温孵育1小时,并且随后在稀释/洗涤缓冲液中洗涤平板5次。将抗小鼠和抗人类HRP缀合物在稀释/洗涤缓冲液中1:5000稀释,并在室温孵育30分钟,然后随后在稀释/洗涤缓冲液中洗涤5次。将TMB底物以50 μ l/孔添加到平板孔中,并孵育15分钟。以50 μ l/孔添加1N HCl终止溶液,然后在450nm处读取平板吸光度。

[0279] 为了确定ABX0020是否识别由HLA-E的两种不同表型即HLA-E01:03和HLA-E 01:01呈递的典型HLA I信号肽,如上所述,在ELISA中使用各自的单体复合物。在与两个HLA-E等位基因HLA-E*0101和HLA-E*0103中的肽的结合之间没有观察到差异(图10A-图10B)。

[0280] ABX0020的亲和力确定:使用无标记技术(Resonant Sensors, Inc., ResoSens仪器)确定ABX0020的结合亲和力。发现解离平衡常数(KD)为1.87nM或比R4克隆提高超过200倍(图9C)。用于确定亲和力的方法如下。将ThermoFisher Capture Select™生物素抗IgG-Fc(Hu)(稀释的PBS缓冲液)以5 μ g/ml固定在中性亲和素包被的Bionetic无标记微阵列板上,直到结合达到平衡。随后用0.1%BSA、0.1%吐温20、PBS稀释/洗涤缓冲液洗涤平板3次。ABX0020(稀释/洗涤缓冲液中5 μ g/ml)被抗IgG-Fc捕获,直到结合达到平衡。随后在稀释/洗涤缓冲液中洗涤平板3次。将V-0025HLA-E01:03单体复合物(在稀释/洗涤缓冲液中从5 μ g/ml开始系列稀释)加入孔中,并允许孵育20分钟以确定结合缔合,并且然后随后立即解离(稀释/洗涤缓冲液)约25分钟。使用Tracedrawer动力学分析软件计算结合亲和力。

[0281] 可以通过ELISA观察ABX0020检测灵敏度。简而言之,将V-0034HLA-E 01:03单体复合物(在0.1%BSA、0.1%吐温20、PBS缓冲液中从2 μ g/ml开始系列稀释)在中性亲和素包被的微阵列板上在室温固定1小时。随后在稀释/洗涤缓冲液中洗涤平板5次。将抗体在稀释/洗涤缓冲液中稀释至1 μ g/ml,并在室温孵育1小时,并且随后在稀释/洗涤缓冲液中洗涤5

次。将抗小鼠和抗人类HRP缀合物在稀释/洗涤缓冲液中1:5000稀释,并在室温孵育30分钟,并且随后在稀释/洗涤缓冲液中洗涤5次。TMB底物以50 μ L/孔孵育15分钟。以50 μ L/孔加入1N HCl终止溶液,并在450nm处读取平板。在图9D中,ABX0020和HLA-E以1 μ g/mL结合,并针对抗原V-0034的滴定进行测试。类似地,在图9E中,V-0034以0.25 μ g/mL结合,并使用如对比图9D描述的类似的ELISA方案针对ABX0020和HLA-E的滴定进行测试。为了检查稳定性,将ABX0020在37 $^{\circ}$ C放置7至14天,然后对照在4 $^{\circ}$ C储存的ABX0020进行检查。将ABX0020在小鼠血清中稀释至1 μ g/mL,在37 $^{\circ}$ C孵育7天和14天(4 $^{\circ}$ C对照在测试时在血清中制备)并添加到具有固定的HLA-E 01:03单体复合物的孔中,并如上所述在ELISA中运行。如图9F所示,结合没有改变,表明ABX0020具有良好的稳定性。

[0282] 为了进一步表征特异性,用一系列肽对转染表达HLA-E的K-562细胞(K562.E)进行肽脉冲,然后测试与HLA-E和ABX0020的结合。如图9G所示,基于与无肽(未脉冲)相比HLA-E表达的增加,所有脉冲的肽都显示装载。ABX0020显示出对典型HLA和装载在HLA-E上的非典型HLA信号肽HLA-G的特异性,而不与测试的另外三种肽结合(图9H)。基于V-0025(HLA-G信号肽)的肽序列的丙氨酸扫描表明,ABX0020与肽/HLA-E复合物的结合主要依赖于位置8和位置9处的肽(图9I)。总之,这些结果表明,ABX0020对典型HLA肽信号序列和非典型HLA-G肽信号序列表现出广泛的选择性,具有高亲和力和稳定性。

[0283] 实施例3. ABX0020选择性结合靶阳性癌细胞系

[0284] 为了证实特异性,在多种肿瘤细胞系中测试了ABX0020的结合。由于已知HLA-E在正常胎盘滋养层中高表达,所以绒毛膜癌滋养层细胞系JEG-3被用作被HLA-E和ABX0020两者结合的阳性对照(图11A)。为了证实ABX0020对HLA-E/肽复合物的限制,在HLA-E缺陷型JEG-3(JEG-3Eko)中测试结合。如图11A的中间图所示,HLA-E和ABX0020不能与JEG-3Eko细胞结合。为了证实ABX0020只识别需要TAP表达的典型肽/HLA-E复合物,在Tap-1敲除的JEG-3细胞(JEG-3Tap-1ko)中测试结合。如图11A的下图所示,在没有Tap-1的情况下HLA-E仍然存一些表达,然而,ABX0020没有表现出结合,表明它仅识别通过常规途径加工的信号肽,即典型和非典型的HLA I信号肽。使用K-562细胞类似地显示了特异性。野生型(WT)不表达HLA-E,然而,在HLA-E被敲入后,观察到被HLA-E和ABX0020二者结合(图11B的上图和中间图)。这是因为K562.E细胞表达胞质水平的内源性HLA蛋白HLA-A*1101和HLA-C*w05。当用肽V-0025脉冲HLA-E+K-562细胞时,结合进一步增加(图11B的下图)。肽装载研究通过用2 μ M肽脉冲K562.E细胞2小时至过夜进行,随后用于细胞染色。这些数据再次说明ABX0020对HLA-E+细胞的特异性。

[0285] 已知HLA-E在多种类型的癌症中增加。因此,分析了广泛的癌细胞系的HLA-E表达和ABX0020结合。由于当细胞受到应激或刺激时HLA-E可以上调,因此在未受刺激的细胞和IFN γ 刺激的细胞两者中观察到结合。图11C说明了表达HLA-E并在没有刺激的情况下结合ABX0020的细胞系,然而,刺激通常增加结合。有趣的是,这些细胞都是白细胞来源的,包括THP-1(急性髓系白血病)、RPMI 8226(多发性骨髓瘤)和JY-A2(EBV转化的B类淋巴母细胞)。需要刺激来进行ABX0020结合的细胞系包括COLO 205(结肠直肠癌)、PANC-1(胰腺上皮癌)、A549-D5(肺癌)和JVM-2(EBV转化的淋巴母细胞)(图11D)。这些结果表明,ABX0020可用于靶向多种类型的癌症。K-562、THP-1、RPMI-8226、COLO205、PANC-1、JVM-2细胞从ATCC获得。表达HLA-E的K-562细胞(K562.E)、JY-A2和突变的JEG3细胞从(Thorald van Hall;

Leiden University Medical Center) 获得。A5495-D5是从ATCC获得的使用Crisper-Cas9技术(Applied Stem Cell, CA)被改变为表达HLA-E的A549细胞。在一些情况下,细胞需要用IFN γ (10ng/ml) 刺激过夜以诱导HLA-E表达。

[0286] 对于所有细胞结合研究,将细胞在室温用抗人类CD16(克隆KD1)、抗人类CD32(克隆AT10)和抗人类CD64(克隆10.1)(Bio-Rad)或用人类TruStain FcX(BioLegend)封闭5-10分钟,然后在4℃在100 μ L中用1 μ g/mL的ABX0020或hIgG1(克隆QA16A12, BioLegend)或用AF647标记的ABX0020或hIgG1,并用PE或PE-Cy7形式的HLA-E(克隆3D12, BioLegend)进行30分钟表面染色。然后用染色缓冲液(含2mM EDTA的PBS)洗涤细胞,随后是包含山羊抗人类(GAH)/APC(Jackson ImmunoResearch)和zombie/aqua生存力染料(BioLegend)的混合物二级染色。细胞在100 μ L中于4℃孵育30分钟。用染色缓冲液洗涤细胞两次,并用fluorofix(BioLegend)固定。使用LSR II流式细胞仪(BD Biosciences)或CytoFLEX S(Beckman Coulter)对样品进行采集。使用Flowjo软件版本10(BD Biosciences)准备数据。

[0287] 实施例4. ABX0020/21/22通过阻断HLA-E: NKG2A检查点途径改进NK细胞的细胞毒性

[0288] 受体NKG2A通常在外周血中高达60%的NK细胞上表达,并且已经报道NKG2A+ NK细胞在肿瘤微环境中的频率高达90%。这些研究的主要目的是确定ABX0020及衍生物ABX0021和ABX0022通过结合肿瘤细胞上表达的HLA-E/信号肽复合物释放NK细胞介导的杀伤来抑制HLA-E: NKG2A轴的能力。为了测试ABX0020阻断HLA-E/ NKG2A抑制轴的能力,在存在ABX0020的情况下,将原代人类NK细胞与多种肿瘤靶细胞共培养。来自健康志愿者的血液从Carter BloodCare获得。使用Ficoll-Paque PLUS(GE Healthcare)或Lymphoprep(StemCell Technologies)通过密度梯度离心分离PBMC。使用EasySep人类NK细胞富集试剂盒(StemCell Technologies)纯化天然杀伤(NK)细胞。

[0289] 由于IgG1可以刺激Fc受体,还测试了无糖基化的ABX0020(ABX0021)和具有增强的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性的ABX0020(ABX0022)。如图12A所示,在NK细胞与IFN γ 刺激和肽脉冲的JY-A2细胞共培养4小时后,ABX0020和ABX0022能够显著增加对JY-A2的杀伤(图12A)和上调NK CD107a表达(图12B)。ABX0021在较长时间段的测试时表现出增加的杀伤。共培养24小时后,ABX0021介导未受刺激(图12C)和IFN γ 刺激和肽脉冲的JY-A2细胞(图12D)两者的杀伤。当使用K562.E细胞时也发现了类似的结果(图12E)。当在与未受刺激的RPMI 8226细胞共培养24小时的NK细胞中测试时,ABX0021与ABX0020和ABX0022相比的性能也是明显的(图12F)。为了显示剂量依赖性效应,在与IFN γ 刺激和肽脉冲的JY-A2细胞共培养的NK细胞中,将ABX0020和ABX0022从10 μ g/mL滴定至0.1 μ g/mL(图12G)。由于ABX0022被突变为具有增强的ADCC效应,因此即使在0.1 μ g/mL时,它也表现出比ABX0020大得多的杀伤和激活效应(通过CD107a测量)(图12H),然而,与靶向NK细胞表面上的NKG2A相比,两者都显示出显著的改进。

[0290] 最后,为了测试ABX0020家族的潜在协同作用,在与COLO 205靶细胞共培养的NK细胞中使用单独的ABX0020和单独的ABX0021或与西妥昔单抗(抗EGFR)组合使用。与ABX0021相比,单独的ABX0020表现出更大的杀伤增强。ABX0021能够与西妥昔单抗组合作用,相比单独的西妥昔单抗显著提高杀伤(图12I)。

[0291] 这些结果表明,ABX0020可以通过阻断HLA-E: NKG2A轴来促进NK细胞活化和细胞毒

性。此外, ABX0020及衍生物可以通过另外的途径发挥作用, 包括通过ADCC活性和与另外的抗体治疗剂组合。

[0292] 实施例5. ABX0020和ABX0021通过阻断HLA-E: NKG2A轴提高抗原特异性CTL介导的靶杀伤

[0293] 肿瘤浸润性CD8⁺ T细胞上调NKG2A抑制性受体的表达, 并且通过该途径介导的T细胞抑制是使用针对NKG2A的抗体可逆的。此外, 在缺乏Qa-1b的小鼠肿瘤中, 抗肿瘤应答由CD8⁺ T细胞介导, 但不针对表达Qa-1b的肿瘤细胞。本文显示的结果例示了ABX0020通过结合HLA-E/肽复合物释放T细胞效应物功能来破坏HLA-E: NKG2A抑制途径。

[0294] 为了建立ABX0020作为具有增强抗原特异性T细胞应答能力的检查点阻断抗体, 在与JY-A2靶细胞的共培养测定中使用流感特异性CD8⁺ T细胞来测量T细胞裂解活性。简而言之, 用特异性流感肽M1脉冲表达PD-L1、HLA-E和HLA-A2的JY-A2细胞, 用钙黄绿素-AM释放测定测量细胞裂解活性。Thorald van Hall博士提供了抗M1/流感特异性T细胞系, 同时从Astarte Biologics (目录编号1039) 购买了针对相同M1/HLA-A2靶的第二个CTL系。在进行细胞毒性测定之前, 使用ImmunoCult-XF T细胞扩增培养基提供的标准方案 (目录10981, StemCell Technologies), 在补充有人类重组IL-2 (10ng/mL) 和IL-15 (20ng/mL) 的ImmunoCult-XF-T细胞扩增培养基中, 用ImmunoCult人类CD3/CD28 T细胞激活剂扩增T细胞超过10天。用IFN γ 刺激JY-A2细胞过夜, 并且然后用M1-流感肽脉冲1小时, 接着用钙黄绿素-AM (1.0 μ M/mL) 染色, 然后与CD8⁺ T细胞共培养。将共培养物与或不与抗NKG2a、ABX0021、ABX0020或同种型对照抗体一起孵育。根据式[(测试释放-自发释放)/(最大释放-自发释放)] $\times$ 100计算特异性裂解。自发释放表示在单独的培养基中从靶细胞释放钙黄绿素-AM, 并且最大释放是在培养基2% Triton X-100中从裂解的靶细胞释放的钙黄绿素-AM, 每个在至少三个重复孔中测量。显示的数据是JY-A2靶细胞裂解的频率。p值通过使用非配对学生t检验计算; 结果为平均值 $\pm$ SD。

[0295] 所有统计分析均使用GraphPad Prism软件版本8 (GraphPad) 进行。使用Wilcoxon配对符号秩检验确定统计学显著性。显著性设定为 $p < 0.05$ 。

[0296] 如图13所示, 在存在同种型对照 (Mab对照) 或不存在抗体 (无) 的情况下, CD8⁺ T细胞由于通过与HLA-E/信号肽复合物的相互作用的T细胞抑制而不显示显著的杀伤。与之相比, 在加入 α NKG2A、ABX0020或ABX0021的培养孔中观察到靶细胞裂解的显著增加。两种不同CD8⁺ T细胞系的细胞裂解活性 (图13) 在存在 α NKG2A、ABX0020和ABX0021的情况下, 与Mab对照相比, 表现出靶细胞裂解的约2倍增加, 并且与“无”对照相比, 显示出靶细胞裂解的约4倍增加。在存在ABX0020、ABX0021 (无糖基化) 或 α NKG2A的情况下, 没有观察到供体之间靶细胞裂解的差异。

[0297] 这些数据表明HLA-E: NKG2A途径抑制T细胞的细胞裂解活性, 并且使用ABX0020阻断该途径可以逆转抑制并释放CD8⁺ T细胞对靶 (肿瘤) 细胞的杀伤。

[0298] 实施例6. 产生能够激活T细胞和阻断HLA-E: NKG2A轴以释放NK和T细胞抑制的双特异性抗体

[0299] 将ABX0040构建为能够激活CD3⁺ T细胞并同时抑制HLA-E: NKG2A检查点途径的双特异性抗体。将ABX0040制备为Fab-Fc-scFv构建体, 其包含在非糖基化 (N297D突变) 人类IgG1支架上与克隆SP34 (小鼠抗人类CD3e) 的单链 (scFv) 偶联的ABX0020 (Fab) (图14A)。使

用20个氨基酸的接头(GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS)将ABX0020 Fab与SP34 scFv共价连接。ABX0040在瞬时转染的CHO细胞中产生,并在蛋白-A亲和柱上纯化。将ABX0040在还原性SDS-PAGE凝胶上运行,并且在预期的MW处显示了预期的两条带(ABX0020轻链为25kD,并且不具有轻链的ABX0040为~55kD)。大于91%的ABX0040在分析型SEC-HPLC柱上作为单峰迁移(图14B)。

[0300] ABX0040的结合亲和力使用无标记测定(ResoSens仪器,Resonant Sensors,Inc)确定。简言之,将V-0025HLA-E 01:03单体复合物(在0.1%BSA、0.1%吐温20、PBS缓冲液中稀释)以5μg/ml固定在中性亲和素包被的Bionetic无标记微阵列板上,直到结合达到平衡。随后在稀释/洗涤缓冲液中洗涤平板3次。评价ABX0040(在稀释/洗涤缓冲液中从10μg/ml开始的系列稀释)结合缔合约20分钟,并且然后立即解离(稀释/洗涤缓冲液)约15分钟。使用Tracedrawer动力学分析软件计算结合亲和力。结果显示解离平衡常数为1.57nM(图15)。

[0301] ABX0040的结合特性:首次证实ABX0040与靶肿瘤细胞的结合。如图16所示,ABX0040与亲本克隆(ABX0023)类似地结合野生型(WT)JEG3细胞。这种结合是HLA-E限制性的,因为HLA-E敲除的JEG3细胞未表现出与ABX0040的结合(图16A-图16B)。使用IFN γ 刺激过夜的THP-1细胞上调HLA-E表达证实了这一点(图17)。将与外周血单核细胞(PBMC)中的T细胞的结合用于确认抗CD3臂(图18A-图18E)。JEG3、THP-1、K-562和RPMI 8226细胞系从ATCC获得。表达HLA-E的K-562细胞和HLA-E敲除的JEG3细胞从(Thorald van Hall博士,Leiden University Medical Center,Netherlands)获得。按照供应商的建议培养细胞。对于细胞结合,用抗人类CD16(克隆KD1)、抗人类CD32(克隆AT10)和抗人类CD64(克隆10.1)(Bio-Rad)或用人类TruStain FcX(BioLegend)在室温封闭细胞5-10分钟,然后在4℃在50-100μL中用1μg/mL的未标记的抗体或用AF647标记的抗体并用HLA-E/PE-Cy7(克隆3D12,BioLegend)进行30分钟表面染色。然后用染色缓冲液(含2mM EDTA的PBS)洗涤细胞,随后用包含山羊抗人类或山羊抗小鼠/AF647(如果使用未标记的抗体,Jackson ImmunoResearch)和zombie/aqua生存力染料(BioLegend)的混合物进行二级染色。细胞在50μL中于4℃孵育30分钟。用染色缓冲液洗涤细胞两次,并用fluorofix(BioLegend)固定。使用CytoFLEX S(Beckmen Coulter)对样品进行采集。使用FlowJo软件版本10(BD Biosciences)准备数据。

[0302] ABX0040增强原代CTL的靶特异性细胞毒性:为了评估ABX0040的活性,将原代人类CTL与亲本K562(HLA-E阴性)或K562.E(HLA-E阳性)共培养,并测试ABX0040的滴定。如图19A所示,ABX0040以靶特异性方式诱导剂量依赖性细胞毒性;HLA-E阴性细胞(K562亲本)不受影响。在与靶阳性肿瘤细胞一起培养的CD8⁺ T细胞中,ABX0040还诱导CD107a(24小时)(图19B)和IFN γ (48小时)(图19C)的表达。

[0303] 使用THP-1细胞证实了这些结果(结合数据示于图17)。共培养48小时后,ABX0040以剂量依赖性方式诱导细胞毒性(图20A)。ABX0040还能够诱导CD8⁺ T细胞活化,如CD25、CD107a、穿孔素和IFN γ 的剂量依赖性诱导所示(图20B-图20E)。这些结果表明,ABX0040能够以靶特异性的方式增强CD8⁺ T细胞对肿瘤细胞的裂解。

[0304] 为了进行体外T细胞活化测定,从Carter BloodCare(Arlington,TX)获得来自健康志愿者的血液。使用Ficoll-Paque PLUS(GE Healthcare)或Lymphoprep(StemCell Technologies)通过密度梯度离心分离PBMC。使用EasySep人类CD8⁺ T细胞富集试剂盒(StemCell Technologies)纯化CD8⁺ T细胞。将富集的人类CD8⁺ T细胞(CTL)以 1×10^6 /mL

静置过夜。将靶细胞用CFSE (ThermoFisher) 标记,并以10:1 (E:T)的比例加入到静息CTL中。CD3/CD28刺激(ImmunoCult人类CD3/CD28 T细胞激活剂,StemCell Technologies)用作阳性对照。在培养的最后4小时,向所有孔中加入莫能霉素(monensin)和抗人类CD107a/BV421 (BioLegend)。24至48小时后收获细胞。用抗人类CD8/APC (BioLegend)、抗人类CD25/PE-Cy7 (Tonbo) 和Zombie/Aqua生存力标志物 (BioLegend) 对细胞进行染色。对于细胞内染色,使用BD cytofix/cytoperm溶液 (BD) 固定和透化细胞,并用抗人类穿孔素/PerCP-Cy5.5 (BioLegend) 和抗人类IFN γ /PE-Dazzle 594 (BioLegend) 染色。使用CytoFLEX S (Beckman Coulter) 对样品进行采集。使用FlowJo软件版本10 (BD Biosciences) 准备数据。

[0305] 由于亲本抗体 (ABX0021) 已显示作为HLA-E/NKG2A轴中的检查点阻断剂起作用,因此评估了ABX0040的检查点阻断活性。如图21A-图21B所示,ABX0040和ABX0021均增强了与K562.E和RPMI 8226细胞共培养的NK细胞的细胞毒性。使用EasySep人类NK细胞富集试剂盒 (StemCell Technologies) 纯化NK细胞用于这些测定。使用以 1×10^6 /mL与IL-2 (R&Dsystems) 一起孵育的人类NK细胞进行测定。在过夜刺激后,以3:1 (E:T)的比例加入CFSE (Thermo Fisher) 标记的靶细胞。抗体以10 μ g/mL使用。检测上清液的乳酸脱氢酶 (LDH, Roche)。使用BioTek Synergy 2读板器 (Agilent) 在450nm处读取平板。这些结果表明,ABX0040除了增强CD8+T细胞的细胞毒性外,还可以作为NK细胞的检查点阻断剂起作用。

[0306] 表4. 肽/HLA复合物列表

肽家族	肽ID	序列	HLA复合物	基因来源
典型HLA	V-0021	VMAPRTLIL	HLA-E	HLA-C HLA-Cw*01, -Cw*03, -Cw*04, -Cw*05, -Cw*06, -Cw*08, -Cw*12, -Cw*14, -Cw*16 和 -Cw*17:02
	V-0034	VMAPRTLVL	HLA-E	HLA-A*02, -A*23, -A*24, -A*25, -A*26, -A*34:02, -A*34:06, -A*43, -A*66 和 -A*69
	V-0035	VTAPRTILL	HLA-E	HLA-B*13, -B*18, -B*27, -B*37, -B*40, -B*44, -B*47, -B*54, B*55, -B*56, -B*59, -B*82 和 B*83
	V-0037	IMAPRTLVL	HLA-E	HLA-A*34:01
	V-0040	VMA PQALLL	HLA-E	HLA-Cw*17:01, Cw*17:03 和 -Cw*17:05
	V-0041	VMA PRALLL	HLA-E	HLA-Cw*06:17, -Cw*07 和 -Cw*18
	V-0042	VMAPRTILL	HLA-E	HLA-A*01, -A*03, -A*11, -A*29, -A*30, A*31, -A*32, -A*33, -A*36, 和 A*74, HLA-Cw02 和 Cw*15
	V-0043	VMAPRTLTL	HLA-E	HLA-Cw*08:09
	V-0044	VMAPRTVLL	HLA-E	HLA-B*07, -B*08, -B*14, -B*38, -B*39, -B*42, -B*48, -B*67, -B*73 和 -B*81
	V-0045	VMPPTILL	HLA-E	HLA-A*80
	V-0046	VTAPRTVLL	HLA-E	HLA-B*15, -B*35, -B*40, -B*41, -B*44:18, -B*45, -B*46, -B*49, -B*50, -B*51, -B*52, -B*53, -B*57, -B*58 和 -B*78
非典型HLA	V-0025	VMAPRTLFL	HLA-A2*02:01 和 HLA-E	HLA-G, HLA-G*01
另外的	LL-001	VTVPGPSL	HLA-E	PIP5K1A 和 PSMD4 样(假基因)
	LL-002	SLLEKSLGL	HLA-E	链B, 真核翻译延伸因子1e-1
	V-0013	ILSPTVVS	HLA-E	KIF11
	V-0038	QMRPVSRVL	HLA-E	Hsp60
	P-0550	RAARLPPLL	HLA-E	PODXL2
	0002-A2	SLLQHLIGL	HLA-A2*02:01	PRAME
	0003-A2	KLQCVDLHV	HLA-A2*02:01	KLK3
	V-0018	YLLPAIVHI	HLA-A2*02:01	DDX17
小鼠类似物	Qdm-Qa1b	AMAPRTLILL	Qa-1(b)	Qdm

[0308] 实施例7ABX0023不与外周的免疫细胞结合

[0309] 为了测试ABX0023与免疫细胞的结合,如下所述,对免疫细胞进行纯化、培养、染色并通过流式细胞术评估。

[0310] 人类原代细胞

[0311] 来自健康志愿者的血液从Carter BloodCare获得。使用Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare) 或Lymphoprep (StemCell Technologies) 通过密度梯度离心分离PBMC。使用EasySep人类T细胞分离试剂盒 (StemCell Technologies) 纯化总T细胞。使用EasySep人类NK细胞富集试剂盒 (StemCell Technologies) 纯化天然杀伤(NK) 细胞。使用EasySep直接人类中性粒细胞分离试剂盒 (StemCell Technologies) 纯化中性粒细胞。使用EasySep直接人类嗜酸性粒细胞分离试剂盒 (StemCell Technologies) 纯化嗜酸性粒细胞。使用EasySep人类pan-DC预富集试剂盒 (StemCell Technologies) 纯化树突状细胞(DC)。使用EasySep人类单核细胞分离试剂盒或在不进行CD16消耗的情况下使用EasySep人类单核细胞富集试剂盒(均来自StemCell Technologies) 纯化单核细胞(M0)。在PBMC处理过程中,通过在密度梯度分离后洗涤PBMC后收集上清液来富集血小板。

[0312] 当用IFN γ 刺激过夜时,将PBMC以 1×10^6 个细胞/mL在补充有1%青霉素-链霉素、HEPES缓冲液、2mM L-谷氨酰胺、1%非必需氨基酸、丙酮酸钠和10%胎牛血清 (Millipore Sigma) 的RPMI-640培养基(ATCC)中培养。IFN γ 以10 μ g/mL提供,并与未用IFN γ 的PBMC进行比较。

[0313] 细胞系

[0314] HT-1376、SKBR3、SU.86.86、RPMI-8226、THP-1、OVCAR3、LNCaP、NCI-H1355、COLO205、PANC-1、HCT-116、A549和JEG-3细胞从ATCC获得。NCC-STC-K140和RCC-10RGB细胞从Sekisui XenoTech获得。SNU-899细胞从韩国细胞系库(Korean cell line bank)获得。OCI-AML3细胞从DSMZ获得。JEG-3HLA-E^{KO}和Tap1^{KO}细胞与OCI-AML3 HLA-E^{KO}从Throbald van Hall教授处获得。一些细胞用IFN γ (10 μ g/mL) 刺激24小时。

[0315] 巨噬细胞分化

[0316] 通过在补充有5 μ g/mL M-CSF (StemCell Technologies) 的Immunocult-SF巨噬细胞培养基中培养单核细胞来产生巨噬细胞。在第4天添加另外的培养基。在第6天,使用LPS (10ng/mL) 和IFN γ (50ng/mL) 激活M0巨噬细胞以获得M1激活或使用IL-4 (10ng/mL) 激活M0巨噬细胞以获得M2a激活。激活2天后收获M1和M2a巨噬细胞。对于解离,accutase用于M1巨噬细胞,并且2.5mM EDTA用于M2a巨噬细胞。

[0317] 流式细胞术

[0318] 使用SiteClick抗体叠氮基修饰试剂盒和Click-iT AF647 sDIBO炔烃抗体标记试剂盒(Thermo Fisher Scientific) 用AlexaFluor 647 (AF647) 标记ABX0023、mIgG1和MEM-E/02。

[0319] 对于使用未标记的抗体的细胞结合,在100 μ L中将细胞用1至5 μ g/mL的ABX0023、ABX0020、小鼠同种型IgG1 (MOPC-21, BioLegend)、人类同种型IgG1 (QA16A12, BioLegend)、3D12 (BioLegend) 或MEM-E/02 (BioRad) 在4 $^{\circ}$ C染色30分钟。然后用染色缓冲液(含2mM EDTA的PBS) 洗涤细胞,随后用包含山羊抗人类/AF647 (Jackson ImmunoResearch) 或山羊抗小鼠/AF647 (Thermo Fisher Scientific) 和zombie/aqua生存力染料 (BioLegend) 的混合物进行二级染色。细胞在100 μ L中于4 $^{\circ}$ C孵育30分钟。将细胞用染色缓冲液洗涤两次,并在100 μ L染色缓冲液中进行采集。对于使用标记的抗体的细胞结合,在4 $^{\circ}$ C在100 μ L中将细胞与抗体染色混合物一起孵育30min,然后用染色缓冲液洗涤两次,并在100 μ L染色缓冲液中进行采集。一些细胞在染色前需要通过在室温与人类TruStain FcX Fc受体阻断溶液 (BioLegend)

一起孵育5-10分钟来阻断Fc受体。如果不能在染色当天对细胞进行采集,则将细胞用100μL的FluoroFix缓冲液(BioLegend)固定。使用CytoFLEX S(Beckmen Coulter)对样品进行采集。使用Flowjo软件版本10(BD Biosciences)准备数据。

[0320] 抗HLA-E(3D12)/PE-Cy7、抗CD3(HIT3a)/APC-Cy7、抗CD4(RPA-T4)/PerCP-Cy5.5、抗CD8(RPT-T8)/BV605、抗CD14(M5E2)/FITC、抗CD16(3G8)/PacificBlue、抗CD19(HIB19)/FITC、抗CD20(2H7)/BV421、抗CD56(5.1H11)/AF700、抗Siglec-8(7C9)/PE和抗HLA-A、B、C(W6/32)/AF488购自BioLegend。抗CD56(B159)/PE-CF594购自BD BioScience。抗CD3(HIT3a)/FITC和抗CD4(OKT4)/PE购自Tonbo Biosciences。

[0321] 由于已知免疫细胞表达HLA-E和典型I型HLA,因此测试了它们与ABX0023的结合。尽管除血小板和DC外,所有免疫细胞亚群均表达HLA-E,但只有NK细胞、单核细胞(MO)和MO来源的巨噬细胞表现出被ABX0023结合(图22),然而这可能取决于供体。因为当细胞受到应激或刺激时HLA-E可以上调^{9,10},在有和没有IFN γ 刺激的情况下,测试了ABX0023在PBMC中的结合。虽然HLA-E克隆3D12在刺激的情况下确实表现出轻微的结合增加,但仅HLA-E克隆MEM-E/02(其识别没有肽或B2M的HLA-E(重链特异性))上调;ABX0023结合没有变化(图23)。该数据表明,ABX0023对外周免疫细胞应该几乎没有任何脱靶活性。

[0322] 实施例8 ABX0023结合要求HLA-E和典型I型HLA表达

[0323] 为了鉴定与ABX0023结合的肿瘤细胞系,分析多种细胞系的HLA-E和HLA-A、B、C(典型I型HLA)表达。观察到两种类型的细胞系:在无刺激的情况下结合ABX0023的细胞系(图24和图25)和需要IFN γ 刺激以结合ABX0023的细胞系(图26)。在无刺激的情况下结合ABX0023的细胞系(图24)显示在IFN γ 刺激的情况下与ABX0023的结合增加(图25)。有趣的是,一些细胞系表达高水平的HLA-E和HLA-A、B、C,但是在无刺激的情况下不表现出任何ABX0023结合(图26)。

[0324] HLA-E选择性通过测试表达典型I型HLA但不表达HLA-E的肿瘤细胞系来确认(图27)。通过测试等基因细胞系证实了ABX0020/23对HLA-E复合物的另外的选择性。如图28A中间图所示,HLA-E和ABX0020/23不能与JEG-3E^{ko}细胞结合。为了确认ABX0020/23只识别需要TAP表达的典型肽/HLA-E复合物,在Tap-1敲除的JEG-3细胞(JEG-3Tap-1^{ko})中测试结合。如图28A右图所示,在没有Tap-1的情况下,HLA-E仍然有一些表达,然而,ABX0020/23没有表现出结合,表明它仅识别通过典型途径加工的肽,即典型和非典型的HLA肽。使用HLA-E缺陷型OCI-AML3观察到相似结果(图28B)。

[0325] 实施例9使用冷冻细胞块验证染色方案

[0326] 为了分析组织样品的免疫组织化学(IHC)染色,对冷冻细胞块测试IHC染色。人类冷冻组织块(肿瘤和正常邻近组织(NAT))购自ProteoGenex(Inglewood,CA)并包埋在OCT化合物中。使用切片机-低温恒温器对样品进行切片,并在载玻片上封固。免疫组织化学(IHC)染色由NovoVita Histopath Laboratory,LLC.(Cambridge,MA)进行。简而言之,将冷冻组织载玻片风干20分钟,然后湿装到Ventana XT discovery ultra-instrument(Ventana Medical Systems,Tucson,AZ)上。然后用1x Ventana反应缓冲液(Cat.#950-300)冲洗载玻片,然后用过氧化物酶抑制剂CM(Ventana)处理12分钟以阻断内源性过氧化物酶。用1x Ventana反应缓冲液冲洗后,将载玻片温热至37℃并与2.25ug/ml一抗(抗HLA-E(MEM-E/02, AbCam)、小鼠IgG1同种型对照或ABX-0023)一起孵育60分钟。用Ventana反应缓冲液冲洗载

玻片3次,并用FineFix工作溶液(Milestone,Kalamazoo,MI,Cat.#70147WG)孵育4分钟(后固定步骤)并冲洗3次。将Discovery抗小鼠HQ(Ventana,Cat.#760-4814)施加到载玻片,持续24分钟,使用Ventana反应缓冲液冲洗3次。将一滴DISC抗HQ HRP(Ventana,Cat.#760-4820)施加到载玻片,孵育24分钟,并用Ventana反应缓冲液冲洗3次。接下来,将Discovery ChromoMap DAB试剂盒(Ventana,Cat.#760-159)的一滴和一滴CM H202(Ventana)施加到载玻片上,孵育8分钟,然后用Ventana反应缓冲液冲洗3次。然后将一滴铜CM(Ventana)施加到载玻片,孵育4分钟,随后用Ventana反应缓冲液冲洗3次,然后将一滴苏木精(复染)施加到载玻片,持续12分钟。用Ventana反应缓冲液冲洗(2次)后,施加一滴Bluing Reagent(后复染),并且8分钟后,用Ventana反应缓冲液冲洗载玻片2次。然后从Ventana XT中取出载玻片,用洗碗去污剂洗涤,并用酒精和二甲苯处理脱水。将盖玻片加到载玻片上,并在Discovery Ultra仪器上读取载玻片。

[0327] 以2.25ug/ml使用ABX0023(用小鼠IgG1取代的ABX0020)、抗-HLA-E(MEM-E/02)抗体和小鼠IgG1同种型对照抗体对K562细胞的细胞块或用20ug/ml V-0025(VMPRTLFL)肽脉冲2小时的HLA-E转染的K562细胞(K562.E)的细胞块进行染色(图29)。图像显示,ABX-0023对K562.E+V-0025肽脉冲的细胞强烈染色(3个+++ ,共3个),但未对K562细胞染色(-)。这些数据表明,ABX-0023选择性地与呈递HLA-E/V-0025的细胞结合,并验证了免疫组织化学(IHC)染色方案。

[0328] 实施例10对阳性对照组织染色

[0329] 新鲜冷冻人类胎盘组织用作ABX-0023的阳性对照。熟知的是,滋养层细胞既表达HLA-E,也表达一些典型的HLA I,诸如HLA-C和HLA-G。因此,在胎盘组织中用ABX-0023染色是预期的。在图30中,ABX-0023显示对胎盘组织中滋养层细胞的强烈(2++至3++)染色,并证明,HLA-E+典型前导序列肽存在于滋养层细胞的表面上。

[0330] 实施例11ABX-0023对头颈部肿瘤组织染色

[0331] 为了评估ABX-0023对头颈部肿瘤组织的靶结合选择性,将组织染色并如下所述进行分析。图31是ABX-0023对从头颈部患者收集的冷冻的肿瘤组织染色的代表性图像。图31A左图显示了抗HLA-E抗体(克隆MEM-E/02)的强烈肿瘤细胞染色。同一图显示了用MEM-E/02抗体对基质区域的染色。右图显示肿瘤组织的ABX-0023抗体染色。肿瘤基质显示强烈染色(3+++),而肿瘤细胞显示弱至中度染色。图像表明,靶,即来自典型HLA I类或非典型HLA-G的HLA-E+前导序列存在于头颈癌患者的肿瘤组织中。图31B显示了用MEM-E/02(左)和ABX0023(右)染色的正常邻近组织(NAT)的图像。注意,NAT上皮的HLA-E表达呈阳性(左),然而不存在ABX-0023染色表明NAT上皮中缺乏HLA-E/肽复合物(右)。

[0332] 实施例12ABX-0023对结肠腺癌肿瘤组织染色

[0333] 为了评估ABX-0023对结肠腺癌肿瘤组织的靶结合选择性,将组织染色并如下所述进行分析。示出了用抗-HLA-E(左;10倍放大)或ABX-0023(右;10倍放大)染色的新鲜冷冻人类结肠腺癌组织的代表性图像。图32A显示HLA-E在肿瘤和基质区域两者中的表达(左),以及在肿瘤(2++)和基质(3++)区域两者中均可检测到的HLA-E/前导序列复合物。图32B显示ABX-0023不染色正常结肠组织,并弱染色(1+)粘膜组织。

[0334] 实施例13ABX-0023对肺鳞状细胞癌组织染色

[0335] 为了评估ABX-0023对肺鳞状细胞癌组织的靶结合选择性,将组织染色并如下所述

进行分析。示出了用抗HLA-E(左,顶部10倍放大)或ABX-0023(右;10倍放大)染色的新鲜冷冻肺鳞状细胞癌组织的代表性图像。图33A显示用抗HLA-E抗体(2++)或ABX-0023(1+至2++)对肿瘤和基质的染色,指示肺癌中的HLA-E和HLA-E/前导序列肽复合物。图33B显示ABX-0023不染色正常邻近肺组织,表明装载有来自典型HLAI或非典型HLA的前导序列肽的HLA-E不存在于正常肺组织中。

[0336] 实施例14竞争性测定证明ABX-0023结合是装载有前导序列肽的HLA-E是特异性的

[0337] 为了评估ABX-0023对肿瘤组织的靶结合选择性,将结肠癌组织的新鲜冷冻切片用ABX-0023染色。图34中的上图显示ABX-0023染色结肠腺癌组织中的肿瘤和基质二者。在图34的左下图中,在与20ug/ml HLA-E/V-0025(VMAPRTLFL)肽复合物混合后ABX-0023对肿瘤组织的染色被阻断。与之相比,图34右下图显示在存在HLA-E/P-0550对照肽复合物的情况下ABX-0023保留了肿瘤组织的染色。

[0338] 实施例15-确定人类IL-15转基因NOG小鼠中NK存活率和功能

[0339] CD94/NK第2组成员A (NKG2A) 异二聚体受体是最重要的天然杀伤(NK)细胞抑制受体之一。包含来自I类典型HLA或HLA-G的前导序列肽的配体HLA-E与NKG2A的结合转导通过2个基于抑制性免疫受体酪氨酸的抑制基序的抑制性信号传导,阻遏NK和CD8⁺ T细胞细胞因子分泌和细胞毒性。为了评估ABX0020/21/22在体内的治疗益处,使用EasySep™人类NK细胞富集试剂盒(Stemcell selection protocol)从血沉棕黄层(buffy coat)或白细胞采集物(leukopak)分离人类NK细胞。使用小鼠抗人类NKG2A抗体(克隆Z199, Beckman Coulter)对供体NK细胞进行NKG2A受体表达染色,并且NKG2A受体表达的平均范围为20%至60%。由于人类NK细胞在不添加IL-2或IL-15细胞因子的小鼠中不能长期存活,所以选择表达人类IL-15的转基因NOG小鼠(Taconic)并且通过尾静脉注射 1×10^6 个新鲜分离的人类NK细胞。注射后2周对小鼠采血,并且用一组包括抗NKG2A抗体的抗体对细胞进行染色并分析。79.4%的来自供体1的NK细胞为NKG2A+CD56+CD16+,并且在注射后2周从小鼠回收NK细胞,NKG2A+NK细胞的频率增加至92.3%。来自供体2的NK细胞在注射到小鼠中之前为73.7%NKG2A+,并且在注射后2周增加到88.7%的NKG2A+NK细胞。注射后跟踪小鼠8周,并且发现NKG2A+NK细胞被维持在~90%的NKG2A+频率水平。肝和脾也显示出NKG2A+NK细胞的显著存在。

[0340] 实施例16-使用人类IL-15转基因NOG小鼠和人类肿瘤细胞系体内验证ABX0020/21/22

[0341] 如图24所示,如用ABX0023染色证实的,许多肿瘤细胞系组成型表达装载有前导序列肽的HLA-E。为了评价ABX0020/21/22的阻断活性,可以通过尾静脉注射向人类IL-15转基因NOG小鼠注射一百万个新鲜分离的人类NK细胞。注射后两周, 1×10^6 个肿瘤细胞(即NCC-STC-K140、SKBR3、SU86.86)可以皮下注射到小鼠的侧肋。治疗可以用ABX0020/21/22(10mg/kg)腹膜内(ip)给予,并且可以在肿瘤达到平均体积 100mm^3 时开始(第0天)。每三天可通过ip给予另外的5个抗体治疗剂量,直到第15天。可以对小鼠进行称重,并使用数字卡尺每周两次测量肿瘤。读出可以是肿瘤生长抑制。

[0342] 在另一个实例中,可以在接受一百万个人类NK细胞后2周将急性髓细胞系OCI-AML3-荧光素酶通过尾静脉注射到人类IL-15转基因NOG小鼠中。用ABX0020/21/22(10mg/kg)进行的治疗可以腹膜内(ip)给予,并在肿瘤达到平均体积 100mm^3 时开始治疗(第0天)。每三天可通过ip给予另外的5个抗体治疗剂量,直到第15天。可以使用IVIS光学成像系统

(Perkin Elmer) 进行每周生物发光读出。可以拍摄图像,并以光子/秒绘制数据并进行分析。此外,小鼠可以每周2次称重。

[0343] 虽然本文已经示出和描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员将明显的是,这样的实施方案只是以实例的方式提供的。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员现在将会想到许多变化、改变和替换。应当理解,可以采用本文描述的实施方案的多种替代选择。意图所附权利要求书限定本发明的范围,并且由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等效物。

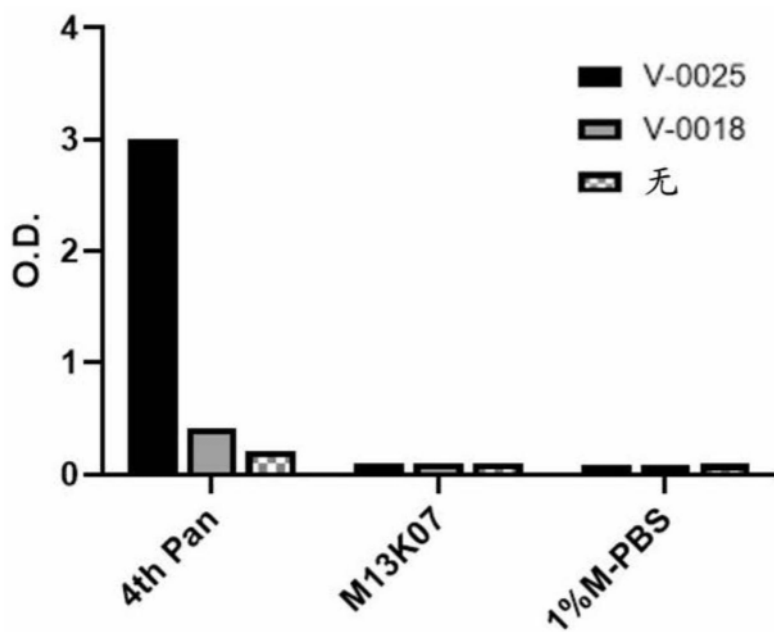


图1A

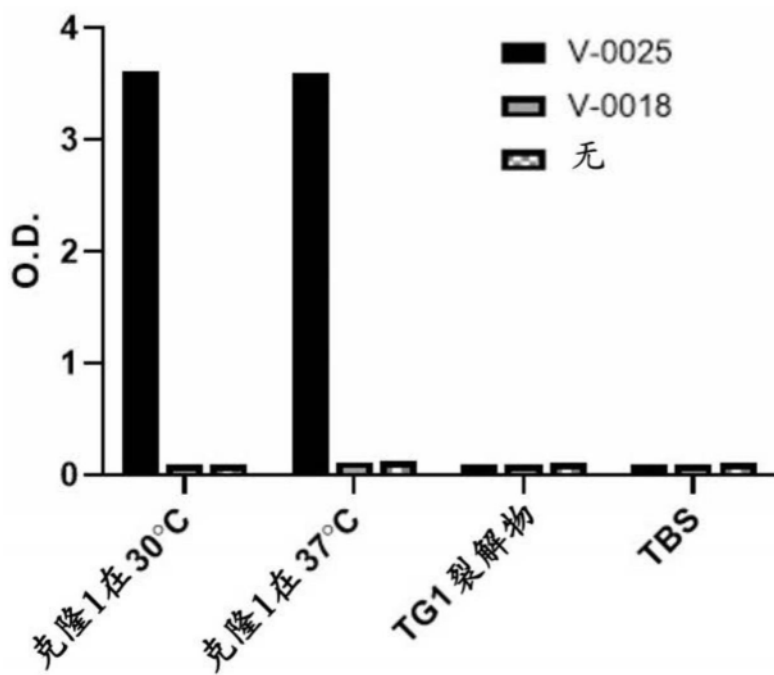


图1B

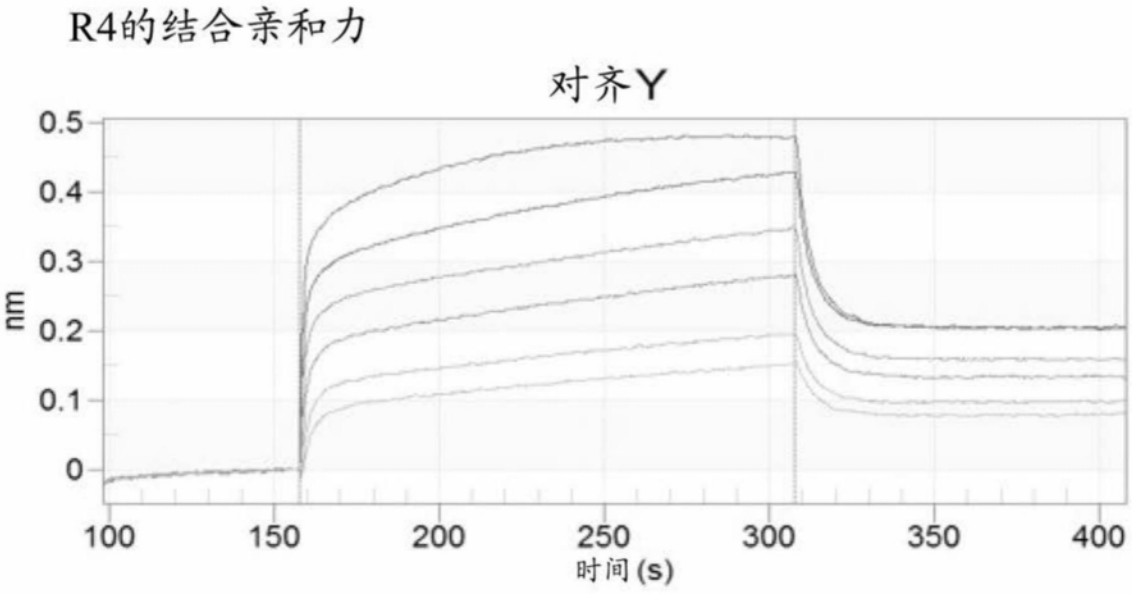


图1C

克隆	K_D	误差	K_{on}	K_{off}
克隆1	4.11E-07	3.05E-08	1.48E+05	6.6E-02

图1D

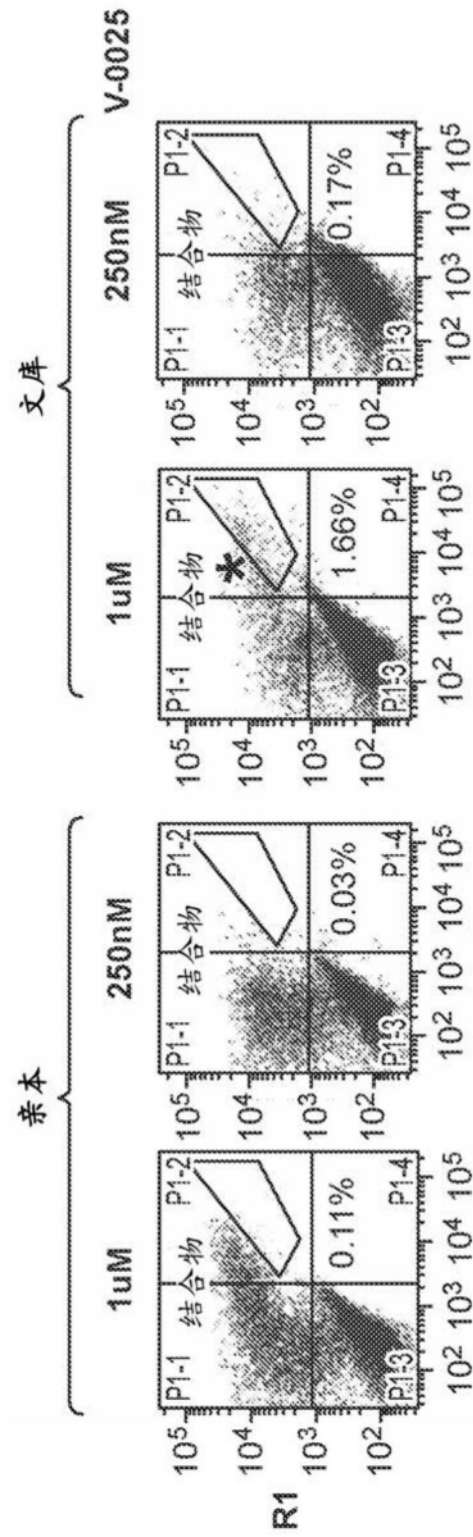


图2A

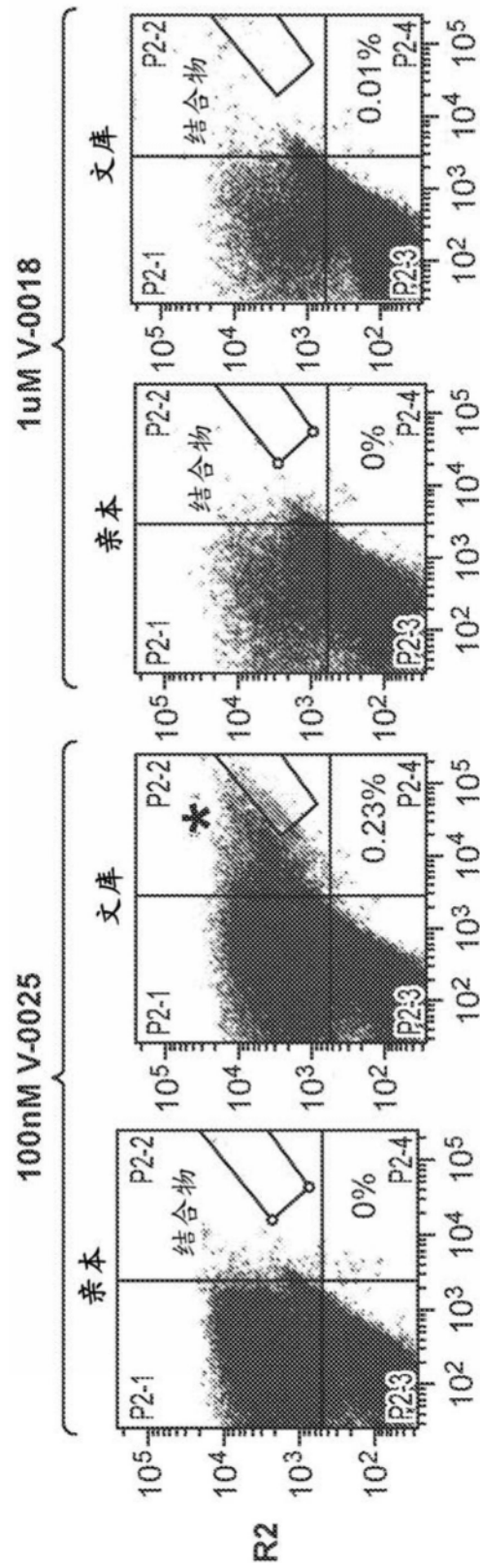


图2B

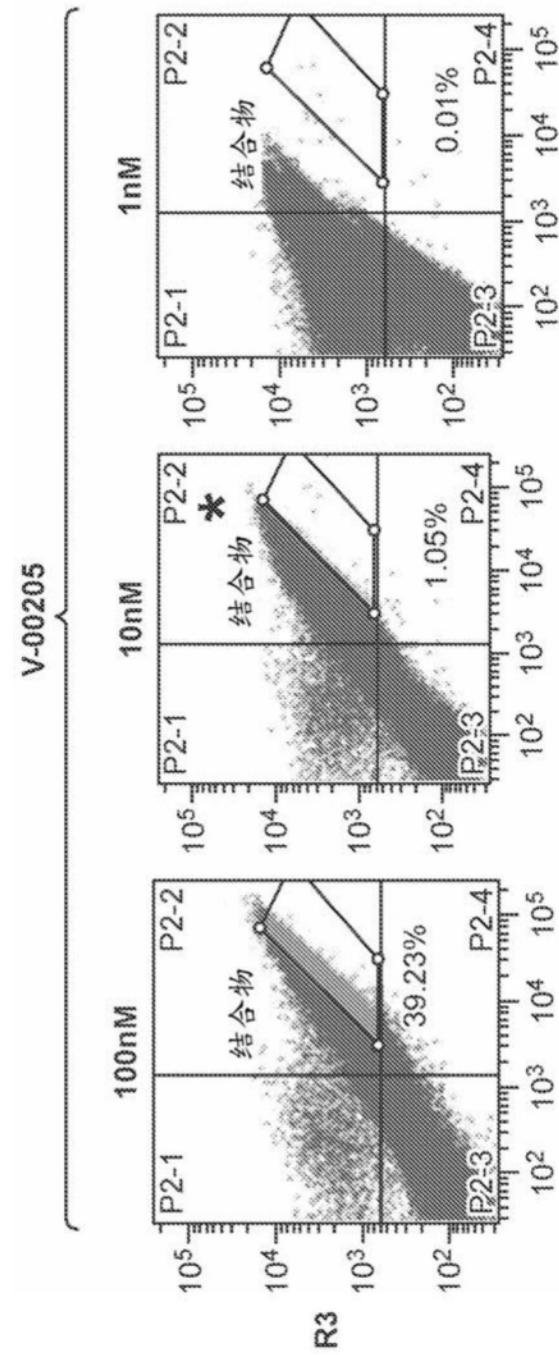


图2C

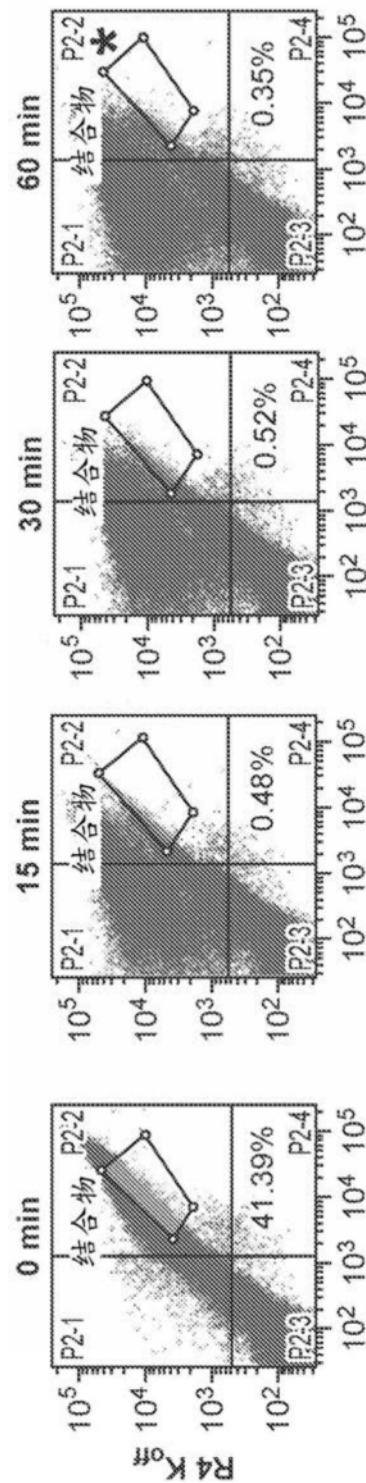


图2D

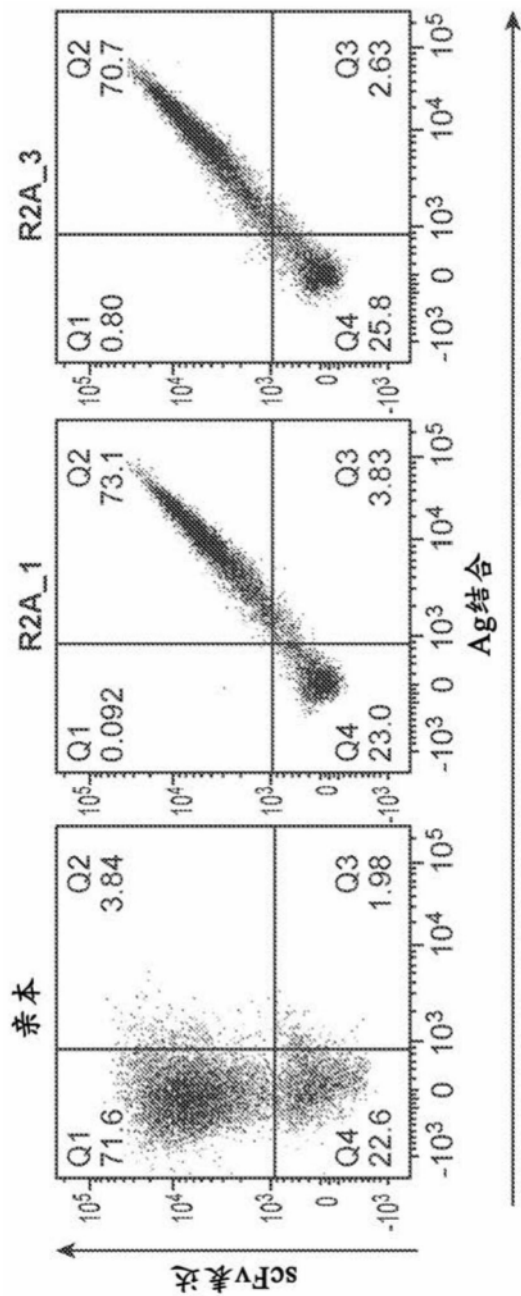


图3A

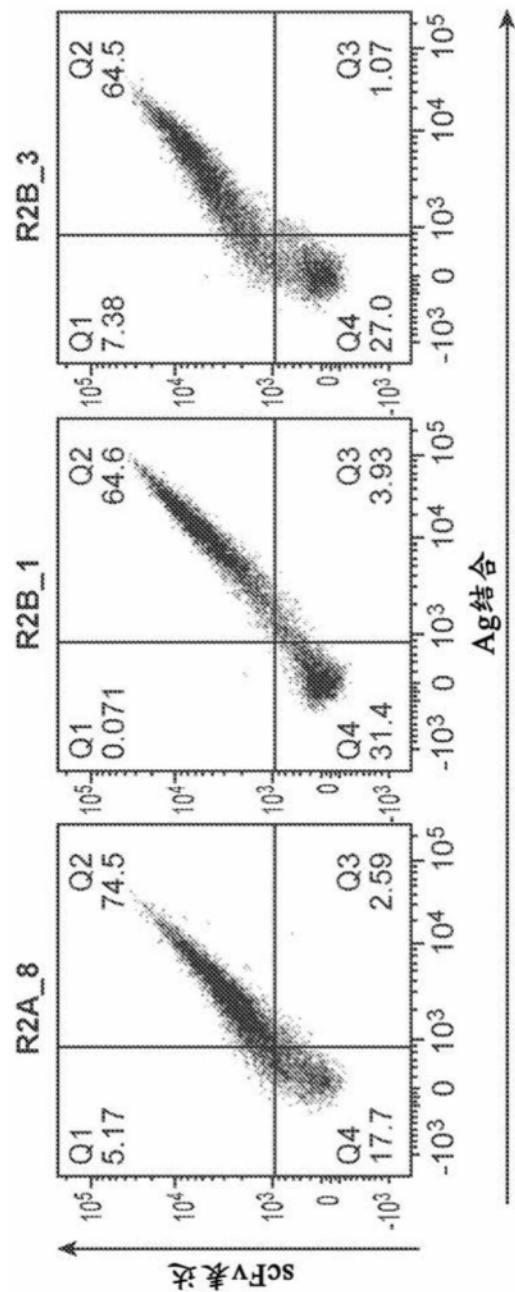


图3B

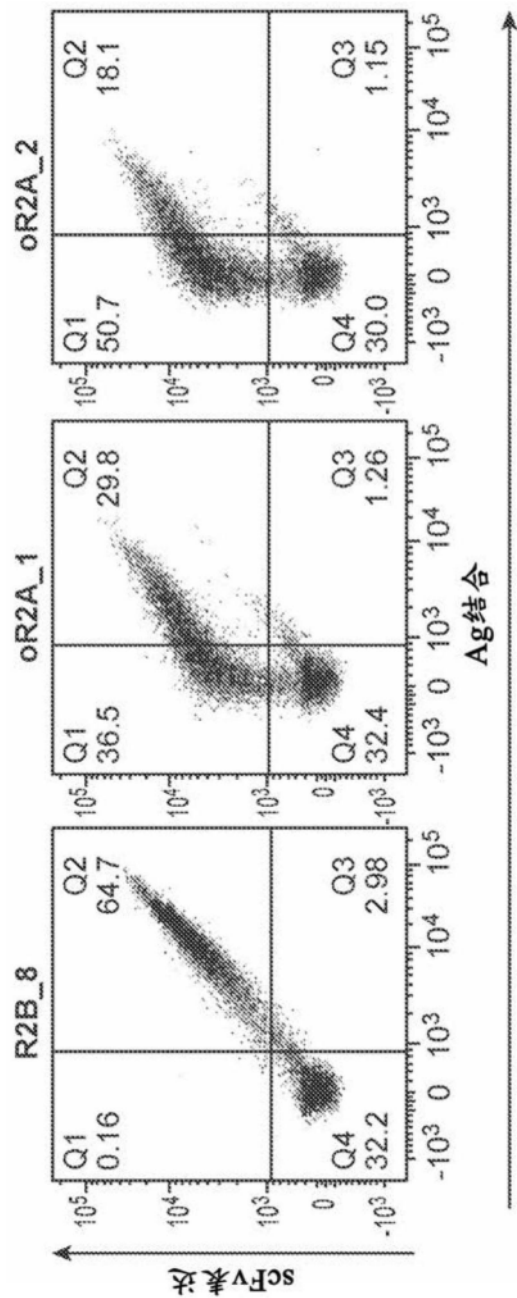


图3C

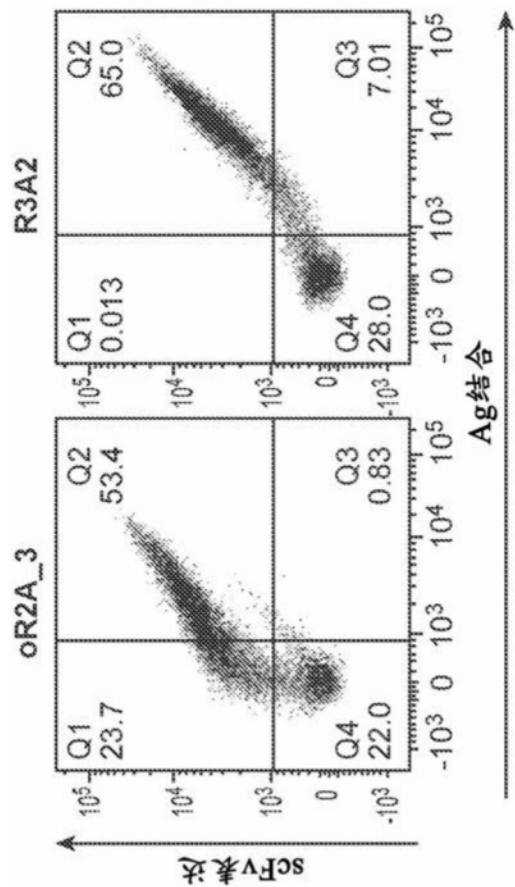


图3D

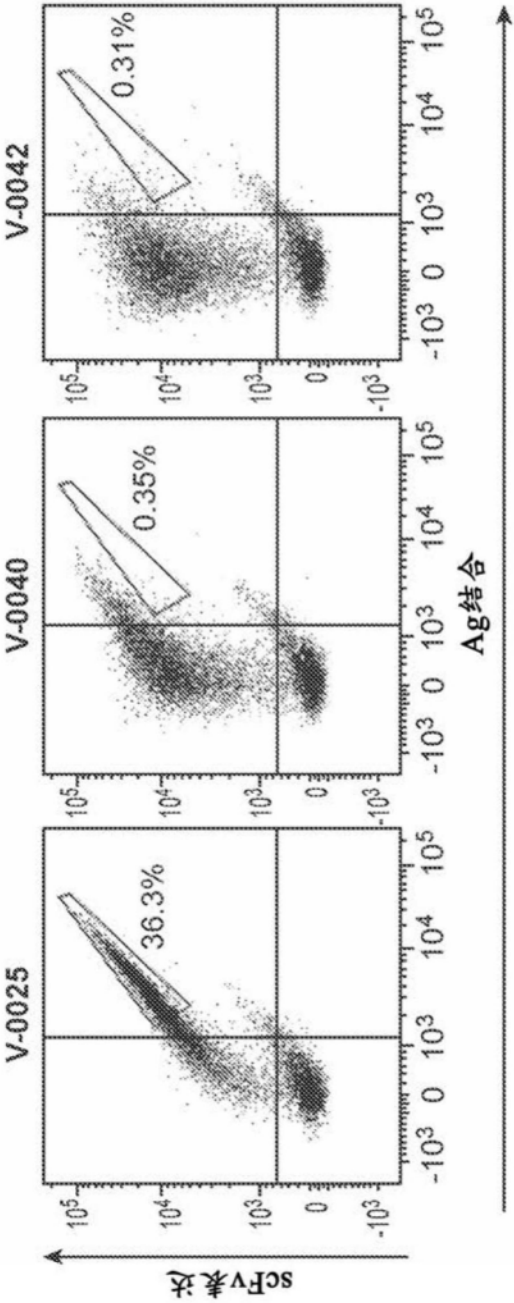


图3E

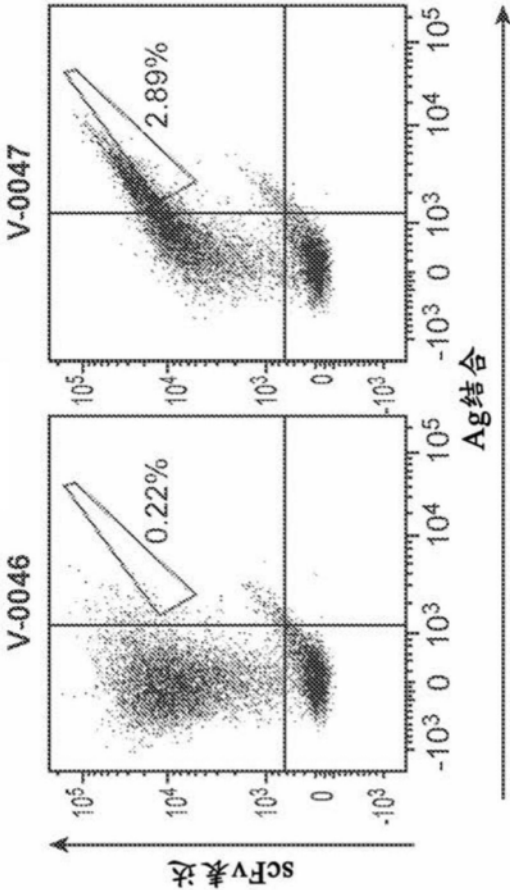


图3F

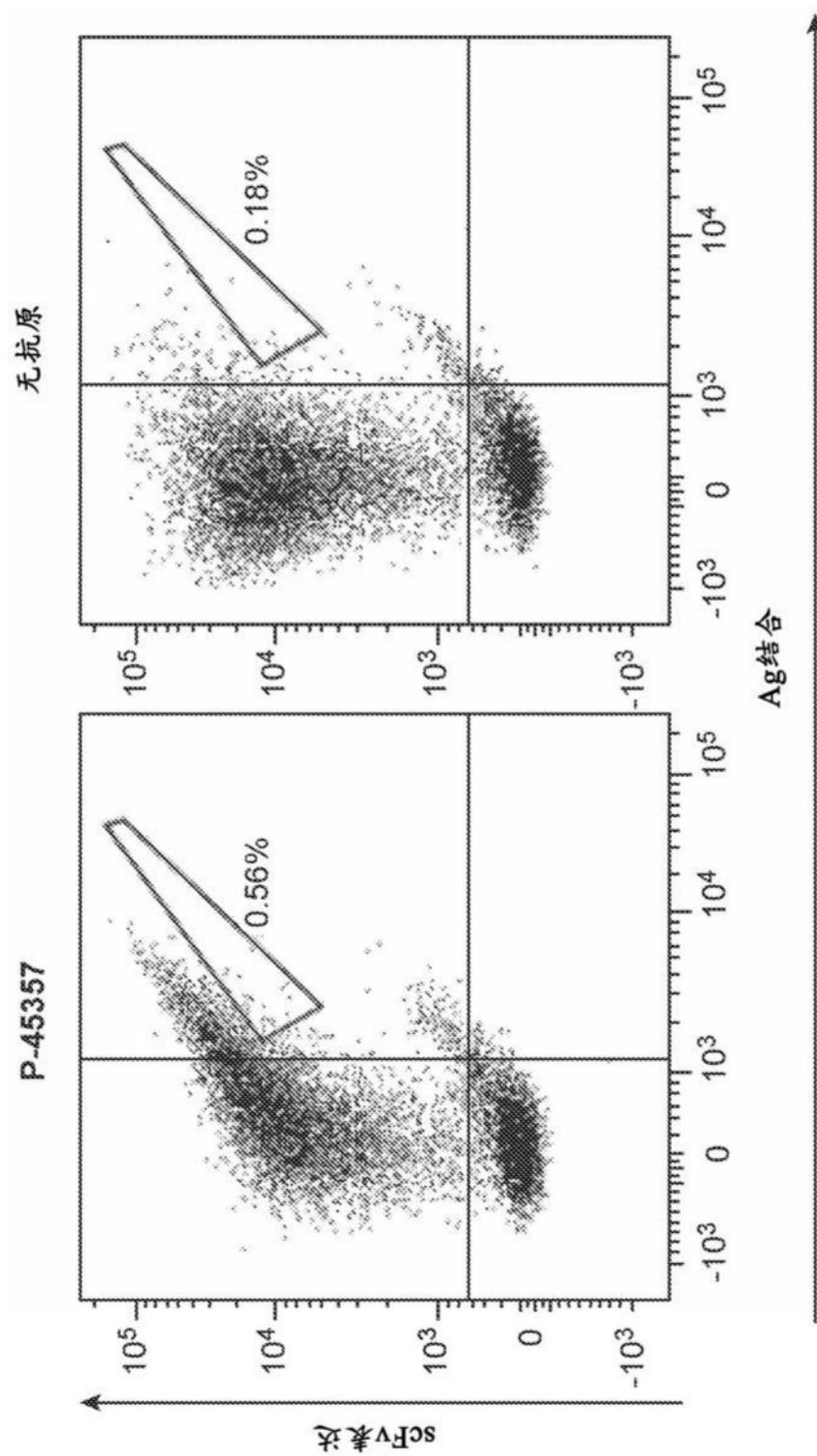


图3G

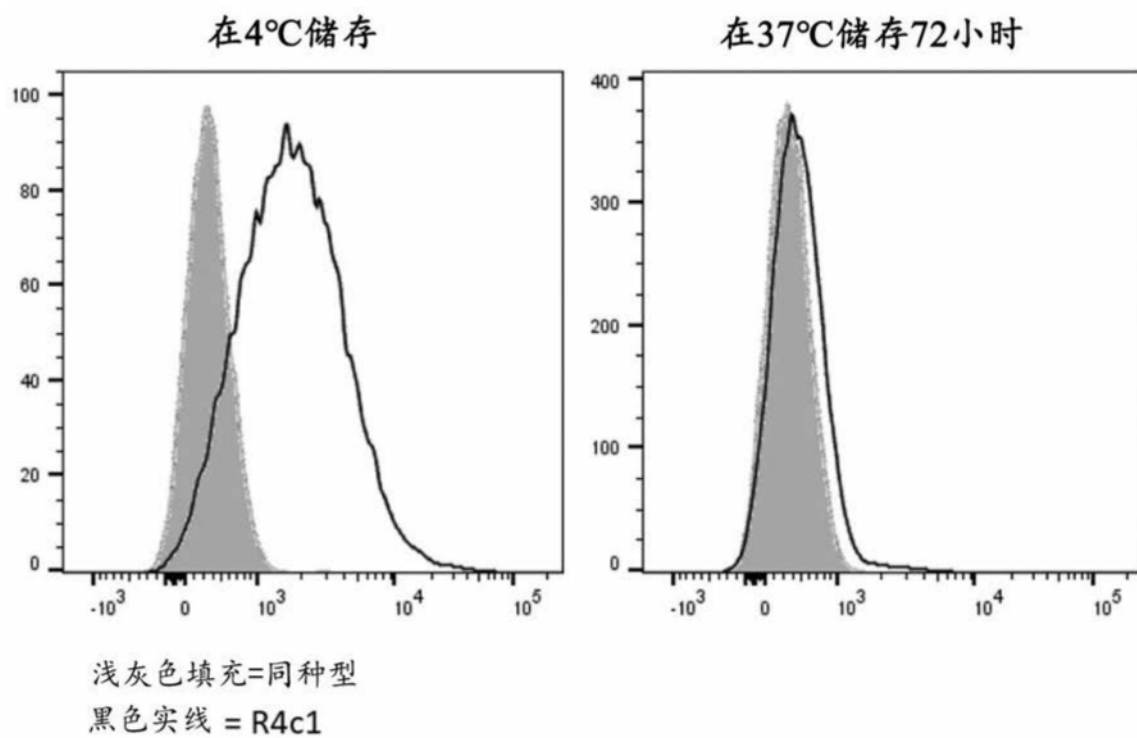


图4

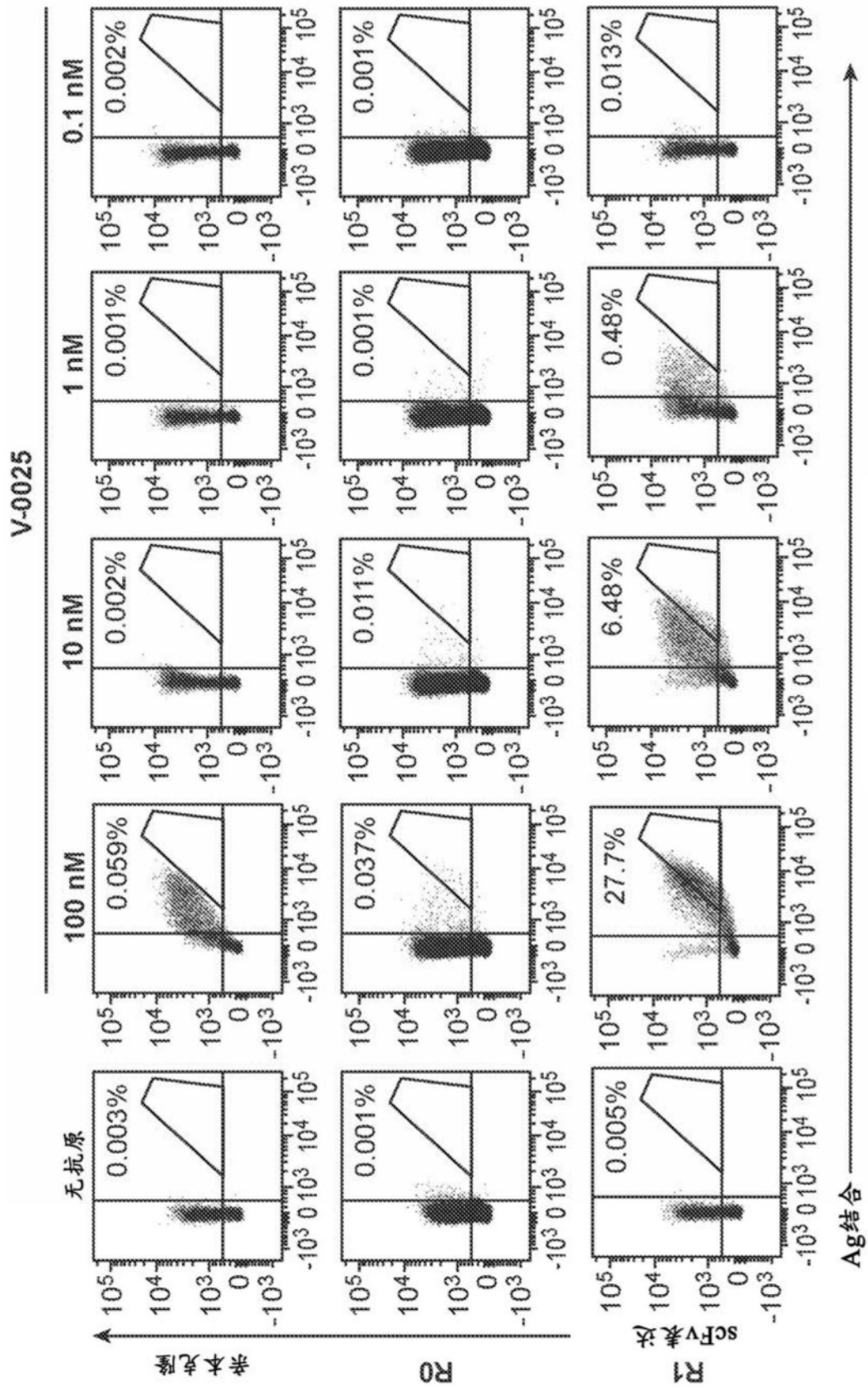


图5A

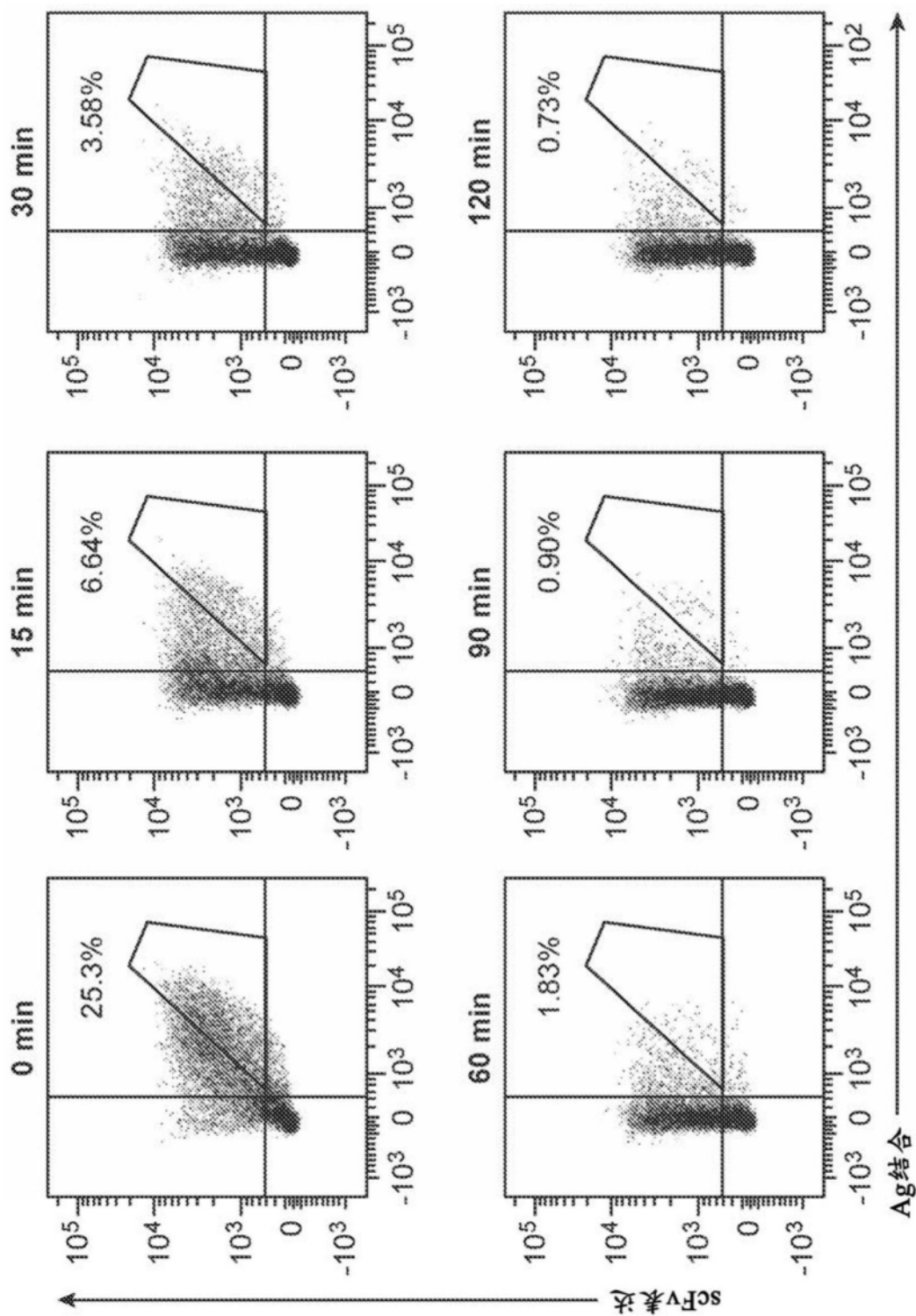


图5B

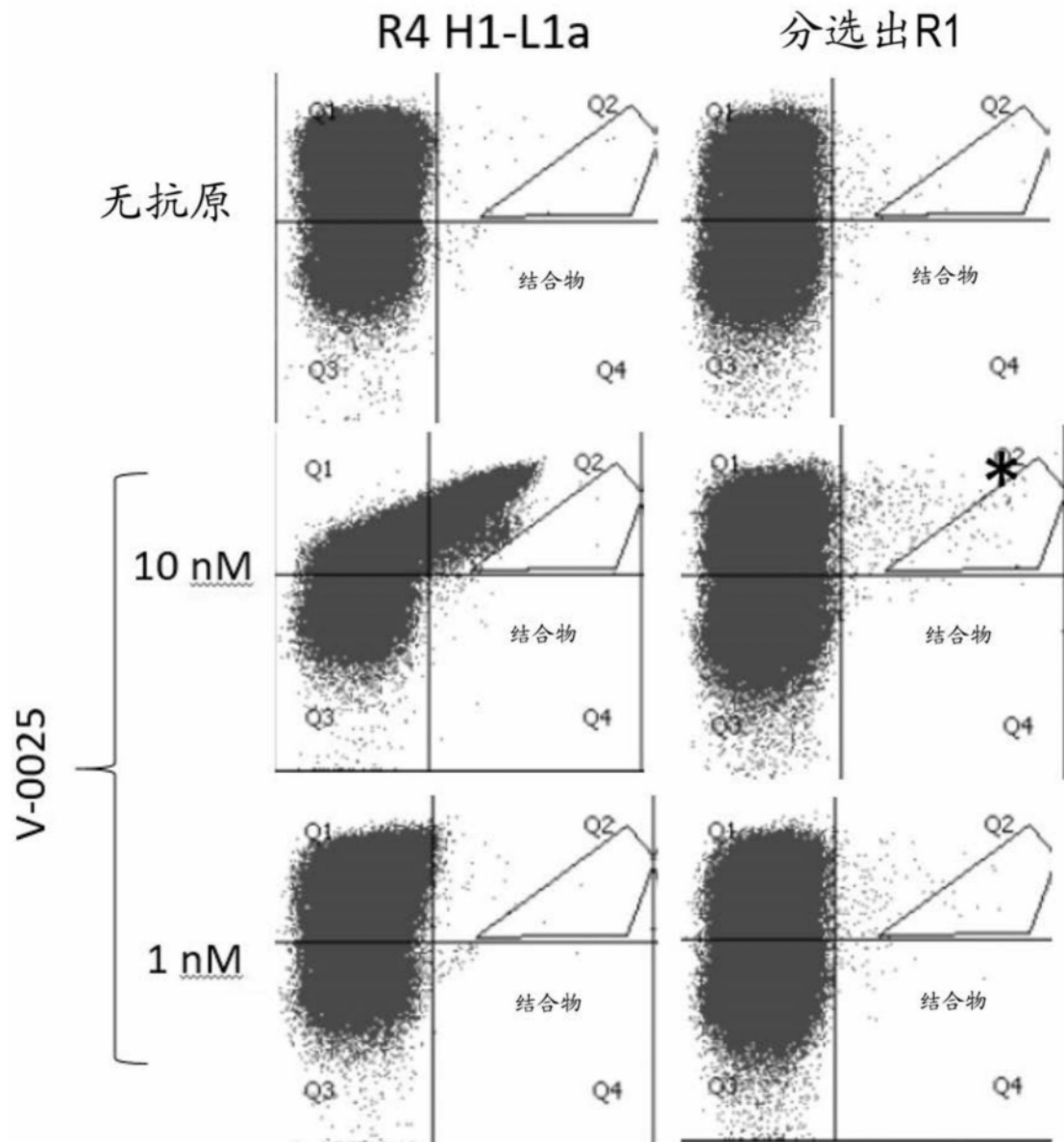


图6A

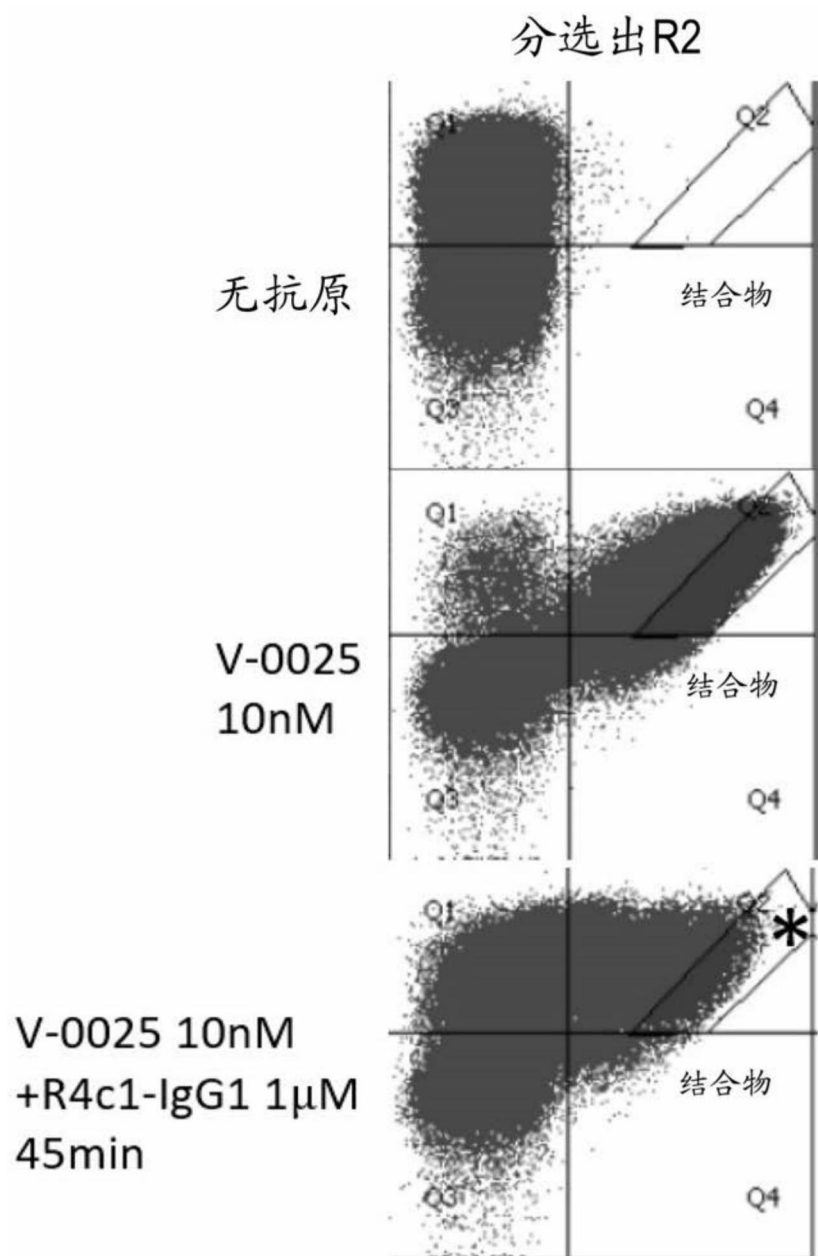


图6B

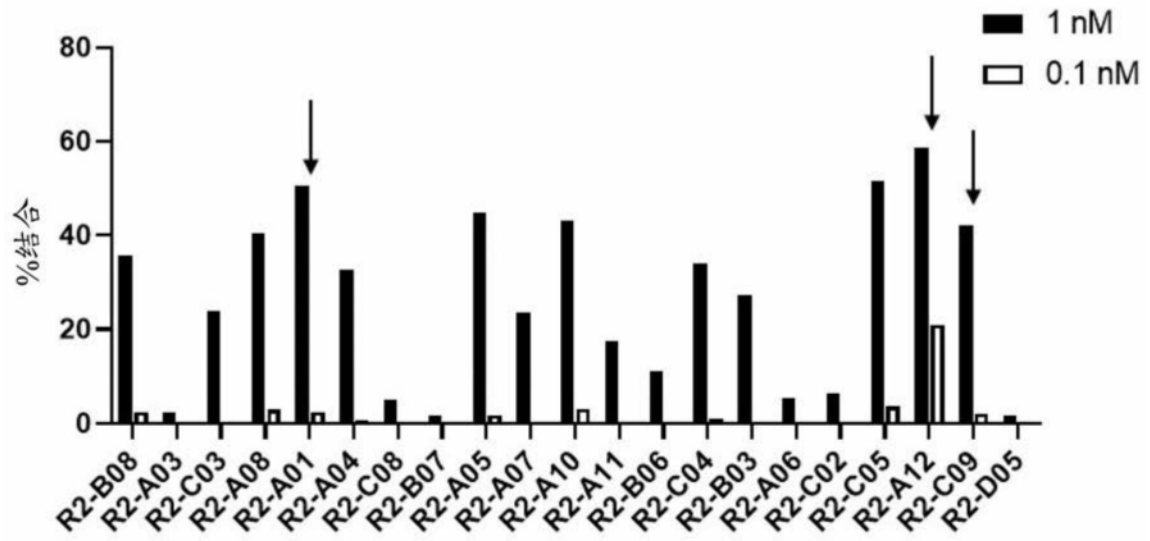


图7

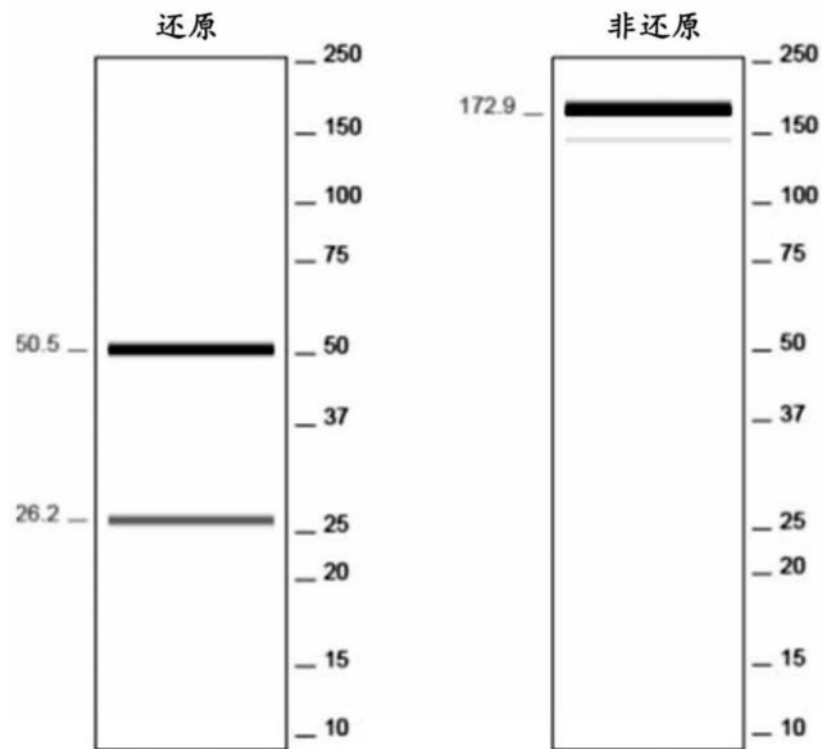


图8A

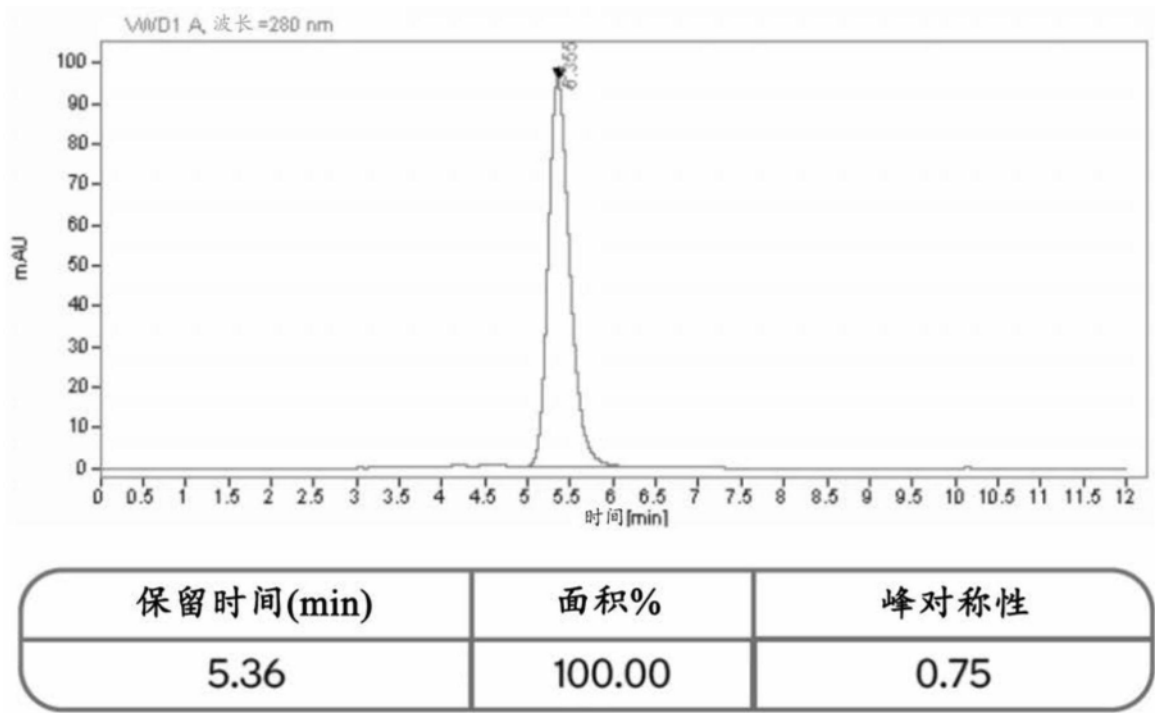


图8B

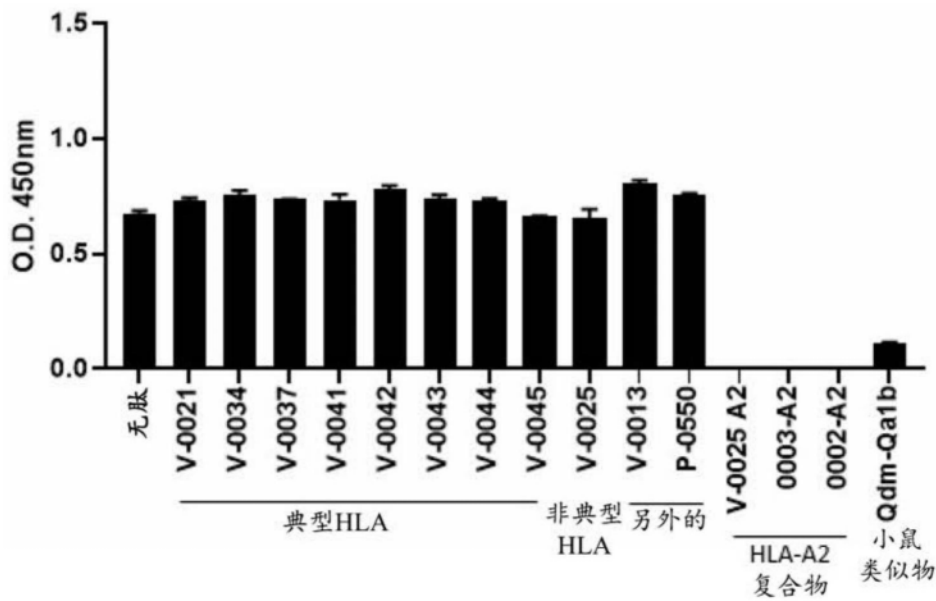


图9A

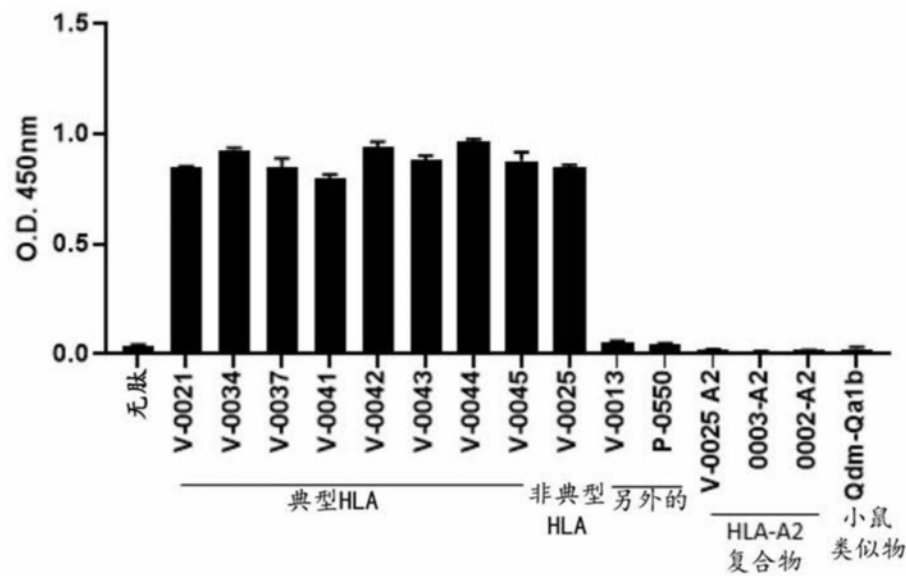


图9B

共振亲和力

克隆	K_D	误差	K_{on}	K_{off}
ABX0020	1.87nM	0.83nM	1.39×10^4	2.6×10^{-5}

图9C

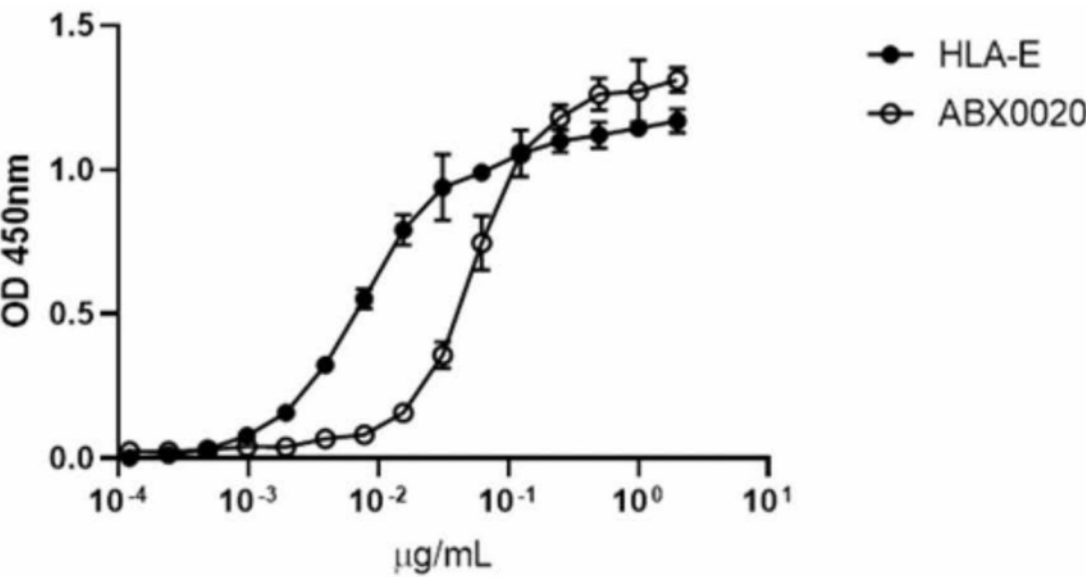


图9D

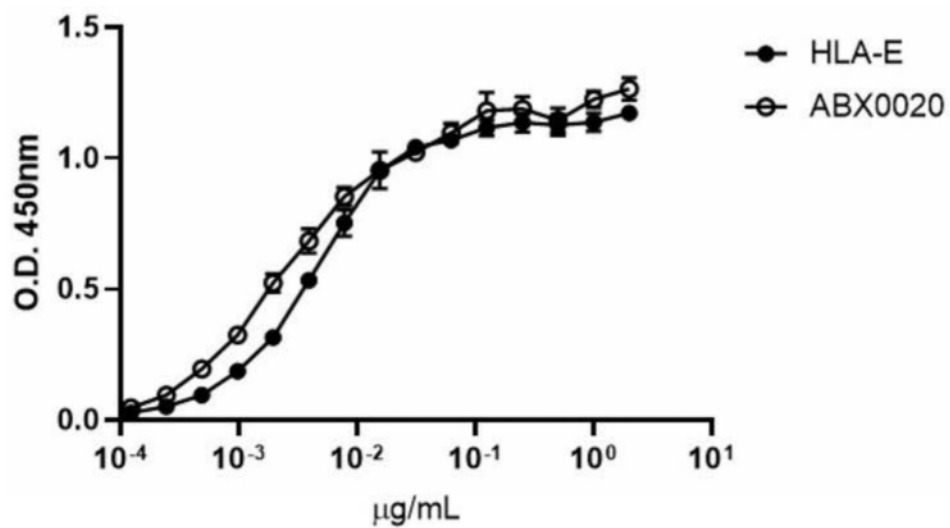


图9E

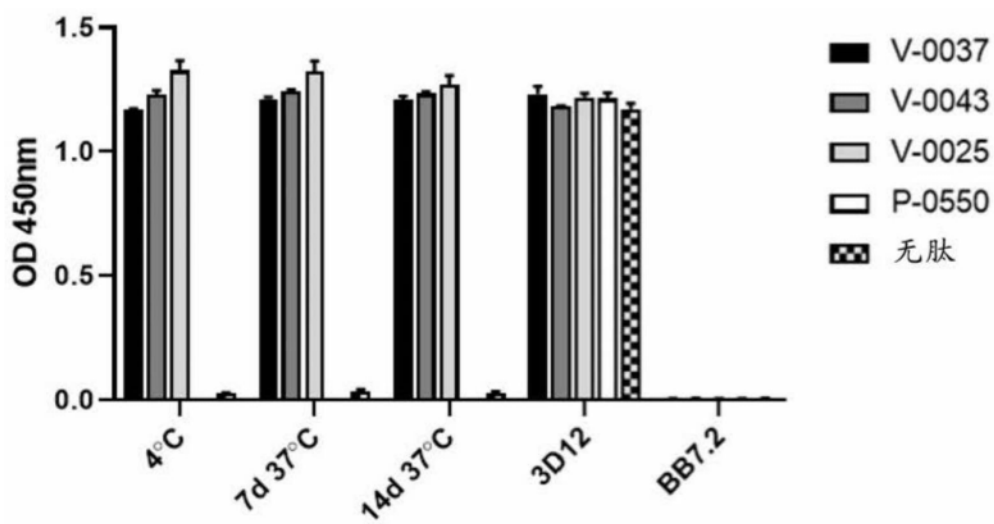


图9F

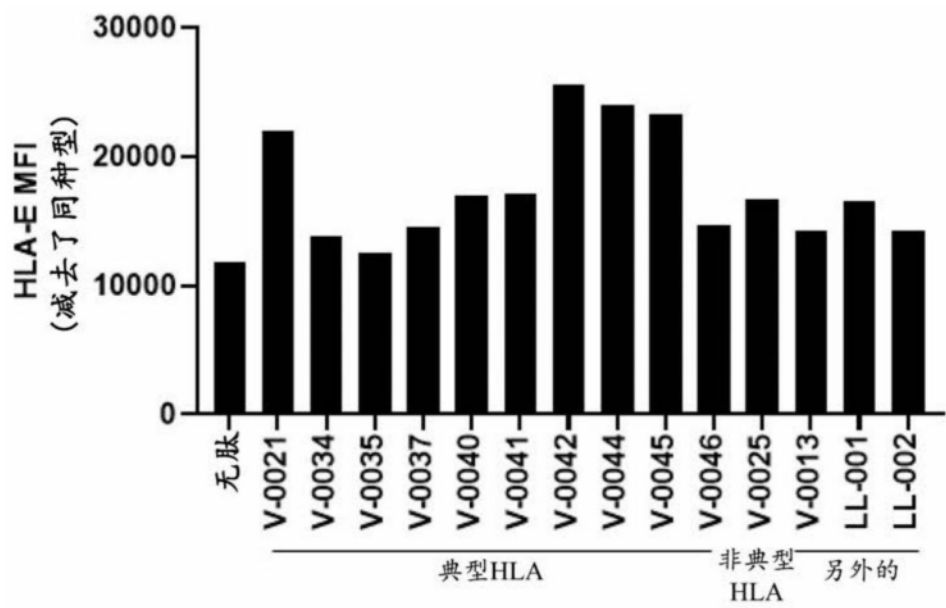


图9G

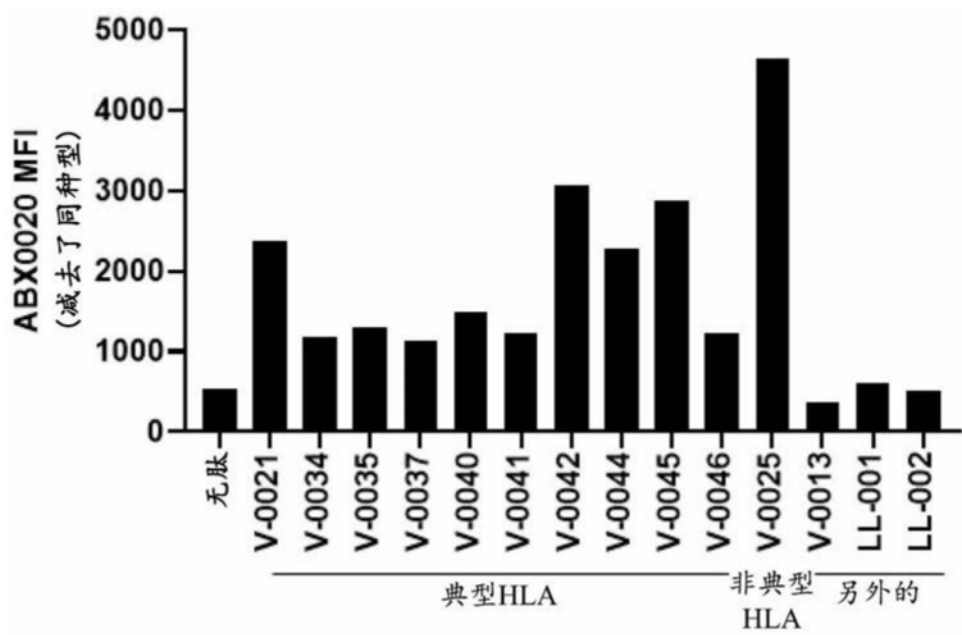


图9H

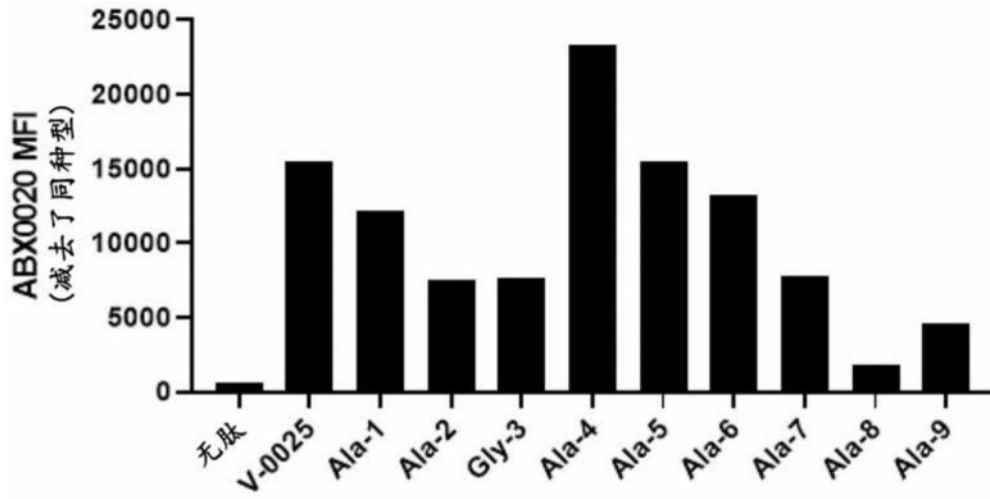


图9I

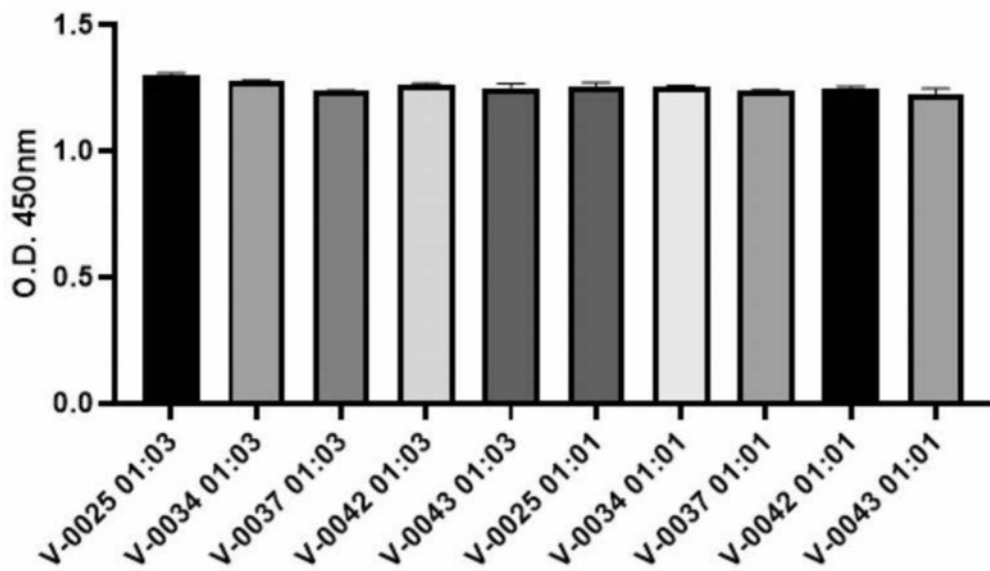


图10A

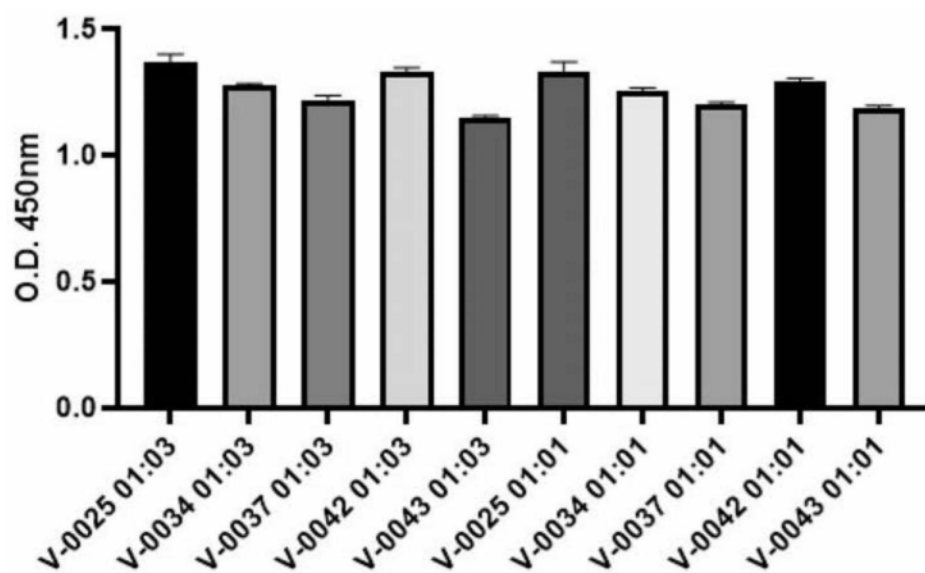


图10B

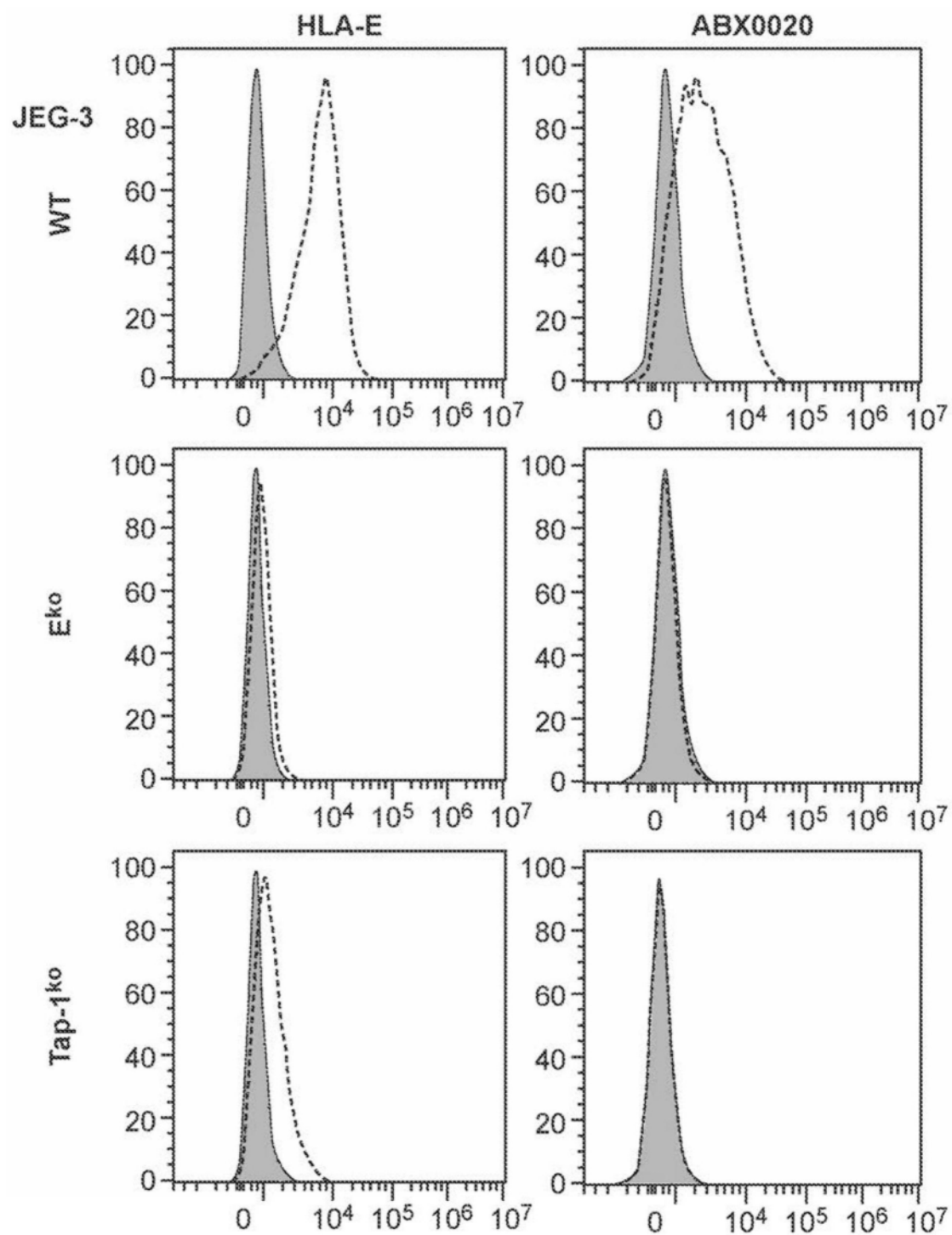


图11A

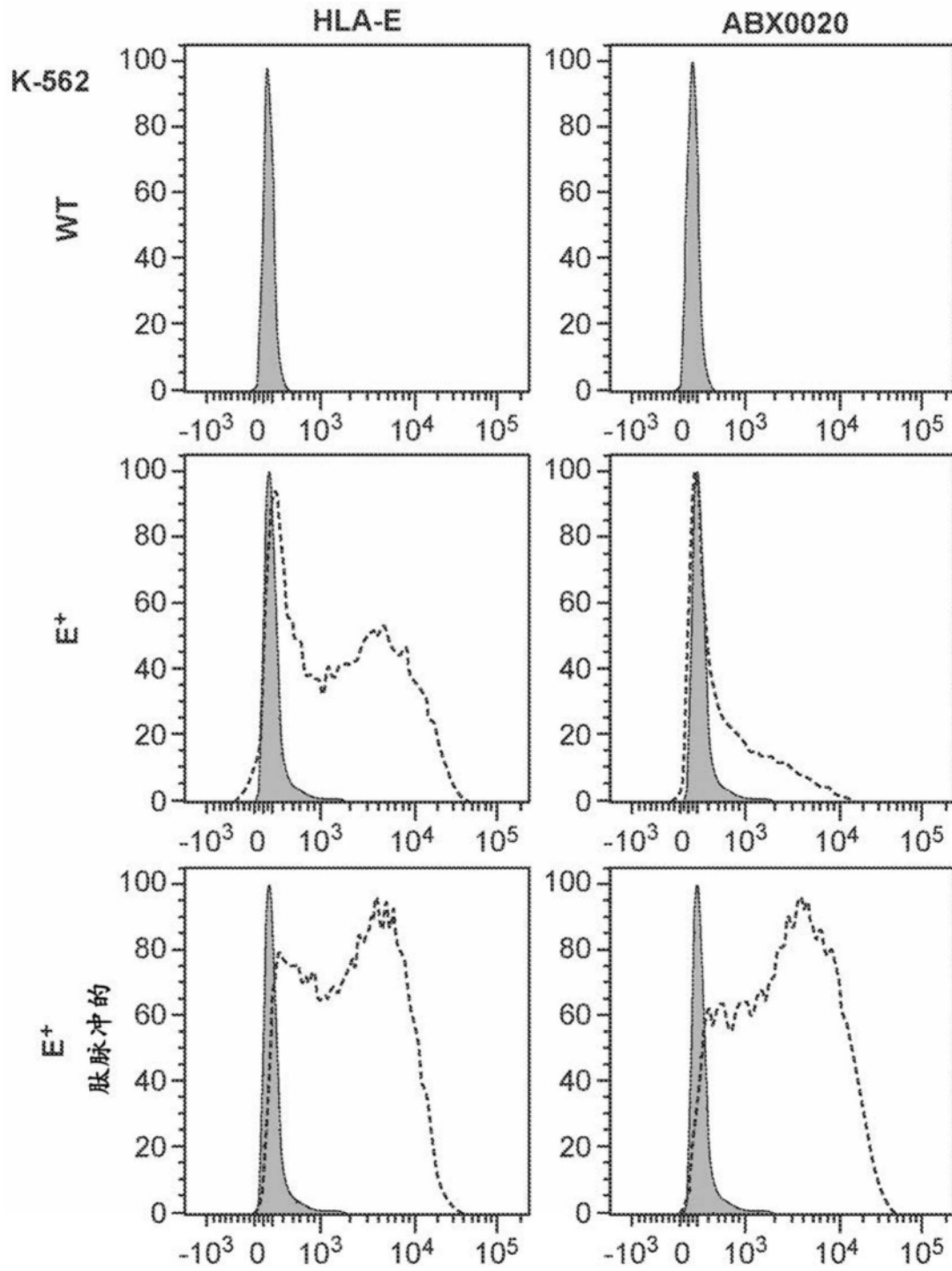


图11B

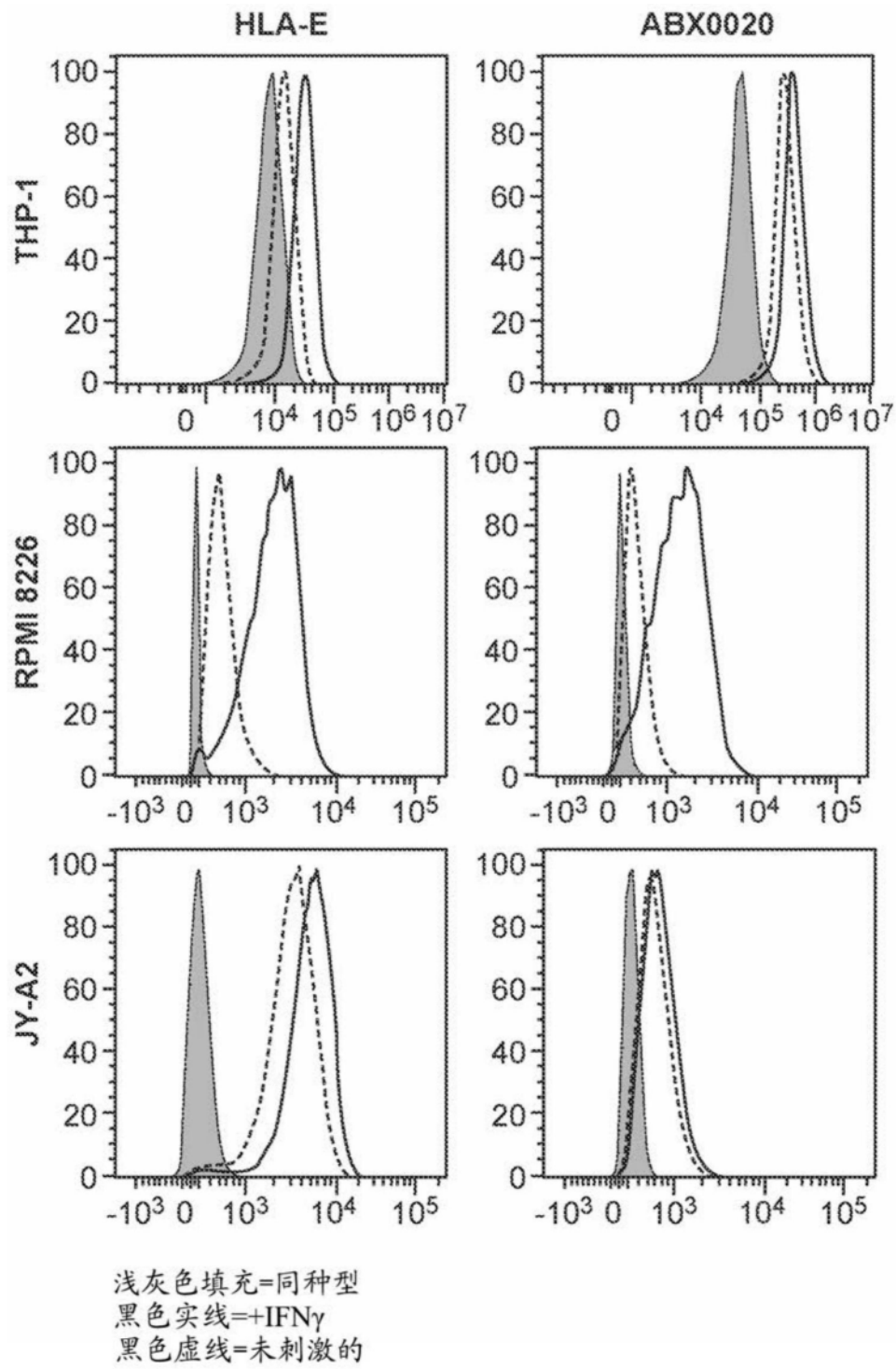
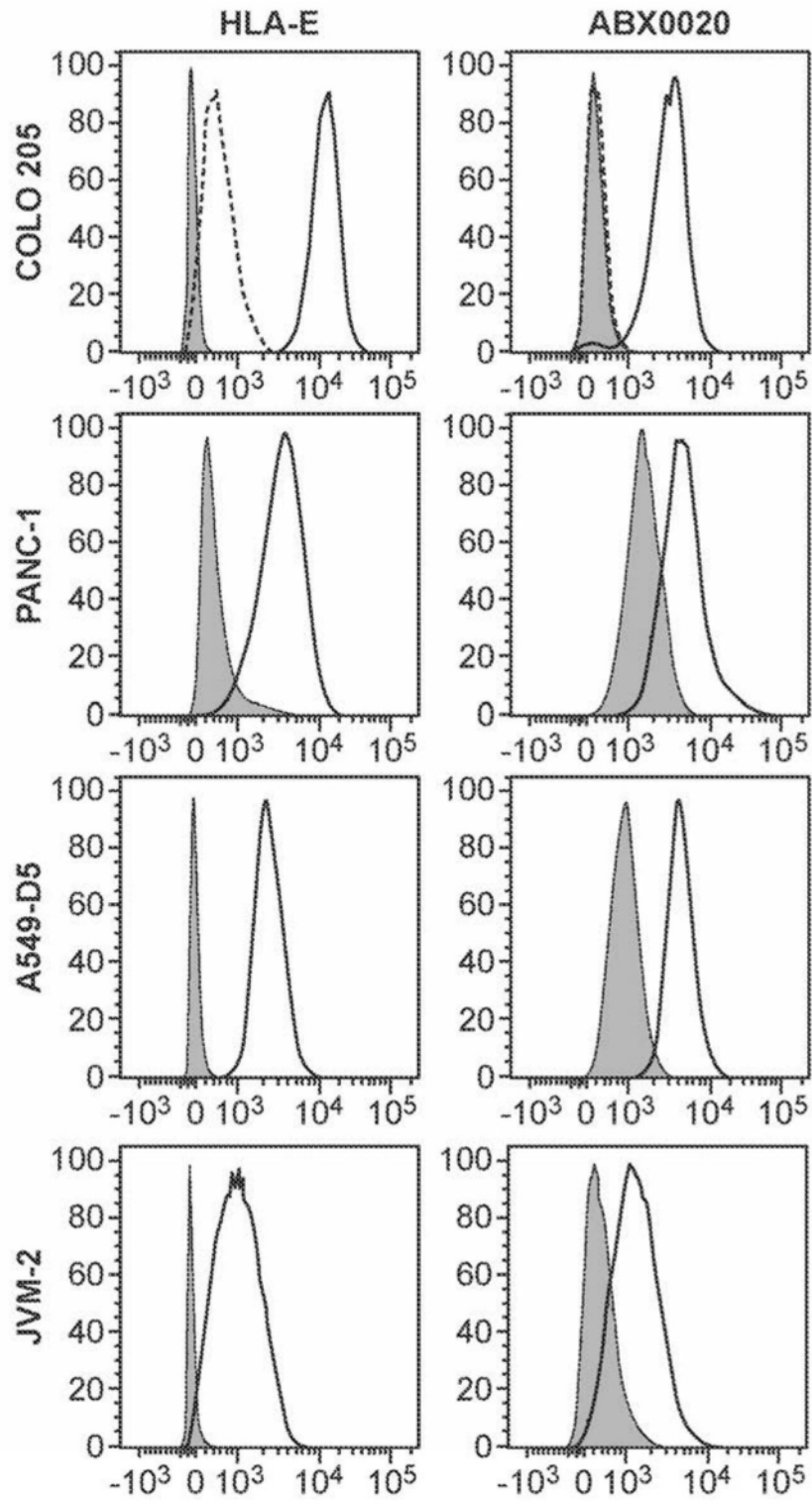


图11C



浅灰色填充=同种型
黑色实线=+IFN γ
黑色虚线=未刺激的

图11D

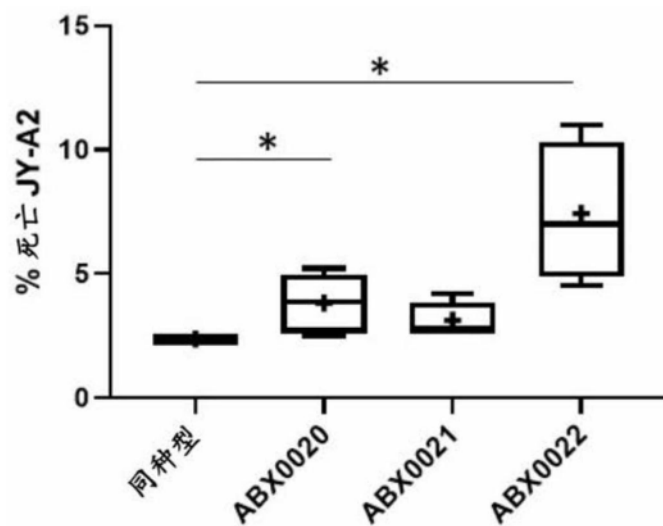


图12A

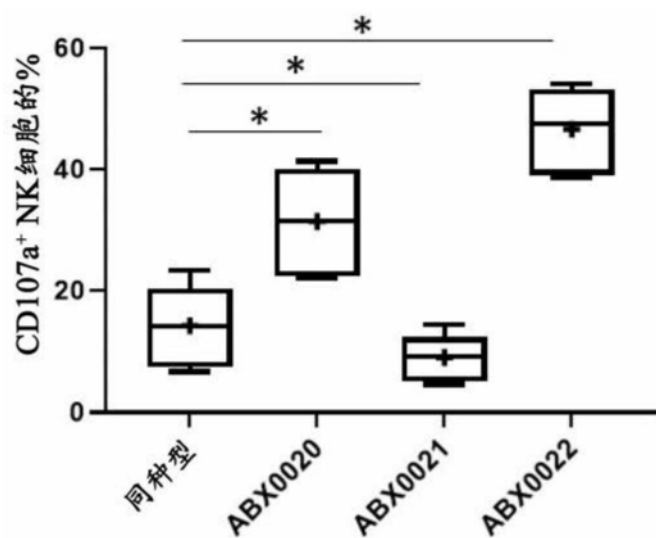


图12B

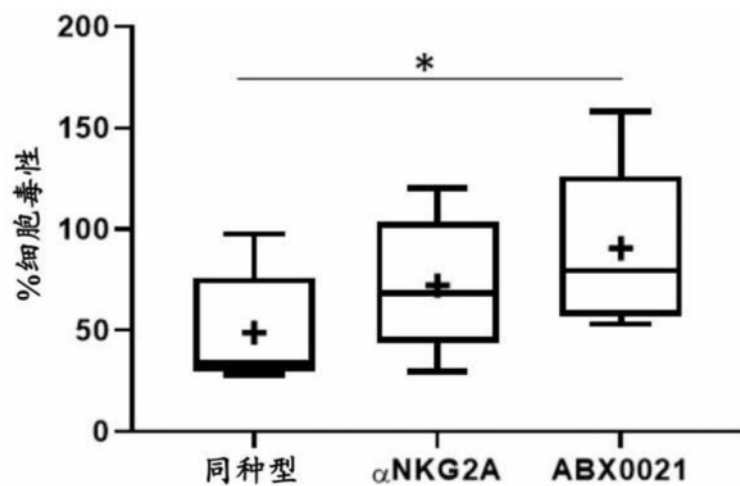


图12C

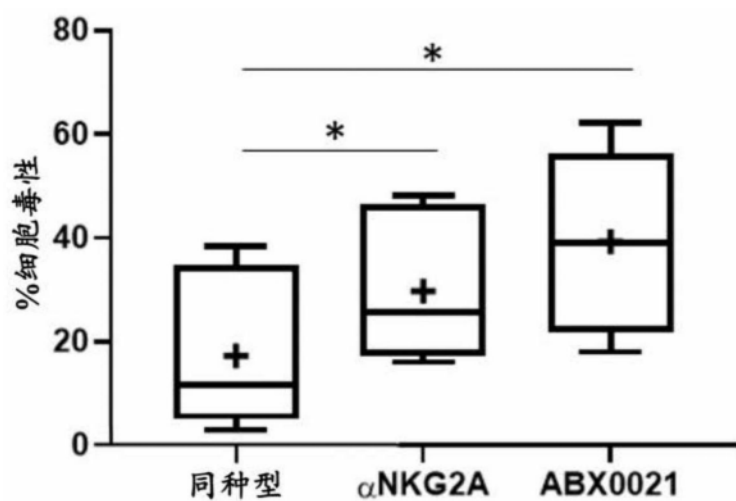


图12D

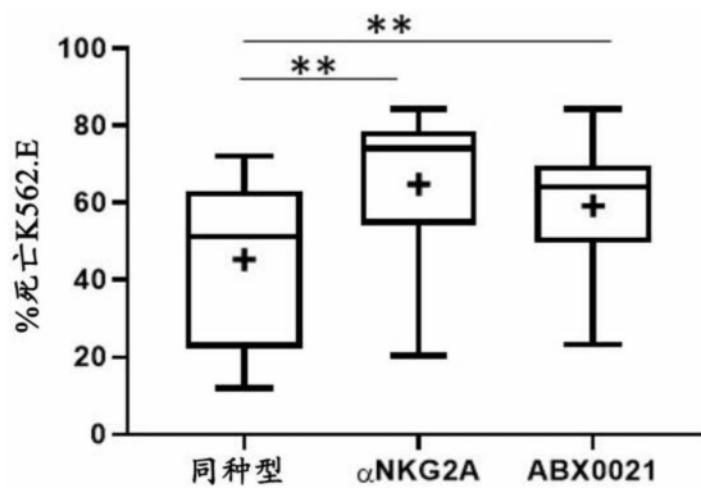


图12E

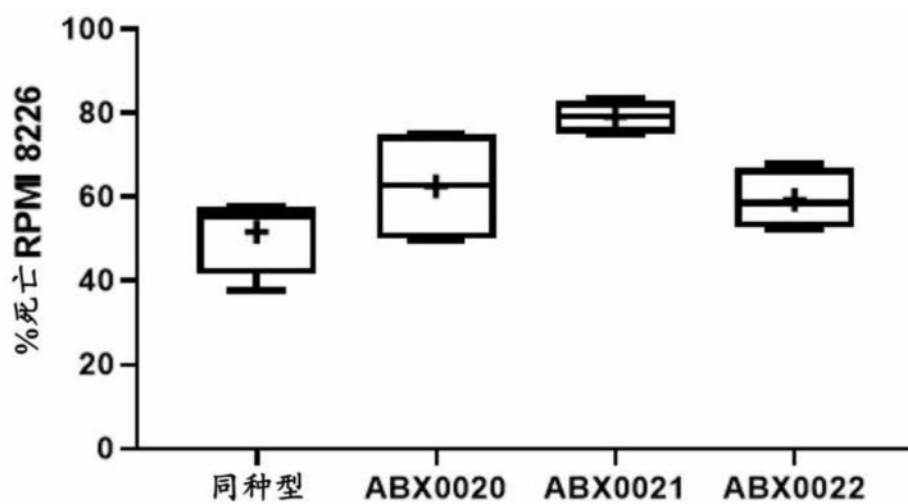


图12F

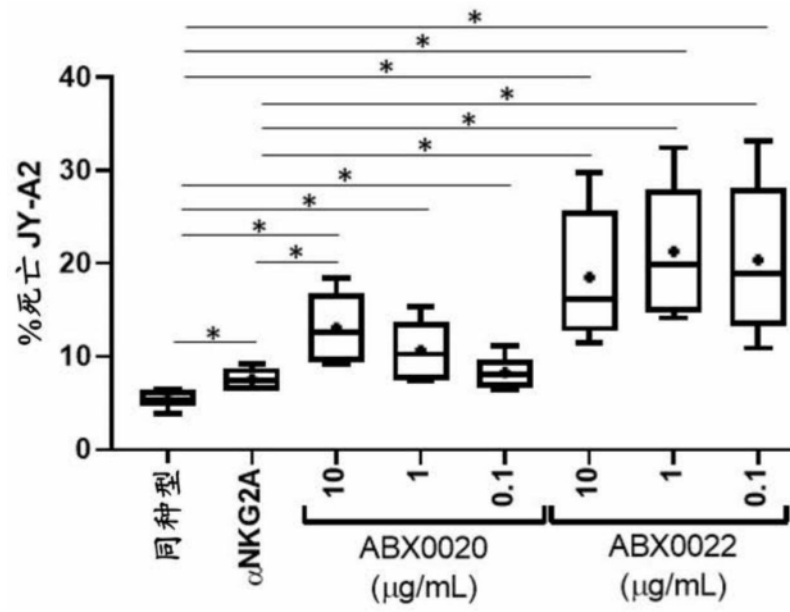


图12G

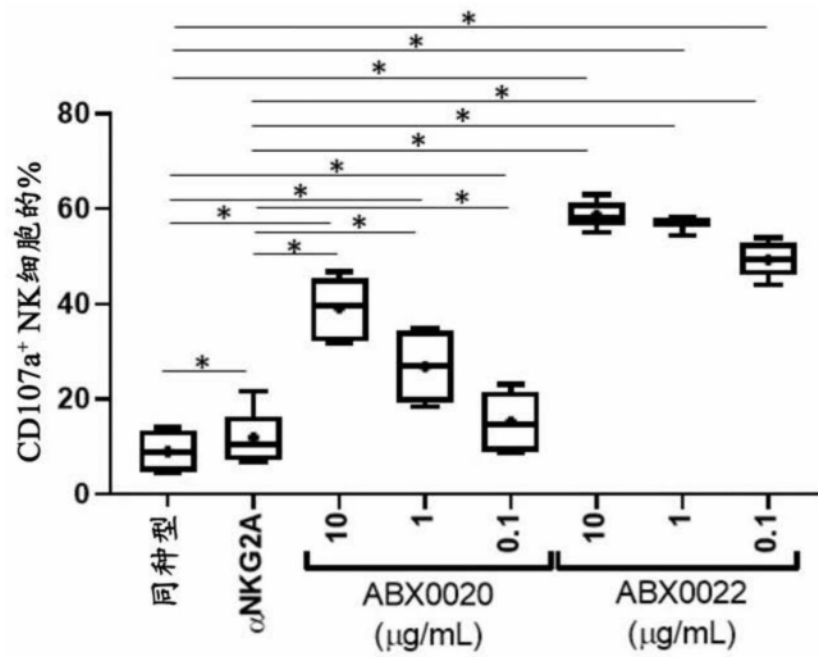


图12H

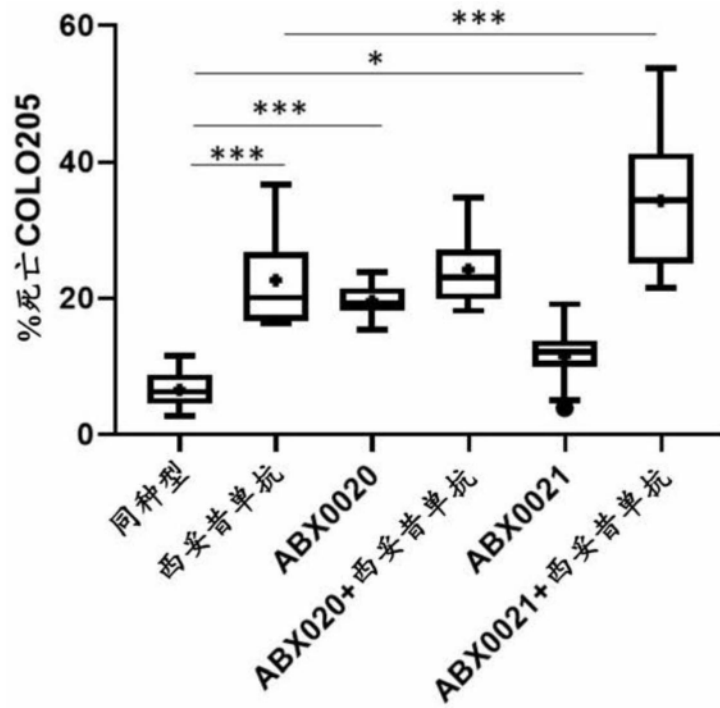


图12I

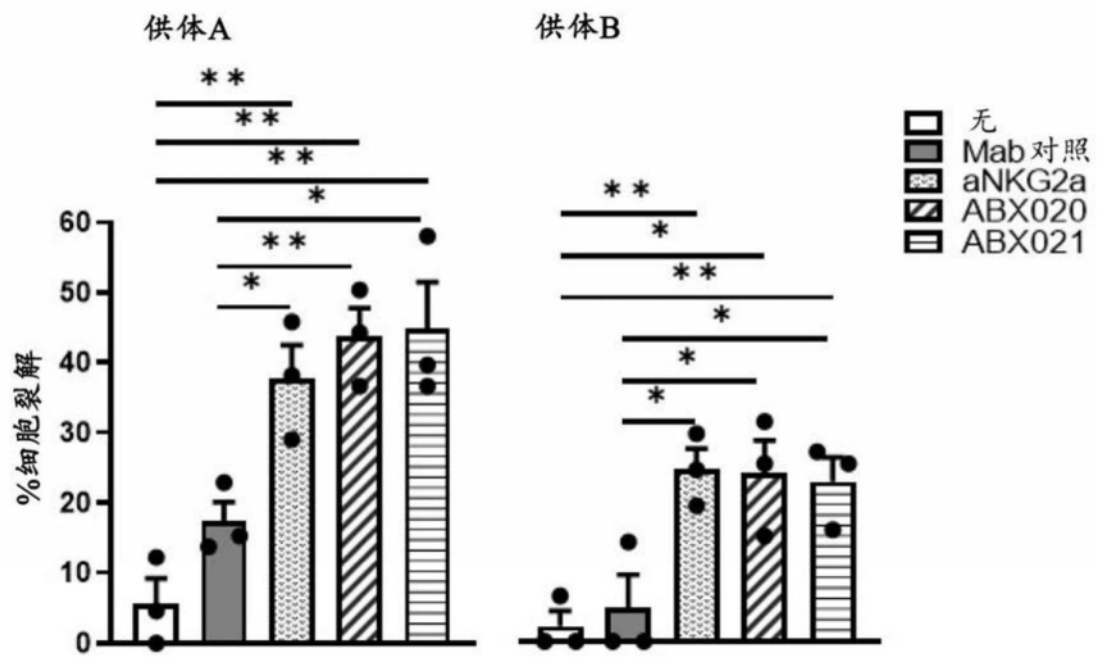


图13

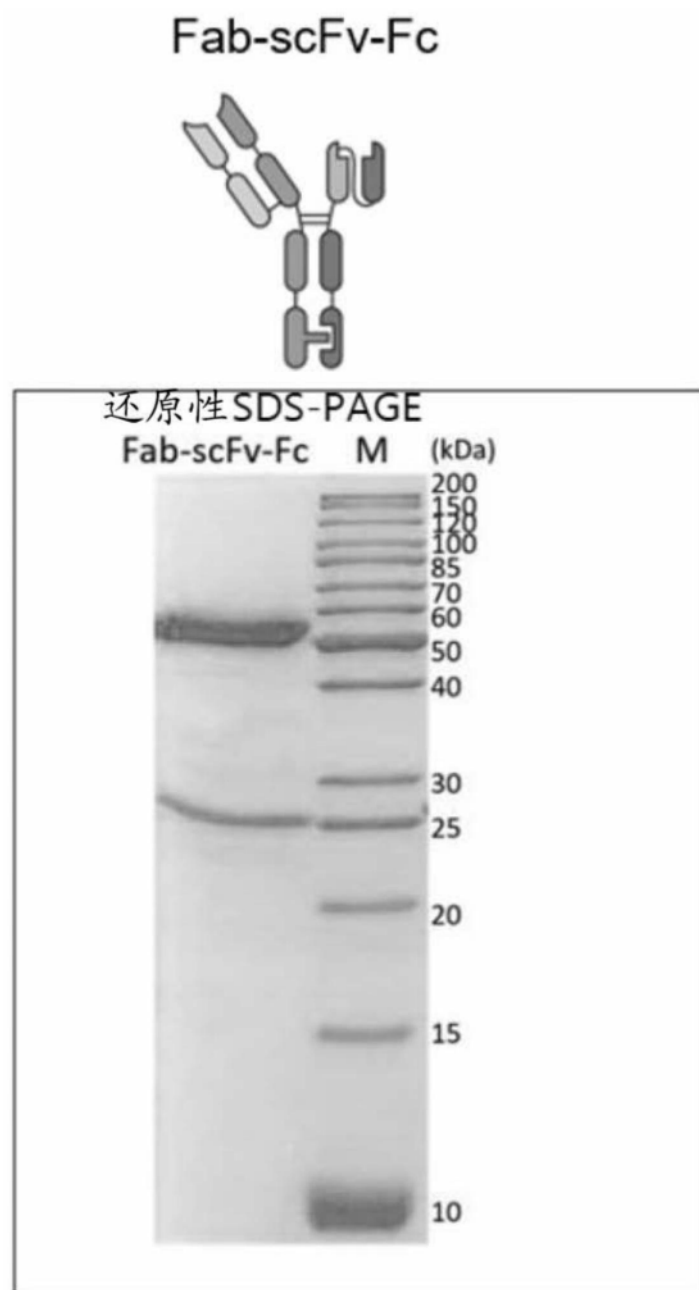


图14A

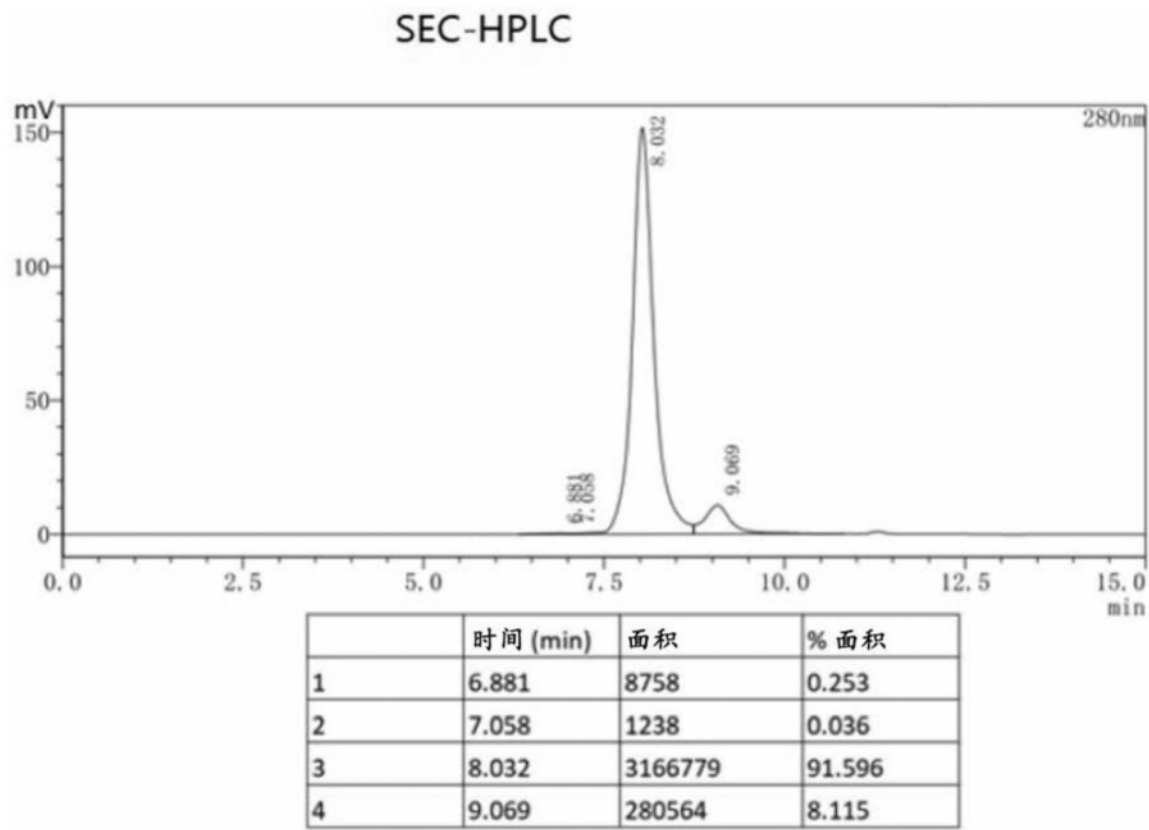


图14B

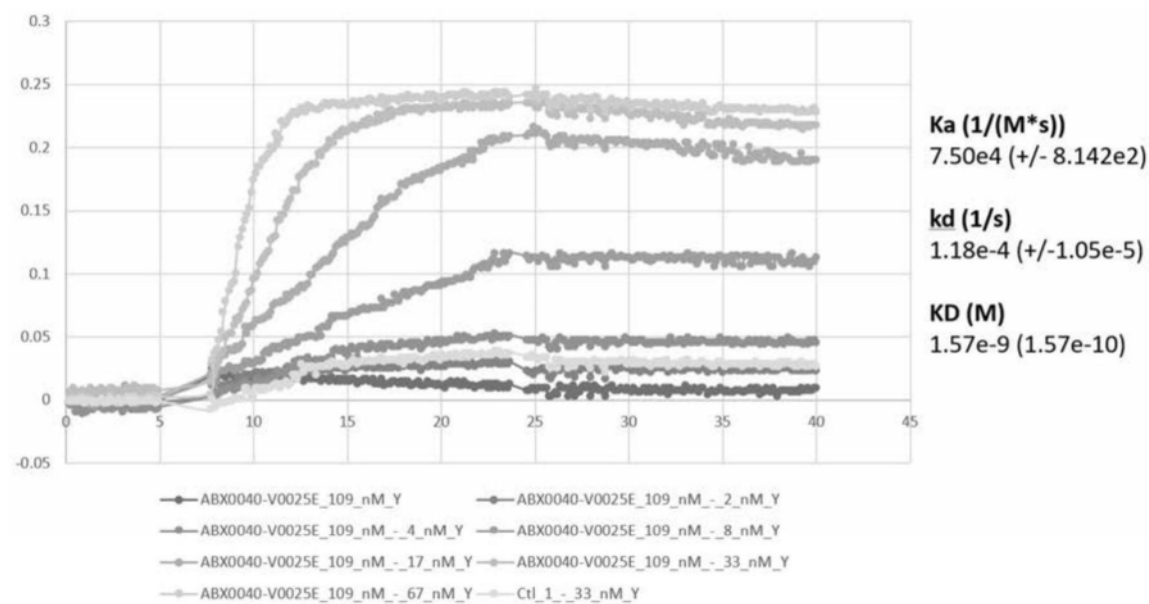


图15

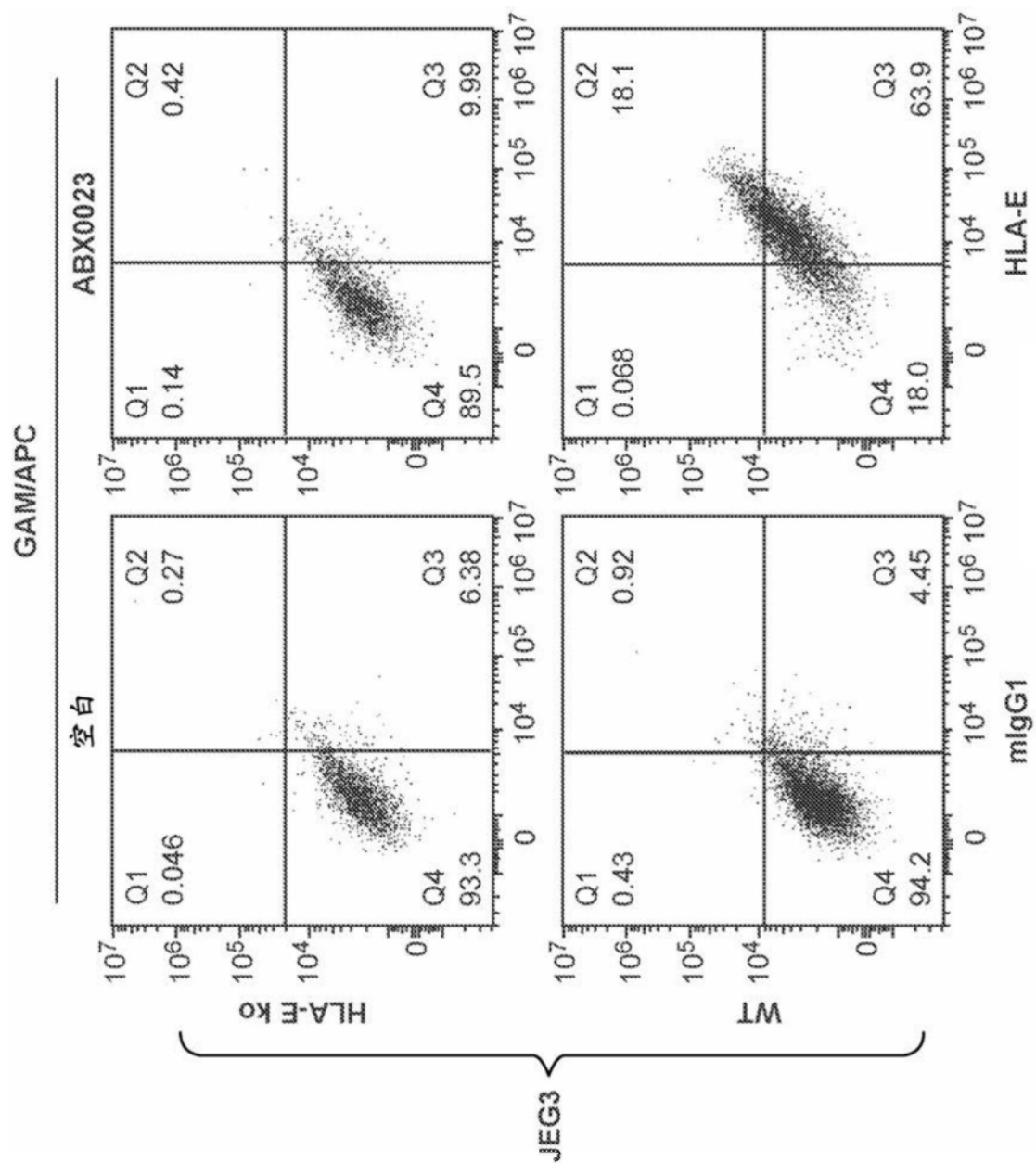


图16A

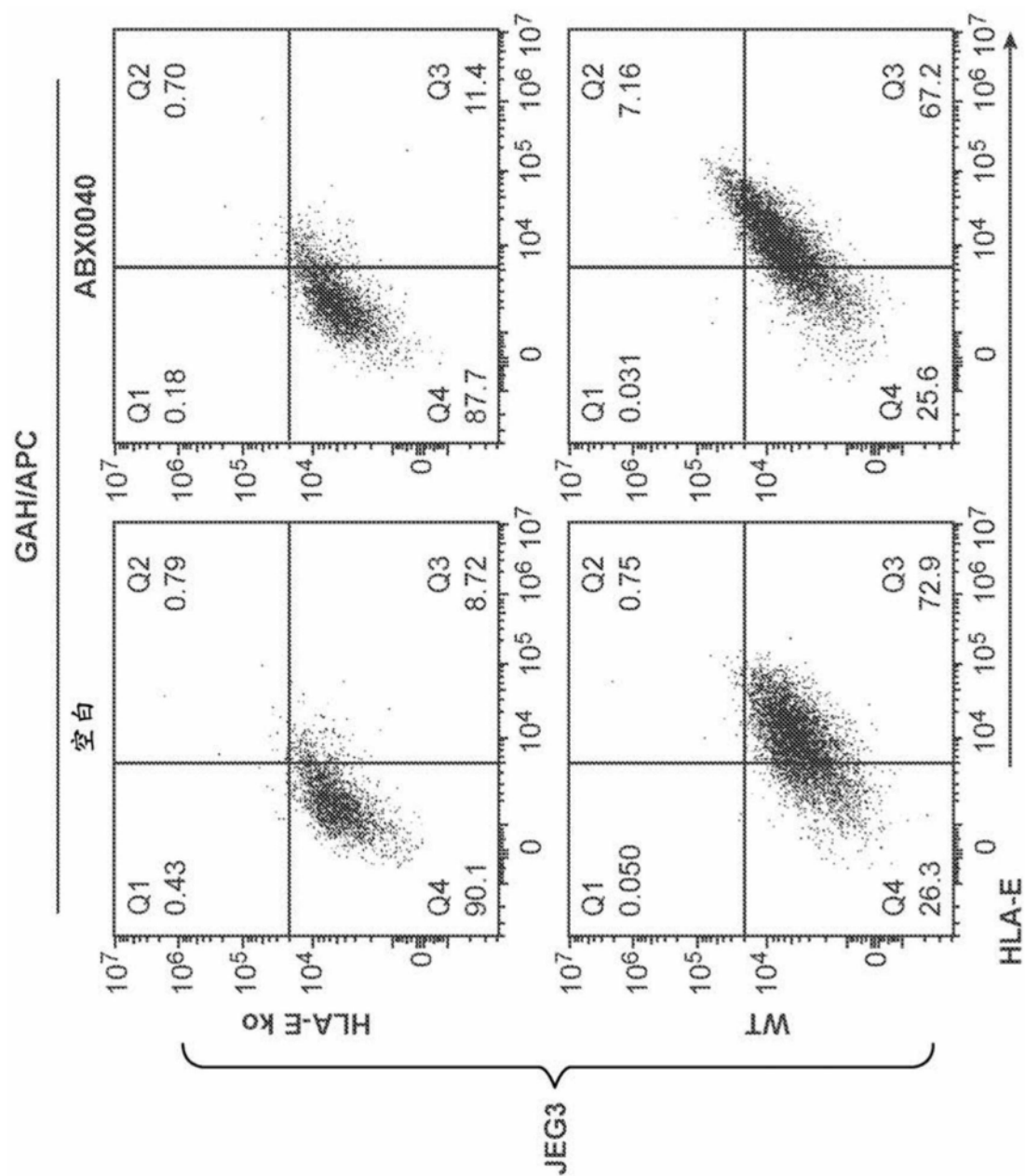


图16B

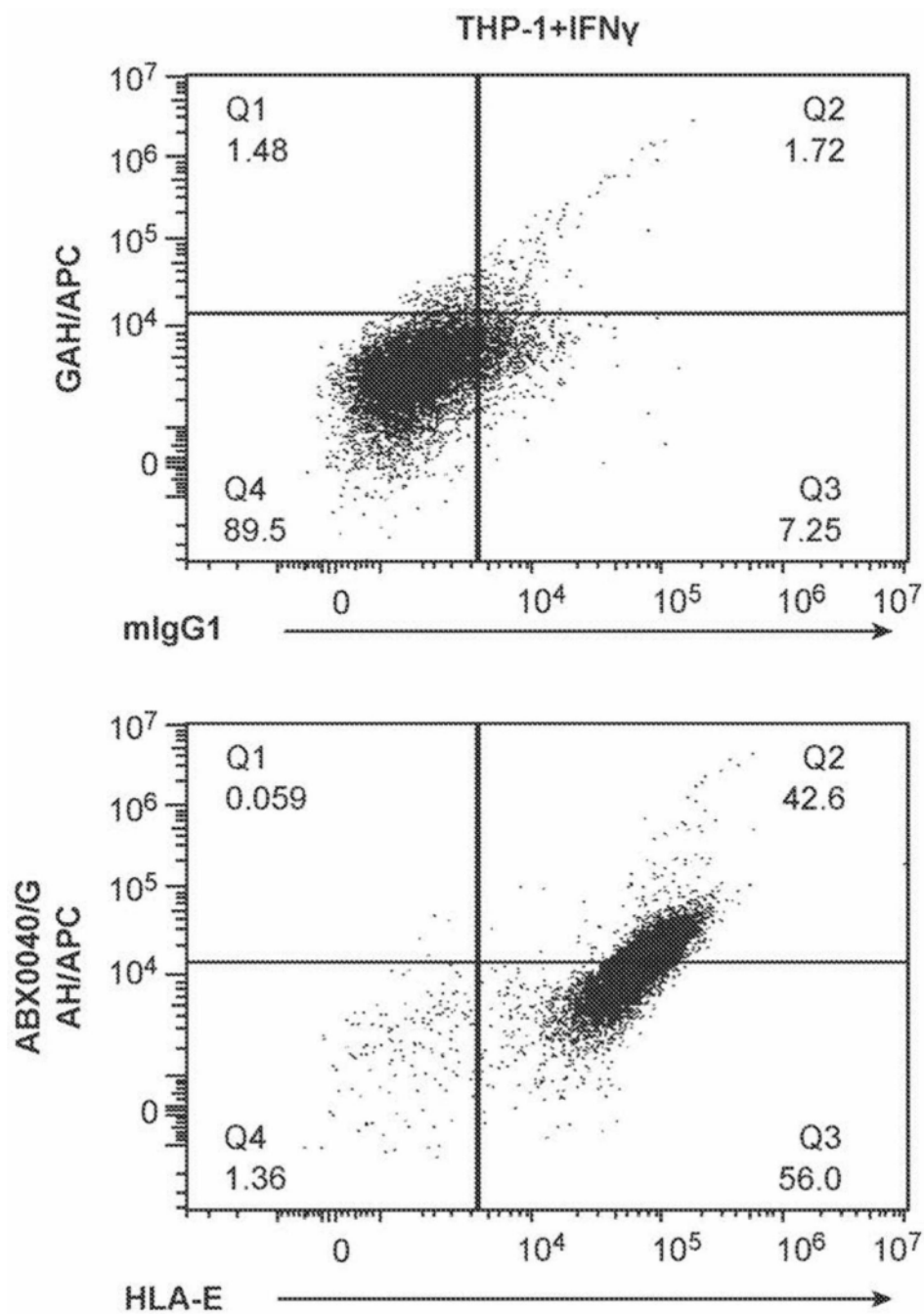


图17

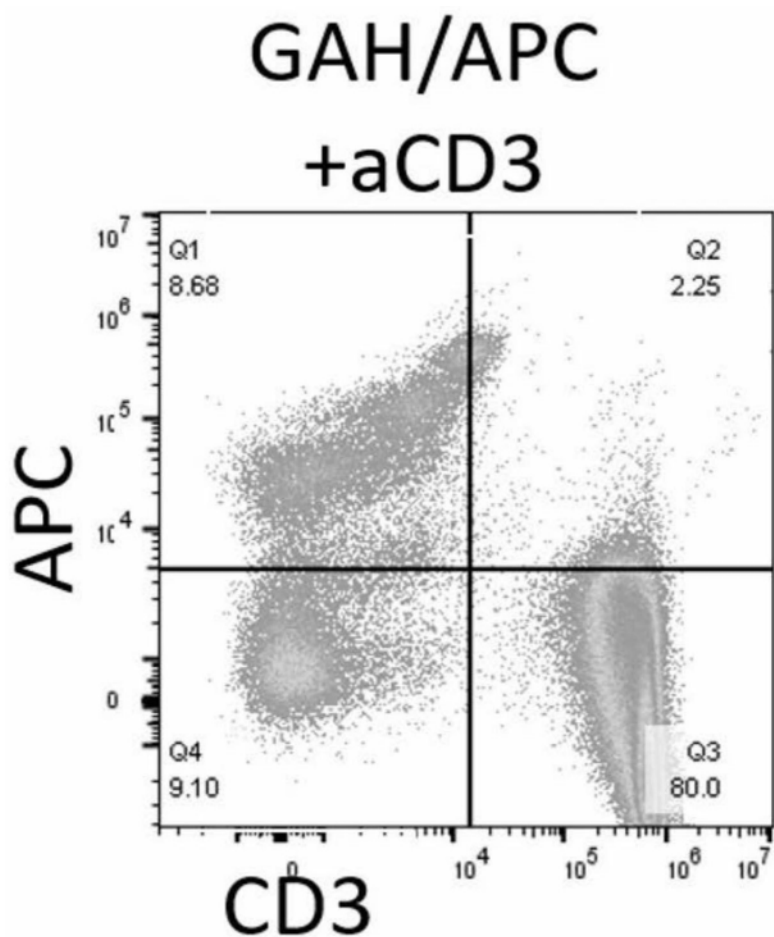


图18A

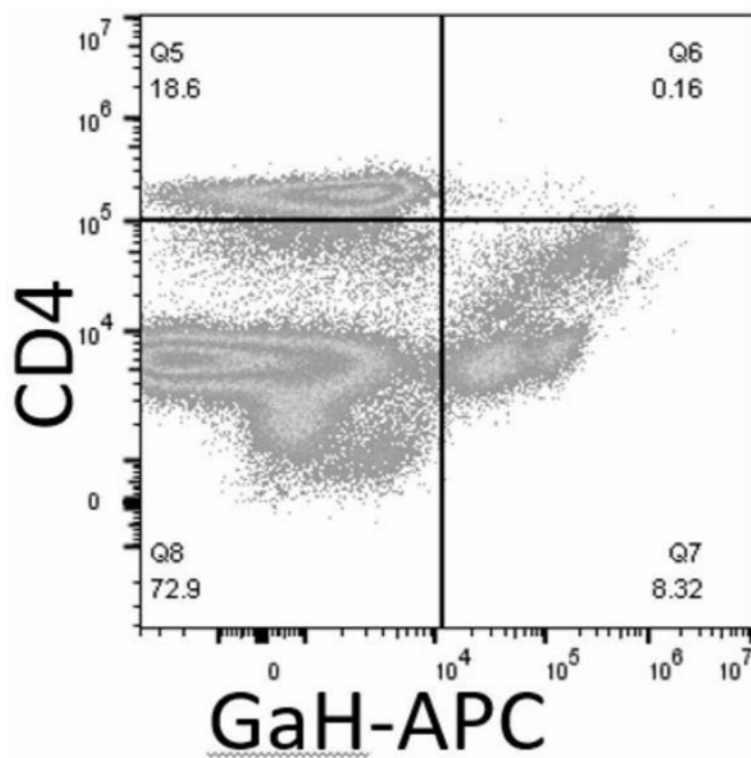


图18B

ABX40/GAH/APC
无 aCD3

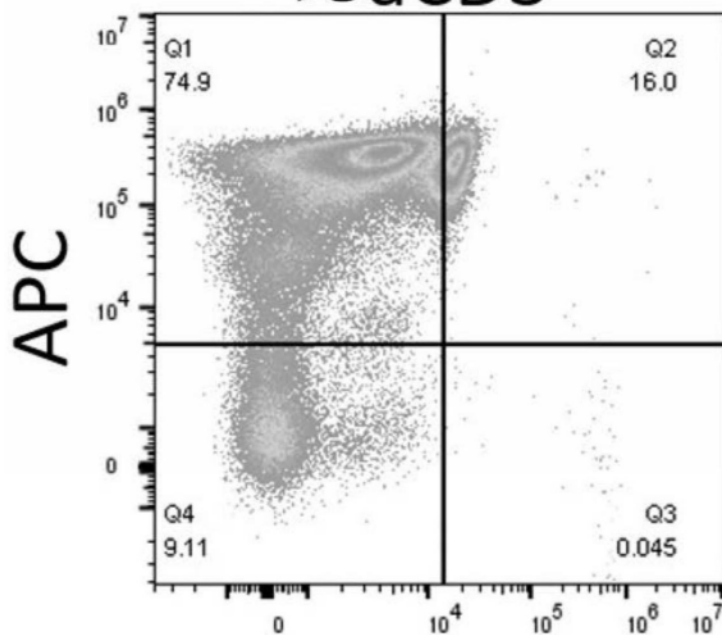


图18C

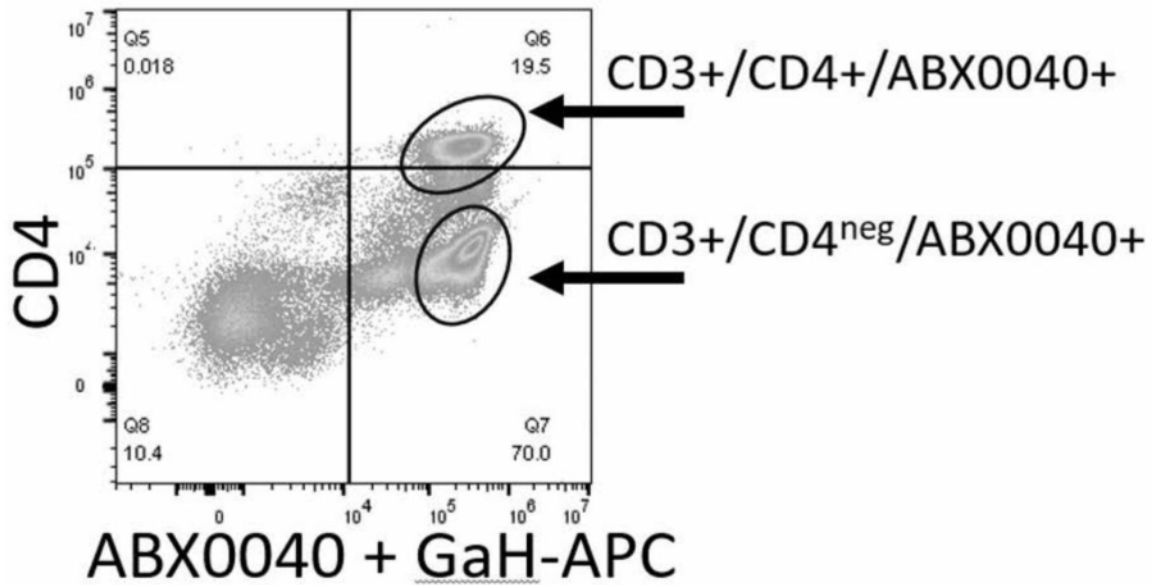


图18D

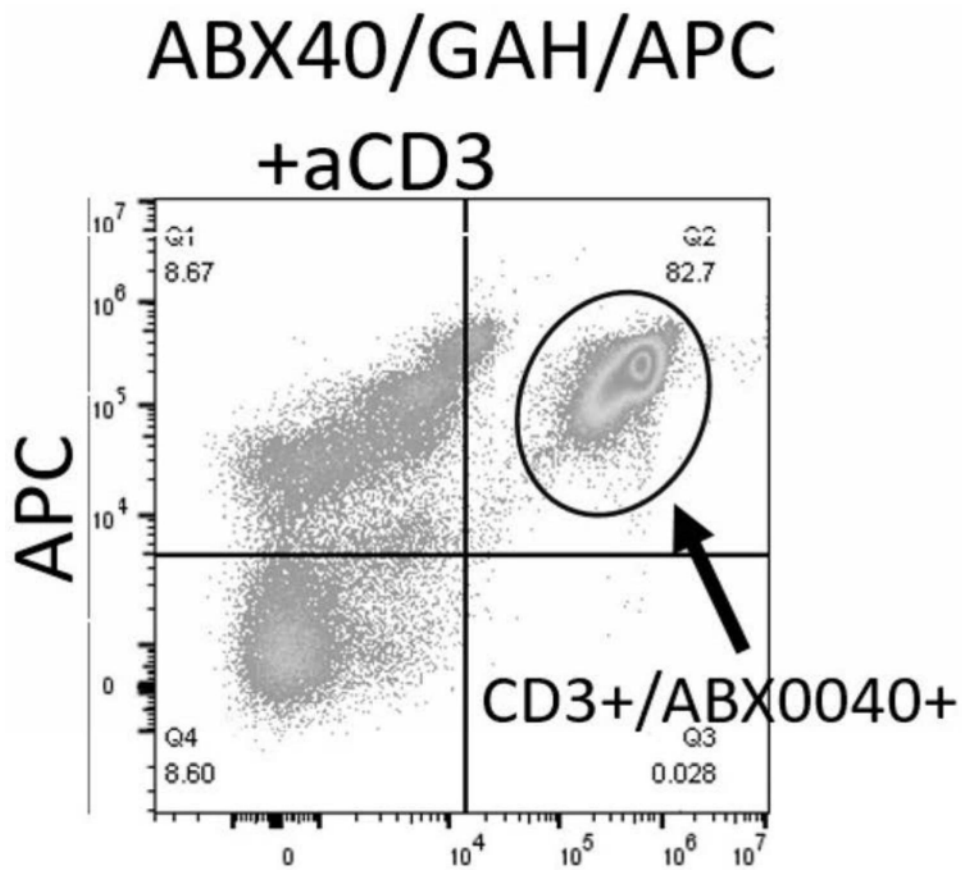


图18E

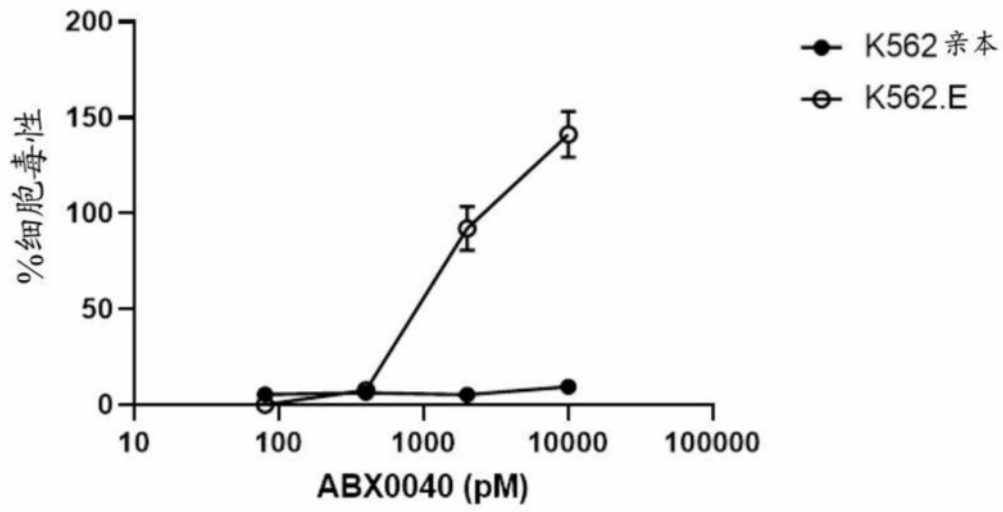


图19A

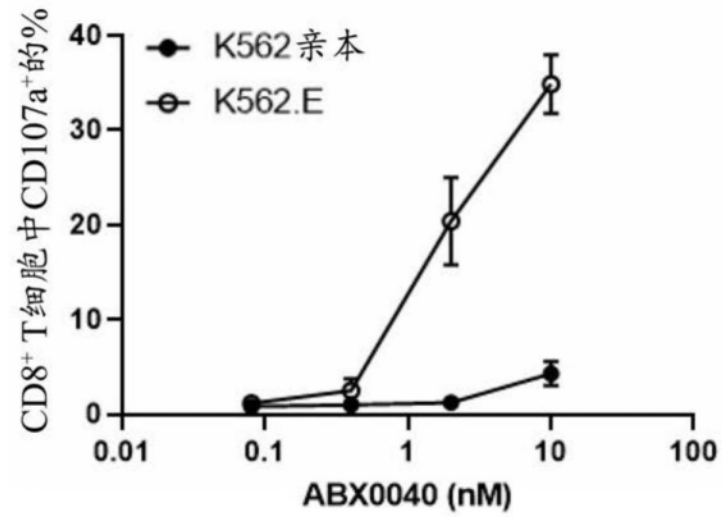


图19B

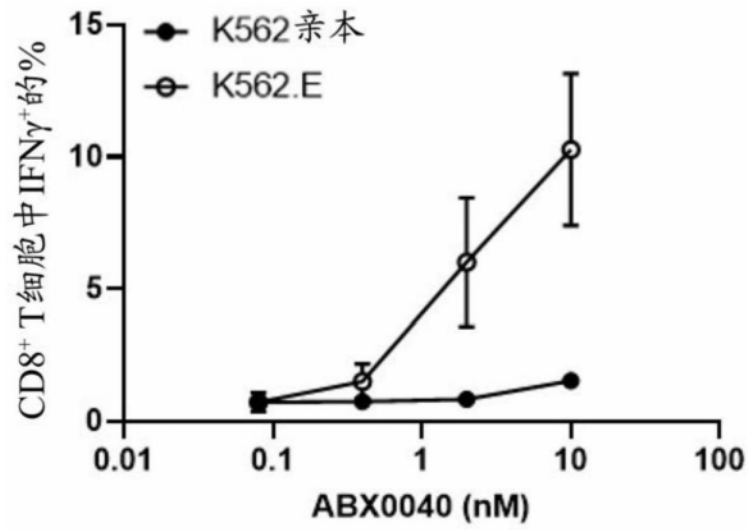


图19C

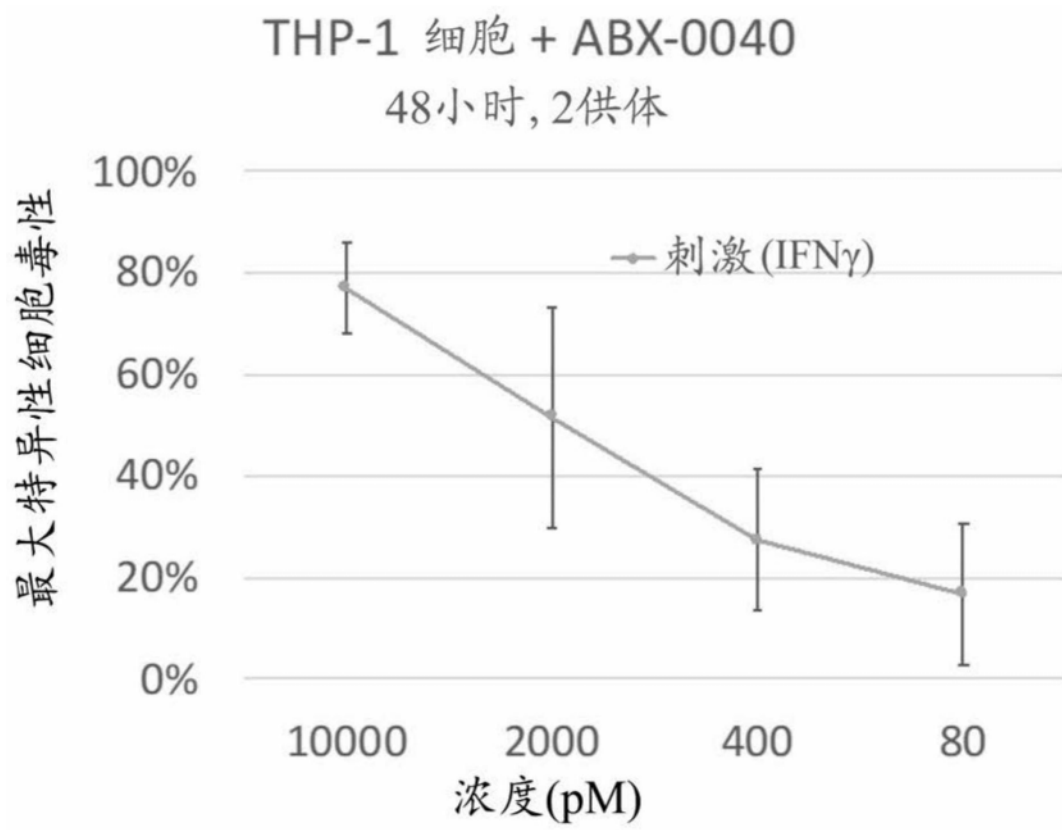


图20A

CD8+ T细胞中CD25+的%

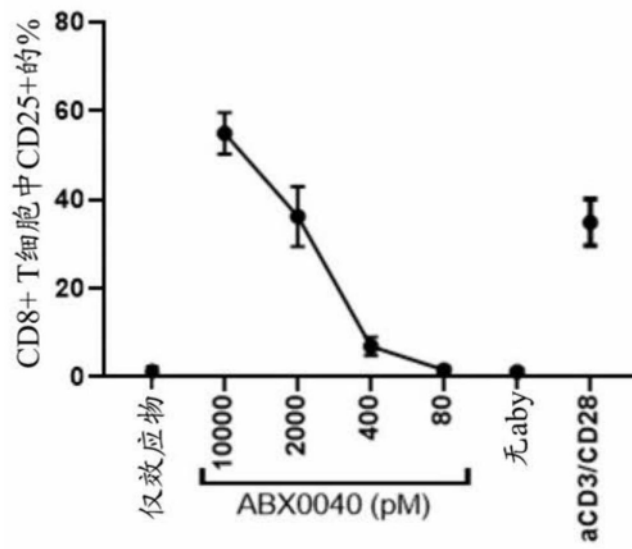


图20B

CD8+ T细胞中CD107+的%

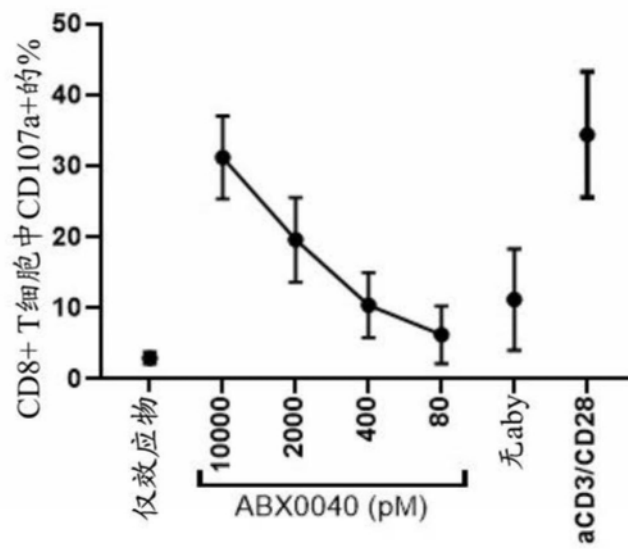


图20C

CD8+ T细胞中穿孔素+的%

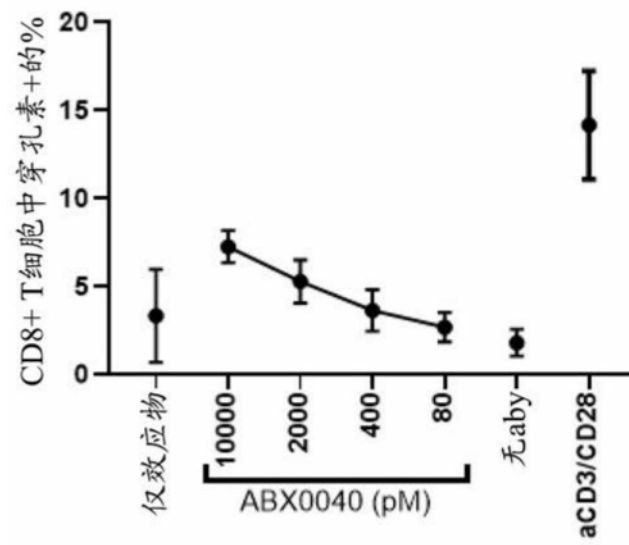


图20D

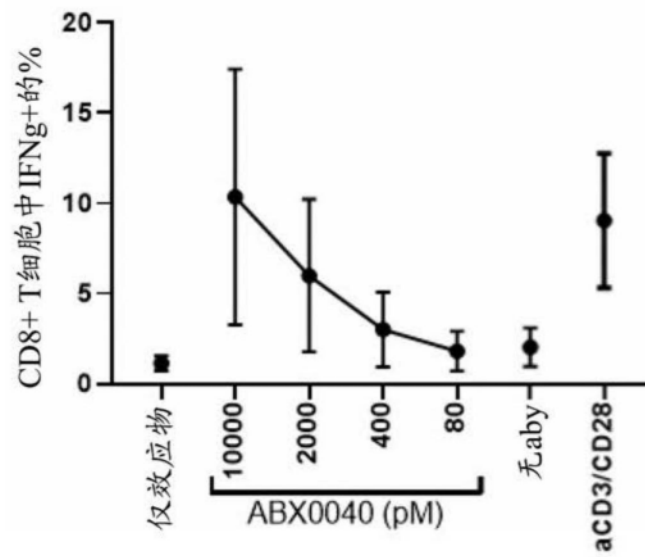
CD8+ T细胞中IFN γ +的%

图20E

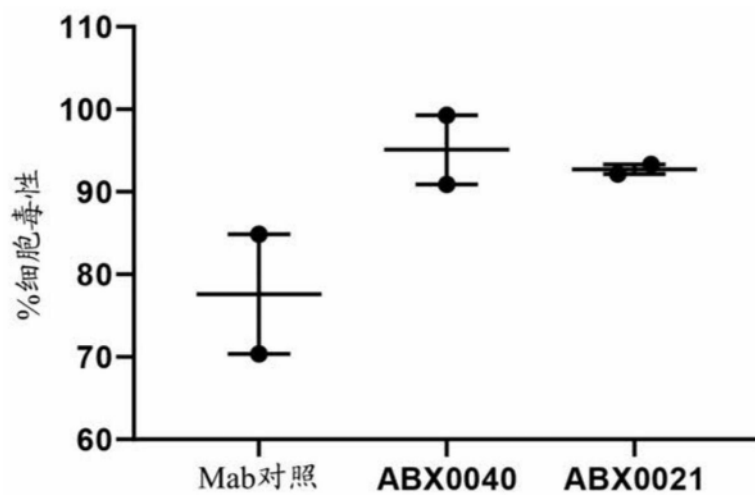


图21A

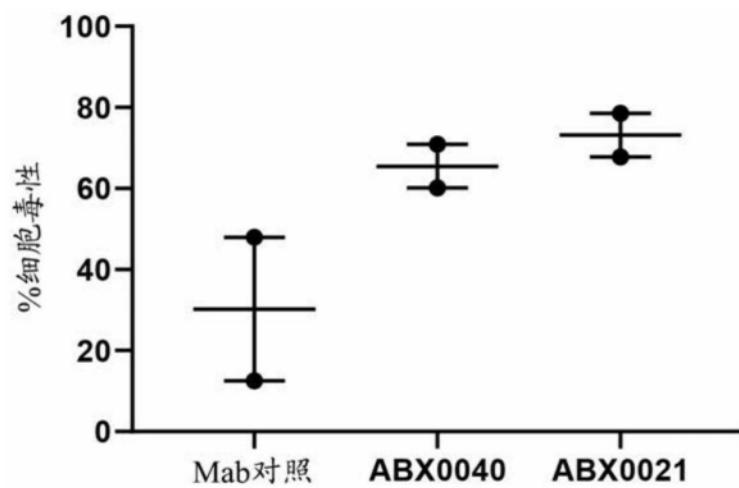


图21B

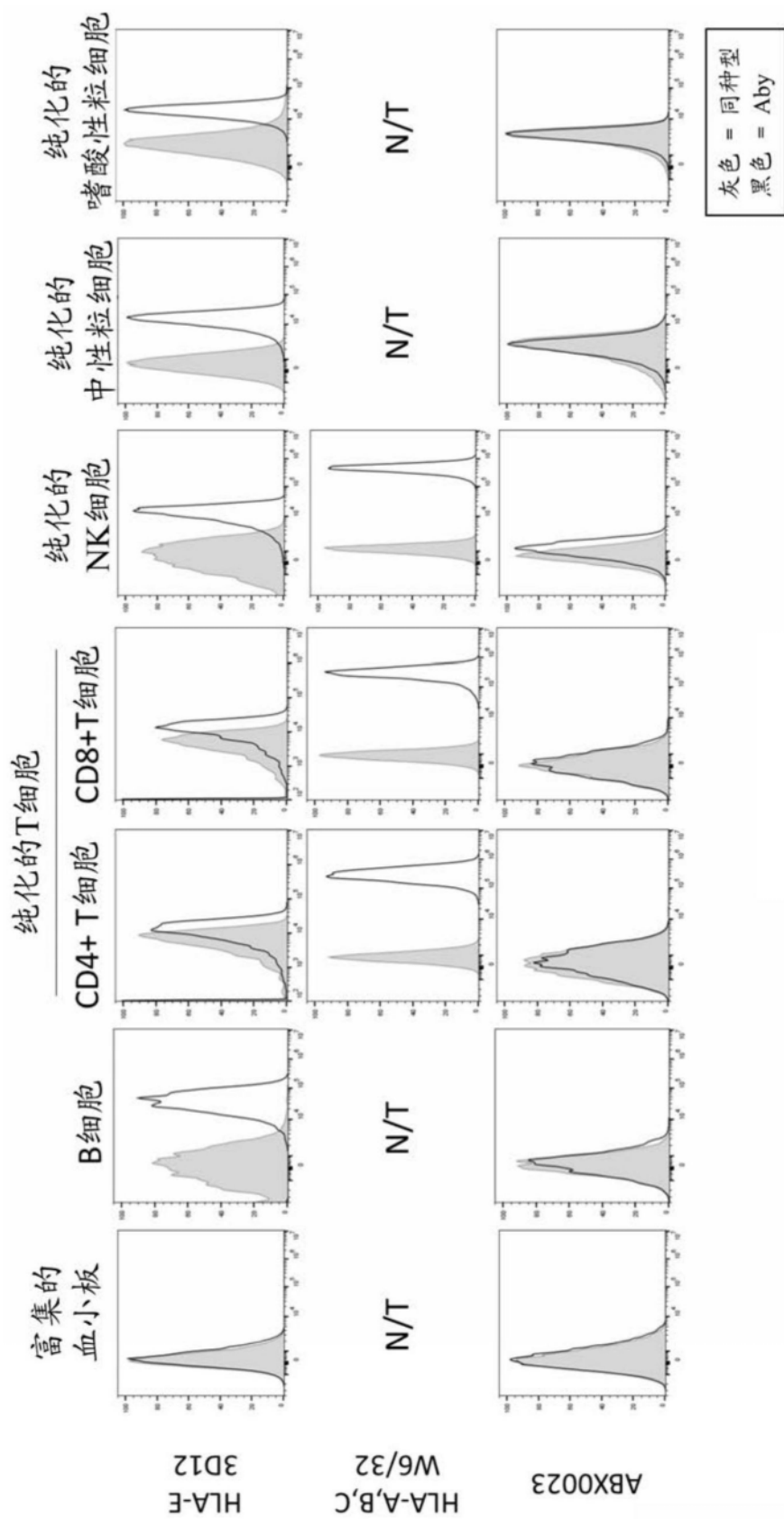


图22A

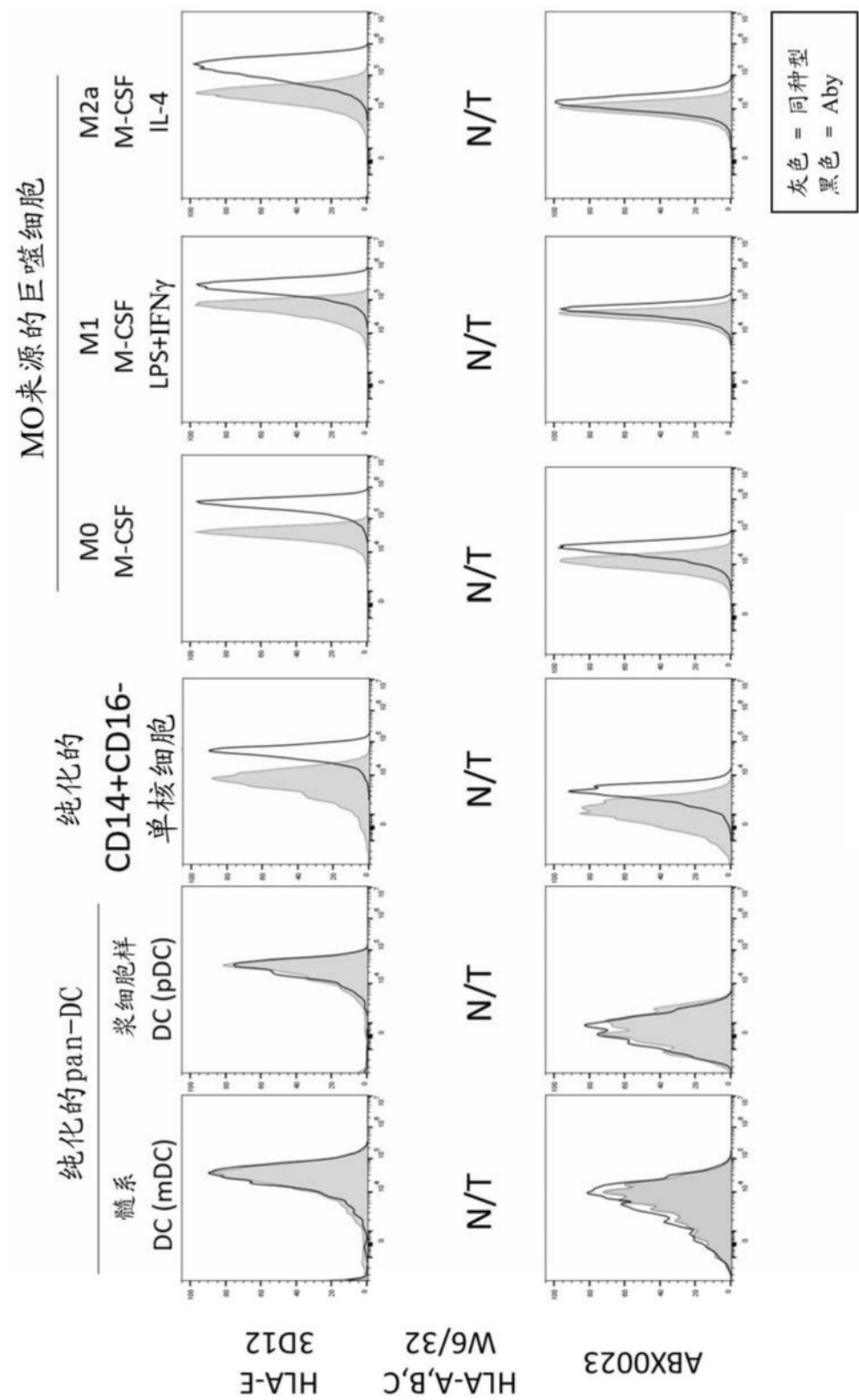


图22B

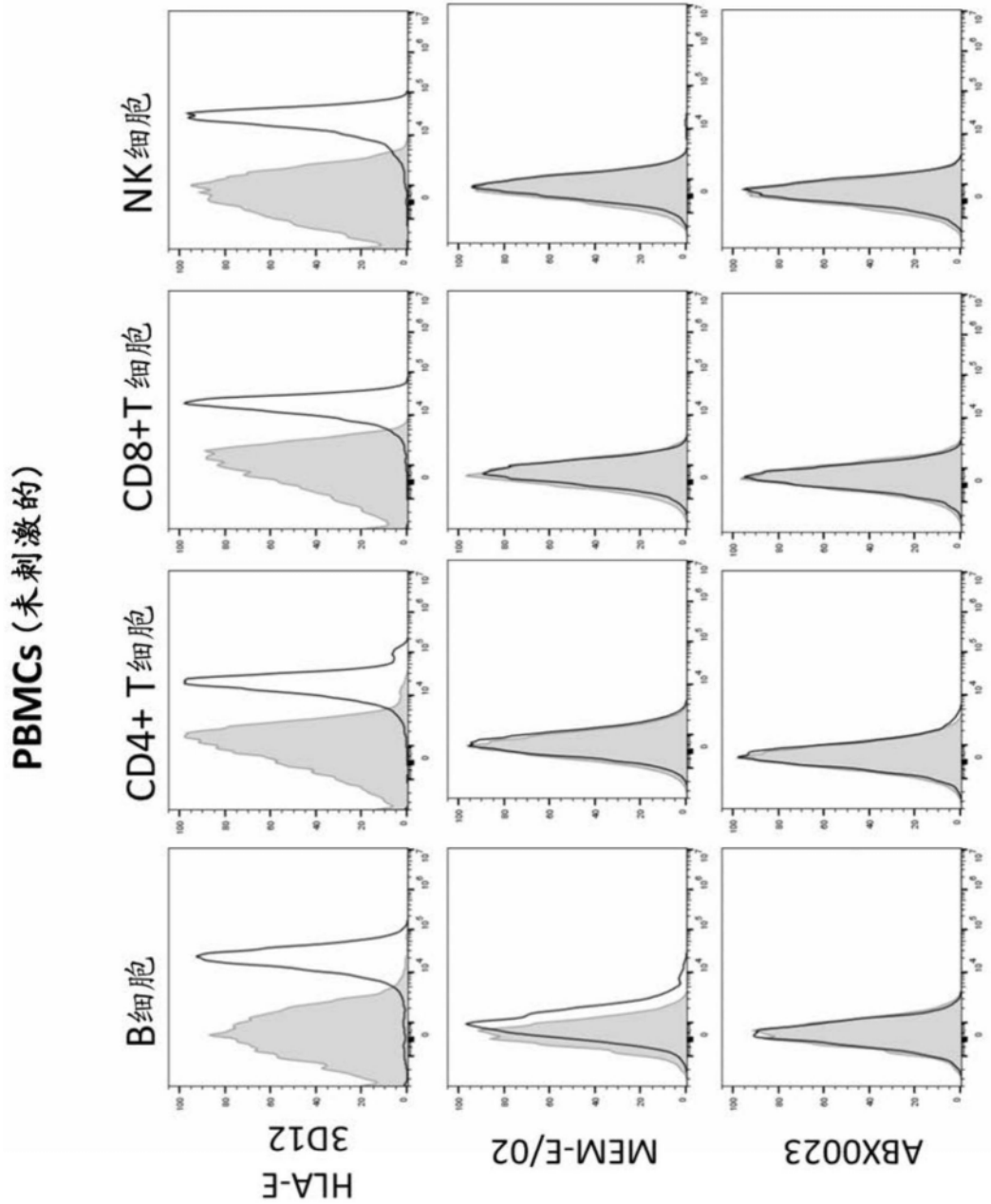


图23A

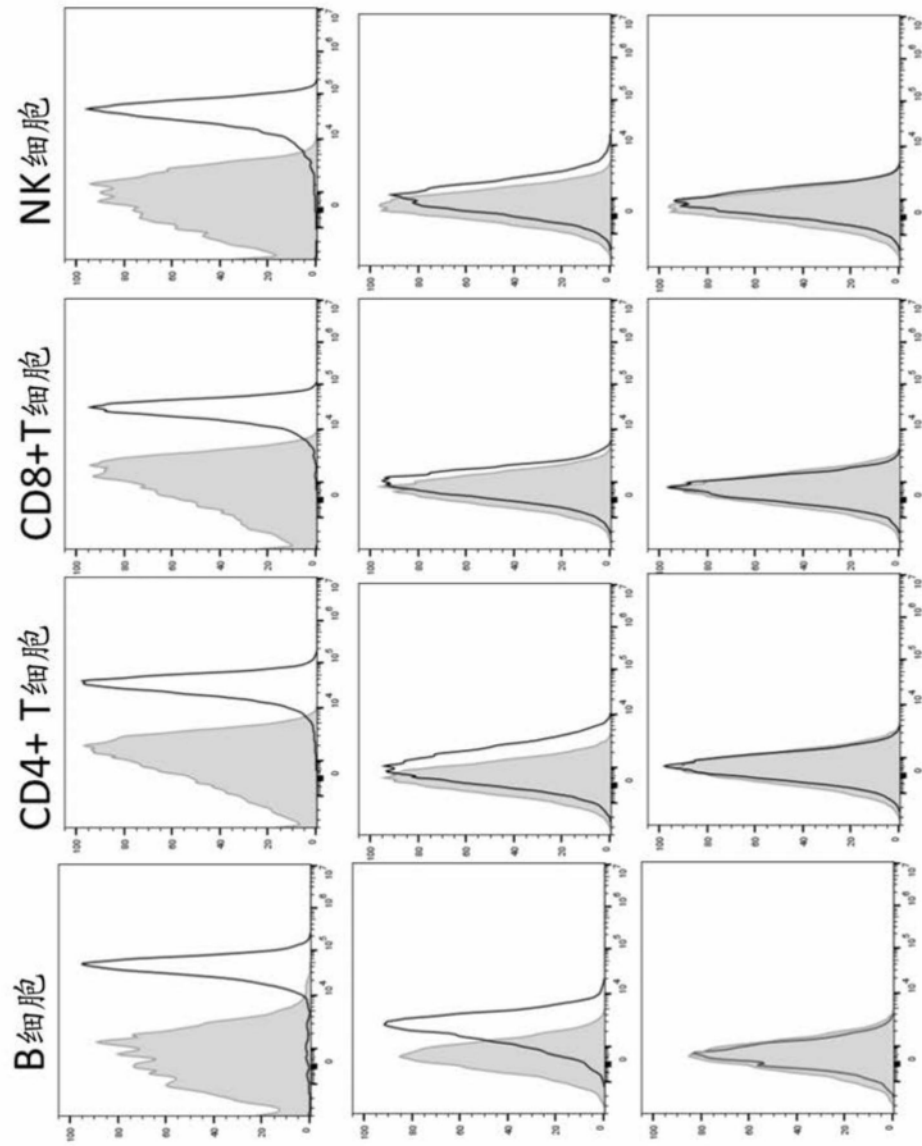
PBMCs (用IFN γ 刺激过夜)

图23B

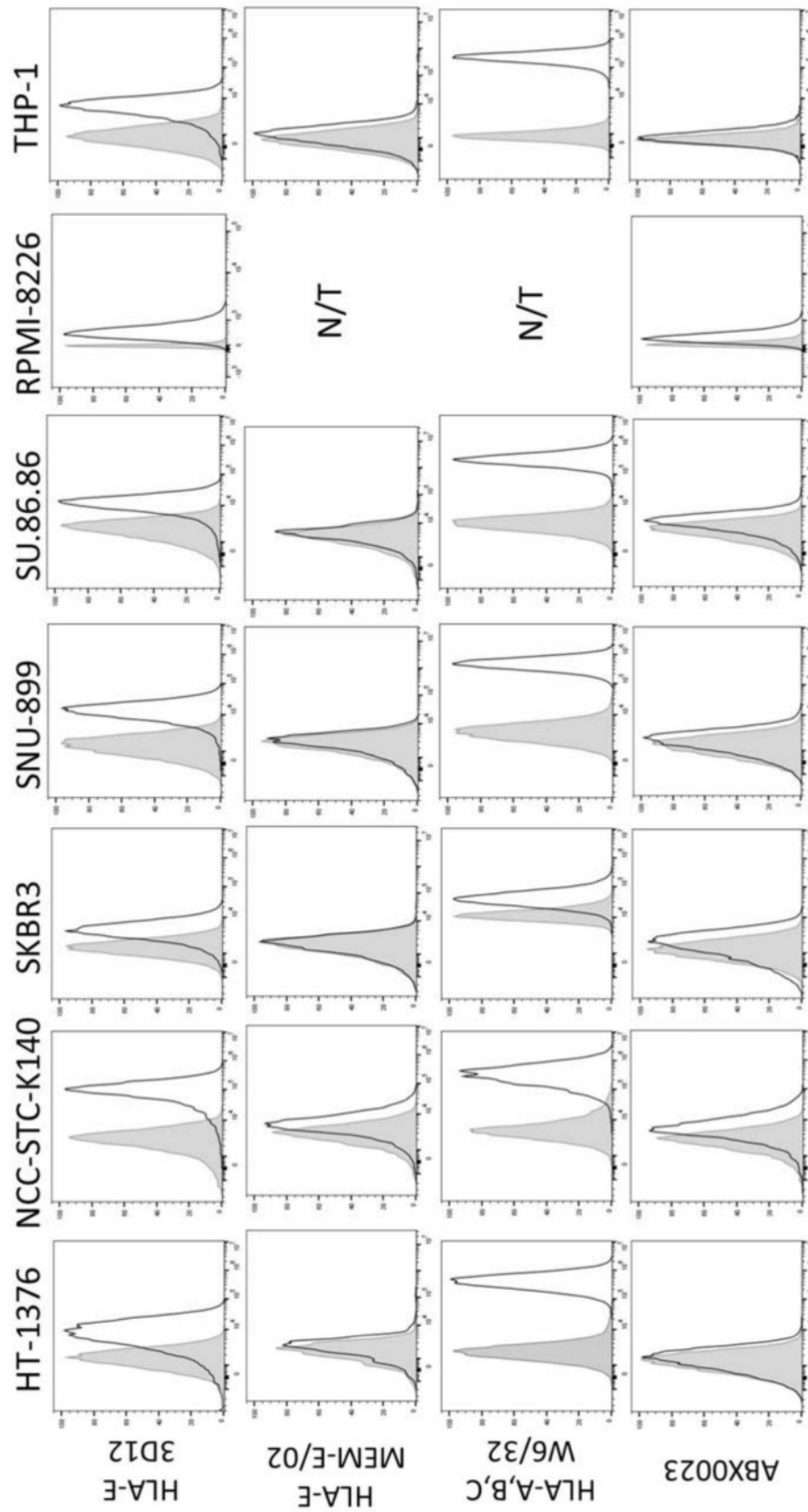


图24

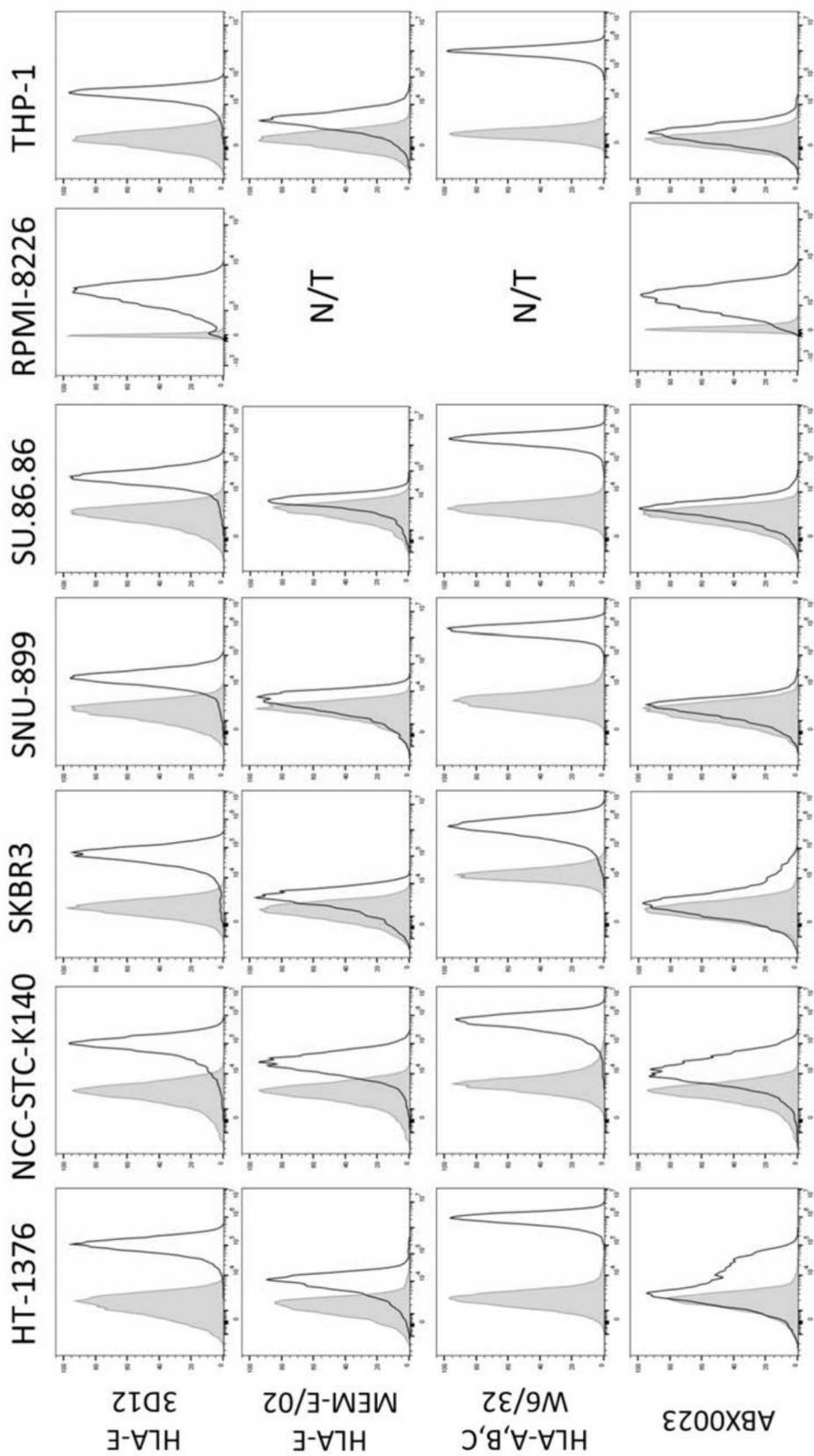


图25

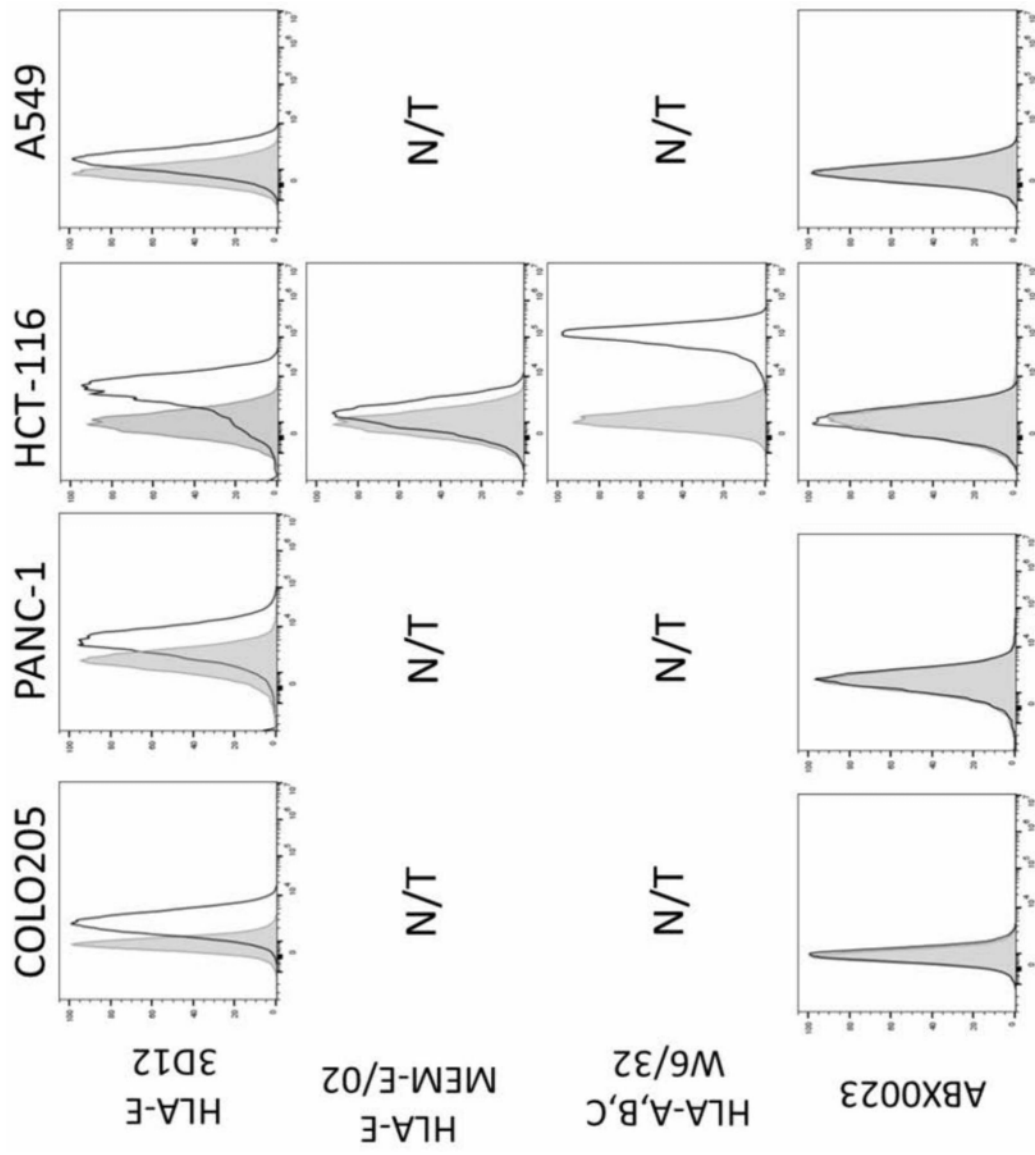


图26A

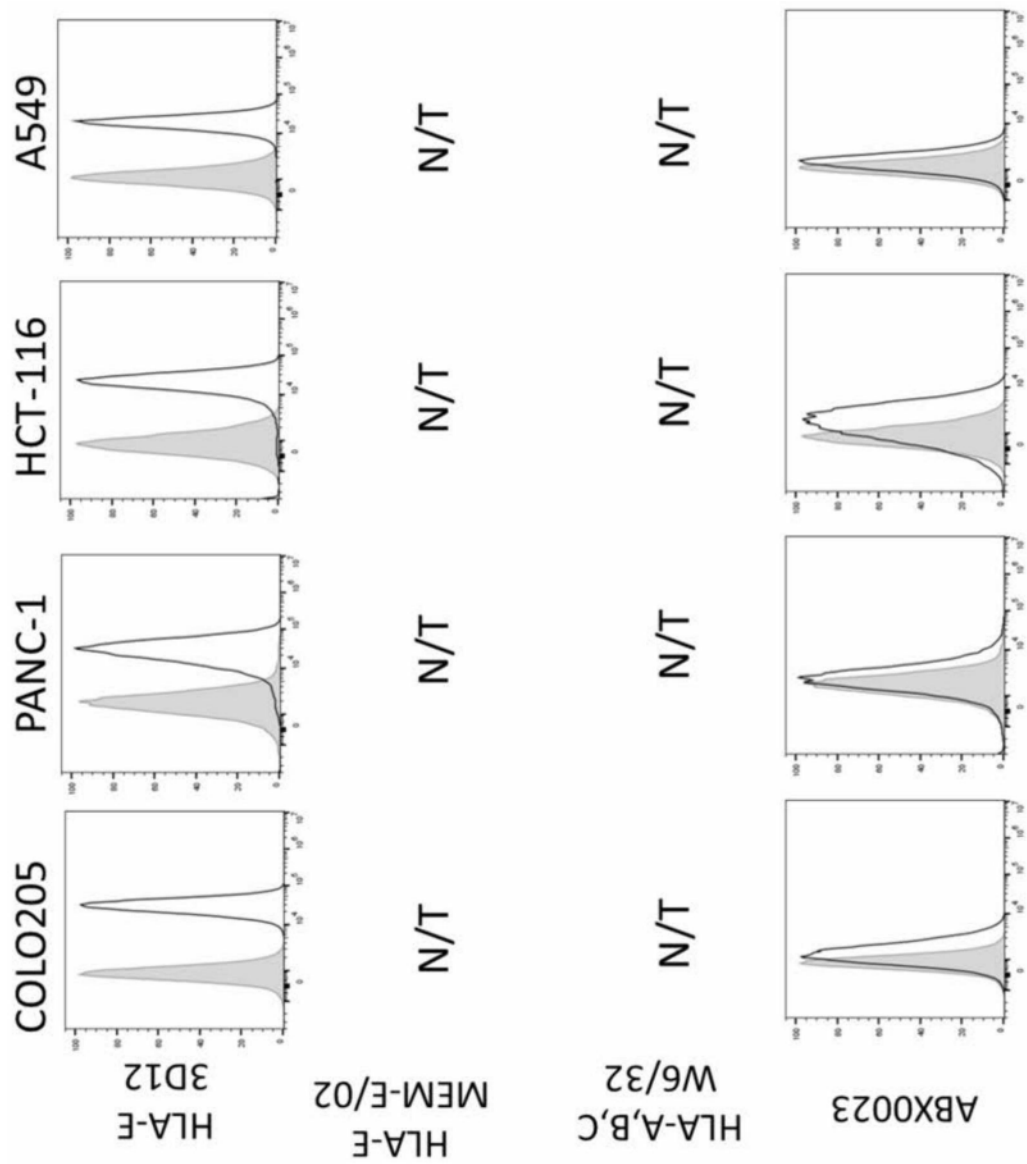


图26B

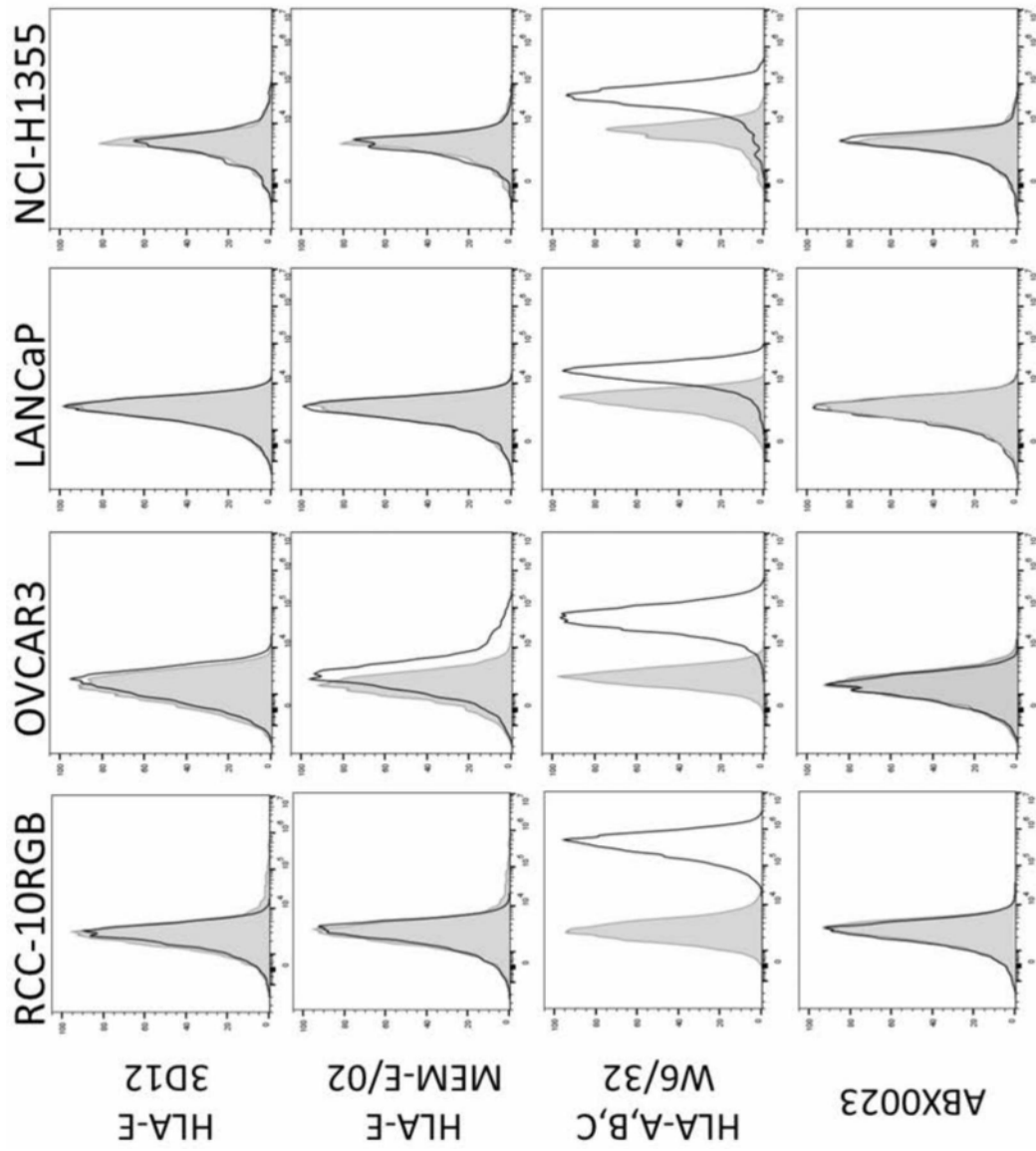


图27

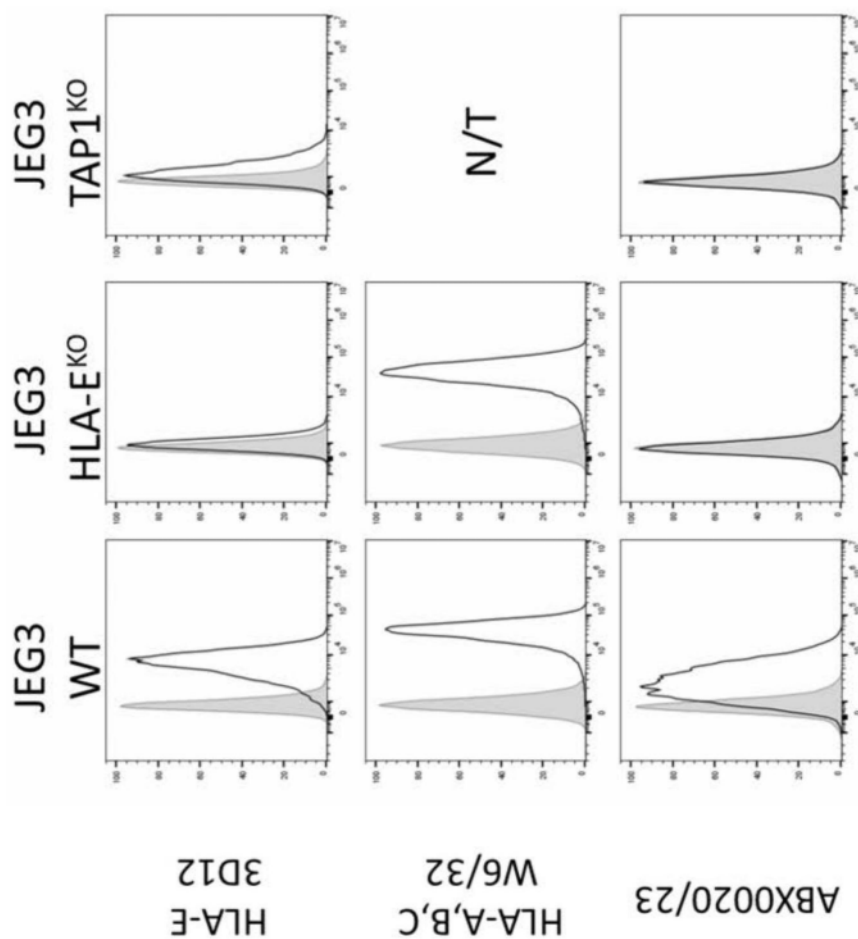


图28A

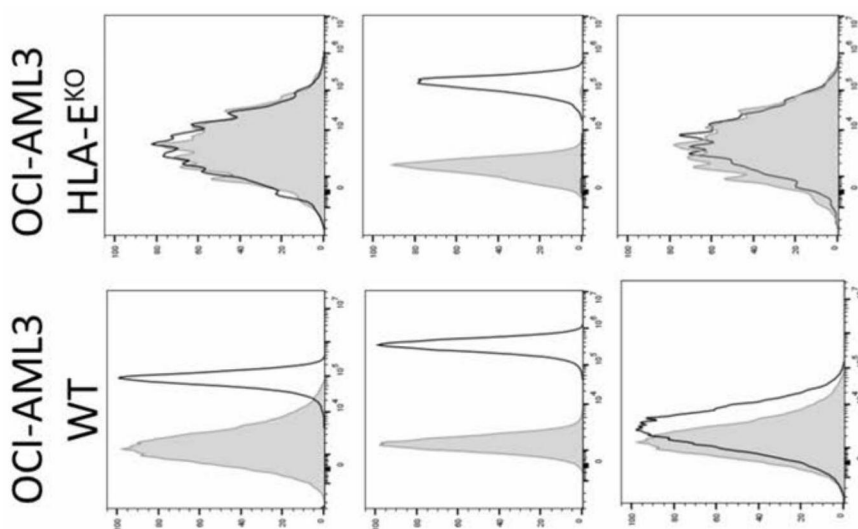


图28B

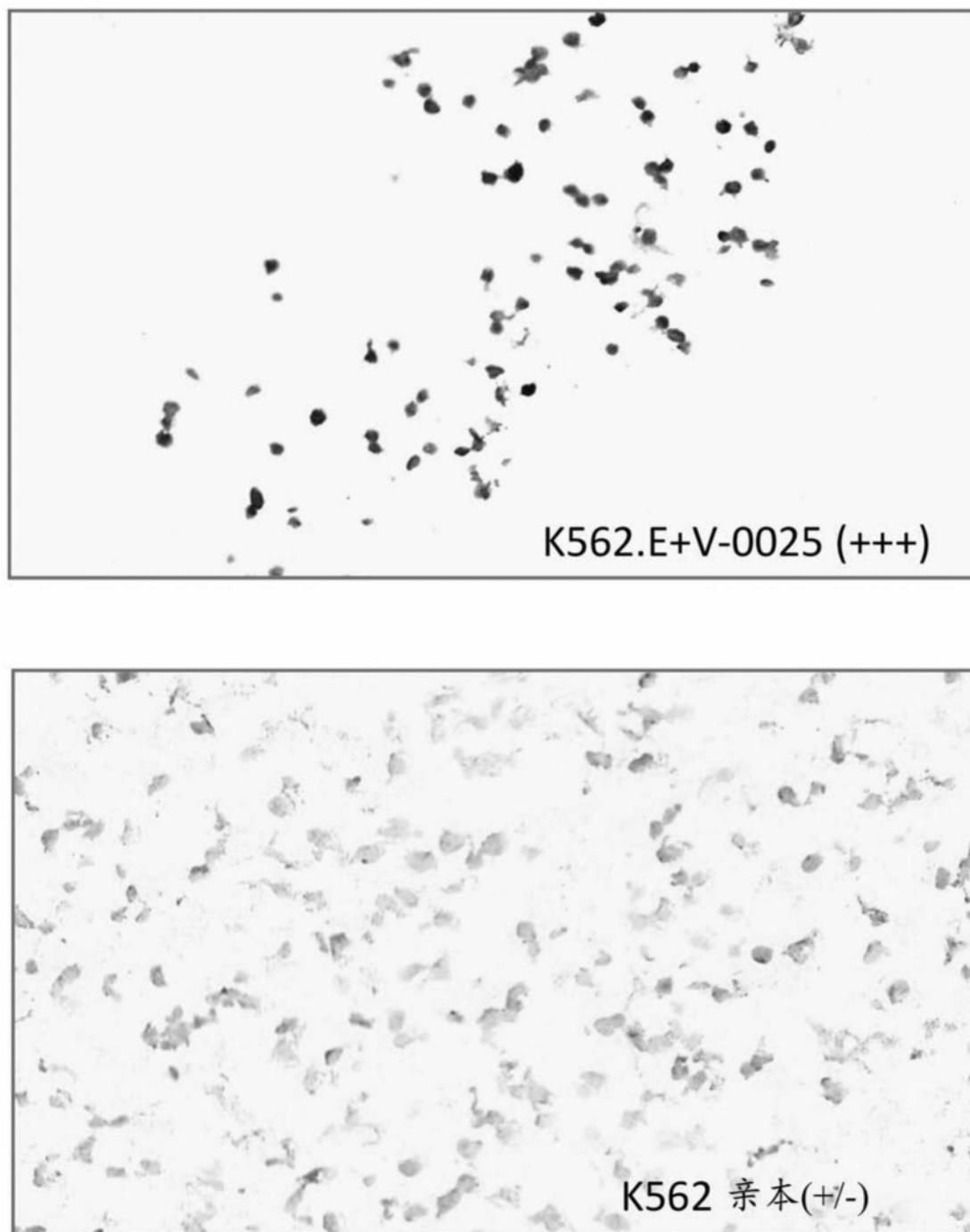


图29

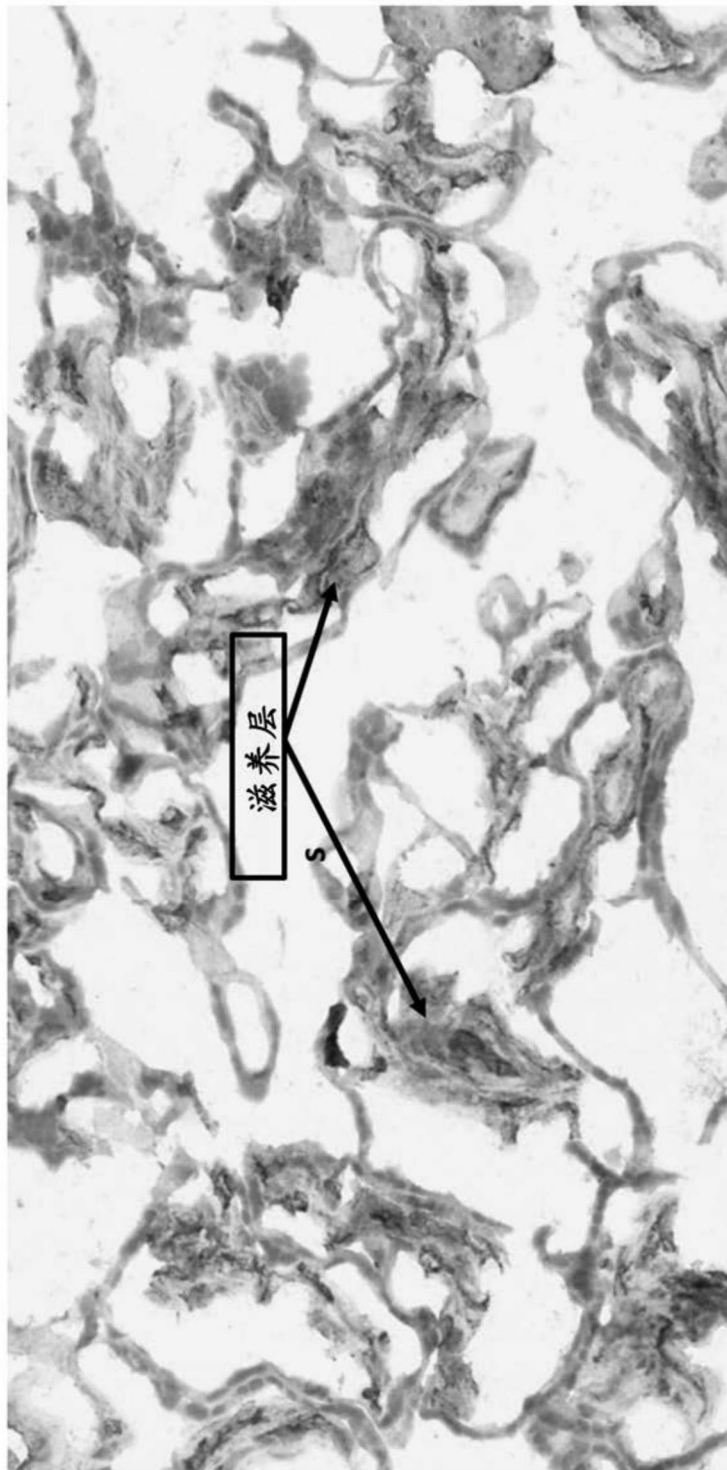


图30

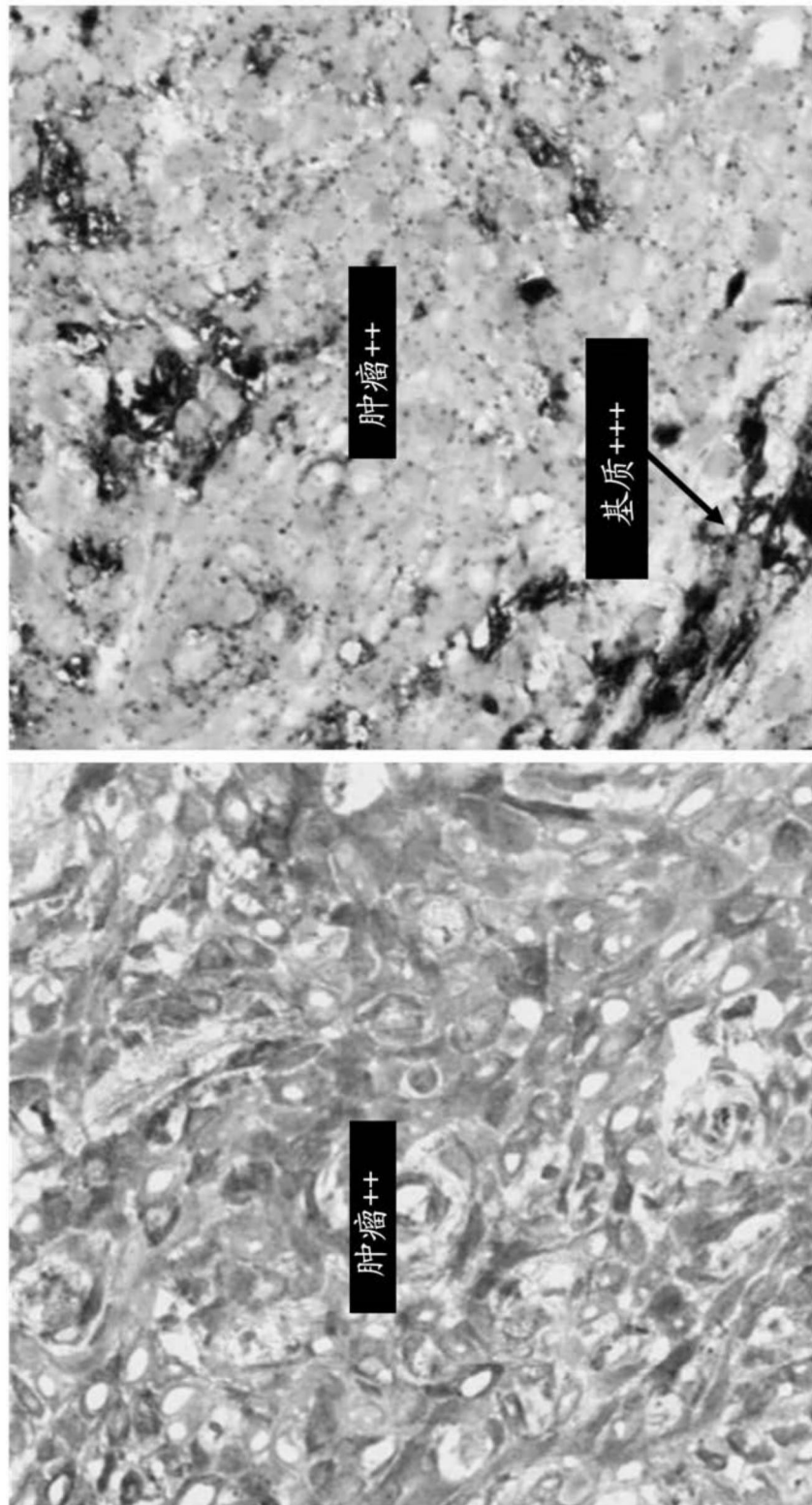


图31A

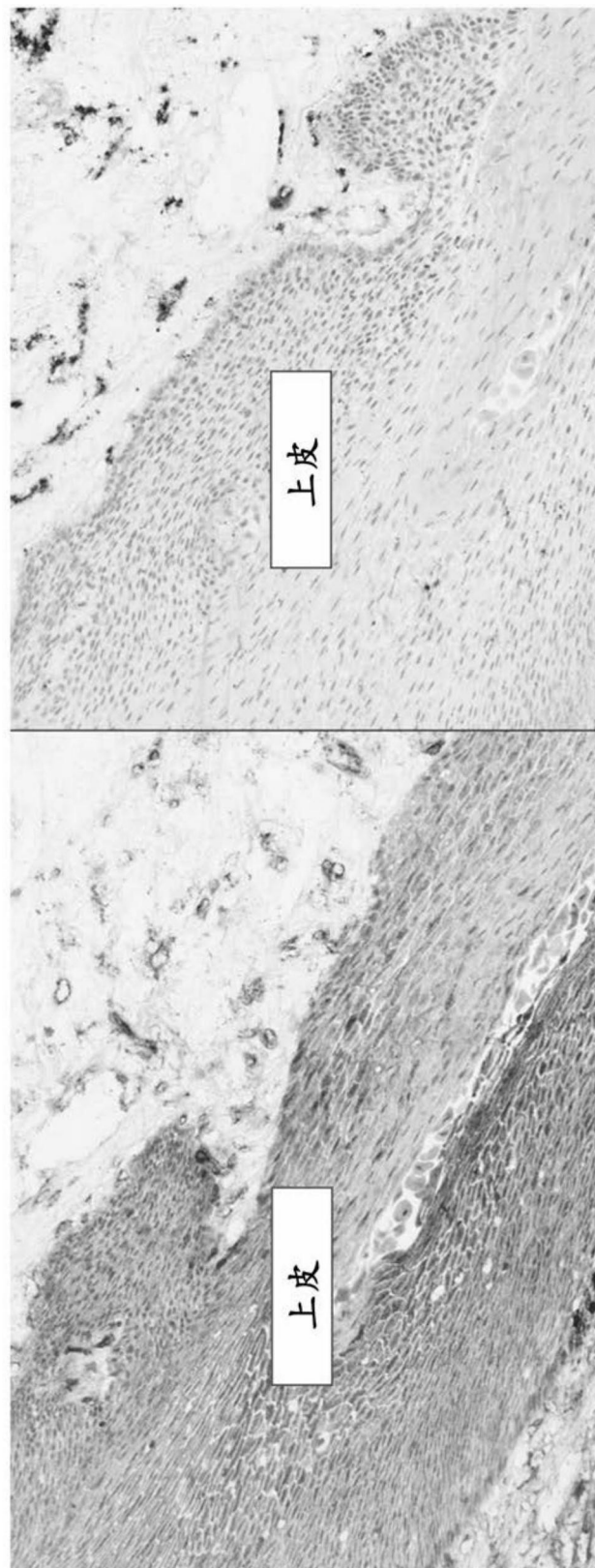


图31B

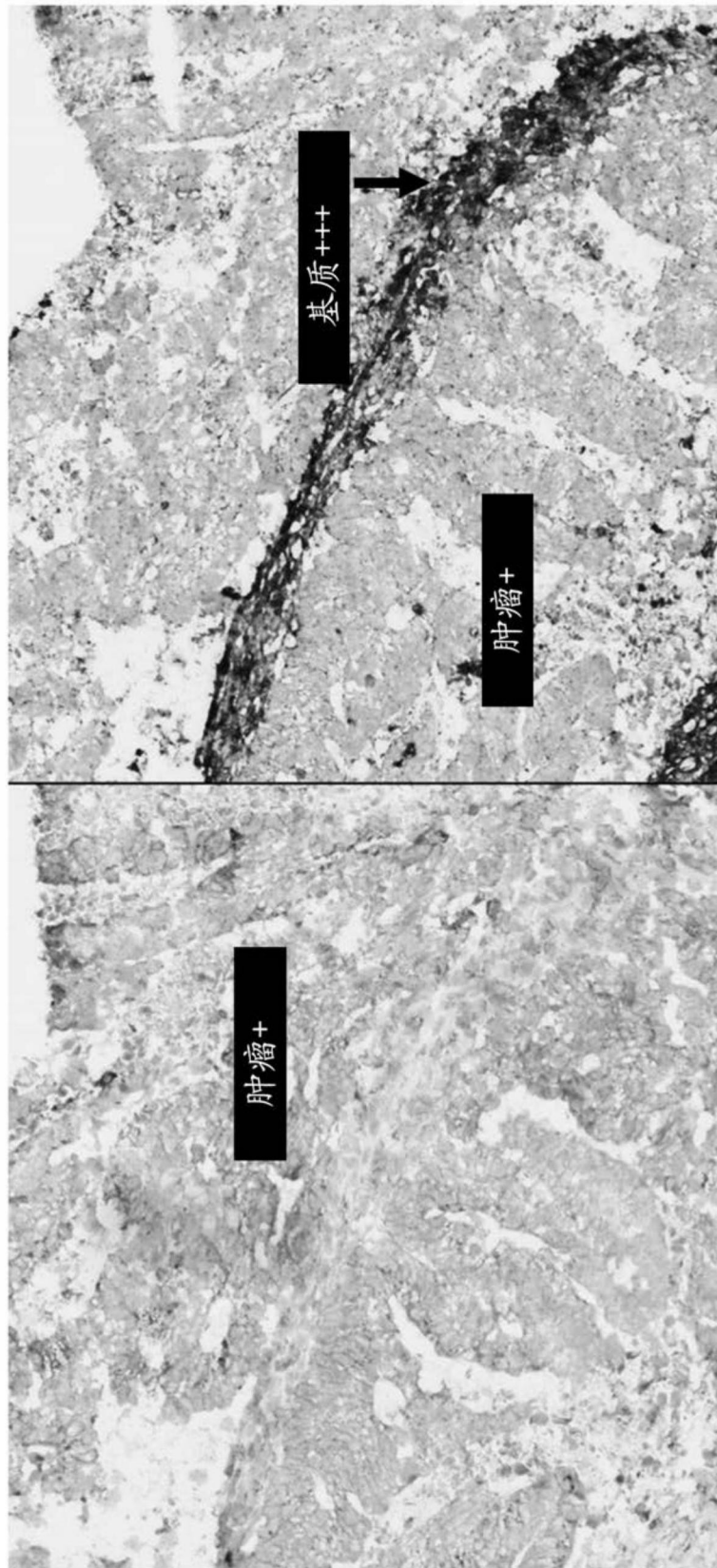


图32A

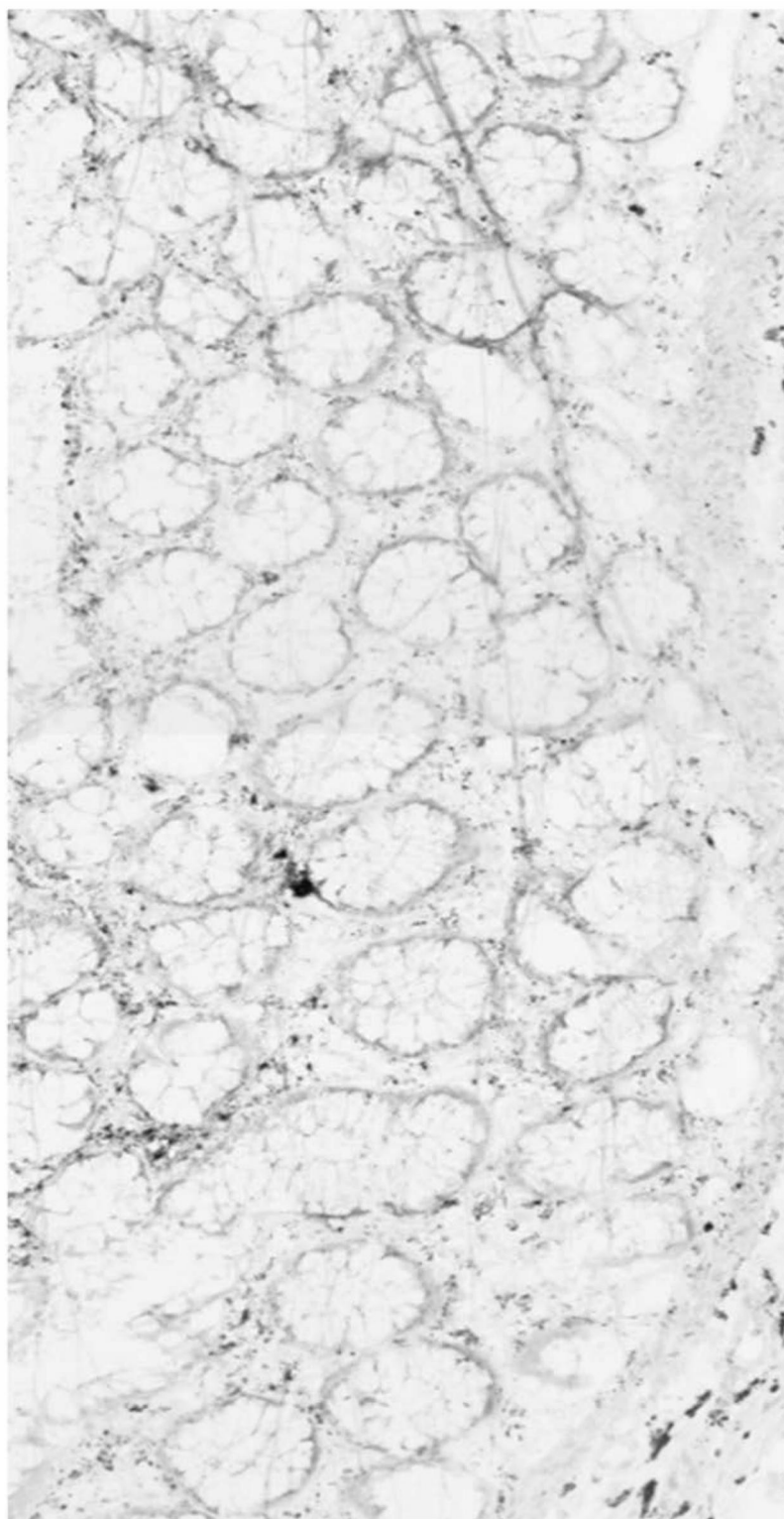


图32B

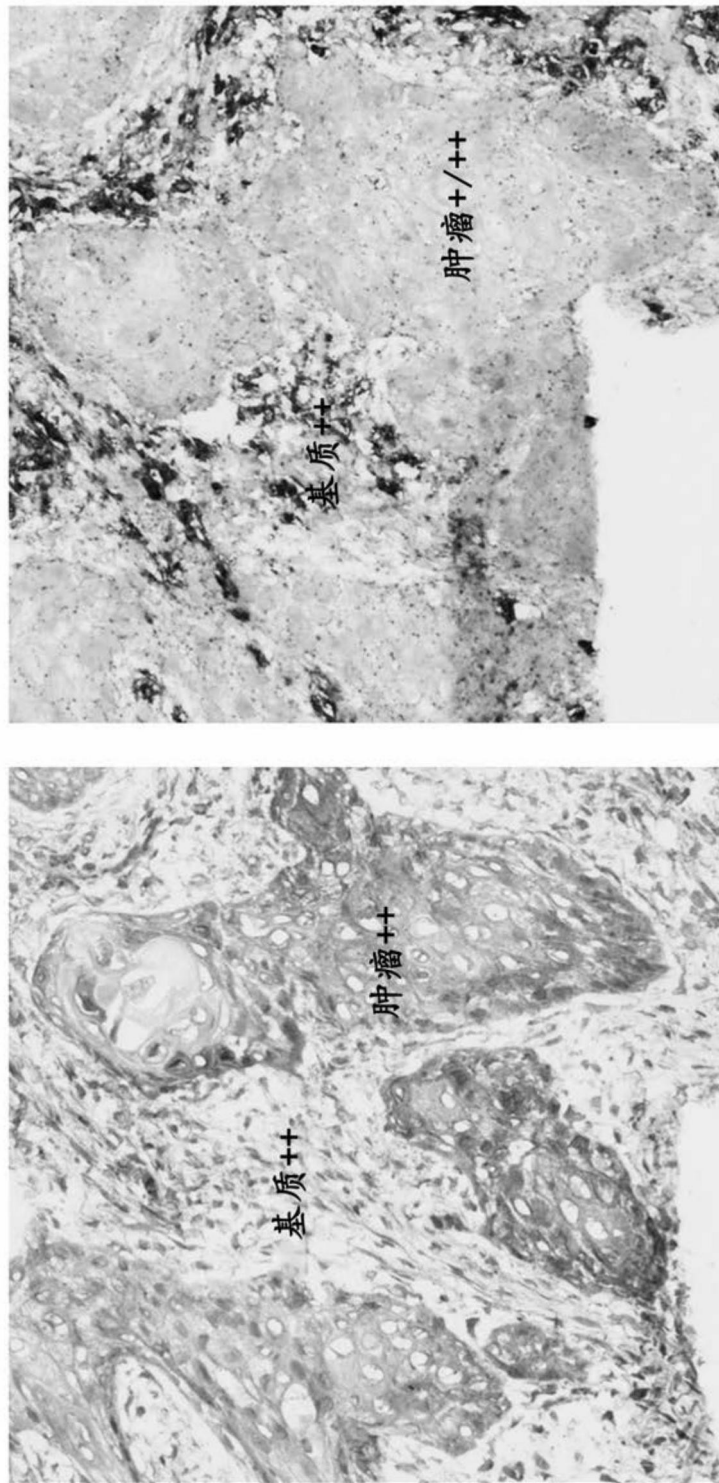


图33A

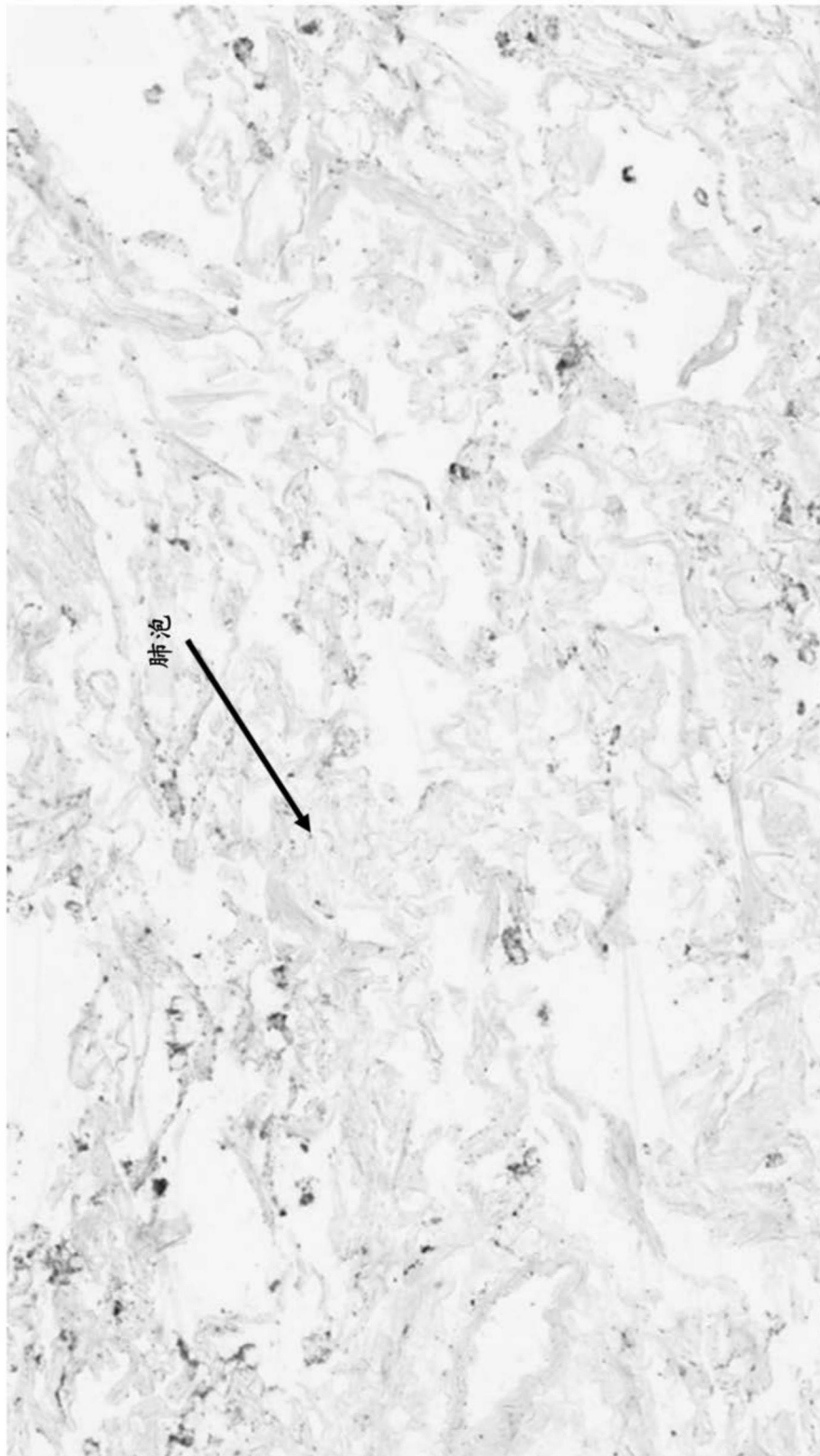


图33B

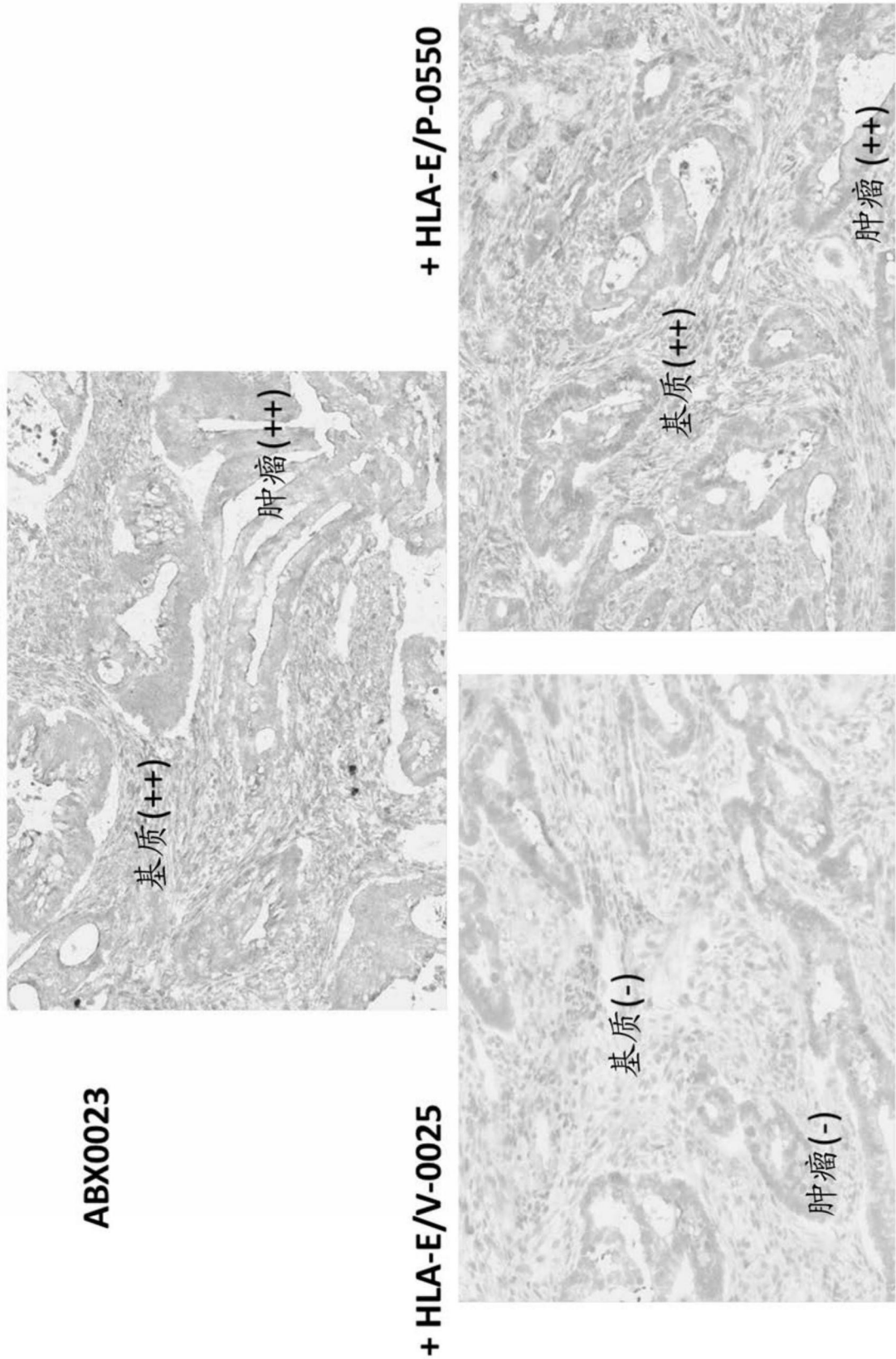


图34