202304994

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202304994 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：111112596 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 31 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/02 美國 63/170,383
2021/09/01 美國 63/239,883

(71)申請人：美商泰尼歐生物公司 (美國) TENEOBIO, INC. (US)
美國

(72)發明人：特倫柯林 納森 TRINKLEIN, NATHAN (US)；哈里斯 凱瑟琳 HARRIS, KATHERINE (US)；羅倫森 凱爾 LORENTSEN, KYLE (US)；馬里喬尼 哈巴尼 MALIK CHAUDHRY, HARBANI KAUR (IN)；洛林 凱特琳 LOUGHLIN, KAITLYN (IE)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：60 項 圖式數：16 共 378 頁

(54)名稱

促效性抗ＩＬ－２Ｒ抗體及使用方法

(57)摘要

本發明揭示抗 IL2R (例如，抗 IL2RB、抗 IL2RG、抗 IL2RB/G)抗體，以及製造此類抗體之方法、包含此類抗體之組合物(包括醫藥組合物)，及此類抗體及組合物在治療由 IL2/IL2R 信號傳導路徑介導之疾病及病症中之用途。

Anti-IL2R (e.g., anti-IL2RB, anti-IL2RG, anti-IL2RB/G) antibodies are disclosed, along with methods of making such antibodies, compositions, including pharmaceutical compositions, comprising such antibodies, and use of such antibodies and compositions in the treatment of diseases and disorders that are mediated by the IL2/IL2R signaling pathway.

指定代表圖：

名稱	動力學			
	IL2RB KD (M)		IL2RG KD (M)	
	人類	食蟹猴	人類	食蟹猴
IL2RB_F09C**IL2RG_F16A	1.85E-08	1.07E-08	1.79E-09	4.87E-09
IL2RB_F09G**IL2RG_F16B	9.34E-08	1.67E-08	1.71E-08	5.02E-08
IL2RB_F09G**IL2RG_F16C	9.67E-08	1.60E-08	1.43E-09	3.58E-09
IL2RB_F09G**IL2RG_F18A	8.24E-08	1.73E-08	2.93E-09	5.81E-09
IL2RB_F09K**IL2RG_F16B	1.82E-07	1.65E-08	2.01E-08	4.15E-08
IL2RB_F18E**IL2RG_F16A	5.38E-08	5.52E-08	1.88E-09	5.42E-09

【圖 1】

20230407
20230404994
專利案號：111112596

【發明摘要】

【中文發明名稱】

促效性抗ＩＬ－２Ｒ抗體及使用方法

【英文發明名稱】

AGONISTIC ANTI-IL-2R ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【中文】

本發明揭示抗IL2R（例如，抗IL2RB、抗IL2RG、抗IL2RB/G)抗體，以及製造此類抗體之方法、包含此類抗體之組合物(包括醫藥組合物)，及此類抗體及組合物在治療由IL2/IL2R信號傳導路徑介導之疾病及病症中之用途。

【英文】

Anti-IL2R (e.g., anti-IL2RB, anti-IL2RG, anti-IL2RB/G) antibodies are disclosed, along with methods of making such antibodies, compositions, including pharmaceutical compositions, comprising such antibodies, and use of such antibodies and compositions in the treatment of diseases and disorders that are mediated by the IL2/IL2R signaling pathway.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

促效性抗ＩＬ－２Ｒ抗體及使用方法

【英文發明名稱】

AGONISTIC ANTI-IL-2R ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】本揭示案係關於結合至介白素-2 (IL-2)受體(IL2R)且展現促效活性之抗體。本揭示案進一步係關於製造此類抗體之方法、包含此類抗體之組合物(包括醫藥組合物)，及此類抗體及組合物在治療由IL2/IL2R信號傳導路徑介導之疾病及病症中之用途。

【先前技術】

【0002】儘管具有強效之免疫活化活性且潛在誘導癌症患者中之持久腫瘤消退，但IL-2作為免疫治療劑之成功已受嚴重劑量限制毒性所限制。此等不良事件主要歸因於表現高親和力三聚受體IL-2Rαβγ之細胞，諸如T調控性(Treg)細胞及內皮細胞對IL-2之優先攝取。本揭示案係關於結合至靜止T細胞及NK細胞上表現之二聚IL-2Rβγ受體複合物且經由該複合物活化信號傳導之抗體(例如，多特異性抗體、多特異性僅重鏈抗體、雙特異性抗體、雙特異性僅重鏈抗體)。藉由避免結合至IL-2Rα，本文所述之抗

體消除原生IL-2之優先Treg活化，同時維持對其他T細胞子組以及NK細胞之強效刺激作用。另外，本文所述之示例性抗體上Fc區之存在顯著延長活體內半衰期超過重組IL-2之半衰期，從而允許在治療情形中更方便之給藥時程。在小鼠及食蟹猴兩者中之活體內研究已確認本文所述之示例性抗體之活體內生物活性、擴展之藥物動力學及增強之安全型態。總之，此等結果支持使用此類抗體作為安全有效之IL-2R促效劑，以及使用IL-2信號傳導路徑作為用於多種類型癌症之治療方法。

【0003】已穩固地確立利用免疫系統對抗腫瘤之能力，其中介白素-2 (IL-2)為近40年前成功用於治療癌症之首批重組蛋白質之一。Lotze等人, *Journal of Immunology* 135(4), 2865-75 (1985)；Rosenberg, S. A. *J Immunol* 192, 5451-58 (2014)。IL-2為免疫細胞之關鍵調控因子，可誘導T細胞及自然殺傷(NK)細胞增殖。然而，IL-2為多效性細胞介素，亦誘導免疫抑制性調控性T (Treg)細胞之增殖。Fontenot等人, *Nat Immunol* 6, 1142-51 (2005)。IL-2之不同功能係由不同靶細胞上表現之IL-2受體複合物次單元之組成決定。Boyman等人, *Nat Rev Immunol* 12, 180-90 (2012)。高親和力IL-2受體複合物由IL-2RA (CD25)、IL-2RB (CD122)及常見γ鏈受體IL-2RG (CD132)組成，且在CD4+FoxP3+ Treg細胞上組成性表現及在活化之T細胞上瞬時表現。Waldmann, T. A., *Nat Rev Immunol* 6, 595-601 (2006)。中等親和力受體僅由IL-2RB及IL-2RG組成，且在

靜止T細胞、CD8+記憶效應T細胞及NK細胞上表現。Choudhry, H.等人, *Biomed Res Int* 2018, 1-7 (2018)。下游JAK-STAT信號傳導不需要IL-2RA次單元，但與僅由IL-2RB及IL-2RG組成之異二聚受體相比，IL-2RA次單元與IL-2RB及IL-2RG之締合提供對IL-2高100倍之親和力。基於此等受體結合差異及細胞特異性表現，已提出免疫抑制性Treg用作緩沖劑以消耗低水準之IL-2且為IL-2介導之效應淋巴細胞擴充創造閾值效應。Feinerman, O.等人, *Mol Syst Biol* 6, 437 (2010)。

【0004】由於其具有獨特信號傳導特性，因此低劑量IL-2已在臨床上用於刺激Treg以治療自體免疫，而開發高劑量IL-2且經批准(Proleukin®)用於治療轉移性黑色素瘤及轉移性腎細胞癌，在7-12%患者中觀測到持久反應。McDermott, D. F.等人, *J Clin Oncol* 23, 133-141 (2004)；Payne, R.等人, *J Immunother Cancer* 2, 13 (2014)；Atkins, M. B.等人, *J Clin Oncol* 17, 2105-2105 (1999)；Rosenberg, S. A.等人, *Ann Surg* 228, 307-319 (1998)。然而，其短半衰期及窄治療窗口已為IL-2在患者中之安全有效使用造成重大挑戰。具體而言，Proleukin®具有嚴重副作用，包括血管滲漏症候群、低血壓及肝毒性，該等副作用已限制其在癌症免疫療法中之使用。已顯示，血管滲漏毒性與血管內皮細胞上及肺內皮細胞上高親和力IL-2R之表現有關，導致肺水腫。Krieg, C.等人, *Proc National Acad Sci* 107, 11906-11 (2010)。Proleukin®之抗腫瘤作用因其與Treg細

胞上之高親和力受體的優先結合而進一步受損，從而削弱其作為抗癌療法之功效。Schwartzentruber, D. J.等人, *New Engl J Medicine* 364, 2119-2127 (2011)；Rezvani, K.等人, *Blood* 108, 1291-1297 (2006)。舉例而言，在接受高劑量IL-2療法之黑色素瘤患者中，在用IL-2治療後發現共刺激因子陽性(ICOS+) Treg細胞為血液中增殖性最強之淋巴細胞群體，且大量ICOS+ Treg與最差患者結果相對應。Sim, G. C.等人, *J Clin Invest* 124, 99-110 (2014)。

【0005】歸因於原生IL-2之多效性質及其作為治療分子之相關限制，已作出大量努力來工程改造IL-2變異體，該等變異體降低劑量限制性毒性，從而拓寬治療窗口。Murer, P.等人, *New Biotechnol* 52, 42-53 (2019)；Arenas-Ramirez, N.等人, *Trends Immunol* 36, 763-77 (2015)。避免高親和力IL-2R表現細胞，諸如Treg及血管內皮細胞之優先活化的變異體蛋白質為達成此目標之一種方法。為致力於創造此種分子，其他方法已涉及使IL-2上之IL-2RA結合界面突變，將聚乙二醇連接至IL-2蛋白質，創造合成性IL-2蛋白質，及產生阻斷IL-2RA結合結構域之抗體。Silva, D.-A.等人, *Nature* 565, 186-191 (2019)；Charych, D. H.等人, *Clin Cancer Res* 22, 680-690 (2016)；Arenas-Ramirez, N.等人, *Sci Transl Med* 8, 367ra166-367ra166 (2016)；Levin, A. M.等人, *Nature* 484, 529-533 (2012)；Lopes, J. E.等人, *J Immunother Cancer* 8, e000673 (2020)。作為IL-2之替代物，其他人已工程改造IL-15變異體，該等變異體

結合至IL-2RB/IL-2RG次單元。IL-15特異性受體次單元天然地結合至來自抗原呈現細胞之反式IL-15；因此，活性IL-15重組蛋白質需要表現IL-15及受體次單元兩者之單鏈構築體。Bernett, M. J.等人Abstract 5565: Potency-reduced IL15/IL15Rα heterodimeric Fc-fusions display enhanced *in vivo* activity through increased exposure. 5565-5565 (2018) doi:10.1158/1538-7445.am2018-5565。突變之細胞介素亦已融合至抗體或Fc結構域，以增加分子之活體內半衰期且將細胞介素定位於腫瘤部位。Murer, P.等人，*New Biotechnol* 52, 42-53 (2019)；Klein, C.等人，*Oncoimmunology* 6:3 e1277306 (2017)；Schliemann, C.等人，*Blood* 120, 3716-3716 (2012)。儘管此等工程改造之蛋白質中有一些具有所需功能活性，但許多蛋白質在活體內具有高水準之免疫原性且關於活體內穩定性及製造存在挑戰。Brummelen, E. M. J. van等人，*Oncotarget* 9, 24737-49 (2018)；Groot, A. S. D.等人，*Trends Immunol* 28, 482-90 (2007)；Schellekens, H., *Nephrol Dial Transpl* 18, 1257-59 (2003)；Verhoef, J. J. F.等人，*Drug Discov Today* 19, 1945-52 (2014)。因此，創造具有所需生物活性、安全型態及理想類藥特性之IL-2路徑之抗腫瘤促效劑仍為本領域之重大挑戰。

【發明內容】

【0006】本揭示案之分子將抗體之有利類藥特性與促

進IL-2RB及IL-2RG締合以及下游信號傳導之分子的功能行為相結合。本揭示案之態樣包括同時結合IL-2RB及IL-2RG次單元且因此模擬IL-2之活性同時避免結合至IL-2RA的抗體序列，諸如完全人類抗體序列，諸如完全人類多特異性(例如，雙特異性)抗體。除展現免疫效應細胞之所需活化及擴充以外，本文所述之雙特異性IL-2RB/G促效劑抗體亦避免抑制性Treg在活體外及活體內之優先擴充。

非限制性示例實施例(第1組)

【0007】本揭示案之一些示例實施例/特徵包括但不限於：

1. 一種結合至IL2RB之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 在SEQ ID NO: 1-3中之任一者中具有兩個或更少取代(例如，0、1或2個)之CDR1序列；及/或

(b) 在SEQ ID NO: 4-6中之任一者中具有兩個或更少取代(例如，0、1或2個)之CDR2序列；及/或

(c) 在SEQ ID NO: 7-10中之任一者中具有兩個或更少取代(例如，0、1或2個)之CDR3序列。

2. 特徵1之抗體，該抗體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 1-3中之任一者之CDR1序列；及/或

(b) 包含SEQ ID NO: 4-6中之任一者之CDR2序列；及/或

(c) 包含SEQ ID NO: 7-10中之任一者之CDR3序列。

3. 特徵1或2之抗體，該抗體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 1-3中之任一者之CDR1序列；及

(b) 包含SEQ ID NO: 4-6中之任一者之CDR2序列；及

(c) 包含SEQ ID NO: 7-10中之任一者之CDR3序列。

4. 特徵1至3中任一項之抗體，該抗體包含：

(a) SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 7之CDR3序列；或

(b) SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；或

(c) SEQ ID NO: 2之CDR1序列、SEQ ID NO: 5之CDR2序列及SEQ ID NO: 9之CDR3序列；或

(d) SEQ ID NO: 3之CDR1序列、SEQ ID NO: 6之CDR2序列及SEQ ID NO: 10之CDR3序列。

5. 特徵1至4中任一項之抗體，該抗體包含與SEQ ID NO: 11-14中之任一者具有至少95%序列一致性之重鏈可變區。

6. 特徵1至5中任一項之抗體，該抗體包含選自SEQ ID NO: 11-14之重鏈可變區序列。

7. 一種結合至IL2RB之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G G S I S S S X1 W (SEQ ID NO: 26)

其中X1為D或N；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I X2 H S G S T (SEQ ID NO: 27)

其中X2為D或S；及

(c) 包含下式之CDR3序列：

X3 R G X4 W E L X5 D A F D I (SEQ ID NO: 28)

其中 X3為G或A；

X4為S或Q；且

X5為S或T。

8. 一種結合至IL2RB之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G F T F S X1 Y G (SEQ ID NO: 29)

其中X1為S或T；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I S Y D G S N X2 (SEQ ID NO: 30)

其中X2為K或R；及

(c) 包含下式之CDR3序列：

A R D L D Y D X3 L T G D P V G G F D I (SEQ ID NO: 31)

其中X3為V或I。

9. 一種結合至IL2RG之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 在SEQ ID NO: 15-16中之任一者中具有兩個或更少取代(例如，0、1或2個)之CDR1序列；及/或

(b) 在SEQ ID NO: 17-19中之任一者中具有兩個或更

少取代(例如，0、1或2個)之CDR2序列；及/或

(c) 在SEQ ID NO: 20-21中之任一者中具有兩個或更少取代(例如，0、1或2個)之CDR3序列。

10. 特徵9之抗體，該抗體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 15-16中之任一者之CDR1序列；及/或

(b) 包含SEQ ID NO: 17-19中之任一者之CDR2序列；及/或

(c) 包含SEQ ID NO: 20-21中之任一者之CDR3序列。

11. 特徵9或10之抗體，該抗體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 15-16中之任一者之CDR1序列；及

(b) 包含SEQ ID NO: 17-19中之任一者之CDR2序列；及

(c) 包含SEQ ID NO: 20-21中之任一者之CDR3序列。

12. 特徵9至11中任一項之抗體，該抗體包含：

(a) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 17之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(b) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(c) SEQ ID NO: 16之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(d) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 19之CDR2序列及SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

13. 特徵9至12中任一項之抗體，該抗體包含與SEQ ID NO: 22-25中之任一者具有至少95%序列一致性之重鏈可變區。

14. 特徵9至13中任一項之抗體，該抗體包含選自SEQ ID NO: 22-25之重鏈可變區序列。

15. 一種結合至IL2RG之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G F X1 X2 X3 X4 Y Y (SEQ ID NO: 32)

其中 X1為T或I；

X2為F或V；

X3為S、N或G；且

X4為D或N；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I S X5 S G X6 X7 I (SEQ ID NO: 33)

其中 X5為S或N；

X6為D、S、G或N；且

X7為T或I；及

(c) 包含序列ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)之CDR3序列。

16. 特徵1至15中任一項之抗體，其中該CDR1序列、該CDR2序列及該CDR3序列存在於人類VH構架中。

17. 特徵1至16中任一項之抗體，其中該抗體為多特異性的。

18. 特徵1至17中任一項之抗體，其中該抗體為雙特異性的。

19. 特徵1至18中任一項之抗體，其中該抗體結合至IL2RB及IL2RG。

20. 一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 7之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 17之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

21. 特徵20之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 11具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 22具有至少95%序列一致性。

22. 特徵20或21之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 11，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 22。

23. 特徵20至22中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 53之第一多肽及包含SEQ ID NO: 61之第二多肽。

24. 一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

25. 特徵24之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 23具有至少95%序列一致性。

26. 特徵24或25之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 23。

27. 特徵24至26中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 62之第一多肽及包含SEQ ID NO: 63之第二多肽。

28. 一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 2之CDR1序列；

SEQ ID NO: 5之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 9之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

29. 特徵28之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 13具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 23具有至少95%序列一致性。

30. 特徵28或29之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 13，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 23。

31. 特徵28至30中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 64之第一多肽及包含SEQ ID NO: 65之第二多肽。

32. 一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 3之CDR1序列；

SEQ ID NO: 6之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 10之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 17之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

33. 特徵32之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 14具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 22具有至少95%序列一致性。

34. 特徵32或33之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 14，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 22。

35. 特徵32至34中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 66之第一多肽及包含SEQ ID NO: 67之第二多肽。

36. 一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 16之CDR1序列；

SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

37. 特徵36之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID

NO: 12具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 24具有至少95%序列一致性。

38. 特徵36或37之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 24。

39. 特徵36至38中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 34之第一多肽及包含SEQ ID NO: 35之第二多肽。

40. 一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 19之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

41. 特徵40之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 25具有至少95%序列一致性。

42. 特徵40或41之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO:

25。

43. 特徵40至42中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 36之第一多肽及包含SEQ ID NO: 37之第二多肽。

44. 特徵20、24、28、32、36或40中任一項之抗體，其中該第一重鏈可變區中之該CDR1序列、該CDR2序列及該CDR3序列存在於VH人類構架中。

45. 特徵20、24、28、32、36、40或44中任一項之抗體，其中該第二重鏈可變區中之該CDR1序列、該CDR2序列及該CDR3序列存在於VH人類構架中。

46. 特徵1至22、24至26、28至30、32至34、36至38、40至42、44或45中任一項之抗體，其中該抗體包含Fc區。

47. 特徵46之抗體，其中該Fc區為變異體Fc區。

48. 特徵47之抗體，其中該變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

49. 特徵47或48之抗體，其中該變異體Fc區包含異二聚化改變。

50. 特徵49之抗體，其中該等異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5)

Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在該Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。

51. 特徵49或50之抗體，其中該等異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。

52. 特徵49至51中任一項之抗體，其中該等異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個

鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

53. 特徵47至52中任一項之抗體，其中該變異體Fc區為靜默Fc區。

54. 特徵53之抗體，其中該靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。

55. 特徵53或54之抗體，其中該靜默Fc區包含改變糖基化之取代。

56. 特徵53至55中任一項之抗體，其中該靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))及/或K322A及L234A/L235A突變。

57. 特徵1至22、24至26、28至30、32至34、36至38、40至42或44至56中任一項之抗體，其中該抗體包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。

58. 特徵1至22、24至26、28至30、32至34、36至38、40至42或44至57中任一項之抗體，其中該抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。

59. 特徵58之抗體，其中該鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。

60. 特徵58之抗體，其中該鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。

61. 特徵58至60中任一項之抗體，其中該CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。

62. 特徵58至61中任一項之抗體，其中該CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。

63. 特徵58至62中任一項之抗體，其中該CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。

64. 特徵58至62中任一項之抗體，其中該CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

65. 特徵58至62中任一項之抗體，其中該CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

66. 特徵1至65中任一項之抗體，其中該抗體為人類抗體。

67. 特徵1至66中任一項之抗體，其中該抗體為分離之抗體。

68. 特徵1至67中任一項之抗體，其中該抗體為完整

IgG分子。

69. 特徵1至68中任一項之抗體，其中該抗體為完整IgG1分子。

70. 特徵1至68中任一項之抗體，其中該抗體為完整IgG2分子。

71. 特徵1至68中任一項之抗體，其中該抗體為完整IgG4分子。

72. 特徵1至67中任一項之抗體，其中該抗體為完整IgG分子之免疫活性部分。

73. 特徵1至67中任一項之抗體，其中該抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。

74. 特徵1至67中任一項之抗體，其中該抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。

75. 特徵1至67中任一項之抗體，其中該抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。

76. 特徵1至67中任一項之抗體，其中該抗體為三鏈抗體樣分子。

77. 特徵1至67中任一項之抗體，其中該抗體為僅重鏈抗體。

78. 特徵1至77中任一項之抗體，其中該抗體具有約55℃至約65℃之Tm。

79. 特徵1至78中任一項之抗體，其中該抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。

80. 特徵1至79中任一項之抗體，其中該抗體對IL2R

具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

81. 特徵1至80中任一項之抗體，其中該抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

82. 特徵1至81中任一項之抗體，其中該抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

83. 特徵80至82中任一項之抗體，其中Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。

84. 特徵80至83中任一項之抗體，其中Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。

85. 特徵80至82中任一項之抗體，其中Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

86. 特徵1至85中任一項之抗體，其中該抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

87. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含：

特徵1至86中任一項之抗體；及

醫藥學上可接受之賦形劑。

88. 特徵87之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適於靜脈內遞送。

89. 特徵87之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適於皮下遞送。

90. 一種多核苷酸，該多核苷酸編碼特徵1至86中任一項之抗體。

91. 一種載體，該載體包含特徵90之多核苷酸。

92. 一種細胞(例如，CHO細胞)，該細胞包含特徵91之載體。

93. 一種產生特徵1至86中任一項之抗體的方法，該方法包括：

在允許表現該抗體之條件下使根據特徵92之細胞(例如，CHO細胞)生長；及

自該細胞及/或該細胞在其中生長之細胞培養基中分離該抗體。

94. 一種製造特徵1至86中任一項之抗體的方法，該方法包括用IL2R對基因轉殖動物(例如，基因轉殖大鼠，UniRat™動物)進行免疫及鑑定結合IL2R之重鏈序列。

95. 一種用於治療有需要之個體之疾病或病症之套組，該套組包括：

特徵1至86中任一項之抗體或特徵87至89中任一項之醫藥組合物；及

使用說明書。

96. 特徵95之套組，該套組進一步包括至少一種額外試劑。

97. 特徵96之套組，其中該至少一種額外試劑包括化學治療藥物。

98. 一種治療疾病或病症之方法，該方法包括向有需

要之個體投與有效劑量之特徵1至86中任一項之抗體或特徵87至89中任一項之醫藥組合物。

99. 特徵98之方法，其中該抗體或醫藥組合物與另一療程聯合投與。

100. 特徵98或99之方法，其中該抗體或醫藥組合物與化學療法方案聯合投與。

101. 特徵1至86中任一項之抗體的用途，其係用於製備用以治療有需要之個體之疾病或病症之藥劑。

102. 特徵101之用途，其中該藥劑旨在與另一療程聯合投與。

103. 特徵101或102之用途，其中該藥劑旨在與化學療法方案聯合投與。

104. 特徵1至86中任一項之抗體或特徵87至89中任一項之醫藥組合物，其係用於治療有需要之個體之疾病或病症。

105. 特徵104之供使用之抗體或供使用之醫藥組合物，其中該抗體或醫藥組合物旨在與另一療程聯合使用。

106. 特徵104之供使用之抗體或供使用之醫藥組合物，其中該抗體或醫藥組合物旨在與化學療法方案聯合使用。

107. 特徵95至106中任一項之套組、方法、用途、供使用之抗體或供使用之醫藥組合物，其中該疾病或病症為癌症。

108. 特徵107之套組、方法、用途、供使用之抗體或

供使用之醫藥組合物，其中該癌症為晚期或轉移性癌症。

109.特徵107或108之套組、方法、用途、供使用之抗體或供使用之醫藥組合物，其中該癌症為實體瘤癌症。

110.特徵109之套組、方法、用途、供使用之抗體或供使用之醫藥組合物，其中該實體瘤癌症係選自腎細胞癌、黑色素瘤、尿路上皮癌、三陰性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌、肉瘤、頭頸部鱗狀細胞癌及轉移性去勢抵抗性前列腺癌。

111.特徵107或108之套組、方法、用途、供使用之抗體或供使用之醫藥組合物，其中該癌症為液體癌症。

112.特徵111之套組、方法、用途、供使用之抗體或供使用之醫藥組合物，其中該液體癌症為多發性骨髓瘤或急性骨髓性白血病。

113.一種用於刺激免疫細胞中之IL2R信號傳導之方法，該方法包括使該免疫細胞與特徵1至86中任一項之抗體或特徵87至89中任一項之醫藥組合物接觸。

114.一種用於刺激免疫細胞上之IL2RB/IL2RG二聚受體複合物之方法，該方法包括使該免疫細胞與特徵1至86中任一項之抗體或特徵87至89中任一項之醫藥組合物接觸。

115.特徵113或114之方法，其中該免疫細胞係選自CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及自然殺傷(NK)細胞。

116.特徵1至86中任一項之抗體的用途，其係用於製備用以刺激有需要之個體之免疫細胞中之IL2R信號傳導的

藥劑。

117. 特徵1至86中任一項之抗體的用途，其係用於製備用以刺激有需要之個體之免疫細胞上之IL2RB/IL2RG二聚受體複合物的藥劑。

118. 特徵116或117之用途，其中該免疫細胞係選自CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及自然殺傷(NK)細胞。

119. 特徵1至86中任一項之抗體或特徵87至89中任一項之醫藥組合物，其係用於用以刺激免疫細胞中之IL2R信號傳導之方法中。

120. 特徵1至86中任一項之抗體或特徵87至89中任一項之醫藥組合物，其係用於用以刺激免疫細胞上之IL2RB/IL2RG二聚受體複合物之方法中。

121. 特徵119或120之供使用之抗體或供使用之醫藥組合物，其中該免疫細胞係選自CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及自然殺傷(NK)細胞。

非限制性示例實施例(第2組)

【0008】本揭示案之一些示例實施例/條款包括但不限於：

1. 一種結合至IL2RB之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 在SEQ ID NO: 1-3中之任一者中具有兩個或更少取代之CDR1序列；及/或

(b) 在SEQ ID NO: 4-6中之任一者中具有兩個或更少

取代之CDR2序列；及/或

(c) 在SEQ ID NO: 7-10中之任一者中具有兩個或更少取代之CDR3序列。

2. 條款1之僅重鏈抗體，其中該CDR1序列、該CDR2序列及該CDR3序列存在於人類VH構架中。

3. 條款1或2之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。

4. 條款1至3中任一項之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 1-3中之任一者之CDR1序列；及/或

(b) 包含SEQ ID NO: 4-6中之任一者之CDR2序列；及/或

(c) 包含SEQ ID NO: 7-10中之任一者之CDR3序列。

5. 條款4之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 1-3中之任一者之CDR1序列；及

(b) 包含SEQ ID NO: 4-6中之任一者之CDR2序列；及

(c) 包含SEQ ID NO: 7-10中之任一者之CDR3序列。

6. 條款5之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

(a) SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 7之CDR3序列；或

(b) SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；或

(c) SEQ ID NO: 2之CDR1序列、SEQ ID NO: 5之CDR2

序列及SEQ ID NO: 9之CDR3序列；或

(d) SEQ ID NO: 3之CDR1序列、SEQ ID NO: 6之CDR2序列及SEQ ID NO: 10之CDR3序列。

7. 條款1至5中任一項之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含與SEQ ID NO: 11-14中之任一者具有至少95%序列一致性之重鏈可變區。

8. 條款7之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含選自由SEQ ID NO: 11-14組成之群的重鏈可變區序列。

9. 一種結合至IL2RB之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G G S I S S S X1 W (SEQ ID NO: 26)

其中X1為D或N；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I X2 H S G S T (SEQ ID NO: 27)

其中X2為D或S；及

(c) 包含下式之CDR3序列：

X3 R G X4 W E L X5 D A F D I (SEQ ID NO: 28)

其中 X3為G或A；

X4為S或Q；且

X5為S或T。

10. 一種結合至IL2RB之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G F T F S X1 Y G (SEQ ID NO: 29)

其中X1為S或T；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I S Y D G S N X2 (SEQ ID NO: 30)

其中X2為K或R；及

(c) 包含下式之CDR3序列：

A R D L D Y D X3 L T G D P V G G F D I (SEQ ID NO: 31)

其中X3為V或I。

11. 條款9至10中任一項之僅重鏈抗體，其中該CDR1序列、該CDR2序列及該CDR3序列存在於VH人類構架中。

12. 一種結合至IL2RG之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 在SEQ ID NO: 15-16中之任一者中具有兩個或更少取代之CDR1序列；及/或

(b) 在SEQ ID NO: 17-19中之任一者中具有兩個或更少取代之CDR2序列；及/或

(c) 在SEQ ID NO: 20-21中之任一者中具有兩個或更少取代之CDR3序列。

13. 條款12之僅重鏈抗體，其中該CDR1序列、該CDR2序列及該CDR3序列存在於人類VH構架中。

14. 條款12或13之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。

15. 條款12至14中任一項之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗

體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 15-16中之任一者之CDR1序列；及/或

(b) 包含SEQ ID NO: 17-19中之任一者之CDR2序列；及/或

(c) 包含SEQ ID NO: 20-21中之任一者之CDR3序列。

16. 條款15之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 15-16中之任一者之CDR1序列；及

(b) 包含SEQ ID NO: 17-19中之任一者之CDR2序列；及

(c) 包含SEQ ID NO: 20-21中之任一者之CDR3序列。

17. 條款16之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

(a) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 17之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(b) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(c) SEQ ID NO: 16之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(d) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 19之CDR2序列及SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

18. 條款12至16中任一項之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含與SEQ ID NO: 22-25中之任一者具有至少95%序列一致性之重鏈可變區。

19. 條款18之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含選自由SEQ ID NO: 22-25組成之群的重鏈可變區序列。

20. 一種結合至IL2RG之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G F X1 X2 X3 X4 Y Y (SEQ ID NO: 32)

其中 X1為T或I；

X2為F或V；

X3為S、N或G；且

X4為D或N；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I S X5 S G X6 X7 I (SEQ ID NO: 33)

其中 X5為S或N；

X6為D、S、G或N；且

X7為T或I；及

(c) 包含序列ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)之CDR3序列。

21. 條款20之僅重鏈抗體，其中該CDR1序列、該CDR2序列及該CDR3序列存在於VH人類構架中。

22. 條款1至21中任一項之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體為多特異性的。

23. 條款22之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體為雙特異性的。

24. 條款22或23之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體結合至

IL2RB及IL2RG。

25. 條款1至24中任一項之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體進一步包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域。

26. 條款25之僅重鏈抗體，其中該鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。

27. 條款25之僅重鏈抗體，其中該鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。

28. 條款25至27中任一項之僅重鏈抗體，其中該CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。

29. 特徵25至27中任一項之僅重鏈抗體，其中該CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。

30. 條款25至29中任一項之僅重鏈抗體，其中該CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。

31. 條款25至29中任一項之僅重鏈抗體，其中該CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

32. 條款25至29中任一項之僅重鏈抗體，其中該CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

33. 條款22至32中任一項之僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

34. 一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 7之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 17之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

35. 條款34之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 11具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 22具有至少95%序列一致性。

36. 條款35之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 11，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 22。

37. 條款36之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 53之第一多肽及包含SEQ ID NO: 61之第二多肽。

38. 一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區

包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

39. 條款38之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 23具有至少95%序列一致性。

40. 條款39之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 23。

41. 條款40之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 62之第一多肽及包含SEQ ID NO: 63之第二多肽。

42. 一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 2之CDR1序列；

SEQ ID NO: 5之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 9之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區

包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

43. 條款42之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 13具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 23具有至少95%序列一致性。

44. 條款43之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 13，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 23。

45. 條款44之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 64之第一多肽及包含SEQ ID NO: 65之第二多肽。

46. 一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 3之CDR1序列；

SEQ ID NO: 6之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 10之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 17之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

47. 條款46之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID

NO: 14具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 22具有至少95%序列一致性。

48. 條款47之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 14，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 22。

49. 條款48之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 66之第一多肽及包含SEQ ID NO: 67之第二多肽。

50. 一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 16之CDR1序列；

SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

51. 條款50之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 24具有至少95%序列一致性。

52. 條款51之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 24。

53. 條款52之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 34

之第一多肽及包含SEQ ID NO: 35之第二多肽。

54. 一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 19之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

55. 條款54之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 25具有至少95%序列一致性。

56. 條款55之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 25。

57. 條款56之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 36之第一多肽及包含SEQ ID NO: 37之第二多肽。

58. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含條款1至57中任一項之抗體。

59. 一種多核苷酸，該多核苷酸編碼條款1至57中任一項之抗體。

60. 一種載體，該載體包含條款59之多核苷酸。

61. 一種細胞，該細胞包含條款60之載體。

62. 一種產生條款1至57中任一項之抗體的方法，該方法包括在允許表現該抗體之條件下使根據條款61之細胞生長，及自該細胞及/或該細胞在其中生長之細胞培養基中分離該抗體。

63. 一種製造條款1至57中任一項之抗體的方法，該方法包括用IL2R對UniRat動物進行免疫及鑑定結合IL2R之重鏈序列。

64. 一種用於治療有需要之個體之疾病或病症之套組，該套組包括條款1至57中任一項之抗體或條款58之醫藥組合物，及使用說明書。

65. 條款64之套組，該套組進一步包括至少一種額外試劑。

66. 條款65之套組，其中該至少一種額外試劑包括化學治療藥物。

67. 一種治療方法，該方法包括向有需要之個體投與有效劑量之條款1至57中任一項之抗體或條款58之醫藥組合物。

68. 條款1至57中任一項之抗體的用途，其係用於製備用以治療有需要之個體之疾病或病症之藥劑。

69. 條款1至57中任一項之抗體或條款58之醫藥組合物，其係用於有需要之個體的療法中。

70. 一種治療癌症之方法，該方法包括向患有該癌症

之個體投與條款1至57中任一項之抗體或條款58之醫藥組合物。

71. 條款67至70中任一項之方法或用途，其中該癌症為晚期或轉移性癌症。

72. 條款67至71中任一項之方法或用途，其中該癌症為實體瘤癌症。

73. 條款72之方法或用途，其中該實體瘤癌症係選自由以下組成之群：腎細胞癌、黑色素瘤、尿路上皮癌、三陰性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌、肉瘤、頭頸部鱗狀細胞癌及轉移性去勢抵抗性前列腺癌。

74. 一種用於刺激免疫細胞中之IL2R信號傳導之方法，該方法包括使該免疫細胞與條款1至57中任一項之抗體或條款58之醫藥組合物接觸。

75. 一種用於刺激免疫細胞上之IL2RB/IL2RG二聚受體複合物之方法，該方法包括使該免疫細胞與條款1至57中任一項之抗體或條款58之醫藥組合物接觸。

76. 條款74或75之方法，其中該免疫細胞係選自由以下組成之群：CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及自然殺傷(NK)細胞。

【0009】IL-2R，亦稱為介白素-2受體，為各種免疫細胞之表面上表現之異二聚蛋白，其用作介白素2 (IL-2)之同源配位體。IL-2R複合物由IL-2Rα (ILR2A)、IL-2Rβ (IL2RB)及IL-2Rγ (IL2RG)蛋白鏈之各種組合組成。IL-2RA亦稱作CD25，且人類IL2RA序列(UniProtKB編號

P01589)在本文中以SEQ ID NO: 38提供。IL-2RB亦稱作CD122，且人類IL2RB序列(UniProtKB編號P14784)在本文中以SEQ ID NO: 39提供。IL-2RG亦稱作CD132，且人類IL2RG序列(UniProtKB編號P31785)在本文中以SEQ ID NO: 40提供。人類IL-2序列(UniProtKB編號P60568)在本文中以SEQ ID NO: 41提供。

【0010】本揭示案之態樣係關於一種結合至IL2RB之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：(a)在SEQ ID NO: 1-3中之任一者中具有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR1序列；及/或(b)在SEQ ID NO: 4-6中之任一者中具有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR2序列；及/或(c)在SEQ ID NO: 7-10中之任一者中具有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR3序列。

【0011】在一些實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO: 1-3中之任一者之CDR1序列；及/或(b)包含SEQ ID NO: 4-6中之任一者之CDR2序列；及/或(c)包含SEQ ID NO: 7-10中之任一者之CDR3序列。

【0012】在一些實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO: 1-3中之任一者之CDR1序列；及/或(b)包含SEQ ID NO: 4-6中之任一者之CDR2序列；及/或(c)包含SEQ ID NO: 7-10中之任一者之CDR3序列。

【0013】在一些實施例中，抗體包含：

(a) SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 7之CDR3序列；或

(b) SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；或

(c) SEQ ID NO: 2之CDR1序列、SEQ ID NO: 5之CDR2序列及SEQ ID NO: 9之CDR3序列；或

(d) SEQ ID NO: 3之CDR1序列、SEQ ID NO: 6之CDR2序列及SEQ ID NO: 10之CDR3序列。

【0014】在一些實施例中，CDR1、CDR2及CDR3序列存在於人類VH構架中。

【0015】在一些實施例中，抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含在SEQ ID NO: 11-14中之任一者中具有六個或更少(例如，五個或更少、四個或更少、三個或更少、兩個或更少；六個、五個、四個、三個、兩個、一個、零個)取代之序列。在一些實施例中，抗體包含與SEQ ID NO: 11-14中之任一者具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性之重鏈可變區。在一些實施例中，抗體包含選自由SEQ ID NO: 11-14組成之群的重鏈可變區序列。

【0016】在一些實施例中，抗體為分離之抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為分離之人類抗體。

【0017】在一些實施例中，抗體為完整IgG分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG分子之免疫活性

部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，抗體為僅重鏈抗體。

【0018】在一些實施例中，抗體包含Fc區。在一些實施例中，抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80%同源性(例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)。

【0019】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C

在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0020】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些

實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0021】在一些實施例中，抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0022】在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之

Tagg。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0023】在一些實施例中，抗體為多特異性的。在一些實施例中，抗體為雙特異性的。在一些實施例中，抗體結合至IL2RB及IL2RG。在一些實施例中，抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

【0024】在一些實施例中，抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0025】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M。

【0026】在一些實施例中，抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0027】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0028】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0029】本揭示案之態樣包括一種結合至IL2RB之抗

體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G G S I S S S X1 W (SEQ ID NO: 26)

其中X1為D或N；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I X2 H S G S T (SEQ ID NO: 27)

其中X2為D或S；及

(c) 包含下式之CDR3序列：

X3 R G X4 W E L X5 D A F D I (SEQ ID NO: 28)

其中X3為G或A；X4為S或Q；且X5為S或T。

【0030】在一些實施例中，CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0031】在一些實施例中，抗體為分離之抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為分離之人類抗體。

【0032】在一些實施例中，抗體為完整IgG分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，抗體為僅重鏈抗體。

【0033】在一些實施例中，抗體包含Fc區。在一些實施例中，抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0034】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc

多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0035】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變

(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0036】在一些實施例中，抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0037】在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0038】在一些實施例中，抗體為多特異性的。在一些實施例中，抗體為雙特異性的。在一些實施例中，抗體結合至IL2RB及IL2RG。在一些實施例中，抗體充當IL2受

體β/γ促效劑。

【0039】在一些實施例中，抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0040】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0041】在一些實施例中，抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0042】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0043】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0044】本揭示案之態樣包括一種結合至IL2RB之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G F T F S X1 Y G (SEQ ID NO: 29)

其中X1為S或T；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I S Y D G S N X2 (SEQ ID NO: 30)

其中X2為K或R；及

(c) 包含下式之CDR3序列：

A R D L D Y D X3 L T G D P V G G F D I (SEQ ID NO: 31)

其中X3為V或I。

【0045】在一些實施例中，CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0046】在一些實施例中，抗體為分離之抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為分離之人類抗體。

【0047】在一些實施例中，抗體為完整IgG分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，抗體為僅重鏈抗體。

【0048】在一些實施例中，抗體包含Fc區。在一些實施例中，抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0049】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另

一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0050】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0051】在一些實施例中，抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在

一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0052】在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0053】在一些實施例中，抗體為多特異性的。在一些實施例中，抗體為雙特異性的。在一些實施例中，抗體結合至IL2RB及IL2RG。在一些實施例中，抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

【0054】在一些實施例中，抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；

約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0055】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0056】在一些實施例中，抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0057】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0058】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0059】本揭示案之態樣包括一種結合至IL2RG之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：(a)在SEQ ID NO: 15-16中之任一者中具有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR1序列；及/或(b)在SEQ ID NO: 17-19中之任一者中具有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR2序列；及/或(c)在SEQ ID NO: 20-21中之任一者中具有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR3序列。

【0060】在一些實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO: 15-16中之任一者之CDR1序列；及/或(b)包含SEQ ID NO: 17-19中之任一者之CDR2序列；及/或(c)包含SEQ ID NO: 20-21中之任一者之CDR3序列。

【0061】在一些實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO: 15-16中之任一者之CDR1序列；及(b)包含SEQ ID NO: 17-19中之任一者之CDR2序列；及(c)包含SEQ ID NO: 20-21中之任一者之CDR3序列。

【0062】在一些實施例中，抗體包含：

(a) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 17之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(b) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(c) SEQ ID NO: 16之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(d) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 19之CDR2序列及SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

【0063】在一些實施例中，CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0064】在一些實施例中，抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含在SEQ ID NO: 22-25中之任一者中具有六個或更少(例如，五個或更少、四個或更少、三個或更少、兩個或更少；六個、五個、四個、三個、兩個、一個、零個)取代之序列。在一些實施例中，抗體包含與SEQ ID NO: 22-25中之任一者具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性之重鏈可變區。在一些實施例中，抗體包含選自由SEQ ID NO: 22-25組成之群的重鏈可變區序列。

【0065】在一些實施例中，抗體為分離之抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為分離之人類抗體。

【0066】在一些實施例中，抗體為完整IgG分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，抗體為僅重鏈抗體。

【0067】在一些實施例中，抗體包含Fc區。在一些實施例中，抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0068】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個

鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一

個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0069】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0070】在一些實施例中，抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實

施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0071】在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0072】在一些實施例中，抗體為多特異性的。在一些實施例中，抗體為雙特異性的。在一些實施例中，抗體結合至IL2RB及IL2RG。在一些實施例中，抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

【0073】在一些實施例中，抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0074】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M。

【0075】在一些實施例中，抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0076】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M；且對IL2RG具有

親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0077】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0078】本揭示案之態樣包括一種結合至IL2RG之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G F X1 X2 X3 X4 Y Y (SEQ ID NO: 32)

其中X1為T或I；X2為F或V；X3為S、N或G；且X4為D或N；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I S X5 S G X6 X7 I (SEQ ID NO: 33)

其中X5為S或N；X6為D、S、G或N；且X7為T或I；及

(c) 包含序列ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)之CDR3序列。

【0079】在一些實施例中，CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0080】在一些實施例中，抗體為多特異性的。在一些實施例中，抗體為雙特異性的。在一些實施例中，抗體結合至IL2RB及IL2RG。

【0081】在一些實施例中，抗體為分離之抗體。在一

些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為分離之人類抗體。

【0082】在一些實施例中，抗體為完整IgG分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，抗體為僅重鏈抗體。

【0083】在一些實施例中，抗體為含Fc區之抗體。在一些實施例中，抗體進一步包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，重鏈恆定區不含CH1序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域

序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0084】在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0085】在一些實施例中，抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

【0086】在一些實施例中，抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0087】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0088】在一些實施例中，抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0089】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0090】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio

Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0091】本揭示案之態樣包括一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 1之CDR1序列；SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及SEQ ID NO: 7之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 17之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0092】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0093】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 11具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 22具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 11，且第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 22。

【0094】在一些實施例中，抗體為分離之抗體。在一

些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為分離之人類抗體。

【0095】在一些實施例中，抗體為完整IgG分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，抗體為僅重鏈抗體。

【0096】在一些實施例中，抗體包含Fc區。在一些實施例中，抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0097】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W

在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K

在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0098】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0099】在一些實施例中，抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列

(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0100】在一些實施例中，抗體包括包含SEQ ID NO: 53之第一多肽及包含SEQ ID NO: 61之第二多肽。

【0101】在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0102】在一些實施例中，抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0103】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0104】在一些實施例中，抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0105】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0106】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使

用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0107】本揭示案之態樣包括一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 1之CDR1序列；SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0108】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0109】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 23具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 23。

【0110】在一些實施例中，抗體為分離之抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為分離之人類抗體。

【0111】在一些實施例中，抗體為完整IgG分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，抗體為僅重鏈抗體。

【0112】在一些實施例中，抗體包含Fc區。在一些實施例中，抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0113】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個

鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一

個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0114】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0115】在一些實施例中，抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實

施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0116】在一些實施例中，抗體包括包含SEQ ID NO: 62之第一多肽及包含SEQ ID NO: 63之第二多肽。

【0117】在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0118】在一些實施例中，抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0119】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0120】在一些實施例中，抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0121】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0122】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet

Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0123】本揭示案之態樣包括一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 2之CDR1序列；SEQ ID NO: 5之CDR2序列；及SEQ ID NO: 9之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0124】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0125】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 13具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 23具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 13，且第二重鏈可變區包含SEQ

ID NO: 23。

【0126】在一些實施例中，抗體為分離之抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為分離之人類抗體。

【0127】在一些實施例中，抗體為完整IgG分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，抗體為僅重鏈抗體。

【0128】在一些實施例中，抗體包含Fc區。在一些實施例中，抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0129】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一

個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另

一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0130】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0131】在一些實施例中，抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與

L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0132】在一些實施例中，抗體包括包含SEQ ID NO: 64之第一多肽及包含SEQ ID NO: 65之第二多肽。

【0133】在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0134】在一些實施例中，抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0135】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M。

【0136】在一些實施例中，抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0137】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0138】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0139】本揭示案之態樣包括一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 3之CDR1序列；SEQ ID NO: 6之CDR2序列；及SEQ ID NO: 10之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 17之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0140】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0141】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 14具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 22具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈

可變區包含SEQ ID NO: 14，且第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 22。

【0142】在一些實施例中，抗體為分離之抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為分離之人類抗體。

【0143】在一些實施例中，抗體為完整IgG分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，抗體為僅重鏈抗體。

【0144】在一些實施例中，抗體包含Fc區。在一些實施例中，抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0145】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4)

F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11)

K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0146】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0147】在一些實施例中，抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2

結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0148】在一些實施例中，抗體包括包含SEQ ID NO: 66之第一多肽及包含SEQ ID NO: 67之第二多肽。

【0149】在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0150】在一些實施例中，抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0151】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M。

【0152】在一些實施例中，抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0153】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M；且對IL2RG具有

親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0154】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0155】本揭示案之態樣包括一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 1之CDR1序列；SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 16之CDR1序列；SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0156】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0157】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 24具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少

98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 24。

【0158】在一些實施例中，抗體為分離之抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為分離之人類抗體。

【0159】在一些實施例中，抗體為完整IgG分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，抗體為僅重鏈抗體。

【0160】在一些實施例中，抗體包含Fc區。在一些實施例中，抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0161】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈

中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及

K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0162】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0163】在一些實施例中，抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4

CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0164】在一些實施例中，抗體包括包含SEQ ID NO: 34之第一多肽及包含SEQ ID NO: 35之第二多肽。

【0165】在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0166】在一些實施例中，抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0167】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M。

【0168】在一些實施例中，抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0169】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和

力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0170】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0171】本揭示案之態樣包括一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 1之CDR1序列；SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 19之CDR2序列；及SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

【0172】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0173】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID

NO: 25具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 25。

【0174】在一些實施例中，抗體為分離之抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體。在一些實施例中，抗體為分離之人類抗體。

【0175】在一些實施例中，抗體為完整IgG分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子。在一些實施例中，抗體為完整IgG分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG1分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG2分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為完整IgG4分子之免疫活性部分。在一些實施例中，抗體為三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，抗體為僅重鏈抗體。

【0176】在一些實施例中，抗體包含Fc區。在一些實施例中，抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0177】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y

在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一

個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0178】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0179】在一些實施例中，抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO:

55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0180】在一些實施例中，抗體包括包含SEQ ID NO: 36之第一多肽及包含SEQ ID NO: 37之第二多肽。

【0181】在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0182】在一些實施例中，抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0183】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M。

【0184】在一些實施例中，抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0185】在一些實施例中，抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0186】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0187】在常規IgG抗體中，重鏈與輕鏈之締合係部分歸因於輕鏈恆定區與重鏈CH1恆定結構域之間的疏水相互作用。重鏈構架2 (FR2)及構架4 (FR4)區域中存在額外殘基，該等殘基亦有助於重鏈與輕鏈之間的此種疏水相互作用。

【0188】然而，已知駱駝科(包括駱駝、單峰駱駝及美洲駝之核腳亞目)之血清含有一種主要類型之抗體，該抗體僅由成對H鏈組成(僅重鏈抗體或HCAb)。駱駝科(單峰駱駝(*Camelus dromedarius*)、雙峰駱駝(*Camelus bactrianus*)、大羊駝(*Lama glama*)、原駝(*Lama guanaco*)、駝羊(*Lama alpaca*)及瘦駝(*Lama vicugna*))之僅重鏈抗體具有由單個可變結構域(VHH)、鉸鏈區及兩個恆定結構域(CH2及CH3)組成之獨特結構，該兩個恆定結構域與典型抗體之CH2及CH3結構域高度同源。此等僅重鏈抗體缺乏恆定區之第一結構域(CH1)，該結構域存在於基因體中，但在mRNA加工期間剪接去除。CH1結構域之缺失解釋僅

重鏈抗體中輕鏈之缺失，此係因為該結構域為輕鏈恆定結構域之錨定位置。此類僅重鏈抗體自然進化以由來自常規抗體或其片段之三個CDR賦予抗原結合特異性及高親和力。Muyldermans, 2001; *J Biotechnol* 74:277-302；Revets等人, 2005; *Expert Opin Biol Ther* 5:111-124。諸如鯊魚等軟骨魚亦進化出一種獨特類型之免疫球蛋白，指定為IgNAR，其缺乏多肽輕鏈且完全由重鏈組成。IgNAR分子可藉由分子工程改造來操作，以產生單重鏈多肽(vNAR)之可變結構域。Nuttall等人, *Eur. J. Biochem.* 270, 3543-3554 (2003)；Nuttall等人, *Function and Bioinformatics* 55, 187-197 (2004)；Dooley等人, *Molecular Immunology* 40, 25-33 (2003)。

【0189】缺乏輕鏈之僅重鏈抗體結合抗原之能力在1960年代確立(Jaton等人, (1968) *Biochemistry*, 7, 4185-4195)。相對於四聚抗體，與輕鏈物理分離之重鏈免疫球蛋白保留80%之抗原結合活性。Sitia等人, (1990) *Cell*, 60, 781-790證明自重排之小鼠μ基因中移除CH1結構域會在哺乳動物細胞培養物中產生缺乏輕鏈之僅重鏈抗體。所產生之抗體保留VH結合特異性及效應子功能。

【0190】經由免疫可產生針對多種抗原之具有高特異性及親和力之重鏈抗體(van der Linden, R. H.等人, *Biochim. Biophys. Acta*. 1431, 37-46 (1999))，且VHH部分可容易地在酵母中選殖及表現(Frenken, L. G. J.等人, *J. Biotechnol*. 78, 11-21 (2000))。其表現水準、溶解度及穩

定性顯著高於典型F(ab)或Fv片段。Ghahroudi, M. A.等人, *FEBS Lett*. 414, 521-526 (1997)。

【0191】λ (lambda)輕(L)鏈基因座及/或λ及κ (kappa) L鏈基因座已功能性靜默之小鼠及由此類小鼠產生之抗體描述於美國專利第7,541,513號及第8,367,888號中。在小鼠及大鼠中重組產生僅重鏈抗體已在以下文獻中報導：例如，WO2006008548；美國申請公開案第20100122358號；Nguyen等人，2003, *Immunology*; 109(1), 93-101；Brüggemann等人，*Crit. Rev. Immunol.*; 2006, 26(5):377-90；及Zou等人, 2007, *J Exp Med*; 204(13): 3271-3283。經由胚胎顯微注射鋅指核酸酶產生基因剔除大鼠描述於Geurts等人, 2009, *Science*, 325(5939):433中。可溶性僅重鏈抗體及包含產生此類抗體之異源重鏈基因座之基因轉殖嚙齒動物描述於美國專利第8,883,150號及第9,365,655號中。包含單結構域抗體作為結合(靶向)結構域之CAR-T結構描述於例如Iri-Sofla等人，2011, *Experimental Cell Research* 317:2630-2641，及Jamnani等人，2014, *Biochim Biophys Acta*, 1840:378-386中。

【0192】本揭示案之態樣包括結合至IL2RB之僅重鏈抗體，該等僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：(a)在SEQ ID NO: 1-3中之任一者中具有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR1序列；及/或(b)在SEQ ID NO: 4-6中之任一者中具有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR2序列；及/或(c)在SEQ ID NO: 7-10中之任一者中具

有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR3序列。

【0193】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含：(a)包含SEQ ID NO: 1-3中之任一者之CDR1序列；及/或(b)包含SEQ ID NO: 4-6中之任一者之CDR2序列；及/或(c)包含SEQ ID NO: 7-10中之任一者之CDR3序列。

【0194】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含：(a)包含SEQ ID NO: 1-3中之任一者之CDR1序列；及(b)包含SEQ ID NO: 4-6中之任一者之CDR2序列；及(c)包含SEQ ID NO: 7-10中之任一者之CDR3序列。

【0195】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含：

(a) SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 7之CDR3序列；或

(b) SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；或

(c) SEQ ID NO: 2之CDR1序列、SEQ ID NO: 5之CDR2序列及SEQ ID NO: 9之CDR3序列；或

(d) SEQ ID NO: 3之CDR1序列、SEQ ID NO: 6之CDR2序列及SEQ ID NO: 10之CDR3序列。

【0196】在一些實施例中，CDR1、CDR2及CDR3序列存在於人類VH構架中。

【0197】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含在SEQ ID NO: 11-14中之任一者中具有六個或更少(例如，五個或更少、四個或更少、三個或更少、兩個或更少；六個、五個、四個、三個、兩個、

一個、零個)取代之序列。在一些實施例中，僅重鏈抗體包含與SEQ ID NO: 11-14中之任一者具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性之重鏈可變區。在一些實施例中，僅重鏈抗體包含選自由SEQ ID NO: 11-14組成之群的重鏈可變區序列。

【0198】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含Fc區。在一些實施例中，僅重鏈抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80%同源性(例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)。

【0199】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C

在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0200】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些

實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0201】在一些實施例中，僅重鏈抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，僅重鏈抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0202】在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃

至約65℃之Tagg。在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0203】在一些實施例中，僅重鏈抗體為多特異性的。在一些實施例中，僅重鏈抗體為雙特異性的。在一些實施例中，僅重鏈抗體結合至IL2RB及IL2RG。在一些實施例中，僅重鏈抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

【0204】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0205】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M。

【0206】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0207】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0208】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0209】本揭示案之態樣包括結合至IL2RB之僅重鏈

抗體，該等僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G G S I S S S X1 W (SEQ ID NO: 26)

其中X1為D或N；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I X2 H S G S T (SEQ ID NO: 27)

其中X2為D或S；及

(c) 包含下式之CDR3序列：

X3 R G X4 W E L X5 D A F D I (SEQ ID NO: 28)

其中X3為G或A；X4為S或Q；且X5為S或T。

【0210】在一些實施例中，CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0211】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含Fc區。在一些實施例中，僅重鏈抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80%(例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0212】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一

個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另

一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0213】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0214】在一些實施例中，僅重鏈抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，僅重鏈抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與

L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0215】在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0216】在一些實施例中，僅重鏈抗體為多特異性的。在一些實施例中，僅重鏈抗體為雙特異性的。在一些實施例中，僅重鏈抗體結合至IL2RB及IL2RG。在一些實施例中，僅重鏈抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

【0217】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0218】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0219】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0220】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RB具有

親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0221】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0222】本揭示案之態樣包括結合至IL2RB之僅重鏈抗體，該等僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G F T F S X1 Y G (SEQ ID NO: 29)

其中X1為S或T；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I S Y D G S N X2 (SEQ ID NO: 30)

其中X2為K或R；及

(c) 包含下式之CDR3序列：

A R D L D Y D X3 L T G D P V G G F D I (SEQ ID NO: 31)

其中X3為V或I。

【0223】在一些實施例中，CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0224】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含Fc區。在一些實施例中，僅重鏈抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80%（例

如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0225】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在

一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0226】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0227】在一些實施例中，僅重鏈抗體進一步包含不

存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，僅重鏈抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0228】在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0229】在一些實施例中，僅重鏈抗體為多特異性的。在一些實施例中，僅重鏈抗體為雙特異性的。在一些實施例中，僅重鏈抗體結合至IL2RB及IL2RG。在一些實施例中，僅重鏈抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

【0230】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至

約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0231】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0232】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0233】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0234】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0235】本揭示案之態樣包括結合至IL2RG之僅重鏈抗體，該等僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：(a)在SEQ ID NO: 15-16中之任一者中具有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR1序列；及/或(b)在SEQ ID NO: 17-19中之任一者中具有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR2序列；及/或(c)在SEQ ID NO: 20-21中之任一者中具有兩個或更少(例如，0、1或2個)取代之CDR3序列。

【0236】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含：(a)包含

SEQ ID NO: 15-16中之任一者之CDR1序列；及/或(b)包含SEQ ID NO: 17-19中之任一者之CDR2序列；及/或(c)包含SEQ ID NO: 20-21中之任一者之CDR3序列。

【0237】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含：(a)包含SEQ ID NO: 15-16中之任一者之CDR1序列；及(b)包含SEQ ID NO: 17-19中之任一者之CDR2序列；及(c)包含SEQ ID NO: 20-21中之任一者之CDR3序列。

【0238】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含：

(a) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 17之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(b) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(c) SEQ ID NO: 16之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(d) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 19之CDR2序列及SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

【0239】在一些實施例中，CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0240】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含在SEQ ID NO: 22-25中之任一者中具有六個或更少(例如，五個或更少、四個或更少、三個或更少、兩個或更少；六個、五個、四個、三個、兩個、一個、零個)取代之序列。在一些實施例中，僅重鏈抗體包含與SEQ ID NO: 22-25中之任一者具有至少95% (例如，

至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性之重鏈可變區。在一些實施例中，僅重鏈抗體包含選自由SEQ ID NO: 22-25組成之群的重鏈可變區序列。

【0241】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含Fc區。在一些實施例中，僅重鏈抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0242】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；

4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0243】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩

者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0244】在一些實施例中，僅重鏈抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，僅重鏈抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0245】在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0246】在一些實施例中，僅重鏈抗體為多特異性的。在一些實施例中，僅重鏈抗體為雙特異性的。在一些實施例中，僅重鏈抗體結合至IL2RB及IL2RG。在一些實施例中，僅重鏈抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

【0247】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0248】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M。

【0249】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0250】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【0251】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0252】本揭示案之態樣包括結合至IL2RG之僅重鏈抗體，該等僅重鏈抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G F X1 X2 X3 X4 Y Y (SEQ ID NO: 32)

其中X1為T或I；X2為F或V；X3為S、N或G；且X4為D或N；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I S X5 S G X6 X7 I (SEQ ID NO: 33)

其中X5為S或N；X6為D、S、G或N；且X7為T或I；及

(c) 包含序列ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)之CDR3序列。

【0253】在一些實施例中，CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0254】在一些實施例中，僅重鏈抗體為多特異性的。在一些實施例中，僅重鏈抗體為雙特異性的。在一些實施例中，僅重鏈抗體結合至IL2RB及IL2RG。

【0255】在一些實施例中，僅重鏈抗體包含Fc區。在一些實施例中，僅重鏈抗體進一步包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，重鏈恆定區不含CH1序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變

或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0256】在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0257】在一些實施例中，僅重鏈抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

【0258】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0259】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0260】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0261】在一些實施例中，僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG

具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0262】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0263】本揭示案之態樣包括一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 1之CDR1序列；SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及SEQ ID NO: 7之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 17之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0264】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0265】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 11具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 22具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少

98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 11，且第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 22。

【0266】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含Fc區。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0267】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3)

Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0268】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、

265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0269】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0270】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括包含SEQ ID NO: 53之第一多肽及包含SEQ

ID NO: 61之第二多肽。

【0271】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0272】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0273】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0274】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0275】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0276】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使

用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0277】本揭示案之態樣包括一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 1之CDR1序列；SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0278】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0279】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 23具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 23。

【0280】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含Fc區。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80%（例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%）同源性。

【0281】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽

鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0282】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應

子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0283】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0284】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括包含SEQ ID NO: 62之第一多肽及包含SEQ ID NO: 63之第二多肽。

【0285】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，

雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0286】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0287】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0288】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0289】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0290】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0291】本揭示案之態樣包括一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 2之CDR1序列；SEQ ID NO: 5之CDR2序列；及SEQ ID NO: 9之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0292】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0293】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 13具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 23具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 13，且第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 23。

【0294】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含Fc區。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異

體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80%（例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%）同源性。

【0295】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代（例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中）。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代（例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中）。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代（例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；

2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0296】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0297】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0298】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括包含SEQ ID NO: 64之第一多肽及包含SEQ ID NO: 65之第二多肽。

【0299】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0300】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0301】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0302】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0303】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0304】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0305】本揭示案之態樣包括一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區

包含：SEQ ID NO: 3之CDR1序列；SEQ ID NO: 6之CDR2序列；及SEQ ID NO: 10之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 17之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0306】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0307】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 14具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 22具有至少95%(例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 14，且第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 22。

【0308】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含Fc區。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80%(例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0309】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另

一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0310】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0311】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括

包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0312】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括包含SEQ ID NO: 66之第一多肽及包含SEQ ID NO: 67之第二多肽。

【0313】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0314】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約

10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0315】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0316】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0317】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0318】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0319】本揭示案之態樣包括一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 1之CDR1序列；SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區

包含：SEQ ID NO: 16之CDR1序列；SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0320】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0321】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 24具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 24。

【0322】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含Fc區。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0323】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y

在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一

個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0324】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0325】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含

S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0326】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括包含SEQ ID NO: 34之第一多肽及包含SEQ ID NO: 35之第二多肽。

【0327】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0328】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0329】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0330】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0331】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0332】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0333】本揭示案之態樣包括一種雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體，該僅重鏈抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 1之CDR1序列；SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 19之CDR2序列；及SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

【0334】在一些實施例中，第一重鏈可變區中之

CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。在一些實施例中，第一及第二重鏈可變區中之CDR1、CDR2及CDR3序列存在於VH人類構架中。

【0335】在一些實施例中，第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性，且第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 25具有至少95% (例如，至少96%、至少97%、至少98%、至少99%)序列一致性。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 25。

【0336】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含Fc區。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包含變異體Fc區。在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區具有至少約80% (例如，至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%)同源性。

【0337】在一些實施例中，變異體Fc區包含異二聚化改變。在一些實施例中，異二聚化改變包含杵臼取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一

個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；或9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含創造新二硫橋之取代(例如，在變異體IgG1 Fc區中，1) Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；2) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；3) Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；4) L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；5) T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或6) D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中)。在一些實施例中，異二聚化改變包含電荷對取代(例如，1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另

一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；或17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中)。

【0338】在一些實施例中，Fc區為靜默Fc區。在一些實施例中，靜默Fc區包含根據EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者(例如，兩者或更多者)之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含改變糖基化之取代。在一些實施例中，靜默Fc區包含無效應子突變(例如，CH2區中之N297A、N297G、DANA突變(D265A+N297A)或DANG突變(D265A+N297G))。在一些實施例中，靜默Fc區包含K322A及L234A/L235A突變。

【0339】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體進一步包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。在一些實施例中，鉸鏈區包含野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)。在一些實施例中，鉸鏈區包括包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。在一些實施例中，CH2結構域包含野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)。在一些實施例中，CH2

結構域包括包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。在一些實施例中，CH3結構域包含野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。在一些實施例中，CH3結構域包括包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【0340】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體包括包含SEQ ID NO: 36之第一多肽及包含SEQ ID NO: 37之第二多肽。

【0341】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tagg。在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體具有約55℃至約65℃之Tm及約55℃至約65℃之Tagg。

【0342】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M (例如，約10^{-10} M至約10^{-6} M；約10^{-9} M至約10^{-6} M；約10^{-8} M至約10^{-6} M；約10^{-11} M至約10^{-8} M；約10^{-10} M至約10^{-8} M；約10^{-9} M至約10^{-8} M；約10^{-11} M至約10^{-9} M；約10^{-10} M至約10^{-9} M)。

【0343】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M。

【0344】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0345】在一些實施例中，雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5 x 10^{-7} M；且對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5 x 10^{-8} M。

【0346】在一些實施例中，Kd係使用ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係使用包含抗人Fc捕獲(AHC，18-5005)感測器之ForteBio Octet Qk384儀器以動力學模式量測。在一些實施例中，Kd係根據本文實例中所述之方法量測。

【0347】本揭示案之態樣包括醫藥組合物，該等醫藥組合物包含如本文所述之抗體(例如，僅重鏈抗體；雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體)。

【0348】本揭示案之態樣包括多核苷酸，該等多核苷酸編碼如本文所述之抗體(例如，僅重鏈抗體；雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體)。

【0349】本揭示案之態樣包括載體，該等載體包含如本文所述之多核苷酸。

【0350】本揭示案之態樣包括細胞，該等細胞包含如本文所述之載體。

【0351】本揭示案之態樣包括產生如本文所述之抗體(例如，僅重鏈抗體；雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體)

的方法，該等方法包括在允許表現該抗體之條件下使如本文所述之細胞生長，及自該細胞及/或該細胞在其中生長之細胞培養基中分離該抗體。

【0352】本揭示案之態樣包括製造如本文所述之抗體的方法，該等方法包括用IL2R對UniRat™動物進行免疫及鑑定結合IL2R之重鏈序列。

【0353】本揭示案之態樣包括用於治療有需要之個體之疾病或病症之套組，該等套組包括如本文所述之抗體(例如，僅重鏈抗體；雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體)或如本文所述之醫藥組合物，及使用說明書。

【0354】在一些實施例中，套組進一步包括至少一種額外試劑。在一些實施例中，至少一種額外試劑包括化學治療藥物。

【0355】本揭示案之態樣包括治療方法，該等方法包括向有需要之個體投與有效劑量之如本文所述之抗體(例如，僅重鏈抗體；雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體)或如本文所述之醫藥組合物。

【0356】本揭示案之態樣包括如本文所述之抗體(例如，僅重鏈抗體；雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體)的用途，其係用於製備用以治療有需要之個體之疾病或病症之藥劑。在一些實施例中，疾病或病症為癌症。在一些實施例中，癌症為晚期或轉移性癌症。在一些實施例中，癌症為液體癌症，諸如多發性骨髓瘤或急性骨髓性白血病。在一些實施例中，癌症為實體瘤癌症。在一些實施例中，

實體瘤癌症係選自由以下組成之群：腎細胞癌、黑色素瘤、尿路上皮癌、三陰性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌、肉瘤、頭頸部鱗狀細胞癌及轉移性去勢抵抗性前列腺癌。

【0357】本揭示案之態樣包括如本文所述之抗體(例如，僅重鏈抗體；雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體)或如本文所述之醫藥組合物，其係用於有需要之個體的療法中。

【0358】本揭示案之態樣包括如本文所述之抗體(例如，僅重鏈抗體；雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體)或如本文所述之醫藥組合物，其係用於治療有需要之個體之疾病或病症。在一些實施例中，疾病或病症為癌症。在一些實施例中，癌症為晚期或轉移性癌症。在一些實施例中，癌症為液體癌症，諸如多發性骨髓瘤或急性骨髓性白血病。在一些實施例中，癌症為實體瘤癌症。在一些實施例中，實體瘤癌症係選自由以下組成之群：腎細胞癌、黑色素瘤、尿路上皮癌、三陰性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌、肉瘤、頭頸部鱗狀細胞癌及轉移性去勢抵抗性前列腺癌。

【0359】本揭示案之態樣包括用於治療癌症之方法，該等方法包括向患有該癌症之個體投與如本文所述之抗體(例如，僅重鏈抗體；雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體)或如本文所述之醫藥組合物。在一些實施例中，癌症為晚期或轉移性癌症。在一些實施例中，癌症為液體癌症，諸

如多發性骨髓瘤或急性骨髓性白血病。在一些實施例中，癌症為實體瘤癌症。在一些實施例中，實體瘤癌症係選自由以下組成之群：腎細胞癌、黑色素瘤、尿路上皮癌、三陰性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌、肉瘤、頭頸部鱗狀細胞癌及轉移性去勢抵抗性前列腺癌。

【0360】本揭示案之態樣包括用於刺激免疫細胞中之IL2R信號傳導之方法，該等方法包括使該免疫細胞與如本文所述之抗體(例如，僅重鏈抗體；雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體)或如本文所述之醫藥組合物接觸。

【0361】本揭示案之態樣包括用於刺激免疫細胞上之IL2RB/IL2RG二聚受體複合物之方法，該方法包括使該免疫細胞與如本文所述之抗體(例如，僅重鏈抗體；雙特異性促效性抗IL2R僅重鏈抗體)或如本文所述之醫藥組合物接觸。

【0362】在一些實施例中，免疫細胞係選自由CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及自然殺傷(NK)細胞組成之群。

【0363】此等及進一步之態樣將在本揭示案之其餘部分(包括實例)進一步解釋。

【圖式簡單說明】

【0364】

[**圖1**]為匯總列出之雙特異性抗體構築體對人類及食蟹猴IL2RB及IL2RG之結合動力學的表格。

[**圖2**]，圖A-C，為描繪來自用50nM以下各物處理1小

時之人類PBMC之$CD8^+$ T細胞中之磷酸化STAT5 (pSTAT5)之倍數誘導的一系列熱圖表：抗IL2Rβ/γ雙特異性UniAbs™ (圖A)；呈1:1混合物形式或作為單劑之抗IL2Rβ及抗IL2Rγ單特異性UniAbs™ (圖B)；或作為對照之IL-2 (圖C)。藉由流式細胞術確定pSTAT5水準，且報告為相對於未刺激細胞之幾何平均螢光強度(gMFI)的gMFI。

[**圖3**]，圖A-C，為展示所指示之細胞類型之細胞結合隨所描繪之雙特異性抗體構築體之濃度而變的一系列圖。藉由流式細胞術確定細胞結合，且報告為相對於僅用二級偵測抗體染色之細胞之幾何平均螢光強度(gMFI)的gMFI。

[**圖4**]，圖A-E，為展示人類及食蟹猴PBMC中之STAT5磷酸化劑量曲線隨所描繪之雙特異性抗體構築體及對照分子(IL-2及IL-2變異體)之濃度而變的一系列圖。藉由流式細胞術確定pSTAT5水準，且報告為所指示之細胞類型之百分比。

[**圖5**]，圖A-D，為展示所指示之人類細胞中之增殖(Ki67劑量曲線)隨所描繪之雙特異性抗體構築體及對照分子(IL-2及IL-2變異體)之濃度而變的一系列圖。藉由流式細胞術確定Ki67水準，且報告為所指示之細胞類型之百分比。

[**圖6**]，圖A-D，為展示人類全血中之細胞介素分泌隨所描繪之雙特異性抗體構築體及對照分子(IL-2)之濃度而變的一系列圖。

[**圖7**]，圖A-B，提供所指示之雙特異性抗體構築體之

細胞內化數據。圖A描繪隨時間而變的來自人類PBMC之$CD8^+$ T細胞對所指示之抗IL2Rβ/γ UniAb之內化。圖B以表格格式提供此數據。藉由流式細胞術偵測UniAb之表面水準，且相對於尚未允許內化之細胞報告。所觀測之半衰期在0.27小時至0.81小時之範圍內。如此處所觀測，內化潛在地部分依賴於雙特異性抗體之特異性抗IL2RG臂，此係因為包含IL2RG_F16B結合序列之分子與含有不同抗IL2RG結合序列之分子相比更快內化，且達到更大程度。

[**圖 8**]，圖A-B，以圖形(圖A)及表格(圖B)格式提供小鼠模型PK數據。藉由尾靜脈注射向BALB/c小鼠(每個時間點，每組n=3)投與1 mg/kg所指示之抗IL2Rβ/γ UniAb。經兩週在6個時間點收集血清，且藉由ELISA一起測試人類IgG4。隨時間而變(圖A)或以表格格式(圖B)展示結果。

[**圖 9**]為匯總所指示之雙特異性抗體構築體之若干特性的表格。所有構築體均在ExpiCHO表現系統中表現且經兩步純化。基於熱應力後藉由SE-HPLC之聚集百分比確定穩定性。使用UNcle平台量測Tm及Tagg。對於SE-HPLC實驗，在TSK凝膠G3000 5 μm管柱上運行20 μg蛋白質。

[**圖 10**]，圖A-C，提供來自GVHD小鼠模型之匯總數據。向每隻輻照之NSG小鼠(每個處理組5隻)植入2000萬個人類PBMC。接著將動物僅用媒劑(100 μL)、每天用22 μg rhIL-2或每週兩次用100 μL中之1 mg/kg兩種所指示之雙特異性抗體構築體中之一者進行處理，直至處死(20%體重減輕)。圖A提供GVHD小鼠模型及後續給藥方案之概述。圖

B展示對於所指示之實驗組，隨時間而變之動物體重。圖C描繪在處理第5天後自研究中之小鼠脾臟收集之細胞的分析。藉由量測不同淋巴細胞群體中之CSFE染色，比較4個處理組之間CD8+ T細胞及CD4+ T細胞之增殖。兩種所測試之雙特異性抗體構築體(IL2RB_F09C**IL2RG_F16A (BsAb-1)及IL2RB_F09G**IL2RG_F16B (BsAb-2))與rhIL-2及媒劑對照相比均顯示顯著更多之增殖性CD8+ T細胞。CD4+ T細胞擴充程度較小；然而，與媒介對照相比，在IL2RB_F09G**IL2RG_F16B (BsAb-2)處理之小鼠中觀察到增殖性CD4+ T細胞顯著增加(圖C)。數據證明，細胞介素受體促效劑促進活體內免疫效應子活化及增殖，且以類似於細胞介素對照之速率加速huPBMC植入之NSG小鼠中之GVHD。

[**圖11**]，圖A-J，為匯總來自非GLP食蟹猴研究之活體內藥效學(PD)數據的一系列圖。圖A-E描繪隨給藥後時間而變的所指示之細胞類型之百分比。圖F-J描繪隨給藥後時間而變的每 μL血液中所指示之細胞類型之濃度(x10^5)。圖K展示隨給藥後時間而變的CD8+ T細胞與CD4+ T細胞之比率。

[**圖12**]，圖A為展示對於所指示之雙特異性抗體，隨時間(天)而變之血清濃度之圖。圖B為展示分子、劑量及半衰期($t_{1/2}$)資訊之表格。

[**圖13**]為展示對於加速GVHD模型中之動物，隨時間(研究日)而變之體重(%)之圖。

[**圖 14**]為展示對於加速GVHD模型中之動物，隨時間(研究日)而變之存活概率之圖。

[**圖 15**]，圖A-C，為展示在處理後5天量測且分成處理組之所指示之細胞類型之細胞增殖的一組圖。圖A展示CD8+ T細胞之結果，圖B展示CD4+ T細胞之結果，且圖C展示NK細胞之結果。

[**圖 16**]，圖A-L，為展示在所指示之給藥條件下對於所指示之細胞類型，隨時間而變之細胞增殖及絕對細胞濃度之一組圖。

【實施方式】

【0365】本申請案主張2021年4月2日申請之美國臨時申請案第63/170,383號及2021年9月1日申請之美國臨時申請案第63/239,883號之優先權益，該等臨時申請案中每一者之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0366】本申請案含有已按ASCII格式以電子方式提交之序列表，且藉此以全文引用之方式併入。2022年3月28日創建之該ASCII複本命名為60792_00054WO01_(TNO-0038-WO)_SL.txt且大小為90,527字節。

【0367】除非另有指示，否則本揭示案之實踐將採用分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生物化學及免疫學之常規技術，該等技術在此項技術之技能範圍內。此類技術在文獻中充分解釋，諸如「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」，第二版 (Sambrook等人，

1989)；「Oligonucleotide Synthesis」(M. J. Gait編，1984)；「Animal Cell Culture」(R. I. Freshney編，1987)；「Methods in Enzymology」(Academic Press, Inc.)；「Current Protocols in Molecular Biology」(F. M. Ausubel等人編，1987，及定期更新)；「PCR: The Polymerase Chain Reaction」，(Mullis等人編，1994)；「A Practical Guide to Molecular Cloning」(Perbal Bernard V., 1988)；「Phage Display: A Laboratory Manual」(Barbas等人，2001)；Harlow, Lane及Harlow, Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol No. I, Cold Spring Harbor Laboratory (1998)；以及Harlow及Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory; (1988)。

【0368】除非另有指示，否則本文中之抗體殘基係根據Kabat編號系統進行編號(例如，Kabat等人，Sequences of Immunological Interest. 第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。

【0369】在以下描述中，闡述眾多具體細節以提供對本揭示案之更透徹理解。然而，熟習此項技術者將顯而易見，可在無此等具體細節中之一或多者之情況下實踐本揭示案。在其他情況下，未描述熟習此項技術者熟知之特徵及熟知之程序以避免混淆本揭示案。

【0370】在本揭示案通篇引用之所有參考文獻，包括專利申請案及公開案，均以全文引用之方式併入本文中。

在所引用之參考文獻與本文所提供之定義之間存在任何矛盾之情況下，以本文所提供之定義為準。

定義：

【0371】在一些實施例中，當與可量測之數值變數相結合使用時，「約」係指變數之指示值及在指示值之實驗誤差內(例如，在平均值之95%信賴區間內)或指示值±10%內之所有變數值，以較大者為準。在一些實施例中，數值範圍包括界定範圍之數值。

【0372】在提供值之範圍的情況下，應了解，除非上下文另有明確規定，否則在彼範圍之上限與下限之間的各中間值至下限單位之十分之一及在彼規定範圍內之任何其他規定或中間值涵蓋於本揭示案內。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於本揭示案內亦涵蓋之較小範圍內，但受限於規定範圍內之任何具體排除之界限。在規定範圍包括界限中之一或兩者的情況下，排除彼等所包括之界限中之任一者或兩者的範圍亦包括於本揭示案中。

【0373】「包含」意指組合物/方法/套組中需要所列舉之要素，但可包括其他要素以形成在申請專利範圍或實施例之範疇內的組合物/方法/套組等。

【0374】「基本上由……組成」意指將所描述之組合物或方法之範疇限於對本揭示案之基本及新穎特徵無實質性影響之指定材料或步驟。

【0375】「由……組成」意指自組合物、方法或套組

中排除未在申請專利範圍或實施例中指定之任何要素、步驟或成分。

【0376】本文中之抗體殘基係根據Kabat編號系統及EU編號系統進行編號。當提及可變結構域中之殘基(重鏈之殘基約1-113)時，一般使用Kabat編號系統(例如，Kabat等人, Sequences of Immunological Interest. 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。當提及免疫球蛋白重鏈恆定區中之殘基時，一般使用「EU編號系統」或「EU索引」(例如，Kabat等人報導之EU索引，同上)。「Kabat中之EU索引」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。除非本文另有規定，否則提及抗體可變結構域中之殘基編號意指由Kabat編號系統進行之殘基編號。除非本文另有規定，否則提及抗體恆定結構域中之殘基編號意指由EU編號系統進行之殘基編號。

【0377】抗體，亦稱作免疫球蛋白，常規上包含至少一個重鏈及一個輕鏈，其中重鏈及輕鏈之胺基末端結構域在序列上為可變的，且因此通常稱作可變區結構域，或可變重(VH)或可變輕(VL)結構域。兩個結構域常規上締合形成特異性結合區，儘管如此処將论述，特異性結合亦可用僅重鏈可變序列獲得，且多種非天然抗體構型為此項技術中已知及使用的。

【0378】「功能性」或「生物活性」抗體或抗原結合分子(包括例如僅重鏈抗體及多特異性(例如，雙特異性)抗體，以及三鏈抗體樣分子(TCA，描述於本文中))為能夠在

結構、調控、生物化學或生物物理事件中發揮其一或多種天然活性之物質。舉例而言，功能性抗體或其他結合分子(例如，TCA)可具有特異性結合抗原之能力，且該結合可繼而引發或改變細胞或分子事件，諸如信號轉導或酶促活性。功能性抗體或其他結合分子(例如，TCA)亦可阻斷受體之配位體活化或充當促效劑或拮抗劑。抗體或其他結合分子(例如，TCA)發揮其一或多種天然活性之能力取決於若干因素，包括多肽鏈之適當折疊及組裝。

【0379】本文中之術語「抗體」以最廣義使用，且具體涵蓋單株抗體、多株抗體、單體、二聚體、多聚體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)、僅重鏈抗體、三鏈抗體、TCA、單鏈Fv (scFv)、奈米抗體等，且亦包括抗體片段，只要其展現所需生物活性即可。Miller等人(2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861。抗體可為鼠類、人類、人源化、嵌合的或來源於其他物種。

【0380】舉例而言，術語「抗體」可指全長重鏈、全長輕鏈、完整免疫球蛋白分子，或此等多肽中之任一者之免疫活性部分，亦即，包含免疫特異性結合所關注之標靶或其部分之抗原的抗原結合位點之多肽，此類標靶包括但不限於產生與自體免疫疾病相關之自體免疫抗體之一或多個癌細胞。本文所揭示之免疫球蛋白可為免疫球蛋白分子之任何類型(例如，IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)、類別(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類，包括具有提供降低或增強之效應細胞活性之改變之Fc部分的

工程改造之子類。主題抗體之輕鏈可為κ輕鏈(Vκ)或λ輕鏈(Vλ)。免疫球蛋白可來源於任何物種。在一個態樣中，免疫球蛋白主要來源於人類。

【0381】如本文所用，術語「單株抗體」係指自實質上同質之抗體群體中獲得之抗體，亦即，除可少量存在之可能天然發生之突變以外，構成該群體之個別抗體為一致的。單株抗體針對單個抗原位點具有高度特異性。此外，與典型地包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的常規(多株)抗體製劑成對比，各單株抗體針對抗原上之單個決定子。舉例而言，根據本揭示案之單株抗體可藉由Kohler等人(1975) *Nature* 256:495首次描述之融合瘤方法製得，且亦可經由重組蛋白生產方法製得(參見例如美國專利第4,816,567號)。

【0382】與抗體相結合使用之術語「可變」係指抗體可變結構域之某些部分在抗體之間序列廣泛不同，且用於各特定抗體對其特定抗原之結合及特異性。然而，變異性並不均勻分佈於抗體之整個可變結構域中。其集中於輕鏈及重鏈可變結構域中之三個區段中，該等區段稱為高變區。可變結構域中更高度保守之部分稱為構架區(FR)。原生重鏈及輕鏈之可變結構域各自包含四個FR，主要採用由三個高變區連接之β-折疊結構，從而形成連接β-折疊結構且在一些情況下形成β-折疊結構之一部分的環。各鏈中之高變區由FR緊密保持在一起，且與來自另一個鏈之高變區一起有助於形成抗體之抗原結合位點(參見Kabat等人，

Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。恆定結構域不直接涉及於抗體與抗原之結合中，但展現各種效應子功能，諸如抗體參與抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。

【0383】當在本文中使用時，術語「高變區」係指抗體中負責抗原結合之胺基酸殘基。高變區一般包含來自「互補決定區」或「CDR」之胺基酸殘基(例如，重鏈可變結構域中之殘基31-35 (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)；Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))，及/或來自重鏈可變結構域中之「高變環」殘基26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3)之彼等殘基；Chothia及Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。在一些實施例中，「CDR」意指如Lefranc, MP等人, IMGT, the International ImMunoGeneTics database, Nucleic Acids Res., 27:209-212 (1999)中定義之抗體之互補決定區。「構架區」或「FR」殘基為除本文所定義之高變區/CDR殘基以外之彼等可變結構域殘基。

【0384】示例性CDR名稱示於本文中；然而，熟習此項技術者將了解，通常使用許多CDR定義，包括Kabat定義(參見Zhao等人「A germline knowledge based computational approach for determining antibody complementarity determining regions」.*Mol Immunol.*

2010;47:694-700)，該定義係基於序列變異性且最常使用。Chothia定義係基於結構環區域之位置(Chothia等人「Conformations of immunoglobulin hypervariable regions」.*Nature*. 1989; 342:877-883)。所關注之替代性CDR定義包括但不限於以下所揭示之彼等定義：Honegger,「Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool」.*J Mol Biol*. 2001;309:657-670；Ofran等人「Automated identification of complementarity determining regions (CDRs) reveals peculiar characteristics of CDRs and B-cell epitopes」.*J Immunol*. 2008;181:6230-6235；Almagro「Identification of differences in the specificity-determining residues of antibodies that recognize antigens of different size: implications for the rational design of antibody repertoires」.*J Mol Recognit*. 2004;17:132-143；及Padlan等人「Identification of specificity-determining residues in antibodies」.*Faseb J*. 1995;9:133-139，其中每一者具體以引用之方式併入本文中。

【0385】術語「僅重鏈抗體」及「重鏈抗體」在本文中可互換使用，且在最廣義上係指缺乏常規抗體之輕鏈的抗體或抗體之一或多個部分，例如抗體之一或多個臂(亦即，「重鏈抗體」可由缺乏輕鏈的分離之抗體部分或除常規抗體以外之抗體形式組成)。該術語具體包括但不限於包含VH抗原結合結構域以及CH2及CH3恆定結構域而不存

在CH1結構域之同二聚抗體；此類抗體之功能性(抗原結合)變異體、可溶性VH變異體、包含一個可變結構域(V-NAR)及五個C樣恆定結構域(C-NAR)之同二聚體的Ig-NAR及其功能片段；及可溶性單結構域抗體(例如，UniDabs™)。在一個實施例中，僅重鏈抗體由可變區抗原結合結構域組成，該可變區抗原結合結構域由構架1、CDR1、構架2、CDR2、構架3、CDR3及構架4組成。在另一個實施例中，僅重鏈抗體抗體由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分以及CH2及CH3結構域組成。在另一個實施例中，僅重鏈抗體由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分及CH2結構域組成。在又一個實施例中，僅重鏈抗體由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分及CH3結構域組成。其中CH2及/或CH3結構域截短之僅重鏈抗體亦包括於本文中。在又一個實施例中，重鏈由抗原結合結構域及至少一個CH (CH1、CH2、CH3或CH4)結構域組成，但無鉸鏈區。僅重鏈抗體可呈二聚體形式，其中兩個重鏈經二硫鍵鍵結或以其他方式共價或非共價地彼此連接。僅重鏈抗體可屬於IgG子類，但屬於其他子類，諸如IgM、IgA、IgD及IgE子類之抗體亦包括於本文中。在特定實施例中，重鏈抗體可屬於IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亞型，例如IgG1或IgG4亞型。在一個實施例中，重鏈抗體為IgG1或IgG4亞型，其中一或多個CH結構域經修飾以改變抗體之效應子功能。在一個實施例中，重鏈抗體為IgG4亞型，其中一或多個CH結構域經修飾以改變抗體之效應子功能。

在一個實施例中，重鏈抗體為IgG1亞型，其中一或多個CH結構域經修飾以改變抗體之效應子功能。本文進一步描述改變效應子功能之CH結構域修飾。重鏈抗體之非限制性實例描述於例如WO2018/039180中，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0386】在一些實施例中，本文所述之僅重鏈抗體用作嵌合抗原受體(CAR)之結合(靶向)結構域。該定義具體包括由人類免疫球蛋白基因轉殖大鼠(例如，UniRat™)產生之人類僅重鏈抗體，諸如UniAbs™。UniAbs™之可變區(VH)稱為UniDabs™，且為可連接至Fc區或血清白蛋白之通用構建塊，用於開發具有多特異性、增加之效力及延長之半衰期的新穎治療劑。由於同二聚UniAbs™缺乏輕鏈且因此缺乏VL結構域，因此抗原由一個單結構域識別，亦即，重鏈抗體(VH或VHH)之重鏈可變結構域。

【0387】如本文所用，「完整抗體鏈」為包含全長可變區及全長恆定區(Fc)之抗體鏈。完整「常規」抗體包含完整輕鏈及完整重鏈，以及用於分泌之IgG的輕鏈恆定結構域(CL)及重鏈恆定結構域、CH1、鉸鏈、CH2及CH3。其他同型，諸如IgM或IgA可具有不同CH結構域。恆定結構域可為原生序列恆定結構域(例如，人類原生序列恆定結構域)或其胺基酸序列變異體。完整抗體可具有一或多種「效應子功能」，其係指可歸因於抗體之Fc恆定區(原生序列Fc區或胺基酸序列變異體Fc區)之彼等生物活性。抗體效應子功能之實例包括C1q結合；補體依賴性細胞毒

性；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；及細胞表面受體之下調。恆定區變異體包括改變效應譜、與Fc受體之結合及類似方面之彼等變異體。

【0388】取決於其重鏈之Fc (恆定結構域)之胺基酸序列，抗體及各種抗原結合蛋白可作為不同類別提供。重鏈Fc區存在五種主要類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等類別中之數種可進一步分為「子類」(同型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA及IgA2。對應於不同類別抗體之Fc恆定結構域可分別稱為α、δ、ε、γ及μ。不同類別之免疫球蛋白之次單元結構及三維構型為熟知的。Ig形式包括鉸鏈修飾或無鉸鏈形式。Roux等人(1998) *J. Immunol.* 161:4083-4090；Lund等人(2000) *Eur. J. Biochem.* 267:7246-7256；US 2005/0048572；US 2004/0229310。來自任何脊椎動物物種之抗體輕鏈可基於其恆定結構域之胺基酸序列指派為兩種類型之一，稱為κ (kappa)及λ (lambda)。根據本揭示案之實施例之抗體可包含κ輕鏈序列或λ輕鏈序列。

【0389】「功能性Fc區」具有原生序列Fc區之「效應子功能」。效應子功能之非限制性實例包括C1q結合；CDC；Fc-受體結合；ADCC；ADCP；細胞表面受體(例如，B細胞受體)之下調，等等。此類效應子功能一般需要Fc區以與受體，例如FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB1、FcγRIIB2、FcγRIIIA、FcγRIIIB受體及低親和力FcRn受體

相互作用；且可使用此項技術中已知之各種檢定來評估。「死」或「靜默」Fc為已發生突變以保留例如延長血清半衰期之活性，但不活化高親和力Fc受體，或對Fc受體具有降低之親和力的Fc。

【0390】「原生序列Fc區」包含與自然界中發現之Fc區之胺基酸序列一致的胺基酸序列。原生序列人類Fc區包括例如原生序列人類IgG1 Fc區(非A及A異型)；原生序列人類IgG2 Fc區；原生序列人類IgG3 Fc區；及原生序列人類IgG4 Fc區，以及其天然存在之變異體。

【0391】「變異體Fc區」包含由於至少一個胺基酸修飾，例如一或多個(例如，兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個)胺基酸取代而不同於原生序列Fc區之胺基酸序列的胺基酸序列。說明性地，在一些實施例中，變異體Fc區與原生序列Fc區或親本多肽Fc區相比具有至少一個胺基酸取代，例如原生序列Fc區中或親本多肽Fc區中之約一個至約十個胺基酸取代，例如約一個至約五個胺基酸取代。在一些實施例中，本文中之變異體Fc區將與原生序列Fc區及/或與親本多肽Fc區具有至少約80%同源性，例如與其具有至少約85%同源性，例如與其具有至少約90%同源性，例如與其具有至少約95%同源性，例如與其具有至少約99%同源性。

【0392】如本文所用，「異二聚化改變」係指Fc區之A鏈及B鏈(亦即，包含Fc區之兩個鏈，其中一個鏈在本文中稱作「A」鏈且另一個鏈在本文稱作「B」鏈)中之改

變，其促進異二聚Fc區形成，亦即，其中Fc區之A鏈及B鏈不具有一致胺基酸序列之Fc區。在一些實施例中，異二聚化改變可為不對稱的，亦即，具有某種改變之A鏈可與具有不同改變之B鏈配對。此等改變促進異二聚化且不利於同二聚化。是否已形成異二聚體或同二聚體可例如藉由在一個多肽鏈為假Fc且另一個多肽鏈為scFv-Fc之情況下進行聚丙烯醯胺凝膠電泳所確定之尺寸差異來評估。此類成對異二聚化改變之一個非限制性實例為所謂的「杵臼」取代。參見例如美國專利第7,695,936號及美國專利申請公開案第2003/0078385號。如本文所用，包含一對杵臼取代之Fc區包含A鏈中之一個取代及B鏈中之另一個取代。舉例而言，已發現IgG1 Fc區之A及B鏈中之以下杵臼取代與未經修飾之A及B鏈相比增加異二聚體形成且可用於本揭示案之非限制性實施例中：1) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；2) Y407A在一個鏈中且T366W在另一個鏈中；3) F405A在一個鏈中且T394W在另一個鏈中；4) F405W在一個鏈中且T394S在另一個鏈中；5) Y407T在一個鏈中且T366Y在另一個鏈中；6) T366Y及F405A在一個鏈中且T394W及Y407T在另一個鏈中；7) T366W及F405W在一個鏈中且T394S及Y407A在另一個鏈中；8) F405W及Y407A在一個鏈中且T366W及T394S在另一個鏈中；及9) T366W在Fc之一個多肽中且T366S、L368A及Y407V在另一個多肽中。替代地或除此類改變以外，創造新二硫橋之取代可促進異二聚體形成。參見例如美國專利申請公開案第

2003/0078385號。IgG1 Fc區中之此類改變包括但不限於以下取代：Y349C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；Y349C在一個Fc多肽鏈中且E356C在另一個Fc多肽鏈中；Y349C在一個Fc多肽鏈中且E357C在另一個Fc多肽鏈中；L351C在一個Fc多肽鏈中且S354C在另一個Fc多肽鏈中；T394C在一個Fc多肽鏈中且E397C在另一個Fc多肽鏈中；或D399C在一個Fc多肽鏈中且K392C在另一個Fc多肽鏈中。另外或替代地，改變例如CH3-CH3界面中之一或多個殘基之電荷的取代可增強異二聚體形成，例如WO 2009/089004中所述，其以引用之方式併入本文中。此類取代在本文中稱作「電荷對取代」，且包含一對電荷對取代之Fc區包含A鏈中之一個取代及B鏈中之不同取代。電荷對取代之非限制性實例包括以下：1) K409D或K409E在一個鏈中且D399K或D399R在另一個鏈中；2) K392D或K392E在一個鏈中且D399K或D399R在另一個鏈中；3) K439D或K439E在一個鏈中且E356K或E356R在另一個鏈中；及4) K370D或K370E在一個鏈中且E357K或E357R在另一個鏈中。另外，兩個鏈中之取代R355D、R355E、K360D或K360R與其他異二聚化改變一起使用時可穩定異二聚體。特定電荷對取代可單獨使用或與其他電荷對取代一起使用。單對電荷對取代及其組合之具體實例包括以下：1) K409E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；2) K409E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；3) K409D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；4) K409D在一個鏈中且

D399R在另一個鏈中；5) K392E在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；6) K392E在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；7) K392D在一個鏈中且D399R在另一個鏈中；8) K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；9) K409D及K360D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；10) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及E357K在另一個鏈中；11) K409D及K392D在一個鏈中且D399K、E356K及E357K在另一個鏈中；12) K409D及K392D在一個鏈中且D399K在另一個鏈中；13) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中；14) K409D及K392D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；15) K409D及K370D在一個鏈中且D399K及D357K在另一個鏈中；16) D399K在一個鏈中且K409D及K360D在另一個鏈中；及17) K409D及K439D在一個鏈中且D399K及E356K在另一個鏈中。此等異二聚化改變中之任一者可用於包含如本文所述之變異體Fc區之多肽中。

【0393】在一些非限制性實施例中，變異體Fc序列可在CH2區中包括EU索引位置234、235及237處之三個胺基酸取代以減少FcγRI結合(參見Duncan等人, (1988) *Nature* 332:563)。EU索引位置330及331處之補體C1q結合位點中之兩個胺基酸取代減少補體固定(參見Tao等人, *J. Exp. Med.* 178:661 (1993)；以及Canfield及Morrison, *J. Exp. Med.* 173:1483 (1991))。在位置233-236處取代人類IgG1或IgG2殘基及在位置327、330及331處取代IgG4殘基大大降

低ADCC及CDC（參見例如Armour KL.等人，1999 *Eur J Immunol.* 29(8):2613-24；及Shields R.L.等人，2001.*J Biol Chem.* 276(9):6591-604）。人類IgG4 Fc胺基酸序列(UniProtKB編號P01861)在本文中作為SEQ ID NO: 76提供。靜默IgG1描述於例如Boesch, A.W.等人，「Highly parallel characterization of IgG Fc binding interactions」. *MAbs*, 2014. 6(4): 第915-27頁中，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0394】可能存在其他Fc變異體，包括但不限於其中缺失能夠形成二硫鍵之區域，或其中在原生Fc之N末端消除某些胺基酸殘基，或其中添加甲硫胺酸殘基之變異體。因此，在一些實施例中，抗體之一或多個Fc部分可在鉸鏈區中包含一或多個突變以消除二硫鍵。在又一個實施例中，可完全移除Fc之鉸鏈區。在又一個實施例中，抗體可包含Fc變異體。

【0395】此外，可藉由取代(突變)、缺失或添加胺基酸殘基以實現補體結合或Fc受體結合來構築Fc變異體以移除或實質上降低效應子功能。舉例而言且不受限制，缺失可在補體結合位點，諸如C1q結合位點處發生。用於製備免疫球蛋白Fc片段之此類序列衍生物之技術揭示於國際專利公開案第WO 97/34631號及第WO 96/32478號中。另外，可藉由磷酸化、硫酸化、醯化、糖基化、甲基化、法尼基化、乙醯化、醯胺化及類似方式來修飾Fc結構域。

【0396】效應子功能降低之抗體包括但不限於在根據

EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者處具有取代之彼等抗體(參見例如美國專利第6,737,056號)。在一些實施例中，效應子功能降低之變異體Fc區在根據EU編號之胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩者或更多者處包含取代，包括根據EU編號之殘基265及297取代為丙胺酸(亦即，根據EU編號之D265A及N297A)之所謂的「DANA」Fc突變體(參見例如美國專利第7,332,581號)。在一些實施例中，效應子功能降低之變異體Fc區包含以下兩個胺基酸取代：D265A及N297A。

【0397】在一些實施例中，經由恆定區中消除糖基化之突變，例如「無效應子突變」來降低效應子功能。在一些實施例中，無效應子突變為CH2區中之N297A或DANA突變(D265A+N297A)。Shields等人, *J. Biol. Chem.* 276 (9): 6591-6604 (2001)。在一些實施例中，無效應子突變為CH2區中之N297G或DANG突變(D265A+N297G)。在一些實施例中，變異體Fc區在N297處缺乏糖基化，例如，變異體Fc區為在N297處缺乏糖基化之變異體Fc區，如國際專利公開案第WO 2014/153063號中所述，其以引用之方式併入本文中。或者，使得效應子功能降低或消除之額外突變包括：K322A及L234A/L235A (LALA)。或者，可經由生產技術降低或消除效應子功能，諸如在不糖基化之宿主細胞(例如大腸桿菌)中或在導致對促進效應子功能無效或不太有效之糖基化模式改變之宿主細胞中表現(例如，Shinkawa等

人，*J. Biol. Chem.* 278(5): 3466-3473 (2003))。

【0398】在一些實施例中，野生型人類Fc區之位置329 (EU編號) (P329)處之脯胺酸經甘胺酸或精胺酸或者大至足以破壞Fc/Fcγ受體界面內之脯胺酸夾層的胺基酸殘基取代，該受體界面在Fc之P329與FcgRIII之色胺酸殘基W87及W110之間形成(Sondermann等人，*Nature* 406, 267-273 (2000年7月20日))。在一些其他實施例中，Fc變異體區中之至少一個其他胺基酸取代為S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D或P331S。在一些實施例中，至少一個其他胺基酸取代為人類IgG1 Fc區之L234A及L235A或者人類IgG4 Fc區之S228P及L235E，全部根據EU編號(參見例如美國專利第8,969,526號，其以全文引用之方式併入)。

【0399】在一些實施例中，變異體Fc區具有經甘胺酸取代之人類IgG Fc區之P329，其中變異體Fc區在人類IgG1 Fc區之L234A及L235A或者人類IgG4 Fc區之S228P及L235E處包含至少兩個其他胺基酸取代，且其中殘基係根據EU編號進行編號(參見例如美國專利第8,969,526號)。在一些實施例中，包含P329G、L234A及L235A (EU編號)取代之變異體Fc區對人類FcγRIIIA及FcγRIIA展現降低之親和力。

【0400】在一些實施例中，變異體Fc區包含三重突變：根據EU編號之位置P329、L234A及L235A突變(P329/LALA)處之胺基酸取代(參見例如美國專利第

8,969,526號)。在一些實施例中，變異體Fc區包含以下胺基酸取代：根據EU編號之P329G、L234A及L235A。

【0401】在一些實施例中，抗體包括包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列，其在本文中可視情況稱作IgG4 CH3杵序列。在一些實施例中，抗體包括包含T366S突變、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列，其在本文中可視情況稱作IgG4 CH3臼序列。本文所述之IgG4 CH3突變可依任何適合之方式使用，以在抗體二聚體中之第一單體之第一重鏈恆定區上置放「杵」，且在抗體二聚體中之第二單體之第二重鏈恆定區上置放「臼」，從而促進抗體中所需重鏈多肽次單元對之適當配對(異二聚化)。

【0402】在一些實施例中，抗體包含重鏈多肽次單元，該重鏈多肽次單元包括包含S228P突變、F234A突變、L235A突變及T366W突變(杵)之變異體人類IgG4 Fc區。在一些實施例中，抗體包含重鏈多肽次單元，該重鏈多肽次單元包括包含S228P突變、F234A突變、L235A突變、T366S突變、L368A突變及Y407V突變(臼)之變異體人類IgG4 Fc區。

【0403】術語「包含Fc區之抗體」係指包含Fc區之抗體。可移除Fc區之C末端離胺酸(根據EU編號系統之殘基447)，例如，在抗體純化期間或藉由編碼抗體之核酸的重組工程改造。因此，根據本揭示案之具有Fc區之抗體可包括具有或不具有K447之抗體。

【0404】本揭示案之態樣包括包含單價或二價構型之僅重鏈可變區的抗體。如本文所用，術語「單價構型」如用於提及僅重鏈可變區結構域時，意指僅存在一個僅重鏈可變區結構域，其具有單個結合位點。相比之下，術語「二價構型」如用於提及僅重鏈可變區結構域時，意指存在兩個僅重鏈可變區結構域(各自具有單個結合位點)，且由連接子序列連接。本文進一步論述連接子序列之非限制性實例，且包括但不限於各種長度之GS連接子序列。當僅重鏈可變區呈二價構型時，兩個僅重鏈可變區結構域中之每一者可結合至相同抗原，或結合至不同抗原(例如，結合至相同蛋白質上之不同抗原決定基；結合至兩個不同蛋白質，等)。然而，除非另有特別注釋，否則表示為呈「二價構型」之僅重鏈可變區應理解為含有兩個一致之僅重鏈可變區結構域，該等結構域係由連接子序列連接，其中兩個一致之僅重鏈可變區結構域中之每一者結合至相同靶抗原。

【0405】本揭示案之態樣包括具有多特異性構型之抗體，該等構型包括但不限於雙特異性、三特異性等構型。在雙特異性單株抗體(BsMAB)、三特異性抗體等中已知並使用多種方法及蛋白質構型。

【0406】藉由重組融合兩個或更多個抗體之可變結構域，已開發用於生產多價人工抗體之各種方法。在一些實施例中，多肽上之第一及第二抗原結合結構域係由多肽連接子連接。此種多肽連接子之一個非限制性實例為GS連

接子，其具有四個甘胺酸殘基繼之以一個絲胺酸殘基之胺基酸序列，且其中該序列重複n次，其中n為在1至約10範圍內之整數(SEQ ID NO: 68)，諸如2、3、4、5、6、7、8或9。此類連接子之非限制性實例包括GGGGS (SEQ ID NO: 49) (n=1)及GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 50) (n=2)。亦可使用其他適合之連接子，且描述於例如Chen等人, *Adv Drug Deliv Rev*. 2013年10月15日; 65(10): 1357-69中，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0407】術語「三鏈抗體樣分子」或「TCA」在本文中用於指抗體樣分子，該等抗體樣分子包含、基本上由或由三個多肽次單元組成，其中兩者包含、基本上由或由以下組成：單株抗體之一個重鏈及一個輕鏈，或此類抗體鏈之功能性抗原結合片段，其包含抗原結合區及至少一個CH結構域。此重鏈/輕鏈對具有針對第一抗原之結合特異性。第三多肽次單元包含、基本上由或由僅重鏈抗體組成，該僅重鏈抗體包括包含CH2及/或CH3及/或CH4結構域而不存在CH1結構域之Fc部分，及一或多個結合第二抗原之抗原決定基或第一抗原之不同抗原決定基的抗原結合結構域(例如，兩個抗原結合結構域)，其中此種結合結構域來源於抗體重鏈或輕鏈之可變區或與其具有序列一致性。此種可變區之部分可由V_H及/或V_L基因區段、D及J_H基因區段或J_L基因區段編碼。可變區可由重排之V_HDJ_H、V_LDJ_H、V_HJ_L或V_LJ_L基因區段編碼。

【0408】TCA結合化合物利用「僅重鏈抗體」或「重

鏈抗體」或「重鏈多肽」，如本文所用，其意指包含重鏈恆定區CH2及/或CH3及/或CH4但無CH1結構域之單鏈抗體。在一個實施例中，重鏈抗體由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分以及CH2及CH3結構域組成。在另一個實施例中，重鏈抗體由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分及CH2結構域組成。在又一個實施例中，重鏈抗體由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分及CH3結構域組成。其中CH2及/或CH3結構域截短之重鏈抗體亦包括於本文中。在又一個實施例中，重鏈由抗原結合結構域及至少一個CH (CH1、CH2、CH3或CH4)結構域組成，但無鉸鏈區。僅重鏈抗體可呈二聚體形式，其中兩個重鏈經二硫鍵鍵結或以其他方式共價或非共價地彼此連接，且可視情況包括在一或多個CH結構域之間的不對稱界面(例如，杵臼(KiH)界面)以促進多肽鏈之間的適當配對。重鏈抗體可屬於IgG子類，但屬於其他子類，諸如IgM、IgA、IgD及IgE子類之抗體亦包括於本文中。在一個具體實施例中，重鏈抗體屬於IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亞型，特別為IgG1亞型或IgG4亞型。TCA結合化合物之非限制性實例描述於例如WO2017/223111及WO2018/052503中，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0409】本揭示案之態樣包括包含與輕鏈可變區(VL)配對之僅重鏈可變區之抗體。在一些實施例中，與僅重鏈可變區配對之輕鏈可變區稱作「固定輕鏈」可變區。在某些實施例中，抗體包含兩個僅重鏈可變區，其中每一者與

固定輕鏈可變區配對。在一些實施例中，固定輕鏈可變區序列連接至輕鏈恆定區序列以形成全長抗體輕鏈多肽。在一些實施例中，抗體包含兩個全長重鏈多肽及兩個全長輕鏈多肽。在某些實施例中，全長重鏈多肽包含不同序列，而全長輕鏈多肽包含相同序列(例如，兩個全長輕鏈多肽為一致的)。

【0410】重鏈抗體構成由駱駝科，例如駱駝及美洲駝產生之IgG抗體之大約四分之一(Hamers-Casterman C.等人，*Nature*. 363, 446-448 (1993))。此等抗體由兩個重鏈形成，但缺少輕鏈。因此，可變抗原結合部分稱作VHH結構域，且其代表最小的天然存在之完整抗原結合位點，長度僅為約120個胺基酸(Desmyter, A.等人，*J. Biol. Chem.* 276, 26285-26290 (2001))。經由免疫可產生對多種抗原具有高特異性及親和力之重鏈抗體(van der Linden, R. H.等人，*Biochim. Biophys. Acta*. 1431, 37-46 (1999))，且VHH部分可容易地在酵母中選殖及表現(Frenken, L. G. J.等人，*J. Biotechnol*. 78, 11-21 (2000))。其表現水準、溶解度及穩定性顯著高於典型F(ab)或Fv片段(Ghahroudi, M. A.等人，*FEBS Lett*. 414, 521-526 (1997))。鯊魚亦已顯示在其抗體中具有單個VH樣結構域，稱為VNAR。(Nuttall等人，*Eur. J. Biochem*. 270, 3543-3554 (2003)；Nuttall等人，*Function and Bioinformatics* 55, 187-197 (2004)；Dooley等人，*Molecular Immunology* 40, 25-33 (2003)。)

【0411】如本文中可互換使用之術語「IL2」及「IL-

2」係指介白素-2，其為藉由結合至由淋巴細胞表現之IL2受體複合物來調控某些免疫細胞之活性的15.5至16 kDa之細胞介素信號傳導蛋白分子。術語「IL2」包括任何人類及非人類動物物種之IL2蛋白質，且具體包括人類IL2以及非人類哺乳動物IL2。人類IL-2序列(UniProtKB編號P60568)在本文中以SEQ ID NO: 41提供。如本文所用，術語「人類IL2」包括人類IL2之任何變異體、同型及物種同源物，與其來源或製備方式無關。因此，「人類IL2」包括由細胞天然表現之人類IL2及在用人類IL2基因轉染之細胞上表現之IL2。

【0412】如本文中可互換使用之術語「IL2R」、「IL-2R」、「IL2受體」及「IL-2受體」一般係指IL2受體複合物，其由三個多肽次單元或鏈組成，稱作alpha、A或α鏈，beta、B或β鏈，以及gamma、G或γ鏈。術語「IL2R」包括任何人類及非人類動物物種之IL2受體複合物之任何IL2R蛋白質或任何次單元，且具體包括人類IL2R以及非人類哺乳動物IL2R。如本文所用，術語「人類IL2R」包括人類IL2R之任何變異體、同型及物種同源物，與其來源或製備方式無關。因此，「人類IL2R」包括由細胞天然表現之人類IL2R及在用人類IL2R基因轉染之細胞上表現之IL2R。

【0413】術語「IL2RA」亦稱作CD25，且人類IL2RA序列(UniProtKB編號P01589)在本文中以SEQ ID NO: 38提供。

【0414】術語「IL2RB」IL-2RB亦稱作CD122，且人類IL2RB序列(UniProtKB編號P14784)在本文中以SEQ ID NO: 39提供。

【0415】術語「IL2RG」IL-2RG亦稱作CD132，且人類IL2RG序列(UniProtKB編號P31785)在本文中以SEQ ID NO: 40提供。

【0416】術語「抗IL2R僅重鏈抗體」、「IL2R僅重鏈抗體」、「抗IL2R重鏈抗體」及「IL2R重鏈抗體」在本文中可互換使用以指代如上文所定義之僅重鏈抗體，其免疫特異性結合至IL2R，包括如上文所定義之人類IL2R。該定義包括但不限於由基因轉殖動物產生之人類重鏈抗體，該等基因轉殖動物諸如表現人類免疫球蛋白之基因轉殖大鼠或基因轉殖小鼠，包括如上文定義之產生人類抗IL2R UniAb™抗體之UniRats™。

【0417】如本文所用，術語「促效劑」係指與不存在分子之情況下之相同功能或活性相比引起功能或活性增加之分子。因此，信號傳導路徑之「促效劑」為其存在引起信號傳導路徑之功能或活性增加之分子。如本文所用，術語「促效」係指引起功能或活性增加。在一些實施例中，抗體之促效劑功能可使用本文所述之檢定來確定。

【0418】如本文所用，術語「拮抗劑」係指與不存在分子之情況下之相同功能或活性相比引起功能或活性降低之分子。因此，信號傳導路徑之「拮抗劑」為其存在引起信號傳導路徑之功能或活性降低之分子。如本文所用，術

語「拮抗」係指引起功能或活性降低。

【0419】相對於參考多肽序列之「百分比(%)胺基酸序列一致性」定義為在比對序列及在必要時引入空位以達到最大百分比序列一致性且不考慮將任何保守取代作為序列一致性之一部分之後，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致之胺基酸殘基的百分比。用於確定百分比胺基酸序列一致性目的之比對可依此項技術中之技能範圍內之各種方式來達成，例如使用公開可用之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較之序列之全長上達成最大比對所需之任何演算法。然而，出於本文之目的，使用序列比較電腦程式ALIGN-2生成%胺基酸序列一致性值。

【0420】「分離之」抗體為已鑑定及自其天然環境之組分中分離及/或回收之抗體。其天然環境之污染物組分為將干擾抗體之診斷或治療用途之材料，且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。在一些實施例中，抗體將純化(1)至大於如藉由勞立法(Lowry method)確定之95重量%之抗體，例如大於99重量%；(2)至足以獲得藉由使用旋轉杯定序儀確定之N末端或內部胺基酸序列之至少15個殘基之程度；或(3)至藉由SDS-PAGE在還原或非還原條件下使用考馬斯藍(Coomassie blue)或例如銀染色確定之同質性。分離之抗體包括重組細胞內之原位抗體，此係因為該抗體之天然環境之至少一種組分將不存在。然而，分離之

抗體通常將藉由至少一個純化步驟來製備。

【0421】本揭示案之抗體包括多特異性抗體。多特異性抗體具有多於一種結合特異性。術語「多特異性」具體包括「雙特異性」及「三特異性」，以及高階獨立特異性結合親和力，諸如高階多抗原決定基特異性，以及四價抗體及抗體片段。術語「多特異性抗體」、「多特異性僅重鏈抗體」、「多特異性重鏈抗體」及「多特異性UniAb™」在本文中以最廣義使用且涵蓋具有多於一種結合特異性之所有抗體。本揭示案之多特異性重鏈抗IL2R抗體具體包括免疫特異性結合至IL2R蛋白質，諸如人類IL2RA、IL2RB及/或IL2RG蛋白質上之兩個或更多個非重疊抗原決定基的抗體。本揭示案之多特異性重鏈抗IL2R抗體亦具體包括免疫特異性結合至IL2R蛋白質，諸如人類IL2RB上之抗原決定基，及結合至不同蛋白質，例如IL2RG蛋白質，諸如人類IL2RG上之抗原決定基的抗體。

【0422】本揭示案之抗體包括具有一種結合特異性之單特異性抗體。單特異性抗體具體包括包含單一結合特異性之抗體，以及包含具有相同結合特異性之多於一個結合單元之抗體。術語「單特異性抗體」、「單特異性僅重鏈抗體」、「單特異性重鏈抗體」及「單特異性UniAb™」在本文中以最廣義使用且涵蓋具有一種結合特異性之所有抗體。本揭示案之單特異性重鏈抗IL2R抗體具體包括免疫特異性結合至IL2R蛋白質，諸如人類IL2R蛋白質或其次單元(例如，人類IL2RA、IL2RB或IL2RG蛋白質)上之一個抗

原決定基的抗體。本揭示案之單特異性重鏈抗IL2R抗體亦具體包括具有免疫特異性結合至IL2R蛋白質(諸如人類IL2R)上之抗原決定基之多於一個結合單元的抗體(例如，多價抗體)。舉例而言，根據本揭示案之實施例之單特異性抗體可包括包含兩個抗原結合結構域之重鏈可變區，其中各抗原結合結構域結合至IL2R蛋白質(亦即，IL2RA、IL2RB或IL2RG蛋白質)上之相同抗原決定基。

【0423】「抗原決定基」為抗原分子表面上與單個抗體分子結合之位點。一般而言，抗原具有數個或許多不同抗原決定基且與許多不同抗體反應。該術語具體包括線性抗原決定基及構形抗原決定基。

【0424】「抗原決定基定位」為鑑定抗體在其靶抗原上之結合位點或抗原決定基之過程。抗體抗原決定基可為線性抗原決定基或構形抗原決定基。線性抗原決定基係由蛋白質中之連續胺基酸序列形成。構形抗原決定基由在蛋白質序列中不連續，但在蛋白質折疊成其三維結構後結合在一起之胺基酸形成。

【0425】「多抗原決定基特異性」係指特異性結合至相同或不同標靶上之兩個或更多個不同抗原決定基之能力。如上文所指出，本揭示案具體包括具有多抗原決定基特異性之抗IL2R重鏈抗體，亦即，結合至第一IL2R蛋白質(諸如人類IL2RB)上之一或多個非重疊抗原決定基的抗IL2R重鏈抗體；及結合至第一IL2R蛋白質(例如，IL2RB蛋白質)上之一或多個抗原決定基及不同IL2R蛋白質(例

如，IL2RG蛋白質)上之抗原決定基的抗IL2R重鏈抗體。術語抗原之「非重疊抗原決定基」或「非競爭性抗原決定基」在本文中定義以意指由一對抗原特異性抗體之一個成員而非其他成員識別之抗原決定基。識別非重疊抗原決定基之多特異性抗體上靶向相同抗原之成對抗體或抗原結合區不競爭結合至彼抗原且能夠同時結合彼抗原。

【0426】當兩種抗體識別相同或空間上重疊之抗原決定基時，抗體與參考抗體結合「基本上相同之抗原決定基」。用於確定兩個抗原決定基是否結合至相同或空間上重疊之抗原決定基的最廣泛使用及快速之方法為競爭檢定，其可使用標記之抗原或標記之抗體以許多不同格局進行配置。通常，將抗原固定於96孔板上，且使用放射性或酶標記量測未標記之抗體阻斷標記之抗體結合的能力。

【0427】如本文所用，術語「價」係指抗體分子中結合位點之特定數目。

【0428】「單價」抗體具有一個結合位點。因此，單價抗體亦為單特異性的。

【0429】「多價」抗體具有兩個或更多個結合位點。因此，術語「二價」、「三價」及「四價」分別係指存在兩個結合位點、三個結合位點及四個結合位點。因此，根據本揭示案之雙特異性抗體為至少二價的且可為三價的、四價的或在其他情況下為多價的。根據本揭示案之實施例之二價抗體可具有針對相同抗原決定基(亦即，二價、單互補位)或針對兩個不同抗原決定基(亦即，二價、雙互補

位)之兩個結合位點。

【0430】多種方法及蛋白質構型為已知的且用於製備雙特異性單株抗體(BsMAB)、三特異性抗體及類似物。

【0431】術語「人類抗體」在本文中使用以包括具有來源於人類種系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區的抗體。本文中之人類抗體可包括不由人類種系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基，例如，藉由活體外隨機或位點特異性誘變或藉由活體內體細胞突變引入之突變。術語「人類抗體」具體包括由基因轉殖動物，諸如基因轉殖大鼠或小鼠產生的具有人類重鏈可變區序列之僅重鏈抗體，特別為如上文所定義之由UniRats™產生之UniAbs™。

【0432】「嵌合抗體」或「嵌合免疫球蛋白」意指包含來自至少兩個不同Ig基因座之胺基酸序列之免疫球蛋白分子，例如，包含由人類Ig基因座編碼之部分及由大鼠Ig基因座編碼之部分的基因轉殖抗體。嵌合抗體包括具有非人類Fc區或人工Fc區及人類獨特型之基因轉殖抗體。此類免疫球蛋白可自經工程改造以產生此類嵌合抗體的本揭示案之動物中分離。

【0433】如本文所用，術語「效應細胞」係指免疫反應之效應階段中所涉及之免疫細胞，與免疫反應之認知及活化階段相反。一些效應細胞表現特定Fc受體且執行特定免疫功能。在一些實施例中，諸如自然殺傷細胞之效應細胞能夠誘導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。舉例而言，表現FcR之單核細胞及巨噬細胞涉及於特異性殺傷靶細胞及

將抗原呈現給免疫系統之其他組分，或結合至呈現抗原之細胞。在一些實施例中，效應細胞可吞噬靶抗原或靶細胞。

【0434】「人類效應細胞」為表現諸如T細胞受體或FcR之受體且執行效應子功能之白細胞。舉例而言，在一些實施例中，細胞至少表現FcγRIII且執行ADCC效應子功能。介導ADCC之人類白細胞之實例包括自然殺傷(NK)細胞、單核細胞、細胞毒性T細胞及嗜中性球。效應細胞可自其原生來源中分離，例如，自血液或如本文所述之PBMC中分離。

【0435】術語「免疫細胞」在本文中以最廣義使用，包括但不限於骨髓或淋巴來源之細胞，例如淋巴細胞(諸如B細胞及T細胞，包括溶細胞性T細胞(CTL))、殺傷細胞、自然殺傷(NK)細胞、巨噬細胞、單核細胞、嗜酸性球、多形核細胞(諸如嗜中性球)、顆粒球、肥大細胞及嗜鹼性球。

【0436】抗體「效應子功能」係指可歸因於抗體之Fc區(原生序列Fc區或胺基酸序列變異體Fc區)之彼等生物活性。抗體效應子功能之實例包括C1q結合；補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如，B細胞受體；BCR)之下調，等。

【0437】「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」及「ADCC」係指細胞介導之反應，其中表現Fc受體(FcR)之

非特異性細胞毒性細胞(例如，自然殺傷(NK)細胞、嗜中性球及巨噬細胞)識別靶細胞上結合之抗體且隨後引起靶細胞溶解。介導ADCC之初級細胞，NK細胞，僅表現FcγRIII，而單核細胞表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。造血細胞上之FcR表現匯總於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)之第464頁之表3中。為評估所關注分子之ADCC活性，可進行活體外ADCC檢定，諸如美國專利第5,500,362號或第5,821,337號中所述之檢定。適用於此類檢定之效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及自然殺傷(NK)細胞。或者或另外，可活體內，例如在動物模型，諸如Clynes等人, *PNAS (USA)* 95:652-656 (1998)中所揭示之動物模型中評估所關注分子之ADCC活性。

【0438】「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」係指分子在補體存在下使標靶溶解之能力。補體活化路徑係藉由補體系統之第一組分(C1q)與同源抗原複合之分子(例如，抗體)結合而啟動。為評估補體活化，可進行CDC檢定，例如，如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)中所述。

【0439】「結合親和力」係指分子(例如，抗體)之單個結合位點與其結合伴侶(例如，抗原)之間的非共價相互作用總和之強度。除非另有指示，否則如本文所用，「結合親和力」係指固有結合親和力，其反映結合對之成員(例如抗體與抗原)之間的1:1相互作用。分子X對其伴侶Y之親和力一般可用解離常數(Kd)表示。可藉由此項技術中

已知之常用方法量測親和力。低親和力抗體一般緩慢結合抗原且傾向於容易解離，而高親和力抗體一般更快結合抗原且傾向於保持結合。

【0440】如本文所用，「Kd」或「Kd值」係指藉由BioLayer干涉術，使用Octet QK384儀器(Fortebio Inc., Menlo Park, CA)以動力學模式確定之解離常數。舉例而言，抗小鼠Fc感測器負載有小鼠Fc融合抗原，接著浸入含抗體之孔中以量測濃度依賴性締合速率(kon)。在最終步驟中量測抗體解離速率(koff)，其中將感測器浸入僅含緩衝液之孔中。Kd為比率koff/kon。(更多細節參見Concepcion, J等人, *Comb Chem High Throughput Screen*, 12(8), 791-800, 2009)。

【0441】術語「治療法」、「治療」及類似術語在本文中使用以一般意指獲得所需藥理及/或生理作用。就完全或部分預防疾病或其症狀而言，作用可為預防性的；及/或就部分或完全治愈疾病或及/或可歸因於該疾病之不良效應而言，作用可為治療性的。如本文所用，「治療」涵蓋對哺乳動物之疾病的任何治療，且包括：(a)預防疾病在可能易患該疾病，但尚未診斷出患有該疾病之個體中發生；(b)抑制疾病，亦即，遏止其發展；或(c)緩解疾病，亦即，引起疾病消退。治療劑可在疾病或損傷發作之前、期間或之後投與。對進行中之疾病的治療尤其受關注，其中該治療穩定或減少患者之不良臨床症狀。此種治療理想地在受影響之組織完全喪失功能之前進行。可在疾病之症

狀階段中及在一些情況下在疾病之症狀階段之後投與主題療法。

【0442】「治療有效量」意欲為向個體賦予治療效益所必需之活性劑的量。舉例而言，「治療有效量」為誘導、改善或以其他方式引起與疾病相關之病理症狀、疾病進展或生理狀況之改善或改善對病症之抵抗力的量。

【0443】術語「藉由活化免疫細胞中之IL2R信號傳導介導」泛指其中IL2/IL2R信號傳導路徑與作為疾病或病症之特徵的一或多個病理過程相關或涉及該一或多個病理過程之任何疾病或病症。此類病症包括但不限於感染性疾病、自體免疫病症(例如，克羅恩氏病(Crohn's disease)、多發性硬化症)、癌症、炎性疾病(例如，關節炎)，或與缺陷性IL-2介導之信號傳導、缺陷性T細胞增殖或T細胞功能障礙相關之疾病或病症。

【0444】術語「個體」、「個人」及「患者」在本文中可互換使用以指代正評估治療及/或正治療之哺乳動物。在一個實施例中，哺乳動物為人類。術語「個體」、「個人」及「患者」涵蓋但不限於患有癌症之個體、患有自體免疫疾病、患有病原體感染之個體，及類似個體。個體可為人類，但亦包括其他哺乳動物，尤其適用作人類疾病之實驗室模型之彼等哺乳動物，例如小鼠、大鼠等。

【0445】術語「醫藥調配物」係指一種製劑，其呈允許活性成分之生物活性有效之形式，且不含對該調配物將投與之個體具有不可接受之毒性的額外組分。此類調配物

為無菌的。「醫藥學上可接受之」賦形劑(例如，媒劑、添加劑)為可合理地向個體哺乳動物投與以提供有效劑量之所用活性成分的彼等賦形劑。

【0446】「無菌」調配物為滅菌的或者不含或基本上不含所有活微生物及其孢子。「冷凍」調配物為處於低於0℃之溫度下的調配物。

【0447】「穩定」調配物為在儲存後其中之蛋白質基本上保持其物理穩定性及/或化學穩定性及/或生物活性之調配物。在一些實施例中，調配物在儲存後基本上保持其物理及化學穩定性以及其生物活性。一般基於調配物之預期擱置壽命來選擇儲存期。用於量測蛋白質穩定性之各種分析技術在此項技術中為可用的，且評述於例如Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301. Vincent Lee編, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991)及Jones. A. *Adv. Drug Delivery Rev.* 10: 29-90) (1993)中。可在選定之溫度下量測穩定性，持續選定之時間段。穩定性可依多種不同方式定性及/或定量評價，包括評價聚集體形成(例如，使用尺寸排阻層析，藉由量測濁度，及/或藉由目視檢查)；藉由使用陽離子交換層析、成像毛細管等電聚焦(icIEF)或毛細管區帶電泳評估電荷異質性；胺基末端或羧基末端序列分析；質譜分析；SDS-PAGE分析以比較還原抗體及完整抗體；肽圖(例如胰蛋白酶或LYS-C)分析；評價抗體之生物活性或抗原結合功能；等。不穩定性可能涉及以下任何一或多者：聚集、脫醯胺化(例如，Asn脫醯胺化)、氧

化(例如，Met氧化)、異構化(例如，Asp異構化)、剪切/水解/片段化(例如，鉸鏈區片段化)、丁二醯亞胺形成、未配對之半胱胺酸、N末端延伸、C末端加工、糖基化差異等。

抗IL2R抗體

【0448】本揭示案提供結合至人類IL2R之各種抗體家族。本揭示案之態樣包括密切相關之抗體家族，其成員結合至特定IL2R次單元或鏈，例如，結合至IL2RB或IL2RG或其組合。

【0449】在一些實施例中，抗IL2RB抗體包含具有以下序列式之CDR序列。X指示可變胺基酸，在一些實施例中，其可為以下所列之特定胺基酸：

CDR1 (IL2RB_F09)

G G S I S S S X1 W (SEQ ID NO: 26)

其中X1為D或N；

CDR2 (IL2RB_F09)

I X2 H S G S T (SEQ ID NO: 27)

其中X2為D或S；及

CDR3 (IL2RB_F09)

X3 R G X4 W E L X5 D A F D I (SEQ ID NO: 28)

其中：

X3為G或A；

X4為S或Q；且

X5為S或T。

【0450】在一些實施例中，抗IL2RB抗體包含分別包含SEQ ID NO: 26、27及28之序列式的CDR1及CDR2及CDR3序列之任何組合。此家族之抗體在本文中可稱作IL2RB_F09抗體。

【0451】在一些實施例中，抗IL2RB抗體包含具有以下序列式之CDR序列。X指示可變胺基酸，在一些實施例中，其可為以下所列之特定胺基酸：

CDR1 (IL2RB_F18)

G F T F S X1 Y G (SEQ ID NO: 29)

其中X1為S或T；

CDR2 (IL2RB_F18)

I S Y D G S N X2 (SEQ ID NO: 30)

其中X2為K或R；及

CDR3 (IL2RB_F18)

A R D L D Y D X3 L T G D P V G G F D I (SEQ ID NO: 31)

其中X3為V或I。

【0452】在一些實施例中，抗IL2RB抗體包含分別包含SEQ ID NO: 29、30及31之序列式的CDR1、CDR2及CDR3序列之任何組合。此家族之抗體在本文中可稱作IL2RB_F18抗體。

【0453】結合至IL2RB的根據本揭示案之實施例之抗體可包含如本文所定義且以表1中列出之所提供之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列為例之一組CDR序列，及表2中

列出之重鏈可變區(VH)序列。此等抗體提供有助於作為臨床治療劑之效用的許多效益。抗體包括具有一系列結合親和力之成員，從而允許選擇具有所需結合親和力之特定序列。

表 1. 抗 IL2RB 重鏈抗體獨特 CDR 胺基酸序列

純系 ID 編號	家族 ID 編號	CDR1	CDR2	CDR3
387205	IL2RB_F09C	GGSISSSDW (SEQ ID NO: 1)	IDHSGST (SEQ ID NO: 4)	GRGSWELSDAFDI (SEQ ID NO: 7)
387172	IL2RB_F09G	GGSISSSDW (SEQ ID NO: 1)	IDHSGST (SEQ ID NO: 4)	ARGSWELTDAFDI (SEQ ID NO: 8)
387111	IL2RB_F09K	GGSISSSNW (SEQ ID NO: 2)	ISHSGST (SEQ ID NO: 5)	GRGSWELTDAFDI (SEQ ID NO: 9)
388252	IL2RB_F18E	GFTFSSYG (SEQ ID NO: 3)	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 6)	ARDLDYDVLTGDPVGGFDI (SEQ ID NO: 10)

表 2. 抗 IL2RB 重鏈抗體可變區胺基酸序列

純系 ID 編號	家族 ID 編號	VH 序列
387205	IL2RB_F09C	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSDWWSWVRQ PPGKGLEWIGEIDHSGSTNYNPSLMSRVTISVDKSKNQFSL KLSSVTAADTAVYFCGRGSWELSDAFDIRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11)
387172	IL2RB_F09G	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCTVSGGSISSSDWWSWVRQ PPGKGLEWIGEIDHSGSTNYNPSLMSRVTISVDKSKNQFSL KLSSVTAADTAVYFCARGSWELTDAFDIRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)
387111	IL2RB_F09K	QVQLQESSPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNWWSWVRQ PPGKGLEWIGEISHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSL RLSSVTAADTAVYFCGRGSWELTDAFDIRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 13)
388252	IL2RB_F18E	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKEREWVAVISYDGSNKYYTDSVKGRFTISRDNSKNTL YLEMNSLRAEDTAVYYCARDLDYDVLTGDPVGGFDIWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)

【0454】在一些實施例中，抗IL2RG抗體包含具有以下序列式之CDR序列。X指示可變胺基酸，在一些實施例中，其可為以下所列之特定胺基酸：

CDR1 (IL2RG_F16)

G F X1 X2 X3 X4 Y Y (SEQ ID NO: 32)

其中：

X1為T或I；

X2為F或V；

X3為S、N或G；且

X4為D或N；

CDR2 (IL2RG_F16)

I S X5 S G X6 X7 I (SEQ ID NO: 33)

其中：

X5為S或N；

X6為D、S、G或N；且

X7為T或I；及

CDR3 (IL2RG_F16)

ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)。

【0455】在一些實施例中，抗IL2RG抗體包含分別包含SEQ ID NO: 32、33及34之序列式的CDR1及CDR2及CDR3序列之任何組合。此家族之抗體在本文中可稱作IL2RG_F16抗體。

【0456】在一些實施例中，抗IL2RG抗體包括包含GFTFSDYY (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、包含ISSSGTTT (SEQ ID NO: 19)之CDR2 (IL2RG_F18)序列及包含ARGAAVAPGFDS (SEQ ID NO: 21)之CDR3 (IL2RG_F18)序列。此家族之抗體在本文中可稱作IL2RG_F18抗體。

【0457】結合至IL2RG的根據本揭示案之實施例之抗體可包含如本文所定義且以表3中列出之所提供之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列為例之一組CDR序列，及表4中列出之重鏈可變區(VH)序列。此抗體家族提供有助於作為臨床治療劑之效用的許多效益。抗體包括具有一系列結合親和力之成員，從而允許選擇具有所需結合親和力之特定序列。

表3. 抗IL2RG重鏈抗體CDR1、CDR2及CDR3胺基酸序列

純系ID編號	家族ID編號	CDR1	CDR2	CDR3
363256	IL2RG_F16A	GFTFSDYY (SEQ ID NO: 15)	ISSSGDTI (SEQ ID NO: 17)	ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)
363544	IL2RG_F16B	GFTFSDYY (SEQ ID NO: 15)	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 18)	ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)
388582	IL2RG_F16C	GFTFNDYY (SEQ ID NO: 16)	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 18)	ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)
363435	IL2RG_F18A	GFTFSDYY (SEQ ID NO: 15)	ISSSGTTT (SEQ ID NO: 19)	ARGAAVAPGFDS (SEQ ID NO: 21)

表4. 抗IL2RG重鏈抗體可變區胺基酸序列

純系ID編號	家族ID編號	VH序列
363256	IL2RG_F16A	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSSISSSGDTIYYADSVQGRFTLSRDNAENSLFL QMNSLRAEDTAVYYCARGDAVSITGDYRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 22)
363544	IL2RG_F16B	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGDAVSITGDYRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 23)
388582	IL2RG_F16C	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFNDYYMSWIRQA PGKGLEWVSHISSSGSTIYYADSVKGRFTVSRDNANNSLYL QMHSLRAEDTAVYYCARGDAVSITGDYRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 24)
363435	IL2RG_F18A	QVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWLRQ APGKELEWVSHISSSGTTTYYADSVEGRFTITRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGAAVAPGFDSRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 25)

【0458】適合之抗體可選自本文所提供之彼等抗體，

其係用於開發及治療或其他用途，包括但不限於用作多特異性抗體，諸如雙特異性抗體。

【0459】可使用此項技術中已知之方法，諸如Biacore量測來確定對候選蛋白質之親和力。本文所述之抗體家族之成員可對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-6}至約10^{-11}，包括但不限於：約10^{-6}至約10^{-10}；約10^{-6}至約10^{-9}；約10^{-6}至約10^{-8}；約10^{-8}至約10^{-11}；約10^{-8}至約10^{-10}；約10^{-8}至約10^{-9}；約10^{-9}至約10^{-11}；約10^{-9}至約10^{-10}；或此等範圍內之任何值。親和力選擇可藉由調節(例如，促效)IL2R生物活性之生物學評估，包括活體外檢定、臨床前模型及臨床試驗，以及潛在毒性之評估來確認。

【0460】本文所述之抗體家族之成員與食蟹猴之IL2R蛋白質有交叉反應，此有助於使用食蟹猴作為用於驗證本文所述之抗體的例如作用機制、藥物動力學、毒理學及其他屬性之動物模型。

【0461】在一些實施例中，本文中之IL2R特異性抗體包含VH結構域，其包含人類VH構架中之CDR1、CDR2及CDR3序列。舉例而言，CDR序列可位於圍繞SEQ ID NO: 11-14及22-25中列出之所提供之示例性可變區序列的分別CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸殘基26-33、51-58及97-116之區域中。一般熟習此項技術者將了解，若選擇不同構架序列，則CDR序列可處於不同位置，不過序列之次序一般將保持相同。

【0462】在一個具體實施例中，抗IL2RB抗體包含

SEQ ID NO: 1-3中之任一者之CDR1序列。在一個具體實施例中，CDR1序列包含SEQ ID NO: 1。在一個具體實施例中，CDR1序列包含SEQ ID NO: 2。在一個具體實施例中，CDR1序列包含SEQ ID NO: 3。

【0463】在一個具體實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 4-6中之任一者之CDR2序列。在一個具體實施例中，CDR2序列包含SEQ ID NO: 4。在一個具體實施例中，CDR2序列包含SEQ ID NO: 5。在一個具體實施例中，CDR2序列包含SEQ ID NO: 6。

【0464】在一個具體實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 7-10中之任一者之CDR3序列。在一個具體實施例中，CDR3序列包含SEQ ID NO: 7。在一個具體實施例中，CDR2序列包含SEQ ID NO: 8。在一個具體實施例中，CDR2序列包含SEQ ID NO: 9。在一個具體實施例中，CDR2序列包含SEQ ID NO: 10。

【0465】在又一個實施例中，抗IL2RB僅重鏈抗體包含SEQ ID NO: 1之CDR1序列；SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及SEQ ID NO: 7之CDR3序列。

【0466】在又一個實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 1之CDR1序列；SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及SEQ ID NO: 8之CDR3序列。

【0467】在又一個實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 2之CDR1序列；SEQ ID NO: 5之CDR2序列；及SEQ ID NO: 9之CDR3序列。

【0468】在又一個實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 3之CDR1序列；SEQ ID NO: 6之CDR2序列；及SEQ ID NO: 10之CDR3序列。

【0469】在又一個實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 11-14 (表2)之重鏈可變區胺基酸序列中之任一者。

【0470】在再一個實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 11之重鏈可變區序列。在再一個實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 12之重鏈可變區序列。在再一個實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 13之重鏈可變區序列。在再一個實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 14之重鏈可變區序列。

【0471】在一些實施例中，本揭示案之抗IL2RB抗體中之CDR序列相對於SEQ ID NO: 1-10 (表1)中之任一者中之CDR1、CDR2及/或CDR3序列或一組CDR1、CDR2及CDR3序列包含一個或兩個胺基酸取代。

【0472】在一些實施例中，抗IL2RB抗體包含重鏈可變結構域(VH)，其中CDR3序列在胺基酸水準上與其CDR3序列在表1中提供之抗體中之任一者的CDR3序列具有大於或等於80%，諸如至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性，且結合至IL2RB。

【0473】在一些實施例中，抗IL2RB抗體包含重鏈可變結構域(VH)，其中整組CDR 1、2及3 (組合)在胺基酸水準上與其CDR序列在表1中提供之抗體的CDR 1、2及3 (組合)具有大於或等於百分之八十五(85%) (例如，≥ 90%、≥

95%、≥ 98%、≥ 99%)序列一致性，且結合至IL2RB。

【0474】在一些實施例中，抗IL2RB抗體包含與SEQ ID NO: 11-14 (表2中所示)之重鏈可變區序列中之任一者具有至少約80%一致性、至少85%一致性、至少90%一致性、至少95%一致性、至少98%一致性或至少99%一致性之重鏈可變區序列，且結合至IL2RB。

【0475】在一些實施例中，抗IL2RB抗體包含與固定輕鏈序列配對之如本文所述之重鏈可變區序列。在一些實施例中，固定輕鏈在人類VL構架中包含SEQ ID NO: 44之CDR1序列、SEQ ID NO: 45之CDR2序列及SEQ ID NO: 46之CDR3序列。抗IL2RB VH區及固定輕鏈可變區一起對IL2RB具有結合親和力。在一些實施例中，固定輕鏈包含SEQ ID NO: 47之輕鏈可變區序列。在一些實施例中，固定輕鏈包含與SEQ ID NO: 47之重鏈可變區序列具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約99%百分比一致性之序列。在一些實施例中，固定輕鏈進一步包含輕鏈恆定區序列(CL)。在一些實施例中，固定輕鏈包含SEQ ID NO: 48之序列。

【0476】在一些實施例中，抗IL2RB抗體為僅重鏈抗體，其包含不與輕鏈序列配對之如本文所述之重鏈可變區序列。

【0477】在一個具體實施例中，抗IL2RG抗體包含SEQ ID NO: 15-16中之任一者之CDR1序列。在一個具體實施例中，CDR1序列包含SEQ ID NO: 15。在一個具體實施

例中，CDR1序列包含SEQ ID NO: 16。

【0478】在一個具體實施例中，抗IL2RG抗體包含SEQ ID NO: 17-19中之任一者之CDR2序列。在一個具體實施例中，CDR2序列包含SEQ ID NO: 17。在一個具體實施例中，CDR2序列包含SEQ ID NO: 18。在一個具體實施例中，CDR2序列包含SEQ ID NO: 19。

【0479】在一個具體實施例中，抗IL2RG抗體包含SEQ ID NO: 20-21中之任一者之CDR3序列。在一個具體實施例中，CDR3序列包含SEQ ID NO: 20。在一個具體實施例中，CDR2序列包含SEQ ID NO: 21。

【0480】在又一個實施例中，抗IL2RG僅重鏈抗體包含SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 17之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0481】在又一個實施例中，抗IL2RG抗體包含SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0482】在又一個實施例中，抗IL2RG抗體包含SEQ ID NO: 16之CDR1序列；SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0483】在又一個實施例中，抗IL2RG抗體包含SEQ ID NO: 15之CDR1序列；SEQ ID NO: 19之CDR2序列；及SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

【0484】在又一個實施例中，抗IL2RG抗體包含SEQ ID NO: 22-25 (表4)之重鏈可變區胺基酸序列中之任一者。

【0485】在再一個實施例中，抗IL2RG抗體包含SEQ ID NO: 22之重鏈可變區序列。在再一個實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 23之重鏈可變區序列。在再一個實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 24之重鏈可變區序列。在再一個實施例中，抗IL2RB抗體包含SEQ ID NO: 25之重鏈可變區序列。

【0486】在一些實施例中，本揭示案之抗IL2RG抗體中之CDR序列相對於SEQ ID NO: 15-21 (表3)中之任一者中之CDR1、CDR2及/或CDR3序列或一組CDR1、CDR2及CDR3序列包含一個或兩個胺基酸取代。

【0487】在一些實施例中，抗IL2RG抗體包含重鏈可變結構域(VH)，其中CDR3序列在胺基酸水準上與其CDR3序列在表3中提供之抗體中之任一者的CDR3序列具有大於或等於80%，諸如至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性，且結合至IL2RG。

【0488】在一些實施例中，抗IL2RG抗體包含重鏈可變結構域(VH)，其中整組CDR 1、2及3 (組合)在胺基酸水準上與其CDR序列在表3中提供之抗體的CDR 1、2及3 (組合)具有大於或等於百分之八十五(85%) (例如，≥ 90%、≥ 95%、≥ 98%、≥ 99%)序列一致性，且結合至IL2RG。

【0489】在一些實施例中，抗IL2RG抗體包含與SEQ ID NO: 22-25 (表4中所示)之重鏈可變區序列中之任一者具有至少約80%一致性、至少85%一致性、至少90%一致性、至少95%一致性、至少98%一致性或至少99%一致性

之重鏈可變區序列，且結合至IL2RG。

【0490】在一些實施例中，抗IL2RG抗體包含與固定輕鏈序列配對之如本文所述之重鏈可變區序列。在一些實施例中，固定輕鏈在人類VL構架中包含SEQ ID NO: 44之CDR1序列、SEQ ID NO: 45之CDR2序列及SEQ ID NO: 46之CDR3序列。抗IL2RG VH區及固定輕鏈可變區一起對IL2RG具有結合親和力。在一些實施例中，固定輕鏈包含SEQ ID NO: 47之輕鏈可變區序列。在一些實施例中，固定輕鏈包含與SEQ ID NO: 47之重鏈可變區序列具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約99%百分比一致性之序列。在一些實施例中，固定輕鏈進一步包含輕鏈恆定區序列(CL)。在一些實施例中，固定輕鏈包含SEQ ID NO: 48之序列。

【0491】在一些實施例中，抗IL2RG抗體為僅重鏈抗體，其包含不與輕鏈序列配對之如本文所述之重鏈可變區序列。

多特異性抗體

【0492】本揭示案之態樣包括多特異性，例如雙特異性抗體，其可具有本文所論述之構型中之任一者，包括但不限於包含兩個經由不對稱(例如，杵臼(KiH))界面彼此締合的不相同之重鏈多肽次單元之雙特異性二價重鏈抗體。在某些實施例中，雙特異性二價重鏈抗體可包含兩個經由不對稱界面彼此締合的不相同之重鏈多肽次單元，且可視

情況進一步包括兩個相同之固定輕鏈多肽次單元，其中每一者與兩個重鏈多肽次單元之一締合。

【0493】在一些實施例中，雙特異性抗體包含至少一個結合至第一IL2R次單元之重鏈可變區及至少一個結合至第二IL2R次單元之重鏈可變區。在一些實施例中，雙特異性抗體包含至少一個結合至IL2RB之重鏈可變區及至少一個結合至IL2RG之重鏈可變區。在一些實施例中，多特異性抗體進一步包括包含CH2及/或CH3及/或CH4結構域而不存在CH1結構域之Fc部分。

【0494】各種格局之多特異性抗體在本揭示案之範圍內，包括但不限於單鏈多肽、二鏈多肽、三鏈多肽、四鏈多肽及其複合物。本文中之多特異性抗體具體包括結合至IL2RB及IL2RG之彼等抗體。

【0495】在一些實施例中，多特異性抗體包括包含IL2RB_F09家族之成員的第一可變區，該第一可變區包括包含SEQ ID NO: 26之CDR1序列、包含SEQ ID NO: 27之CDR2序列及包含SEQ ID NO: 28之CDR3序列；及包含IL2RG_F16家族之成員的第二可變區，該第二可變區包括包含SEQ ID NO: 32之CDR1序列、包含SEQ ID NO: 33之CDR2序列及包含SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0496】在一些實施例中，多特異性抗體包括包含IL2RB_F09家族之成員的第一可變區，該第一可變區包括包含SEQ ID NO: 26之CDR1序列、包含SEQ ID NO: 27之CDR2序列及包含SEQ ID NO: 28之CDR3序列；及包含

IL2RG_F18家族之成員的第二可變區，該第二可變區包括包含SEQ ID NO: 15之CDR1序列、包含SEQ ID NO: 19之CDR2序列及包含SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

【0497】在一些實施例中，多特異性抗體包括包含IL2RB_F18家族之成員的第一可變區，該第一可變區包括包含SEQ ID NO: 29之CDR1序列、包含SEQ ID NO: 30之CDR2序列及包含SEQ ID NO: 31之CDR3序列；及包含IL2RG_F16家族之成員的第二可變區，該第二可變區包括包含SEQ ID NO: 32之CDR1序列、包含SEQ ID NO: 33之CDR2序列及包含SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0498】在一些實施例中，多特異性抗體包括包含IL2RB_F18家族之成員的第一可變區，該第一可變區包括包含SEQ ID NO: 29之CDR1序列、包含SEQ ID NO: 30之CDR2序列及包含SEQ ID NO: 31之CDR3序列；及包含IL2RG_F18家族之成員的第二可變區，該第二可變區包括包含SEQ ID NO: 15之CDR1序列、包含SEQ ID NO: 19之CDR2序列及包含SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

【0499】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 7之CDR3序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二可變區包含SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 17之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0500】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至

IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二可變區包含SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0501】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 2之CDR1序列、SEQ ID NO: 5之CDR2序列及SEQ ID NO: 9之CDR3序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二可變區包含SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0502】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 3之CDR1序列、SEQ ID NO: 6之CDR2序列及SEQ ID NO: 10之CDR3序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二可變區包含SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 17之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0503】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二可變區包含SEQ ID NO: 16之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【0504】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至

IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二可變區包含SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 19之CDR2序列及SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

【0505】表5提供根據本揭示案之實施例之雙特異性IL2RB x IL2RG抗體之各種CDR組合的匯總。

表5. 雙特異性IL2RB x IL2RG抗體，CDR序列組合

家族ID編號組合	CDR1	CDR2	CDR3
IL2RB_F09C**	GGSISSSDW (SEQ ID NO: 1)	IDHSGST (SEQ ID NO: 4)	GRGSWELSDAFDI (SEQ ID NO: 7)
IL2RG_F16A	GFTFSDYY (SEQ ID NO: 15)	ISSSGDTI (SEQ ID NO: 17)	ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)
IL2RB_F09G**	GGSISSSDW (SEQ ID NO: 1)	IDHSGST (SEQ ID NO: 4)	ARGSWELTDAFDI (SEQ ID NO: 8)
IL2RG_F16B	GFTFSDYY (SEQ ID NO: 15)	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 18)	ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)
IL2RB_F09K**	GGSISSSNW (SEQ ID NO: 2)	ISHSGST (SEQ ID NO: 5)	GRGSWELTDAFDI (SEQ ID NO: 9)
IL2RG_F16B	GFTFSDYY (SEQ ID NO: 15)	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 18)	ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)
IL2RB_F18E**	GFTFSSYG (SEQ ID NO: 3)	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 6)	ARDLDYDVLTGDPVGGFDI (SEQ ID NO: 10)
IL2RG_F16A	GFTFSDYY (SEQ ID NO: 15)	ISSSGDTI (SEQ ID NO: 17)	ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)
IL2RB_F09G**	GGSISSSDW (SEQ ID NO: 1)	IDHSGST (SEQ ID NO: 4)	ARGSWELTDAFDI (SEQ ID NO: 8)
IL2RG_F16C	GFTFNDYY (SEQ ID NO: 16)	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 18)	ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)
IL2RB_F09G**	GGSISSSDW (SEQ ID NO: 1)	IDHSGST (SEQ ID NO: 4)	ARGSWELTDAFDI (SEQ ID NO: 8)
IL2RG_F18A	GFTFSDYY (SEQ ID NO: 15)	ISSSGTTT (SEQ ID NO: 19)	ARGAAVAPGFDS (SEQ ID NO: 21)

【0506】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 11之重鏈可變區序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二

可變區包含SEQ ID NO: 22之重鏈可變區序列。

【0507】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 12之重鏈可變區序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二可變區包含SEQ ID NO: 23之重鏈可變區序列。

【0508】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 13之重鏈可變區序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二可變區包含SEQ ID NO: 23之重鏈可變區序列。

【0509】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 14之重鏈可變區序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二可變區包含SEQ ID NO: 22之重鏈可變區序列。

【0510】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 12之重鏈可變區序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二可變區包含SEQ ID NO: 24之重鏈可變區序列。

【0511】在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合至IL2RB之第一可變區，該第一可變區包含SEQ ID NO: 12之重鏈可變區序列；及結合至IL2RG之第二可變區，該第二可變區包含SEQ ID NO: 25之重鏈可變區序列。

【0512】表6提供根據本揭示案之實施例之雙特異性IL2RB x IL2RG抗體之各種重鏈可變區組合的匯總。

表 6. 雙特異性 IL2RB x IL2RG 抗體，VH 序列組合

家族 ID 編號組合	VH 序列
IL2RB_F09C ** IL2RG_F16A	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSDWWSWVRQPPGKGL EWIGEIDHSGSTNYNPSLMSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAV YFCGRGSWELSDAFDIRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11)
	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGL EWVSSISSSGDTIYYADSVQGRFTLSRDNAENSLFLQMNSLRAEDT AVYYCARGDAVSITGDYRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 22)
IL2RB_F09G ** IL2RG_F16B	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCTVSGGSISSSDWWSWVRQPPGKGL EWIGEIDHSGSTNYNPSLMSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAV YFCARGSWELTDAFDIRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)
	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGL EWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARGDAVSITGDYRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 23)
IL2RB_F09K ** IL2RG_F16B	QVQLQESSPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGL EWIGEISHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLRLSSVTAADTAV YFCGRGSWELTDAFDIRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 13)
	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGL EWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARGDAVSITGDYRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 23)
IL2RB_F18E ** IL2RG_F16A	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKER EWVAVISYDGSNKYYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRAED TAVYYCARDLDYDVLTGDPVGGFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)
	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGL EWVSSISSSGDTIYYADSVQGRFTLSRDNAENSLFLQMNSLRAEDT AVYYCARGDAVSITGDYRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 22)
IL2RB_F09G ** IL2RG_F16C	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCTVSGGSISSSDWWSWVRQPPGKGL EWIGEIDHSGSTNYNPSLMSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAV YFCARGSWELTDAFDIRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)
	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFNDYYMSWIRQAPGKGL EWVSHISSSGSTIYYADSVKGRFTVSRDNANNSLYLQMHSLRAEDT AVYYCARGDAVSITGDYRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 24)
IL2RB_F09G ** IL2RG_F18A	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCTVSGGSISSSDWWSWVRQPPGKGL EWIGEIDHSGSTNYNPSLMSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAV YFCARGSWELTDAFDIRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)
	QVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWLRQAPGKEL EWVSHISSSGTTTYYADSVEGRFTITRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARGAAVAPGFDSRGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 25)

【0513】在一些實施例中，多特異性抗體包括第一及第二多肽，亦即，第一及第二多肽次單元，其中各多肽包含重鏈抗體之抗原結合結構域。在一些實施例中，第一及第二多肽中之每一者進一步包括鉸鏈區或鉸鏈區之至少一部分，其可有助於在第一與第二多肽之間形成至少一個二

硫鍵。在一些實施例中，第一及第二多肽中之每一者進一步包括至少一個重鏈恆定區(CH)結構域，諸如CH2結構域及/或CH3結構域及/或CH4結構域。在某些實施例中，CH結構域缺少CH1結構域。第一及第二多肽中之每一者之抗原結合結構域可併有本文所述之CDR序列及/或可變區序列中之任一者以向多特異性抗體賦予抗原結合能力。因此，在某些實施例中，多特異性抗體中之各多肽次單元可包括結合至不同IL2R次單元或鏈(例如，IL2RB及IL2RG)之抗原結合結構域。

【0514】在一些實施例中，多特異性抗體包含變異體人類IgG4 Fc結構域，其包含第一重鏈恆定區序列，該第一重鏈恆定區序列包含S228P突變、F234A突變、L235A突變及T366W突變(杵)；及第二重鏈恆定區序列，該第二重鏈恆定區序列包含S228P突變、F234A突變、L235A突變、T366S突變、L368A突變及Y407V突變(臼)。此變異體或經修飾之IgG4 Fc結構域防止不當Fab交換，降低抗體之效應子功能，且亦促進重鏈多肽次單元之異二聚化以形成多特異性(例如，雙特異性)抗體。

【0515】本文所述之多特異性抗體之組分(亦即，CDR序列、可變區序列及Fc結構域序列(例如，鉸鏈、CH2及CH3結構域序列))可依各種方式組合以產生多特異性抗體，該等多特異性抗體結合至IL2R，例如，結合至IL2RB及IL2RG，且具有有益特性，例如，降低之效應子功能活性、增加之IL2R促效活性等。

【0516】表7提供人類IgG1及IgG4 Fc區序列之序列，以及併有賦予額外所需特性之額外突變(變異體)的此等序列之型式。

表 7. 人類 IgG1 及 IgG4 Fc 區序列及其變異體

多肽名稱	胺基酸序列
人類 IgG1 (UniProt 編號 P01857)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 42)
人類 IgG4 (UniProt 編號 P01861)	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 43)
具有靜默突變之人類 IgG1 (Fc 區)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 51)
具有靜默突變之人類 IgG4 (Fc 區)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 52)
人類 IgG4 鉸鏈區 (野生型)	ESKYGPPCPSCPA (SEQ ID NO: 54)
人類 IgG4 鉸鏈區 (S228P)	ESKYGPPCP**P**CPA (SEQ ID NO: 55)
人類 IgG4 CH2 結構域序列(野生型)	APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK (SEQ ID NO: 56)
人類 IgG4 CH2 結構域序列 (F234A、L235A)	APE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAK (SEQ ID NO: 57)
人類 IgG4 CH3 結構域序列(野生型)	GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 58)

多肽名稱	胺基酸序列
人類 IgG4 CH3 結構域序列(杵，T366W)	GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 59)
人類 IgG4 CH3 結構域序列(臼，T366S、L368A、Y407V)	GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 60)

【0517】在一些實施例中，雙特異性抗體包括包含結合至IL2RB之可變區的第一重鏈多肽次單元，其中該第一重鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 53之序列；及包含結合至IL2RG之可變區的第二重鏈多肽次單元，其中該第二重鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 61之序列。

【0518】在一些實施例中，雙特異性抗體包括包含結合至IL2RB之可變區的第一重鏈多肽次單元，其中該第一重鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 62之序列；及包含結合至IL2RG之可變區的第二重鏈多肽次單元，其中該第二重鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 63之序列。

【0519】在一些實施例中，雙特異性抗體包括包含結合至IL2RB之可變區的第一重鏈多肽次單元，其中該第一重鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 64之序列；及包含結合至IL2RG之可變區的第二重鏈多肽次單元，其中該第二重鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 65之序列。

【0520】在一些實施例中，雙特異性抗體包括包含結合至IL2RB之可變區的第一重鏈多肽次單元，其中該第一重鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 66之序列；及包含結合至IL2RG之可變區的第二重鏈多肽次單元，其中該第二重

鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 67之序列。

【0521】在一些實施例中，雙特異性抗體包括包含結合至IL2RB之可變區的第一重鏈多肽次單元，其中該第一重鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 34之序列；及包含結合至IL2RG之可變區的第二重鏈多肽次單元，其中該第二重鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 35之序列。

【0522】在一些實施例中，雙特異性抗體包括包含結合至IL2RB之可變區的第一重鏈多肽次單元，其中該第一重鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 36之序列；及包含結合至IL2RG之可變區的第二重鏈多肽次單元，其中該第二重鏈多肽次單元包含SEQ ID NO: 37之序列。

【0523】表8提供根據本揭示案之實施例之雙特異性IL2RB x IL2RG抗體之各種重鏈多肽次單元序列組合的匯總。

表 8. 雙特異性 IL2RB x IL2RG 抗體，全長多肽序列組合

家族 ID 編號組合	多肽名稱	全長序列
IL2RB_F09C 臼 ** IL2RG_F16A 杵	IL2RB_F09C IgG4 臼	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSDWWSW VRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNYNPSLMSRVTISVDKS KNQFSLKLSSVTAADTAVYFCGRGSWELSDAFDIRGQ GTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 53)
	IL2RG_F16A 杵	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSSISSSGDTIYYADSVQGRFTLSRDNA ENSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARGDAVSITGDYRGQG TLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 61)
IL2RB_F09G 臼 ** IL2RG_F16B 杵	IL2RB_F09G IgG4 臼	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCTVSGGSISSSDWWSWV RQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNYNPSLMSRVTISVDKSK NQFSLKLSSVTAADTAVYFCARGSWELTDAFDIRGQG TLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 62)
	IL2RG_F16B 杵	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDAVSITGDYRGQ GTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 63)
IL2RB_F09K 臼 ** IL2RG_F16B 杵	IL2RB_F09K IgG4 臼	QVQLQESSPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNWWSWV RQPPGKGLEWIGEISHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKN QFSLRLSSVTAADTAVYFCGRGSWELTDAFDIRGQGT LVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

家族 ID 編號組合	多肽名稱	全長序列
		DGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 64)
	IL2RG_F16B IgG4 杵	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDAVSITGDYRGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 65)
IL2RB_F18E 臼 ** IL2RG_F16A 杵	IL2RB_F18E IgG4 臼	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKEREWVAVISYDGSNKYYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYCARDLDYDVLTGDPVGGFDIWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 66)
	IL2RG_F16A IgG4 杵	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSSISSSGDTIYYADSVQGRFTLSRDNAENSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARGDAVSITGDYRGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 67)
IL2RB_F09G 臼 ** IL2RG_F16C 杵	IL2RB_F09G IgG4 臼	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCTVSGGSISSSDWWSWVRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNYNPSLMSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARGSWELTDAFDIRGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 34)
	IL2RG_F16C IgG4 杵	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFNDYYMSWIRQAPGKGLEWVSHISSSGSTIYYADSVKGRFTVSRDNANNSLYLQMHSLRAEDTAVYYCARGDAVSITGDYRGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

家族 ID 編號組合	多肽名稱	全長序列
		LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 35)
IL2RB_F09G 臼 ** IL2RG_F18A 杵	IL2RB_F09G IgG4 臼	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCTVSGGSISSSDWWSWV RQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNYNPSLMSRVTISVDKSK NQFSLKLSSVTAADTAVYFCARGSWELTDAFDIRGQG TLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 36)
	IL2RG_F18A IgG4 杵	QVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWL RQAPGKELEWVSHISSSGTTTYYADSVEGRFTITRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAAVAPGFDSRGQ GTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 37)

【0524】表9及表10中提供本文所提及之額外序列以供參考。

表 9. 額外序列

蛋白質名稱	UniProt KB 編號	胺基酸序列
人類 IL2RA	P01589	MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAELCDDDPPEIPHATFKAM AYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDN QCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQ ASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYR ALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEE KPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY QVAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI (SEQ ID NO: 38)
人類 IL2RB	P14784	MAAPALSWRLPLLILLLPLATSWASAAVNGTSQFTCFYNS RANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASH YFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTP DTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDT IPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCN TPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISP LEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYF FFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQ PLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGS GAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPP PELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNAR LPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV (SEQ ID NO: 39)
人類 IL2RG	P31785	MLKPSLPFTSLLFLQLPLLGVGLNTTILTPNGNEDTTADFFL TTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPT NLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIH LYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLH KLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSV DYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWS HPIHWGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWL ERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQP DYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYT LKPET (SEQ ID NO: 40)
人類 IL2	P60568	MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 41)

表 10. 額外序列

蛋白質名稱	胺基酸序列
固定輕鏈，CDR1 序列	QSVSSN (SEQ ID NO: 44)
固定輕鏈，CDR2 序列	GAS (SEQ ID NO: 45)
固定輕鏈，CDR3 序列	QQYNNWPWT (SEQ ID NO: 46)
固定輕鏈，VL 序列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 47)
固定輕鏈，全長序列 (VL + CL)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 48)

細胞內化

【0525】在一些實施例中，本揭示案之抗體一旦結合至結合標靶(例如，IL2R)，即內化至細胞中，其中與一或多種不內化之對照抗體相比，內化為至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%，或至少約90%、至少約100%、至少約110%、至少約120%、至少約130%、至少約140%、至少約150%、至少約160%、至少約170%、至少約180%、至少約190%，或至少約200%或更高。在一些實施例中，本文所述之方法之態樣涉及在細胞中內化如本文所述之抗體以達成所需作用，例如，充當IL2R促效劑。

【0526】細胞內化結果在**圖 7**之圖 A-B 中提供。圖 A 描繪隨時間而變的來自人類 PBMC 之 $CD8^+$ T 細胞對所指示之

抗IL2Rβ/γ UniAbs™之內化。圖B以表格格式提供此數據。藉由流式細胞術偵測UniAb™之表面水準，且相對於尚未允許內化之細胞報告。所觀測之半衰期在0.27小時至0.81小時之範圍內。如此處所觀測，內化潛在地部分依賴於雙特異性抗體之特異性抗IL2RG臂，此係因為包含IL2RG_F16B結合序列之分子與含有不同抗IL2RG結合序列之分子相比更快內化，且達到更大程度。

抗IL2R抗體之製備

【0527】本揭示案之抗體可藉由此項技術中已知之方法製備。在一些實施例中，本文中之抗體由基因轉殖動物產生，包括基因轉殖小鼠及大鼠，例如基因轉殖大鼠，其中內源性免疫球蛋白基因敲除或禁用。在一些實施例中，本文中之重鏈抗體在UniRat™中產生。UniRat™使其內源性免疫球蛋白基因靜默，且使用人類免疫球蛋白重鏈易位基因座表現多種天然最佳化之完全人類HCAb庫。儘管可使用多種技術敲除或靜默大鼠中之內源性免疫球蛋白基因座，但在UniRat™中，鋅指(內切)核酸酶(ZNF)技術用於滅活內源性大鼠重鏈J-基因座、輕鏈Cκ基因座及輕鏈Cλ基因座。用於顯微注射至卵母細胞中之ZNF構築體可產生IgH及IgL敲除(KO)系。詳情參見例如Geurts等人，2009, *Science* 325:433。Ig重鏈敲除大鼠之表徵已由Menoret等人，2010, *Eur. J. Immunol.* 40:2932-2941報導。ZNF技術之優點為經由至多數個kb之缺失使基因或基因座靜默之非同

源末端連接亦可為同源整合提供靶位點(Cui等人, 2011, *Nat Biotechnol* 29:64-67)。UniRat™中產生之人類重鏈抗體稱為UniAbs™ ，且可結合常規抗體無法攻擊之抗原決定基。其高特異性、親和力及小尺寸使其成為單特異性及多特異性應用之理想選擇。

【0528】除UniAbs™之外，本文特別包括缺乏駱駝VHH構架及突變之僅重鏈抗體，及其功能性VH區。此類僅重鏈抗體可例如在包含完全人類僅重鏈基因座之基因轉殖大鼠或小鼠中產生，如在例如WO2006/008548中所述，但亦可使用其他基因轉殖哺乳動物，諸如兔、天竺鼠及大鼠。僅重鏈抗體，包括其VHH或VH功能片段，亦可藉由重組DNA技術，藉由在適合之真核或原核宿主中表現編碼核酸來產生，該宿主包括例如哺乳動物細胞(例如，CHO細胞)、大腸桿菌或酵母。

【0529】僅重鏈抗體之結構域組合抗體及小分子藥物之優點：可為單價或多價的；具有低毒性；且製造具有成本效益。歸因於其小尺寸，此等結構域易投與，包括經口或局部投與，其特徵為高穩定性，包括胃腸道穩定性；且其半衰期可根據所需用途或適應症進行定制。另外，HCAb之VH及VHH結構域可依具有成本效益之方式製造。

【0530】在一個具體實施例中，本揭示案之重鏈抗體，包括UniAbs™，在FR4區之第一個位置(根據Kabat編號系統之胺基酸位置101)處之原生胺基酸殘基經另一個胺基酸殘基取代，此舉能夠破壞在彼位置處包含或與原生胺

基酸殘基締合之暴露於表面之疏水性貼片。此類疏水性貼片通常埋入與抗體輕鏈恆定區之界面中，但在HCAb中暴露於表面，且至少部分用於HCAb之不當聚集及輕鏈締合。在一些實施例中，經取代之胺基酸殘基帶電荷。在一些實施例中，經取代之胺基酸殘基帶正電荷，諸如離胺酸(Lys，K)、精胺酸(Arg，R)或組胺酸(His，H)，例如精胺酸(R)。在一些實施例中，來源於基因轉殖動物之僅重鏈抗體在101位含有Trp至Arg突變。在一些實施例中，所得HCAb在不存在聚集之生理條件下具有高抗原結合親和力及溶解度。

【0531】作為本揭示案之一部分，在ELISA蛋白質及細胞結合檢定中鑑定結合至人類IL2R的具有來自UniRat™動物(UniAb™)之獨特序列之人類IgG抗IL2R重鏈抗體。所鑑定之重鏈可變區(VH)序列對人類IL2R蛋白質結合及/或對於與IL2R+細胞之結合呈陽性，且對於與不表現IL2R之細胞的結合全部呈陰性。

【0532】結合至IL2R蛋白質上之非重疊抗原決定基之重鏈抗體(例如，UniAbs™)可藉由競爭結合檢定來鑑定，諸如酶聯免疫檢定(ELISA檢定)或流式細胞術競爭結合檢定。舉例而言，可使用結合至靶抗原之已知抗體與所關注之抗體之間的競爭。藉由使用此種方法，可將一組抗體分為與參考抗體競爭之抗體及不與參考抗體競爭之抗體。將非競爭性抗體鑑定為結合至不與參考抗體所結合之抗原決定基重疊的不同抗原決定基。通常，固定一種抗體，結合

抗原，且在ELISA檢定中測試第二種標記(例如，生物素化)之抗體結合捕獲之抗原的能力。此亦可藉由使用表面電漿子共振(SPR)平台來執行，包括ProteOn XPR36 (BioRad, Inc)、Biacore 2000及Biacore T200 (GE Healthcare Life Sciences)及MX96 SPR成像儀(Ibis technologies B.V.)，以及生物層干涉平台，諸如Octet Red384及Octet HTX (ForteBio, Pall Inc)。更多詳情參見本文中之實例。

【0533】典型地，如藉由標準技術，諸如藉由上文所述之競爭結合檢定所確定，若抗體使得參考抗體與靶抗原之結合減少約15-100%，則該抗體與參考抗體「競爭」。在一些實施例中，使用酶聯免疫檢定(ELISA檢定)量測競爭結合。在一些實施例中，固定一種抗體，結合抗原，且在ELISA檢定中測試第二種標記(例如，生物素化)之抗體結合捕獲之抗原的能力。此可例如使用表面電漿子共振(SPR)平台來執行，諸如ProteOn XPR36 (BioRad, Inc)、Biacore 2000及Biacore T200 (GE Healthcare Life Sciences)及MX96 SPR成像儀(Ibis technologies B.V.)，以及生物層干涉平台，諸如Octet Red384及Octet HTX (ForteBio, Pall Inc)。在一些實施例中，使用流式細胞術競爭結合檢定來量測競爭結合。

【0534】在各種實施例中，相對抑制為至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約

80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或更高。

醫藥組合物

【0535】本揭示案之另一個態樣為提供醫藥組合物，該等醫藥組合物包含與合適之醫藥學上可接受之載劑混合之一或多種本揭示案之抗體。如本文所用之醫藥學上可接受之載劑例示但不限於佐劑、固體載劑、水、緩沖劑或此項技術中用於保持治療組分之其他載劑，或其組合。

【0536】在一個實施例中，醫藥組合物包含結合至IL2R之重鏈抗體(例如，UniAb™)。在另一個實施例中，醫藥組合物包含多特異性(包括雙特異性)重鏈抗體(例如，UniAb™)，其結合至IL2R蛋白質上之兩個或更多個非重疊抗原決定基(例如，第一IL2R多肽鏈(例如，IL2RB)上之第一抗原決定基及第二IL2R多肽鏈(例如，IL2RG)上之第二抗原決定基)。在一些實施例中，醫藥組合物包含結合至IL2RB及IL2RG之多特異性(包括雙特異性)重鏈抗體(例如，UniAb™)。

【0537】根據本揭示案使用之抗體的醫藥組合物係藉由將具有所需純度之蛋白質與視情況選用之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑混合來製備以供儲存(參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, Osol, A. 編 (1980))，諸如呈凍乾調配物或水溶液之形式。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒，且包括緩沖劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有

機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲銨；氯化六羥季銨(hexamethonium chloride)；苯扎氯銨(benzalkonium chloride)、氯化苯索寧(benzethonium chloride)；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；鄰苯二酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬複合物(例如，鋅-蛋白質複合物)；及/或非離子表面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0538】在一些實施例中，用於非經腸投與之醫藥組合物為無菌的且實質上等張且在優良製造規範(GMP)條件下製造。醫藥組合物可呈單位劑型(亦即，用於單次投與之劑量)提供。配方取決於所選投藥途徑。本文中之抗體可藉由靜脈內注射或輸注或皮下投與。對於注射投與，可將本文中之抗體在水溶液中，例如在生理相容之緩衝液中調配以減少注射部位之不適。溶液可含有如上文所論述之載劑、賦形劑或穩定劑。或者，抗體可呈凍乾形式，以供使用前與適合之載劑(例如，無菌無熱原水)構成。

【0539】抗體調配物揭示於例如美國專利第9,034,324號中。類似調配物可用於本揭示案之重鏈抗體，包括UniAbs™。皮下抗體調配物描述於例如US20160355591及US20160166689中。

使用方法

【0540】本文所述之抗IL2R抗體及醫藥組合物可用於治療藉由活化免疫細胞，諸如免疫效應細胞，諸如效應T細胞及自然殺傷(NK)細胞中之IL2R信號傳導所介導之疾病及疾患。在一些實施例中，疾病或疾患可為感染性疾病、自體免疫病症(例如，克羅恩氏病、多發性硬化症)、癌症、炎性疾病(例如，關節炎)，或與缺陷性IL-2介導之信號傳導、缺陷性T細胞增殖或T細胞功能障礙相關之疾病或病症。

【0541】在一些實施例中，疾病或病症為其中增加之IL-2介導之信號傳導對患者為治療性之疾病或病症。在一些實施例中，疾病或病症與缺陷性T細胞反應，例如缺陷性CD8+ T細胞反應相關。

【0542】在一些實施例中，治療旨在藉由以下方式預防或治療疾病或病症：增加CD3+ T細胞之數目、增加CD4+ T細胞之數目、增加CD8+ T細胞之數目、增加CD8+效應T細胞(例如，CTL)之數目、增加NK細胞之數目、增加CD8+ T細胞與CD4+ T細胞之比率、降低Treg之比例，或其任何組合。

【0543】在一些實施例中，疾病或病症可表現為感染，或表現為不能對感染產生有效免疫反應。感染可能為慢性的、持續的、潛伏的或緩慢的，且可能為細菌、病毒、真菌或寄生蟲感染之結果。因此，可向患有細菌、病毒或真菌感染之患者提供治療。細菌感染之非限制性實例包括幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)感染。病毒感染之非限制性實例包括EBV、HIV、B型肝炎或C型肝炎之感染。

【0544】在一些實施例中，疾病或病症可與癌症，諸如腫瘤免疫逃逸相關。許多人類腫瘤表現由T細胞識別且能夠誘導免疫反應之腫瘤相關抗原。癌症亦可在不存在T細胞功能障礙跡象之情況下進行治療，但本文所述之抗體的使用促進有效免疫反應。

【0545】在一些實施例中，治療旨在預防與缺陷性及/或減少之IL-2介導之信號傳導相關之疾病或病症。因此，本文所述之抗體可用於調配醫藥組合物或藥劑，且個體可針對疾病狀態之發展進行預防性治療。此可能在疾病狀態之症狀發作之前發生，及/或可將此種治療施用於視為處於疾病或病症之較大風險下的個體。

【0546】在某些實施例中，本文中之方法涉及誘導免疫效應細胞之活化而不優先活化調控性T細胞(Treg)。不受理論束縛，本發明者已發現同時靶向IL2受體之β及γ次單元以誘導人類免疫效應細胞中之IL2R信號傳導之活化(亦即，充當促效劑)而不優先活化Treg，使平衡轉向T效

應細胞及NK細胞之活化的多特異性抗體會改善藉由活化IL2R信號傳導所介導之疾病及病症的治療結果。

【0547】因此，本揭示案之態樣包括治療方法，其中藉由投與治療有效量之一或多種本文所述之抗體來加強或促進個體之免疫反應。在一些實施例中，該等方法涉及投與本文所述之抗體以達成破壞癌性細胞之免疫反應。在某些實施例中，本文所述之抗體充當IL2R信號傳導路徑之促效劑以達成此類結果。根據本揭示案之實施例之方法亦包括組合療法，其中向個體投與如本文所述之抗體，連同另一療程，例如化學療法方案。

【0548】在一個態樣中，對IL2R信號傳導路徑具有促效劑活性的如本文所述之多特異性(例如，雙特異性)抗體用於治療癌症。適於此種治療之癌症包括但不限於晚期或轉移性癌症。在一些實施例中，癌症為實體瘤癌症。根據本揭示案之實施例之實體瘤癌症包括但不限於腎細胞癌、黑色素瘤、尿路上皮癌、三陰性乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌、肉瘤、頭頸部鱗狀細胞癌及轉移性去勢抵抗性前列腺癌。

【0549】本揭示案之態樣亦包括用於刺激免疫細胞中之IL2R信號傳導之方法，其中該等方法涉及使免疫細胞與如本文所述之抗體(例如，與如本文所述之促效性雙特異性抗體)接觸。在某些實施例中，該等方法涉及藉由使免疫細胞與結合至IL2RB及IL2RG兩者且充當IL2R複合物促效劑之多特異性(例如，雙特異性)抗體接觸來刺激免疫細

胞上之IL2RB/IL2RG二聚受體複合物。主題方法中可涉及表現IL2R之多種免疫細胞中之任一者，包括但不限於：CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及自然殺傷(NK)細胞。

【0550】用於治療疾病之本揭示案之組合物的有效劑量取決於許多不同因素，包括投藥方式、靶部位、患者之生理狀態、患者為人類抑或動物、所投與之其他藥物及治療為預防性抑或治療性的。通常，患者為人類，但亦可治療非人類哺乳動物，例如伴侶動物，諸如狗、貓、馬等，實驗室哺乳動物，諸如兔、小鼠、大鼠等，及類似動物。可滴定治療劑量以使安全性及有效性達到最佳。

【0551】一般熟習之臨床醫師可容易地確定劑量水準，且可根據需要進行修改，例如根據需要修改個體對療法之反應。可與載劑材料組合產生單一劑型之活性成分的量取決於所治療之宿主及特定投藥模式。劑量單位形式一般含有約1 mg至約500 mg之活性成分。

【0552】在一些實施例中，藥劑之治療劑量可在約0.0001至100 mg/kg且更通常為0.01至5 mg/kg宿主體重之範圍內。舉例而言，劑量可為1 mg/kg體重或10 mg/kg體重或在1-10 mg/kg之範圍內。示例性治療方案需要每兩週投與一次或每月投與一次或每3至6個月投與一次。本揭示案之治療實體通常在多個時機投與。單次劑量之間的時間間隔可為每週、每月或每年。如藉由量測患者中之治療實體之血液水準所指示，時間間隔亦可為不規則的。或者，本揭示案之治療實體可作為持續釋放調配物來投與，在此種情

況下需要較少頻率之投藥。劑量及頻率取決於多肽在患者中之半衰期。

【0553】典型地，將組合物製備成可注射劑，作為液體溶液或懸浮液；亦可製備適合於注射前溶解或懸浮於液體媒劑中之固體形式。本文中之醫藥組合物適合於直接或在固體(例如，凍乾)組合物重構之後靜脈內或皮下投藥。如上文所論述，製劑亦可乳化或囊封於脂質體或微粒，諸如聚丙交酯、聚乙交酯或共聚物中以增強佐劑作用。Langer, *Science* 249: 1527, 1990及Hanes, *Advanced Drug Delivery Reviews* 28: 97-119, 1997。本揭示案之藥劑可呈積存注射劑或植入製劑之形式投與，其可依允許持續或脈衝釋放活性成分之方式調配。將醫藥組合物一般調配成無菌的、實質上等張的且完全符合美國食品與藥物管理局之所有優良製造規範(GMP)之規定。

【0554】本文所述之抗體及抗體結構之毒性可藉由細胞培養物或實驗動物中之標準醫藥程序來確定，例如，藉由確定LD50 (50%群體之致死劑量)或LD100 (100%群體之致死劑量)。毒性作用與治療作用之間的劑量比為治療指數。自此等細胞培養檢定及動物研究中獲得之數據可用於制定對人類使用無毒之劑量範圍。在一些實施例中，本文所述之抗體的劑量在循環濃度之範圍內，該等循環濃度包括具有極少乃至無毒性之有效劑量。取決於所採用之劑型及所利用之投藥途徑，劑量可在此範圍內變化。個別醫師可鑒於患者之狀況選擇確切調配物、投藥途徑及劑量。

【0555】用於投藥之組合物通常將包含溶解於醫藥學上可接受之載劑，例如水性載劑中之抗體或其他消融劑。可使用多種水性載劑，例如緩衝鹽水及類似物。此等溶液為無菌的且一般不含非所需之物質。此等組合物可藉由常規熟知滅菌技術進行滅菌。組合物可根據需要含有醫藥學上可接受之輔助物質以接近生理條件，諸如pH調節劑及緩沖劑、毒性調節劑及類似物，例如乙酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、乳酸鈉及類似物。此等調配物中活性劑之濃度可大不相同，且將主要基於液體體積、黏度、體重及類似因素根據所選之特定投藥模式及患者之需要進行選擇(例如，Remington's Pharmaceutical Science (第15版, 1980)及Goodman & Gillman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (Hardman等人編, 1996))。

【0556】包含本揭示案之活性劑及其調配物以及使用說明書之套組亦在本揭示案之範疇內。套組可進一步含有至少一種額外試劑，例如，化學治療藥物等。套組典型地包括指示套組內容物之預期用途的標籤。如本文所用，術語「標籤」包括在套組上或與套組一起提供或以其他方式伴隨套組之任何書寫或記錄材料。

【0557】現將全面描述示例實施例，一般熟習此項技術者將顯而易見，在不背離本揭示案之精神或範疇的情況下可作出各種改變及修改。

實例

材料及方法：

抗體構築體名稱

【0558】下表(表11)提供本文所評價之六種雙特異性抗體構築體之簡寫命名法：

表11. 簡寫命名法

簡寫名稱	序列名稱
BsAb-1	IL2RB_F09C**IL2RG_F16A
BsAb-2	IL2RB_F09G**IL2RG_F16B
BsAb-3	IL2RB_F09G**IL2RG_F16C
BsAb-4	IL2RB_F09G**IL2RG_F18A
BsAb-5	IL2RB_F09K**IL2RG_F16B
BsAb-6	IL2RB_F18E**IL2RG_F16A

免疫、下一代定序、純系型分析及選殖

【0559】方法基本上如Harris等人*Front Immunol.* 2018年4月24日; 9:889(60)中所述。簡言之，在48天方案或DNA免疫中使用標準佐劑(完全弗氏佐劑(Complete Freunds)或Titermax/Ribi)以及重組蛋白抗原使UniRat動物免疫。對於蛋白質免疫，加強包括將10 μg重組蛋白與適當佐劑一起注射至每隻動物之每條腿中。在DNA免疫之情況下，將金粒子用含有靶抗原cDNA之載體包覆，隨後每7天使用基因槍皮下投與。免疫後收集血漿樣品以藉由ELISA評估針對抗原之血清效價。

【0560】免疫約7週(蛋白質抗原)或10週(DNA抗原)後，收集引流淋巴結且分離總RNA。遵循與先前在Harris等人*Front Immunol.* 2018年4月24日; 9:889中所述之彼等類似之方法，藉由PCR使用第一股cDNA合成及5' RACE來擴

增Ig重鏈序列，接著藉由凝膠提取進行純化。

【0561】使用具有2 x 300配對末端讀數之MiSeq平台(Illumina)完成下一代定序。為實現樣品之多路復用，藉由引子延伸添加索引標籤。約100,000個配對讀數覆蓋各樣品，且棄去顯示與人類Ig基因座比對少於20個核苷酸之彼等讀數。將VH區域之合併正向及反向讀數翻譯為開放閱讀框架及構架以及由IGBLAST鑑定之CDR區域(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/)。使用凝集群法確定樣品之純系型(由具有至少80%序列相似性之CDR3蛋白序列定義)。CDR3純系型按照由彼純系型定義之樣品中之總讀數的百分比排序。具有最大豐度之彼等優先用於高通量選殖至含有CH1缺失之人類IgG1 Fc區的表現載體中，且藉由桑格定序(Sanger sequencing)進行驗證。將質體轉型至LB培養基中生長之大腸桿菌中，接著進行純化，以便能夠以96孔格局瞬時轉染HEK 293細胞。在表現數天后，收集含有抗體之上清液並藉由離心澄清。

高通量ELISA

【0562】方法基本上如Harris等人*Front Immunol.* 2018年4月24日; 9:889中所述。簡言之，在4℃下於96孔板中使用BupH碳酸鹽-碳酸氫鹽緩衝液(人類IL-2Rβ，Acrobiosystems；食蟹猴IL-2Rβ，Sino Biological)將重組蛋白包覆隔夜。接著用TBST(20 mM Tris、150 mM NaCl、0.05% Tween-20，pH 7.6)洗滌板且用封閉緩衝液(含1%乾

乳粉之TBST)封閉。在封閉緩衝液中以1:100稀釋含有抗體之HEK 293上清液且添加至抗原包覆之板中。使用HRP標記之抗人Ig二級抗體以及化學發光受質完成結合抗體之偵測。

【0563】對發光進行定量(SpectraMax i3X, Molecular devices)，且藉由除以已與未轉染之HEK 293細胞之上清液一起培育之抗原包覆孔的平均背景發光對各孔之信號進行歸一化。

細胞株及PBMC

【0564】M07e細胞獲自DSMZ且在含有10%胎牛血清(FBS)、1%青黴素/鏈黴素及10 ng/mL rhGM-CSF之RPMI培養基中生長。HSC-F細胞獲自非人類靈長類動物試劑資源(The Nonhuman Primate Reagent Resource)且在補充有20% FBS、1%青黴素/鏈黴素及55 μM β-巰基乙醇之RPMI培養基中培養。293-F獲自Gibco且根據其推薦而生長。

【0565】為創造表現人類IL-2Rβ或食蟹猴IL-2Rβ之穩定細胞株，表現構築體攜帶抗原之全長cDNA及NeoR選擇卡匣。接著將各表現構築體線性化且用於電穿孔CHO細胞。轉染后三天，使用遺傳黴素處理來選擇細胞3-6週。在選擇期結束時，所有未轉染及陰性對照細胞株均殺死，而所有轉染池顯示正如成功轉染池所預期之再生。接著藉由流式細胞術檢定各標靶之四個池與陽性對照抗體之結合。CHO細胞之培養基為EX-CELL® 325 PF CHO培養基，

其含有8 mM L-麩醯胺酸、0.1 μg/L IGF-1、5%透析之FBS、0.45 mg/mL遺傳黴素及0.45 mg/mL潮黴素。使細胞在懸浮液中生長且維持於0.5x10^6/mL至2x10^6/mL之間的濃度下。

【0566】藉由Ficoll® Paque Premium (GE Healthcare Life Sciences)密度梯度離心在內部自新鮮白細胞去除包(StemCell)中分離人類PBMC。

藉由流式細胞術之細胞結合

【0567】使用流動緩衝液(1X PBS、1% BSA、0.1% NaN3，pH 7.4)進行細胞、抗體及試劑之所有洗滌及稀釋。在以100,000個細胞/孔接種之圓底96孔板(Corning)中進行染色且在4℃下或在冰上進行所有培育。對於初級及二級篩選，將細胞與預稀釋之測試抗體一起培育30分鐘(二級篩选及劑量曲線)或與1:5稀釋之含有抗體之HEK 293上清液一起培育30分鐘(用於初級篩选及多樣性篩選)，總體積為50 μL。用200 μL流動緩衝液洗滌細胞兩次。接著將細胞與0.625 μg/mL之偵測抗體(山羊F(ab')2抗人IgG-PE，Southern Biotech)一起在流動緩衝液中培育30分鐘。再洗滌2次後，將細胞再懸浮於最終體積150 μL之流動緩衝液中。在BD FACSCelesta或Guava easyCyte 8-HT流式細胞儀上分析細胞。收集至少3000個事件，且將PE幾何平均螢光強度繪製為背景(僅與二級偵測抗體一起培育之細胞)之倍數。在涉及人類或食蟹猴PBMC之一些二級篩選中，

包括額外CD4抗體(BioLegend)及/或CD8抗體(BioLegend)以進一步表徵細胞結合。

藉由流式細胞術之pSTAT5偵測

【0568】為藉由流式細胞術偵測pSTAT5，自冷凍全血(食蟹猴)或冷凍LeukoPak (人類)製備PBMC。將細胞解凍，用完全RPMI培養基洗滌兩次且以5x10^6個細胞/毫升再懸浮。接著將100微升/孔之此等細胞轉移至無菌圓底96孔板(Corning)中且用AeraSeal™ (Excel Scientific)密封。接著在37℃及5% CO_2下將板培育1小時。培育後，將100 µL預稀釋之抗體(或IL-2/IL-2變異體)添加至適當孔中。最終濃度10 nM之IL-2 (R&D Systems)用於對照孔以確保可偵測之pSTAT5。接著將板再密封且放回培育箱中再持續1小時。培育後，將細胞離心且用預冷卻至4℃之PBS洗滌兩次。接著用人類TruStain FcX (BioLegend)封閉細胞，隨後用可固定活力染料(Invitrogen)及針對CD3、CD4、CD8、CD25及/或CD56之抗體染色30分鐘。染色後，將細胞再次離心且用預冷卻之PBS洗滌兩次。接著添加200微升/孔之固定緩衝液(BioLegend)固定細胞且在室溫下培育30分鐘。固定後，將細胞離心且用流動緩衝液(1X PBS、1% BSA、0.1% NaN_3，pH 7.4)洗滌兩次。緊接著，藉由再懸浮於預冷卻至-20℃之200微升/孔之True-Phos緩衝液(BioLegend)中透化細胞且轉移至-20℃冰箱中隔夜。次日早晨，將細胞離心，用流動緩衝液洗滌兩次，隨後用抗pSTAT5 (BD

Biosciences)染色30分鐘。再洗滌兩次後，將細胞再懸浮於125微升/孔之流動緩衝液中且在BD FACSCelesta上獲取。

藉由流式細胞術之Ki67偵測

【0569】為藉由流式細胞術偵測Ki67，將冷凍之人類PBMC (先前自LeukoPak在內部分離)解凍且在完全RPMI培養基中以1x10^6個細胞/毫升靜置隔夜。在檢定之早晨，用完全RPMI洗滌PBMC且以1e6個細胞/毫升再懸浮。接著，向無菌96孔板之各孔中添加100 µL PBMC、50 µL 0.16X ImmunoCult (StemCellTech)及50 µL稀釋抗體或rhIL-2 (R&D Systems)。0.5X ImmunoCult用於染色對照，以確保可偵測之Ki67及用於補償之CD25信號。接著將板封蓋且在37℃及5% CO_2下培育。3天后，用100微升/孔之相應濃度抗體及ImmunoCult更新培養基，接著放回培育箱中。再過3天(總共6天)後，將細胞離心且用預冷卻至4℃之PBS洗滌兩次。接著用人類TruStain FcX (BioLegend)封閉細胞，隨後用可固定活力染料(Invitrogen)及針對CD3、CD4、CD8、CD25及/或CD56之抗體染色30分鐘。染色後，將細胞再次離心且用預冷卻之PBS洗滌兩次。接著將細胞固定且用200微升/孔之FoxP3/轉錄因子染色緩衝工作溶液(Invitrogen)透化1小時。透化後，將細胞離心，用透化緩衝液洗滌兩次，隨後用抗FoxP3 (BioLegend)及抗Ki67 (BioLegend)染色30分鐘。再洗滌兩次後，將細胞再懸浮於

125微升/孔之流動緩衝液中且在BD FACSCelesta上獲取。

全血細胞介素釋放檢定

【0570】使用獲自AllCells之新鮮人類全血(肝素化)偵測細胞介素分泌。以下方法改編自B. Wolf等人*Cytokine* 60 (2012) 828-837(61)。將12.5 µL 20X濃縮(在1X PBS中稀釋)測試品添加至無菌96孔圓底板之各孔中。為此，將237.5 µL新鮮人類全血添加至各孔中，使用最少移液以減少非特異性活化。將板封蓋且在37℃及5% CO_2下培育隔夜。次日早晨，將板以1800 x g離心10分鐘，接著將50 µL血清轉移至96孔微量板中。接著立即由MSD (#K15010K-1或定制U-Plex板)測試血清或在-80℃下冷凍以供稍後測試。

小鼠藥物動力學(PK)評價

【0571】在單次尾靜脈注射1 mg/kg (n=3 * 6組；Aragen Biosciences, Morgan Hill, CA)之後在6隻雄性BALB/c小鼠中各自評價BsAb-1及BsAb-2之PK。在給藥後14天之過程中，在選定之時間點收集血清樣品。

【0572】在單次尾靜脈注射1 mg/kg或10 mg/kg (每個給藥組9隻小鼠；CrownBio, San Diego, CA)之後在九隻雌性BALB/c小鼠之兩組中評價BsAb-5之PK。在給藥後14天之過程中，在選定之時間點收集血清樣品。

小鼠加速GVHD研究

【0573】在研究第-1天用1.5 Gy輻照每隻免疫受損之NSG小鼠(8-9週齡，來自Charles River, France)。將小鼠分為4組(n=5)且使用2個不同PBMC供體進行2個獨立實驗。在研究第0天，向每隻小鼠靜脈內授受性轉移來自2個供體之一的2000萬個人類PBMC，且用媒劑對照(100 µL)，每天用22 µg rhIL-2 (350,000 UI/小鼠；Proleukin, Novartis)，每週兩次用1 mg/kg BsAb-1或每週兩次用1 mg/kg BsAb-2處理每隻小鼠。藉由量測所有動物隨時間之體重減輕來評估GVHD。當觀測到體重減輕20%時，對動物實施安樂死。

【0574】在第二個實驗中，在研究第-1天用1.5 Gy輻照NSG小鼠(8-9週齡，來自Charles River, France)。將小鼠分為4組且使用2個不同PBMC供體進行2個獨立實驗。在研究第0天，向每隻小鼠靜脈內授受性轉移來自2個供體之一的2000萬個CSFE標記之人類PBMC，且用媒劑對照(100 µL) (n=7)，每天用22 µg rhIL-2 (350,000 UI/小鼠) (n=6)，每週兩次用1 mg/kg BsAb-1 (n=6)或每週兩次用1 mg/kg BsAb-2 (n=6)處理每隻小鼠。在研究第5天處死所有動物。

【0575】在處死當天自小鼠脾臟製備之單細胞懸液上藉由流式細胞術對植入之PBMC進行免疫表型分析。偵測方法與藉由流式細胞術偵測Ki67之上述方法基本相同，但使用不同抗體組以更好地區分人類PBMC與宿主細胞。用抗人CD45、CD3、CD4、CD8、CD25、CD16、CD19及/或

CD69對細胞進行表面染色。在固定及透化後，用抗人FoxP3對一些細胞進行染色。接著在流式細胞儀上收集樣品且使用FlowJo分析軟體進行分析。

【0576】對於BsAb-5，轉移1000萬個PBMC而非2000萬個，且將小鼠分為3組。

食蟹猴藥效學(PD)研究

【0577】在0.03、0.1或0.3 mg/kg之單次靜脈內(緩慢推注)劑量後，在十二隻2-4歲幼稚食蟹猴中評價BsAb-1及BsAb-2之PD型態。各處理組含有1隻雄性及1隻雌性食蟹猴(Charles River Lab, USA, Reno, NV)。在給藥後持續21天在選定之時間點收集血液樣品用於血液學、血清化學、細胞介素及PD終點之分析。研究結束後，將來自研究之動物送回一般群落。所有程序均經CRL IACUC批准，且按照動物福利法(Animal Welfare Act)、實驗動物護理與使用指南(Guide for Care and Use of Laboratory Animals)及實驗動物福利辦公室(Office of Laboratory Animal Welfare)執行。

食蟹猴血液免疫表型分析

【0578】來自各收集時間點之一部分血液用於免疫表型分析及流式細胞術定量。藉由流式細胞術偵測Ki67之方法與上文所述基本相同，但使用一組不同食蟹猴反應性抗體。用針對CD3、CD4、CD8、CD20、CD25及CD159a之抗體對細胞進行表面染色。在固定及透化後，用針對

FoxP3及Ki67之抗體對細胞進行染色。接著在流式細胞儀上收集樣品且使用FlowJo分析軟體進行分析。

【0579】同時，將各血液樣品之一部分轉移至BD TruCount管中且用CD45染色，用於外周血細胞絕對計數之即時定量。來自上述血液分析之細胞子組百分比應用於來自相應TruCount管之總細胞數。

αIgG4 ELISA

【0580】使用抗原捕獲ELISA確定小鼠血清中BsAb-1及BsAb-2之血清濃度。使用新鮮製作之TBS-T (Accuris)進行所有洗滌及稀釋。所有體積應假定為100微升/孔，但例外為包覆、封閉及洗滌，其為200微升/孔。檢定前之夜間，將Nunc MaxiSorp™平底板(Invitrogen)用在碳酸鹽-碳酸氫鹽緩衝液(Thermo Scientific)中稀釋至1 μg/mL之重組人類IL2Rγ蛋白質包覆且靜置於4℃下。次日，將板洗滌5次，接著用1% BSA封閉30分鐘。將板洗滌一次，接著添加血清樣品之多次稀釋液以及參考標準。已知濃度之BsAb-1及BsAb-2儲備液用於製作標準曲線。在室溫下1小時後，將板洗滌8次，接著添加稀釋至3 μg/mL之生物素化抗人IgG4-Fc (MABTECH)。在室溫下將板再培育30分鐘，接著再次洗滌8次。緊接著，將板與以1:4000稀釋之HRP-鏈黴親和素(Thermo Scientific)一起培育30分鐘。再洗滌8次後，在黑暗中將板與室溫1-Step Ultra TMB (Thermo Scientific)一起培育6分鐘。用100微升/孔之2 N硫酸使反應

停止。在450 nm及570 nm下評估吸光度。

蛋白質表現及純化

【0581】遵循製造商之說明書(ThermoFisher A29133，標準方案)在ExpiCHO細胞中表現單特異性UniAb。第7天收集澄清之上清液，且使用KingFisher Flex平台(ThermoFisher)使用蛋白質A磁性珠粒進行純化。在0.1 M檸檬酸鹽、0.1 M NaCl、10%甘油、10%蔗糖(pH 3.5)中溶離抗體。

【0582】為表現雙特異性UniAb，將ExpiCHO細胞用兩種表現載體(杵臼載體、杵載體含有C末端His標籤)轉染，且根據製造商之說明書使用高效價方案在ExpiCHO細胞中表現。收集澄清之上清液，且藉由IMAC (Ni Sepharose® Excel, Cytive Life Sciences)使用咪唑溶離梯度純化抗體。匯集含有IL-2Rβγ雙特異性UniAb之級分，濃縮，且藉由陽離子交換進一步純化以移除任何與產物相關之雜質(Mono S® 10/100 GL管柱(Cytiva Life Sciences))。藉由SEC-UPLC及SDS-PAGE分析所有抗體以確認其尺寸及純度。

【0583】食蟹猴IL-2Rγ序列獲自Uniprot.org (UniProt寄存ID：G7Q2Z6)，且將細胞外結構域(aa Met1-Asn254)選殖至含有內源前導序列及C末端His標籤之專有載體中。根據供應商之說明書(高效價方案，ThermoFisher)在ExpiCHO細胞中表現IL-2Rγ試劑。第8天收集細胞，且在

SDS-PAGE (NuPAGE 4-12% Bis Tris凝膠)上運行上清液以驗證靶蛋白表現。藉由IMAC使用Ni-瓊脂糖Excel樹脂(Cytiva Life Sciences)使用咪唑溶離梯度純化澄清之收集物。將峰匯集且使用QiaXpert (Qiagen)定量。

【0584】在Lake Pharma完成突變體IL-2蛋白質(T3A、F42A、Y45A、L72G、C125A)之選殖、表現及純化。添加C末端His標籤，以便能夠藉由IMAC使用標準程序及咪唑梯度溶離進行純化。

基於Octet之解離速率量測

【0585】在Octet Qk384儀器(ForteBio)上，在96孔微量板中在25℃下使用抗人IgG Fc捕獲(AHC, 18-5005)感測器以1000 rpm之振動速度進行所有解離速率量測。為確定解離速率，將抗體以5μg/mL負載於AHC感測器上。遵循動力學緩衝液(0.02% Tween20、0.1% BSA、0.05%疊氮化鈉、1X PBS)中之短基線。對以下物質進行解離速率量測：人類IL-2Rβ (AcroBiosystems)、人類IL- 2Rγ (Sino Biological)、食蟹猴IL-2Rβ (Sino Biological)、食蟹猴IL-2Rγ (使用ExpiCHO表現系統，繼之以Ni-NTA His標籤純化在內部表現及純化)、小鼠IL-2Rγ (Sino Biological)、小鼠IL-2Rβ (Sino Biological)、人類IL-2Rα (Sino Biological)、IL-4R (Sino Biological)、IL-7R (Sino Biological)、IL-9R (R&D Systems)及IL-21R (Sino Biological)。以下抗體用作陽性對照以驗證標靶結合及試劑品質：抗人IL-9R (R&D

Systems)、抗人IL-21R (R&D Systems)、抗人IL-7R (R&D Systems)及抗人IL-4Ra (R&D Systems)。接著將負載之感測器浸入含有100 nM濃度之抗原的孔中用於締合步驟。在動力學緩衝液中監測解離。使捕獲表面再生60秒。使用ForteBio數據分析軟體將數據擬合至1:1結合模型以提取締合速率及解離速率。

基於Octet之動力學量測

【0586】在ForteBio Octet Qk384儀器上使用抗人Fc捕獲(AHC, 18-5005)感測器進行所有動力學量測實驗。將雙特異性UniAb及抗原在動力學緩衝液(0.02% Tween20、0.1% BSA、0.05%疊氮化鈉、1X PBS)中稀釋至最終濃度。動力學量測係針對以下抗原：人類IL-2RB (AcroBiosystems)、人類IL-2RG (AcroBiosystems)、食蟹猴IL-2RB (Sino Biological)、食蟹猴IL-2RG (使用ExpiCHO表現系統，繼之以Ni-NTA his標籤純化在內部表現及純化)。將抗體以5 μg/mL負載於AHC感測器上用於最大負載。遵循動力學緩衝液中之短基線，將感測器暴露於一系列分析物濃度(7.8 nM至500 nM)用於締合步驟，且使用背景扣除以校正感測器漂移。在動力學緩衝液中監測解離。使捕獲表面再生60秒。在1000rpm振動下進行所有實驗。使用ForteBio數據分析軟體將數據擬合至1:1結合模型以提取締合速率及解離速率。使用比率kd/ka計算KD。**圖1**中提供六種雙特異性抗體構築體之動力學數據。

生物物理表徵檢定(Tm、Tagg)

【0587】在UNcle平台上量測Tm及Tagg。簡言之，將9 μL各樣品一式兩份負載於Uni (UNcle卡匣)中，且以20℃至70℃之熱勻變以1℃/min之恆定速率運行。使用UNcle Analysis 3.1軟體，使用螢光強度之重心平均值(BCM)之一階導數計算各樣品之Tm。使用266 nm下之散射光強度計算各樣品之Tagg。

熱應力及穩定性表徵

【0588】將雙特異性UniAb分子在20 mM檸檬酸鹽及0.1 M NaCl (pH 6.2)中濃縮至10 mg/mL。在溫度應力前後持續1個月在2-8℃及37℃下藉由SEC在分析型ThermoFisher UltiMate™ 3000 UPLC上確定高分子量及低分子量物質(%HMW及%LMW)之存在。

實例1：鑑定具有促效劑活性之IL-2Rβγ雙特異性抗體組合

【0589】IL-2受體複合物之活化觸發信號傳導級聯，引起STAT5 (pSTAT5)磷酸化、pSTAT5二聚體易位至細胞核及STAT5調控基因轉錄(M. Rickert等人, *Science* 308, 1477-1480 (2005)；G. C. Sim等人, *Cytokine Growth F R* 25, 377-390 (2014))。作為確定靶向IL-2R之β及γ次單元之雙特異性抗體是否可誘導IL-2R信號傳導活化的初級檢定，將來自獨特CDR3家族之5個抗IL-2Rβ結合臂與來自獨特

CDR3家族之5個抗IL-2Rγ結合臂組合以製造25個雙特異性UniAb，用於對促效劑活性進行全面篩選。使用杵臼技術在靜默及穩定之人類IgG4 Fc (CH1結構域缺失)上表現雙特異性UniAb以促進重鏈異二聚體形成，在杵臂上具有單個抗IL-2Rγ VH且在臼臂上具有單個抗IL-2Rβ VH (J. B. B. Ridgway等人, *Protein Eng Des Sel* 9, 617-621 (1996)；S. M. Canfield等人, *J Exp Medicine* 173, 1483-1491 (1991)；D. Xu等人, *Cell Immunol* 200, 16-26 (2000)；J. W. Bloom等人, *Protein Sci* 6, 407-415 (1997)；M. P. Reddy等人, *J Immunol* 164, 1925-1933 (2000)；A. M. Merchant等人, *Nat Biotechnol* 16, 677-681 (1998))。

【0590】使用磷酸化流式細胞術檢定以量測及比較在人類CD8+ T細胞上25種IL-2Rβγ UniAb組合與rhIL-2相比對STAT5之磷酸化。抗IL-2Rβ或抗IL-2Rγ單特異性UniAb中之任一者未觀測到STAT5磷酸化。類似地，當在pSTAT5檢定中測試作為混合物之抗IL-2Rβ及抗IL-2Rγ單特異性UniAb時，亦未觀測到STAT5磷酸化(**圖2**，圖B)。相比之下，具有一個抗IL-2Rβ臂及一個抗IL-2Rγ臂之雙特異性UniAb展現不同水準之促效劑活性，匯總於**圖2**之圖A中。有趣地，誘導STAT5促效劑活性磷酸化之能力似乎高度依賴於雙特異性組合中存在之抗IL-2Rβ臂，而促效程度似乎依賴於抗IL-2Rγ臂。對照數據示於**圖2**之圖C中。

【0591】為鑑定具有更大範圍之促效劑活性的抗體，啟動二級多樣性篩選，以調查雙特異性篩選中鑑定之4個

前導CDR3純系型家族中之3者中的其他獨特VH序列之STAT5活性。此等額外VH序列選自前導CDR3純系型家族且含有CDR1、CDR2及構架區中之序列變異。總計，額外157個獨特家族成員經歷第二輪高通量基因組裝、表現，且評估與IL-2R表現細胞之結合。對於IL-2Rβ，在多樣性篩選中鑑定結合至人類及食蟹猴IL-2Rβ細胞之額外33個IL-2Rβ家族F09成員及額外22個IL-2Rβ家族F18成員。在多樣性篩選中鑑定結合至人類及食蟹猴IL-2Rγ重組蛋白且在細胞上之其他29個IL-2Rγ家族F16成員。此組龐大而多樣之新穎IL-2R結合UniAb使後續之努力能夠鑑定一組具有一系列功能活性之前導IL-2Rβγ雙特異性組合。

實例2：IL-2Rβγ雙特異性UniAb之活體外表徵

【0592】基於初級及二級結合篩選結果以及在全面雙特異性UniAb篩選中所見之STAT5磷酸化，選擇6種IL-2Rβγ雙特異性UniAb分子用於額外活體外表徵6種IL-2Rβγ雙特異性UniAb有效結合至人類及食蟹猴T細胞，具有一系列EC50值(**圖3**)。藉由Octet解離速率分析，6種雙特異性UniAb中無一者結合至其他常見γ鏈伴侶(IL-4R、IL-7R、IL-9R或IL-21R)或IL-2Rα。

【0593】與含有突變(F42A、Y45A、L72G)之rhIL-2及rhIL-2變異體相比，STAT5磷酸化之劑量依賴性增加確認IL-2Rβγ雙特異性UniAb刺激人類CD4+ T、CD8+ T及NK細胞中之IL-2R信號傳導的能力，該等突變已顯示破壞與

IL-2Rα之結合，同時保留結合及活化中等親和力IL-2Rβγ受體之能力(**圖4**，圖A-C) (C. Klein等人, *Oncoimmunology* 6:3 e1277306 (2017))。在CD8+ T細胞上，雙特異性UniAb在pSTAT5檢定中展現一系列EC50值，其中多個構築體(BsAb-1、BsAb-3、BsAb-4)顯示與rhIL-2及rhIL-2變異體幾乎等效之活性(**圖4**，圖A)。然而，此與CD4+CD25+ FoxP3+ T調控細胞中pSTAT5之水準成鮮明對比，其中雙特異性UniAb與rhIL-2相比對表現高水準之IL-2Rα之細胞顯示顯著較低之效力(**圖4**，圖C-D)。因此，IL-2Rβγ雙特異性UniAb避免T-reg之優先活化，此為此等分子之關鍵功能準則。亦確認所有6種雙特異性UniAb活化食蟹猴T細胞上之IL-2R信號傳導，從而確立食蟹猴作為後續研究中適合之非人類靈長類動物模型(**圖4**，圖E)。

【0594】為進一步比較6種雙特異性UniAb及rhIL-2當中之功能活性，進行細胞增殖檢定。響應於用雙特異性IL-2R促效劑UniAb或IL-2細胞介素對照之處理，免疫效應細胞(來源於健康供體PBMC之T及NK細胞)展示劑量依賴性增殖(**圖5**，圖A-D)。儘管在用IL-2Rβγ雙特異性UniAb處理之PBMC中觀測到對CD8+ T細胞及NK細胞之增殖具有一系列效力，但數種(BsAb-1、BsAb-3、BsAb-4)顯示誘導與rhIL-2及rhIL-2變異體對照類似水準之增殖，而所有分子均達到類似水準之最大增殖(**圖5**，圖A-B)。相比之下，rhIL-2比雙特異性促效劑UniAb及rhIL-2變體對照對CD4+細胞(包括T-reg)更具活性(**圖5**，圖C-D)。

【0595】在離體人類全血檢定中評估雙特異性IL-2R促效劑UniAb與rhIL-2相比之細胞介素釋放型態。在IL-2Rβγ雙特異性UniAb或rhIL-2存在下培育24小時後，觀測到所有測試品之IFN-γ、TNF-α、IL-6及IL-8的劑量依賴性增加(**圖6**，圖A-D)。在所有測試之細胞介素中，兩種雙特異性UniAb (BsAb-3及BsAb-4)誘導等於或高於rhIL-2之細胞介素水準(最大濃度或EC50)，但其餘四種誘導低於細胞介素對照之水準。

【0596】總之，將六種雙特異性IL-2Rβγ抗體鑑定為具有一系列促效劑活性。在藉由STAT5磷酸化及在增殖檢定中所量測之免疫效應細胞中，BsAb-1展示與rhIL-2所見類似水準之促效劑活性。相比之下，在相同活體外檢定中，BsAb-2與rhIL-2及BsAb-1相比顯示降低之效力。兩種抗體均顯示藉由SEC所量測之低聚集，具有有利之解鏈溫度，且在37℃下穩定一個月(**圖9**)。此等結果與BsAb-1及BsAb-2之有利細胞介素釋放型態相結合，得以選擇此兩種雙特異性抗體用於進一步活體內表徵。

實例3：IL-2Rβγ雙特異性UniAb BsAb-1及BsAb-2之活體內表徵

【0597】在進行活體內功能研究之前，在小鼠中量測雙特異性抗體之活體內穩定性及藥物動力學。所觀測之各雙特異性抗體之5-7天半衰期與小鼠中之人類IgG4抗體之半衰期一致(**圖8**，圖A) (R. Deng等人，*Mabs* 3, 61-66

(2011))。為評估雙特異性抗體之活體內功能活性，使用加速移植物抗宿主疾病(GVHD)模型來比較BsAb-1、BsAb-2及rhIL-2之功能活性(**圖10**，圖A-C)。在第一項實驗中，向輻照之NSG小鼠植入人類PBMC，隨後用媒劑，每天用rhIL-2或每週兩次用兩種雙特異性促效劑抗體之一對小鼠進行處理，直至處死。正如預期，用媒劑對照處理之動物在第20天左右顯示藉由體重減輕所量測之GVHD發作，且大約在第35天因體重減輕20%而處死。相比之下，雙特異性IL-2Rβγ促效劑抗體(BsAb-1、BsAb-2)以及rhIL-2處理之動物大約在第8天展現GVHD發作，且在第9天與第13天之間因體重減輕20%而處死，指示與媒劑對照相比GVHD加速，此與經處理小鼠中免疫效應細胞之活化增強一致(**圖10**，圖B)。

【0598】進行第二項研究以直接量測BsAb-1及BsAb-2在活體內刺激免疫效應細胞增殖之能力。類似於第一項實驗，向輻照之NSG小鼠植入經CSFE標記且用媒劑、rhIL-2、BsAb-1或BsAb-2處理之人類PBMC。處理第5天后，收集脾臟，且藉由量測不同淋巴細胞群體中之CSFE染色在4個處理組之間比較CD8+ T及CD4+ T細胞之增殖。與rhIL-2及媒劑對照相比，BsAb-1及BsAb-2兩者均顯示顯著更多之增殖性CD8+ T細胞(**圖10**，圖C)。CD4+ T細胞擴充程度較小；然而，與媒介對照相比，在BsAb-2處理之小鼠中觀察到增殖性CD4+ T細胞顯著增加。

【0599】雙特異性抗體促效劑之臨床前評價的一個重

要態樣為確立食蟹猴作為量測分子藥效學之適當活體內模型。為確定人類及食蟹猴之功能等效性，確認雙特異性抗體在食蟹猴初級T細胞中以與初級人類T細胞中所見類似之水準離體活化pSTAT5信號傳導(**圖4**，圖C及E)。在確立人類與食蟹猴之間的功能等效性之後，進行非GLP食蟹猴研究，以進一步研究BsAb-1及BsAb-2在非人類靈長類動物模型中之活體內活性。向2隻一組之食蟹猴投與兩種雙特異性促效劑抗體，各組接受0.03、0.1或0.3 mg/kg BsAb-1或BsAb-2之單次靜脈內(緩慢推注)劑量。在兩種分子之所有劑量下，觀測到外周CD8+ T及NK細胞之顯著擴充(**圖11**)。在淋巴細胞數目最初短暫下降後，CD8+ T、NK細胞及較小程度之CD4+ T細胞在血液中顯示劑量依賴性增殖及擴充，在第4-7天左右達到峰值，隨後在第14天左右恢復至基線水準(**圖11**，圖A-C、F-H)。重要地，未觀察到CD4+CD25+FoxP3+ T調控細胞之明顯擴充，此與避免優先活化三聚IL-2受體之雙特異性促效劑抗體一致(**圖11**，圖D、I)。此種作用由CD8+:CD4+ T細胞之比率進一步確認，該比率偏向於CD8+ T細胞子組(**圖11**，圖K)。此外，在測試之所有劑量水準下，IL-2Rβγ促效劑抗體在猴中具有良好耐受性，而無血管滲漏症候群或其他明顯毒性之跡象。

實例4：IL-2Rβγ雙特異性UniAb BsAb-5之活體內表徵

【0600】在進行活體內功能研究之前，在小鼠中以兩

種劑量水準量測雙特異性抗體之活體內穩定性及藥物動力學：1 mg/kg及10 mg/kg。所觀測之BsAb-5(IL2RB_F09K**IL2RG_F16B)之5天半衰期與人類IgG4抗體在小鼠中之半衰期一致(**圖12**，圖A及B) (R. Deng等人，*Mabs* 3, 61-66 (2011))。為評估雙特異性抗體之活體內功能活性，使用加速移植物抗宿主疾病(GVHD)模型來比較BsAb-5及rhIL-2之功能活性(**圖13-14**)。在第一項實驗中，向輻照之NSG小鼠植入人類PBMC，隨後用媒劑，每天用rhIL-2或每週兩次用BsAb-5對小鼠進行處理，直至處死。正如預期，用媒劑對照處理之動物在第20天左右顯示藉由體重減輕所量測之GVHD發作，且大約在第35天因體重減輕20%而處死。相比之下，BsAb-5處理之動物以及rhIL-2處理之動物大約在第8天展現GVHD發作，且在第9天與第13天之間因體重減輕20%而處死，指示與媒劑對照相比GVHD加速，此與經處理小鼠中免疫效應細胞之活化增強一致(**圖14**)。

【0601】進行第二項研究以直接量測BsAb-5在活體內刺激免疫效應細胞增殖之能力。類似於第一項實驗，向輻照之NSG小鼠植入經CPD450標記且用媒劑、rhIL-2或BsAb-5處理之人類PBMC。處理第5天后，收集脾臟，且藉由量測不同群體中之CPD450稀釋度在3個處理組之間比較CD8+ T細胞、CD4+ T細胞及NK細胞之增殖。在所有三種量測之細胞類型中，BsAb-5相比rhIL-2或媒劑對照誘導顯著更多之增殖(**圖15**，圖A-C)。

【0602】雙特異性抗體促效劑之臨床前評價的一個重要態樣為確立食蟹猴作為量測分子藥效學之適當活體內模型。為確定人類及食蟹猴之功能等效性，確認雙特異性抗體在食蟹猴初級T細胞中以與初級人類T細胞中所見類似之水準離體活化pSTAT5信號傳導(**圖4**，圖C及E)。在確立人類與食蟹猴之間的功能等效性之後，進行非GLP食蟹猴研究，以進一步研究BsAb-5在非人類靈長類動物模型中之活體內活性。以0.1、0.3或0.5 mg/kg之單次靜脈內(緩慢推注)劑量向食蟹猴投與BsAb-5。在2隻一組中以前兩個劑量水準向猴給藥，且在4隻一組中以0.5 mg/kg劑量水準給藥。在所有劑量水準下，觀測到外周CD8+ T細胞、NK細胞及NKT細胞之明顯擴充(**圖16**，圖A-F)。在淋巴細胞數目最初短暫下降後，CD8+ T細胞、NK細胞、NKT細胞及較小程度之CD4+ T細胞在血液中顯示劑量依賴性增殖及擴充，在第4-7天左右達到峰值，隨後在第14天左右恢復至基線水準(**圖16**，圖A-H)。重要地，未觀測到CD4+CD25+Foxp3+ T調控細胞之優先擴充，此與避免優先活化三聚IL-2受體之雙特異性促效劑抗體一致(**圖16**，圖A-J)。另外，由於缺乏IL-2受體表現而充當有用之陰性對照的B細胞未響應於BsAb-5而增殖(**圖16**，圖K-L)。此外，在高達0.5 mg/kg下，IL-2Rβγ促效劑抗體在猴中具有良好耐受性，而無血管滲漏症候群或其他明顯毒性之跡象。

【0603】儘管在本文中已顯示及描述本揭示案之非限制性示例實施例，但熟習此項技術者將顯而易見，此類實

施例僅作為示例提供。在不背離本揭示案之情況下，熟習此項技術者現將想到許多變化、改變及替換。應了解，在實施本揭示案時可採用對本文所述之本揭示案之實施例的各種替代方案。以下申請專利範圍旨在界定本揭示案之範疇，且由此涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

【序列表】

<110> 美商泰尼歐生物公司(TENEOBIO, INC.)

<120> 促效性抗IL-2R抗體及使用方法

<140> TW 111112596
<141> 2022-03-31

<150> US 63/239,883
<151> 2021-09-01

<150> US 63/170,383
<151> 2021-04-02

<160> 68

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 1
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Trp
1 5

<210> 2
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 2
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp
1 5

<210> 3
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 3
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 4
Ile Asp His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 5
Ile Ser His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 6
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 7
Gly Arg Gly Ser Trp Glu Leu Ser Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 8
Ala Arg Gly Ser Trp Glu Leu Thr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 9
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 9
Gly Arg Gly Ser Trp Glu Leu Thr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 10
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 10
Ala Arg Asp Leu Asp Tyr Asp Val Leu Thr Gly Asp Pro Val Gly Gly
1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 11
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 11
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Gly Arg Gly Ser Trp Glu Leu Ser Asp Ala Phe Asp Ile Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 120
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 12
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Ser Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser Trp Glu Leu Thr Asp Ala Phe Asp Ile Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 13
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Ser Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Ser His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Gly Arg Gly Ser Trp Glu Leu Thr Asp Ala Phe Asp Ile Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 14
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Asp Tyr Asp Val Leu Thr Gly Asp Pro Val Gly Gly
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 15
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 16
Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 17
Ile Ser Ser Ser Gly Asp Thr Ile
1 5

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 18
Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 19
Ile Ser Ser Ser Gly Thr Thr Thr
1 5

<210> 20
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 20
Ala Arg Gly Asp Ala Val Ser Ile Thr Gly Asp Tyr
1 5 10

<210> 21
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 21
Ala Arg Gly Ala Ala Val Ala Pro Gly Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 22
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 22
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ala Val Ser Ile Thr Gly Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 23
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ala Val Ser Ile Thr Gly Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 24
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser His Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Asn Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ala Val Ser Ile Thr Gly Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 25
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser His Ile Ser Ser Ser Gly Thr Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ala Val Ala Pro Gly Phe Asp Ser Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D或N

<400> 26
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Xaa Trp
1 5

<210> 27
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D或S

<400> 27
Ile Xaa His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 28
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> G或A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> S或Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> S或T

<400> 28
Xaa Arg Gly Xaa Trp Glu Leu Xaa Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 29
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> S或T

<400> 29
Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr Gly
1 5

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> K或R

<400> 30
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Xaa
1 5

<210> 31
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> V或I

<400> 31
Ala Arg Asp Leu Asp Tyr Asp Xaa Leu Thr Gly Asp Pro Val Gly Gly
1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 32
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> T或I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> F或V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> S、N或G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D或N

<400> 32
Gly Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr
1 5

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> S或N

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D、S、G或N

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> T或I

<400> 33
Ile Ser Xaa Ser Gly Xaa Xaa Ile
1 5

<210> 34
<211> 349
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 34
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Ser Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser Trp Glu Leu Thr Asp Ala Phe Asp Ile Arg Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
130 135 140

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
145 150 155 160

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
165 170 175

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
180 185 190

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
195 200 205

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
210 215 220

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
225 230 235 240

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
245 250 255

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
260 265 270

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
275 280 285

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
290 295 300

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
305 310 315 320

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 35
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 35
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser His Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Asn Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ala Val Ser Ile Thr Gly Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
130 135 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
145 150 155 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
165 170 175

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
180 185 190

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225 230 235 240

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
245 250 255

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
260 265 270

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
275 280 285

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
290 295 300

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 36
<211> 349
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 36
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Ser Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser Trp Glu Leu Thr Asp Ala Phe Asp Ile Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
130 135 140

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
145 150 155 160

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
165 170 175

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
180 185 190

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
195 200 205

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
210 215 220

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
225 230 235 240

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
245 250 255

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
260 265 270

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
275 280 285

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
290 295 300

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
305 310 315 320

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 37
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 37
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser His Ile Ser Ser Ser Gly Thr Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ala Val Ala Pro Gly Phe Asp Ser Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
130 135 140

```
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
145                 150                 155                 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
            180                 185                 190

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
        195                 200                 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
    210                 215                 220

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225                 230                 235                 240

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
                245                 250                 255

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
        275                 280                 285

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
    290                 295                 300

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
305                 310                 315                 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
                325                 330                 335
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 38
<211> 272
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38
Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val
1 5 10 15

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
20 25 30

His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
35 40 45

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
50 55 60

Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
65 70 75 80

Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
85 90 95

Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
100 105 110

Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
130 135 140

Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145 150 155 160

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
165 170 175

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
180 185 190

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
195 200 205

Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
210 215 220

Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
225 230 235 240

Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu
245 250 255

Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
260 265 270

<210> 39
<211> 551
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39
Met Ala Ala Pro Ala Leu Ser Trp Arg Leu Pro Leu Leu Ile Leu Leu
1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Thr Ser Trp Ala Ser Ala Ala Val Asn Gly Thr Ser
20 25 30

Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala Asn Ile Ser Cys Val Trp
35 40 45

Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser Cys Gln Val His Ala Trp
50 55 60

Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys Glu Leu Leu Pro Val Ser
65 70 75 80

Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu Gly Ala Pro Asp Ser Gln
85 90 95

Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Thr Leu Arg Val Leu Cys Arg Glu
100 105 110

Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln Asp Phe Lys Pro Phe Glu
115 120 125

Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu Gln Val Val His Val Glu
130 135 140

Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr
145 150 155 160

Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr Leu Ser Pro Gly His
165 170 175

Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu Lys Gln Lys Gln Glu Trp
180 185 190

Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr Gln Tyr Glu Phe Gln Val
195 200 205

Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr Thr Trp Ser Pro Trp Ser
210 215 220

Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr
225 230 235 240

Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly
245 250 255

Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro
260 265 270

Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe
275 280 285

Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu
290 295 300

Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro
305 310 315 320

Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu
325 330 335

Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn
340 345 350

His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His
355 360 365

Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr
370 375 380

Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro
385 390 395 400

Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp
405 410 415

Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro
420 425 430

Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr Ala Pro Gly Gly Ser
435 440 445

Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln Glu Arg Val Pro
450 455 460

Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr Pro Gly Val Pro
465 470 475 480

Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val Leu Arg Glu Ala
485 490 495

Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly Val Ser Phe Pro
500 505 510

Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala Leu Asn Ala Arg
515 520 525

Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly
530 535 540

Gln Asp Pro Thr His Leu Val
545 550

<210> 40
<211> 369
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40
Met Leu Lys Pro Ser Leu Pro Phe Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln Leu
1 5 10 15

Pro Leu Leu Gly Val Gly Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly
20 25 30

Asn Glu Asp Thr Thr Ala Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp
35 40 45

Ser Leu Ser Val Ser Thr Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val
50 55 60

Phe Asn Val Glu Tyr Met Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro
65 70 75 80

Gln Pro Thr Asn Leu Thr Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn
85 90 95

Asp Lys Val Gln Lys Cys Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr
100 105 110

Ser Gly Cys Gln Leu Gln Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe
115 120 125

Val Val Gln Leu Gln Asp Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln
130 135 140

Met Leu Lys Leu Gln Asn Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu
145 150 155 160

Thr Leu His Lys Leu Ser Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn
165 170 175

Arg Phe Leu Asn His Cys Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp
180 185 190

Trp Asp His Ser Trp Thr Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe
195 200 205

Ser Leu Pro Ser Val Asp Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg
210 215 220

Ser Arg Phe Asn Pro Leu Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp
225 230 235 240

Ser His Pro Ile His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe
245 250 255

Leu Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu
260 265 270

Ile Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro
275 280 285

Arg Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His
290 295 300

Gly Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser
305 310 315 320

Leu Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro
325 330 335

Pro Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn
340 345 350

Gln His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu
355 360 365

Thr

<210> 41
<211> 153
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
145 150

<210> 42
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 43
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 44
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 44
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 45
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 45
Gly Ala Ser
1

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 46
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp Thr
1 5

<210> 47
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 47

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 48
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 49
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 50
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 51
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 51
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 52
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 52
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 53
<211> 349
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 53
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Gly Arg Gly Ser Trp Glu Leu Ser Asp Ala Phe Asp Ile Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
130 135 140

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
145 150 155 160

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
165 170 175

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
180 185 190

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
195 200 205

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
210 215 220

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
225 230 235 240

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
245 250 255

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
260 265 270

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
275 280 285

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
290 295 300

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
305 310 315 320

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 54
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 55
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 55
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 56
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 56
Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 57
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
100 105

<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 59
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
100 105

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
100 105

<210> 61
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ala Val Ser Ile Thr Gly Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
130 135 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

145 150 155 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
165 170 175

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
180 185 190

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225 230 235 240

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
245 250 255

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
260 265 270

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
275 280 285

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
290 295 300

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 62
<211> 349
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 62

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Ser Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Met Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Ser Trp Glu Leu Thr Asp Ala Phe Asp Ile Arg Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
        115                 120                 125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
    130                 135                 140

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
145                 150                 155                 160
```

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
165 170 175

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
180 185 190

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
195 200 205

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
210 215 220

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
225 230 235 240

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
245 250 255

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
260 265 270

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
275 280 285

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
290 295 300

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
305 310 315 320

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 63
<211> 348

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 63

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Asp Ala Val Ser Ile Thr Gly Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
        115                 120                 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
    130                 135                 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
145                 150                 155                 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
                165                 170                 175
```

```
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
            180                 185                 190

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
        195                 200                 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
    210                 215                 220

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225                 230                 235                 240

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
                245                 250                 255

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
        275                 280                 285

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
    290                 295                 300

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
305                 310                 315                 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
                325                 330                 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
            340                 345
```

<210> 64
<211> 349
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 64

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Ser Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Glu Ile Ser His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Gly Arg Gly Ser Trp Glu Leu Thr Asp Ala Phe Asp Ile Arg Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
        115                 120                 125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
    130                 135                 140

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
145                 150                 155                 160

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
                165                 170                 175

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
            180                 185                 190
```

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
195 200 205

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
210 215 220

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
225 230 235 240

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
245 250 255

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
260 265 270

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
275 280 285

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
290 295 300

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
305 310 315 320

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 65
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 65

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Asp Ala Val Ser Ile Thr Gly Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
        115                 120                 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
    130                 135                 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
145                 150                 155                 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
            180                 185                 190

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
```

195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225 230 235 240

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
245 250 255

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
260 265 270

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
275 280 285

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
290 295 300

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 66
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 66
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Asp Tyr Asp Val Leu Thr Gly Asp Pro Val Gly Gly
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser
115 120 125

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
145 150 155 160

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
165 170 175

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
180 185 190

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
195 200 205

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
210 215 220

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
225 230 235 240

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
245 250 255

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
260 265 270

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
275 280 285

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
290 295 300

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val
305 310 315 320

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
325 330 335

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
340 345 350

Leu Gly Lys
355

<210> 67
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 67
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ala Val Ser Ile Thr Gly Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
130 135 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
145 150 155 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
165 170 175

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
180 185 190

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205

```
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
    210                 215                 220

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225                 230                 235                 240

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
                245                 250                 255

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
            260                 265                 270

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
        275                 280                 285

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
    290                 295                 300

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
305                 310                 315                 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
                325                 330                 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
            340                 345
```

<210> 68
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> 位點
<222> (1)..(50)
<223> 此序列可涵蓋1-10個「Gly Gly Gly Gly Ser」重複單元

<400> 68
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser
50

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種結合至IL2RB之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 在SEQ ID NO: 1-3中之任一者中具有兩個或更少取代之CDR1序列；及/或

(b) 在SEQ ID NO: 4-6中之任一者中具有兩個或更少取代之CDR2序列；及/或

(c) 在SEQ ID NO: 7-10中之任一者中具有兩個或更少取代之CDR3序列。

【請求項2】如請求項1之抗體，該抗體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 1-3中之任一者之CDR1序列；及/或

(b) 包含SEQ ID NO: 4-6中之任一者之CDR2序列；及/或

(c) 包含SEQ ID NO: 7-10中之任一者之CDR3序列。

【請求項3】如請求項1或2之抗體，該抗體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 1-3中之任一者之CDR1序列；及

(b) 包含SEQ ID NO: 4-6中之任一者之CDR2序列；及

(c) 包含SEQ ID NO: 7-10中之任一者之CDR3序列。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之抗體，該抗體包含：

(a) SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2序列及SEQ ID NO: 7之CDR3序列；或

(b) SEQ ID NO: 1之CDR1序列、SEQ ID NO: 4之CDR2

序列及SEQ ID NO: 8之CDR3序列；或

(c) SEQ ID NO: 2之CDR1序列、SEQ ID NO: 5之CDR2序列及SEQ ID NO: 9之CDR3序列；或

(d) SEQ ID NO: 3之CDR1序列、SEQ ID NO: 6之CDR2序列及SEQ ID NO: 10之CDR3序列。

【請求項5】如請求項1至4中任一項之抗體，該抗體包含與SEQ ID NO: 11-14中之任一者具有至少95%序列一致性之重鏈可變區。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之抗體，該抗體包含選自SEQ ID NO: 11-14之重鏈可變區序列。

【請求項7】一種結合至IL2RB之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G G S I S S S X1 W (SEQ ID NO: 26)

其中X1為D或N；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I X2 H S G S T (SEQ ID NO: 27)

其中X2為D或S；及

(c) 包含下式之CDR3序列：

X3 R G X4 W E L X5 D A F D I (SEQ ID NO: 28)

其中X3為G或A；

X4為S或Q；且

X5為S或T。

【請求項8】一種結合至IL2RB之抗體，該抗體包含

重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G F T F S X1 Y G (SEQ ID NO: 29)

其中X1為S或T；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I S Y D G S N X2 (SEQ ID NO: 30)

其中X2為K或R；及

(c) 包含下式之CDR3序列：

A R D L D Y D X3 L T G D P V G G F D I (SEQ ID NO: 31)

其中X3為V或I。

【請求項9】一種結合至IL2RG之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 在SEQ ID NO: 15-16中之任一者中具有兩個或更少取代之CDR1序列；及/或

(b) 在SEQ ID NO: 17-19中之任一者中具有兩個或更少取代之CDR2序列；及/或

(c) 在SEQ ID NO: 20-21中之任一者中具有兩個或更少取代之CDR3序列。

【請求項10】如請求項9之抗體，該抗體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 15-16中之任一者之CDR1序列；及/或

(b) 包含SEQ ID NO: 17-19中之任一者之CDR2序列；及/或

(c) 包含SEQ ID NO: 20-21中之任一者之CDR3序列。

【請求項11】如請求項9或10之抗體，該抗體包含：

(a) 包含SEQ ID NO: 15-16中之任一者之CDR1序列；及

(b) 包含SEQ ID NO: 17-19中之任一者之CDR2序列；及

(c) 包含SEQ ID NO: 20-21中之任一者之CDR3序列。

【請求項12】如請求項9至11中任一項之抗體，該抗體包含：

(a) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 17之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(b) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(c) SEQ ID NO: 16之CDR1序列、SEQ ID NO: 18之CDR2序列及SEQ ID NO: 20之CDR3序列；或

(d) SEQ ID NO: 15之CDR1序列、SEQ ID NO: 19之CDR2序列及SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

【請求項13】如請求項9至12中任一項之抗體，該抗體包含與SEQ ID NO: 22-25中之任一者具有至少95%序列一致性之重鏈可變區。

【請求項14】如請求項9至13中任一項之抗體，該抗體包含選自SEQ ID NO: 22-25之重鏈可變區序列。

【請求項15】一種結合至IL2RG之抗體，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(a) 包含下式之CDR1序列：

G F X1 X2 X3 X4 Y Y (SEQ ID NO: 32)

其中X1為T或I；

X2為F或V；

X3為S、N或G；且

X4為D或N；

(b) 包含下式之CDR2序列：

I S X5 S G X6 X7 I (SEQ ID NO: 33)

其中X5為S或N；

X6為D、S、G或N；且

X7為T或I；及

(c) 包含序列ARGDAVSITGDY (SEQ ID NO: 20)之CDR3序列。

【請求項16】如請求項1至15中任一項之抗體，其中該CDR1序列、該CDR2序列及該CDR3序列存在於人類VH構架中。

【請求項17】如請求項1至16中任一項之抗體，其中該抗體為多特異性的。

【請求項18】如請求項1至17中任一項之抗體，其中該抗體為雙特異性的。

【請求項19】如請求項1至18中任一項之抗體，其中該抗體結合至IL2RB及IL2RG。

【請求項20】一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 7之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 17之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【請求項21】如請求項20之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 11具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 22具有至少95%序列一致性。

【請求項22】如請求項20或21之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 11，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 22。

【請求項23】如請求項20至22中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 53之第一多肽及包含SEQ ID NO: 61之第二多肽。

【請求項24】一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區

包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【請求項25】如請求項24之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 23具有至少95%序列一致性。

【請求項26】如請求項24或25之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 23。

【請求項27】如請求項24至26中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 62之第一多肽及包含SEQ ID NO: 63之第二多肽。

【請求項28】一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 2之CDR1序列；

SEQ ID NO: 5之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 9之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【請求項29】如請求項28之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 13具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 23具有至少95%序列一致性。

【請求項30】如請求項28或29之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 13，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 23。

【請求項31】如請求項28至30中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 64之第一多肽及包含SEQ ID NO: 65之第二多肽。

【請求項32】一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 3之CDR1序列；

SEQ ID NO: 6之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 10之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 17之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【請求項33】如請求項32之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 14具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 22具有至少95%序列一致性。

【請求項34】如請求項32或33之抗體，其中該第一重

鏈可變區包含SEQ ID NO: 14，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 22。

【請求項35】如請求項32至34中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 66之第一多肽及包含SEQ ID NO: 67之第二多肽。

【請求項36】一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 16之CDR1序列；

SEQ ID NO: 18之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 20之CDR3序列。

【請求項37】如請求項36之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 24具有至少95%序列一致性。

【請求項38】如請求項36或37之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 24。

【請求項39】如請求項36至38中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 34之第一多肽及包含SEQ ID NO:

35之第二多肽。

【請求項40】一種抗體，該抗體包含：

結合至IL2RB之第一重鏈可變區，該第一重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 1之CDR1序列；

SEQ ID NO: 4之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 8之CDR3序列；及

結合至IL2RG之第二重鏈可變區，該第二重鏈可變區包含：

SEQ ID NO: 15之CDR1序列；

SEQ ID NO: 19之CDR2序列；及

SEQ ID NO: 21之CDR3序列。

【請求項41】如請求項40之抗體，其中該第一重鏈可變區與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性，且該第二重鏈可變區與SEQ ID NO: 25具有至少95%序列一致性。

【請求項42】如請求項40或41之抗體，其中該第一重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12，且該第二重鏈可變區包含SEQ ID NO: 25。

【請求項43】如請求項40至42中任一項之抗體，該抗體包括包含SEQ ID NO: 36之第一多肽及包含SEQ ID NO: 37之第二多肽。

【請求項44】如請求項20、24、28、32、36或40中任一項之抗體，其中：

該第一重鏈可變區中之該CDR1序列、該CDR2序列及

該CDR3序列存在於VH人類構架中；及/或

該第二重鏈可變區中之該CDR1序列、該CDR2序列及該CDR3序列存在於VH人類構架中。

【請求項45】如請求項1至22、24至26、28至30、32至34、36至38、40至42或44中任一項之抗體，其中該抗體包含變異體Fc區。

【請求項46】如請求項45之抗體，其中該變異體Fc區為靜默Fc區。

【請求項47】如請求項1至22、24至26、28至30、32至34、36至38、40至42或44至46中任一項之抗體，其中該抗體包含不存在CH1序列之重鏈恆定區序列。

【請求項48】如請求項1至22、24至26、28至30、32至34、36至38、40至42或44至47中任一項之抗體，其中該抗體包括包含鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域之重鏈恆定區。

【請求項49】如請求項48之抗體，其中該鉸鏈區包含：

野生型人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 54)；或

包含S228P突變之變異體人類IgG4鉸鏈區序列(SEQ ID NO: 55)。

【請求項50】如請求項48或49之抗體，其中該CH2結構域包含：

野生型人類IgG4 CH2結構域序列(SEQ ID NO: 56)；或

包含F234A突變、L235A突變或F234A突變與L235A突

變兩者之變異體人類IgG4 CH2結構域。

【請求項51】如請求項48至50中任一項之抗體，其中該CH3結構域包含：

野生型人類IgG4 CH3結構域序列(SEQ ID NO: 58)；

包含T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列；或

包含T366S、L368A突變及Y407V突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列。

【請求項52】如請求項1至51中任一項之抗體，其中該抗體為人類抗體及/或分離之抗體。

【請求項53】如請求項1至52中任一項之抗體，其中該抗體為僅重鏈抗體。

【請求項54】如請求項1至53中任一項之抗體，其中：

該抗體對IL2R具有親和力，其中Kd為約10^{-11} M至約10^{-6} M；及/或

該抗體對IL2RB具有親和力，其中Kd為約10^{-8} M至約2.5×10^{-7} M；及/或

該抗體對IL2RG具有親和力，其中Kd為約10^{-9} M至約2.5×10^{-8} M。

【請求項55】如請求項1至54中任一項之抗體，其中該抗體充當IL2受體β/γ促效劑。

【請求項56】一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含：

如請求項1至55中任一項之抗體；及

醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項57】如請求項56之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適於靜脈內或皮下遞送。

【請求項58】一種治療癌症之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效劑量之如請求項1至55中任一項之抗體或如請求項56或57之醫藥組合物。

【請求項59】如請求項58之方法，其中該抗體或醫藥組合物與化學療法方案聯合投與。

【請求項60】一種用於刺激免疫細胞上之IL2RB/IL2RG二聚受體複合物及/或刺激免疫細胞上之IL2R信號傳導之方法，該方法包括使該免疫細胞與如請求項1至55中任一項之抗體或如請求項56或57之醫藥組合物接觸。

【發明圖式】

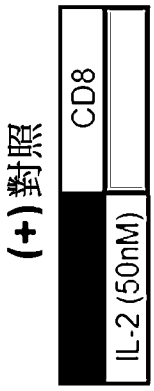
名稱	動力學			
	IL2RB KD (M)		IL2RG KD (M)	
	人類	食蟹猴	人類	食蟹猴
IL2RB_F09C**IL2RG_F16A	1.85E-08	1.07E-08	1.79E-09	4.87E-09
IL2RB_F09G**IL2RG_F16B	9.34E-08	1.67E-08	1.71E-08	5.02E-08
IL2RB_F09G**IL2RG_F16C	9.67E-08	1.60E-08	1.43E-09	3.58E-09
IL2RB_F09G**IL2RG_F18A	8.24E-08	1.73E-08	2.93E-09	5.81E-09
IL2RB_F09K**IL2RG_F16B	1.82E-07	1.65E-08	2.01E-08	4.15E-08
IL2RB_F18E**IL2RG_F16A	5.38E-08	5.52E-08	1.88E-09	5.42E-09

【圖 1】

載波集合
BSEA75 F/B: C38 : 總號
2RG_F03S ~ 2RG_F17A ~ 2RG_F18A ~ 2RG_F20A ~ 2RG_F2:A
2RG_F03S
2RG_F16A
2RG_F18A
2RG_F19A
2RG_F20A

（圖 2A）

圖式
SEQ 圖 * ARABIC
圖 2
SEQ 圖 * ARABIC
圖 3
SEQ 圖 * ARABIC
圖 4
SEQ 圖 * ARABIC
圖 5
SEQ 圖 * ARABIC
圖 6
SEQ 圖 * ARABIC
圖 7
SEQ 圖 * ARABIC
圖 8
SEQ 圖 * ARABIC
圖 9
SEQ 圖 * ARABIC
圖 10
SEQ 圖 * ARABIC
圖 11
SEQ 圖 * ARABIC
圖 12
SEQ 圖 * ARABIC
圖 13
SEQ 圖 * ARABIC
圖 14
SEQ 圖 * ARABIC
圖 15
SEQ 圖 * ARABIC
圖 16
SEQ 圖 * ARABIC
圖 17
SEQ 圖 * ARABIC
圖 18
SEQ 圖 * ARABIC
圖 19
SEQ 圖 * ARABIC
圖 20
SEQ 圖 * ARABIC
圖 21
SEQ 圖 * ARABIC
圖 22
SEQ 圖 * ARABIC
圖 23



【圖 2C】

結合親和性
人類 CD4+ T 細胞
解離/增量
nM
0.1
1
10
100
1000
0
20
40
60
80
100
::2RB_F09C"'2RG_F16A
::2RB_F09G"'2RG_F16C
::2RB_F08K"'2RG_F16B
::2RB_F09G"'2RG_F16B
::2RB_F09G"'2RG_F16A
::2RB_F18E"'2RG_F16A

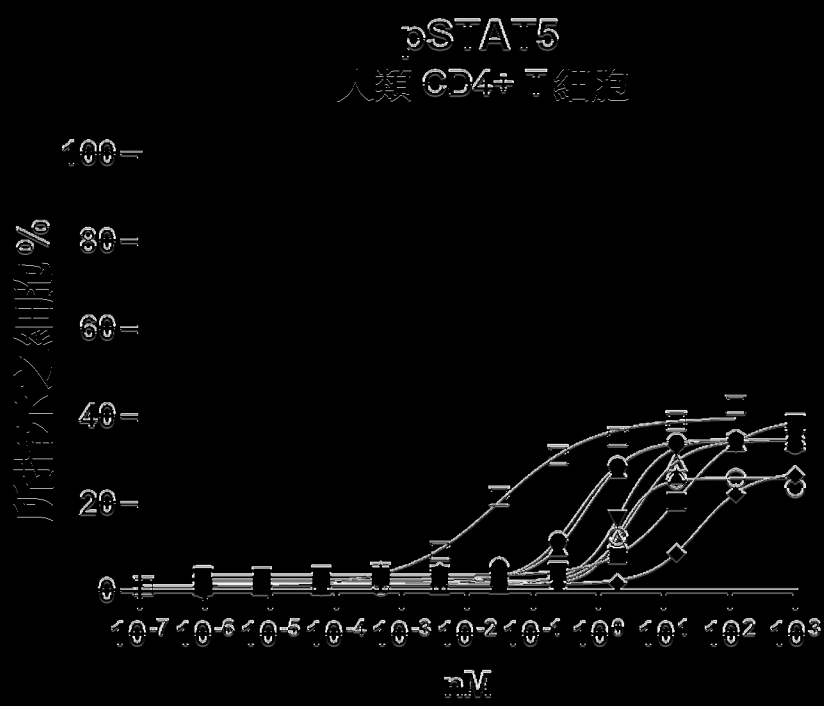
圖 3A

細胞存活率
藥物濃度 log M
-3.0
-3.2
-3.4
-3.6
-3.8
-4.0
-4.2
-4.4
-4.6
-4.8
-5.0
-5.2
-5.4
-5.6
-5.8
-6.0
-6.2
-6.4
-6.6
-6.8
-7.0
-7.2
-7.4
-7.6
-7.8
-8.0
-8.2
-8.4
-8.6
-8.8
-9.0
-9.2
-9.4
-9.6
-9.8
-10.0
-10.2
-10.4
-10.6
-10.8

結合親和性
結合 CD3+ 細胞
抗體濃度
nM
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
1
2
3
4
2RB_F09C***_2RG_F16A
2RB_F09C***_2RG_F16B
2RB_F09G***_2RG_F16C
2RB_F09G***_2RG_F16A
2RB_F09K***_2RG_F16B
2RB_F18E***_2RG_F16A

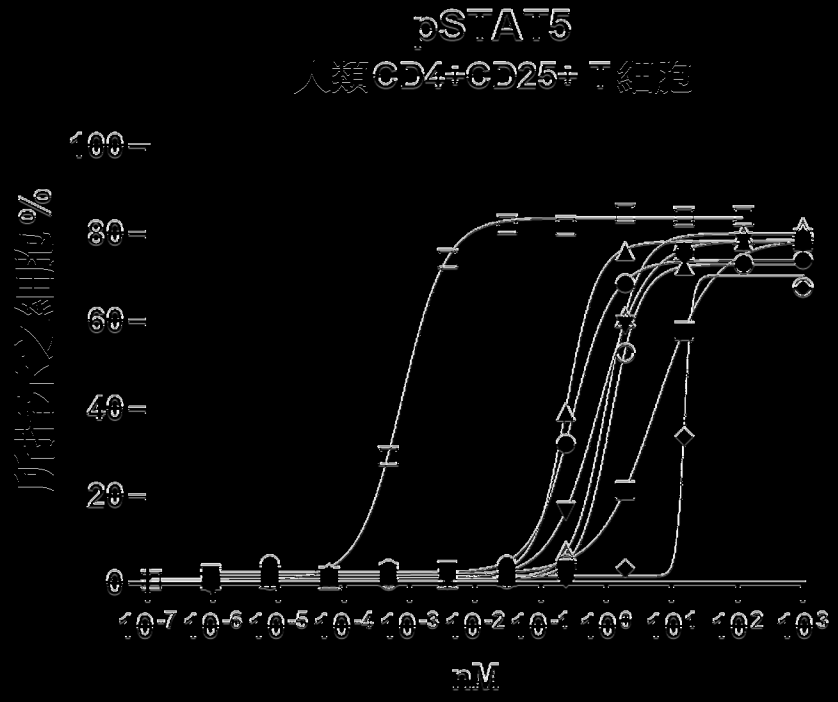
圖 30

111112596
I111192688-0
修正頁 107.02.02
公告日：107年5月16日(星期四)
202301994
202301994

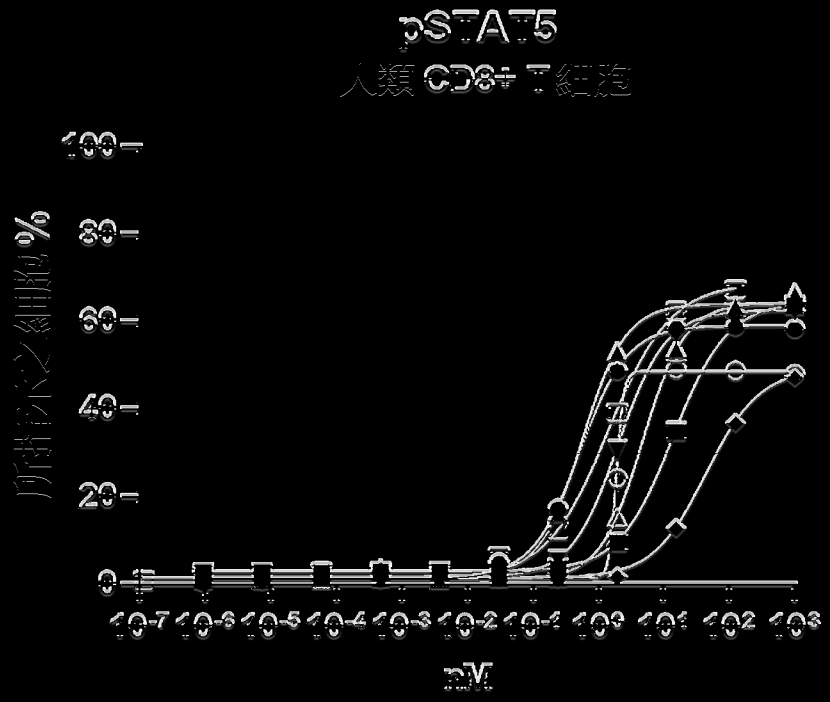


（圖 4A）

111112396
202301091
111192488.0
發明專利說明書 A0202
第 91 / 共 511 頁 0982035115-0



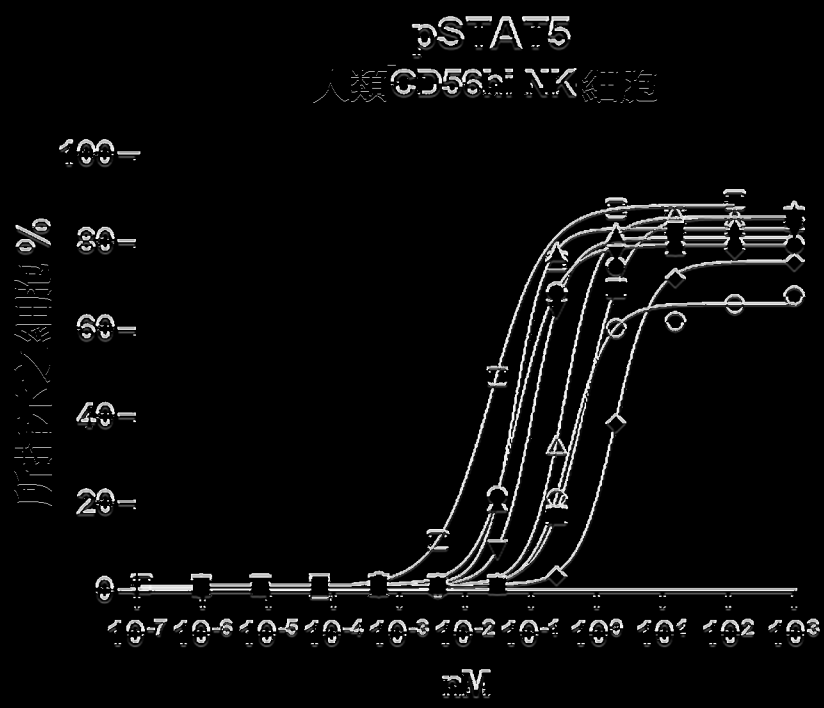
【圖 43】



IL2RB_F09C**IL2RG_F16A
IL2RB_F09G**IL2RG_F16C
IL2RB_F09K**IL2RG_F16B
IL-2
IL2RB_F09G**IL2RG_F16B
IL2RB_F09G**IL2RG_F18A
IL2RB_F18E**IL2RG_F16A
IL-2 變異體

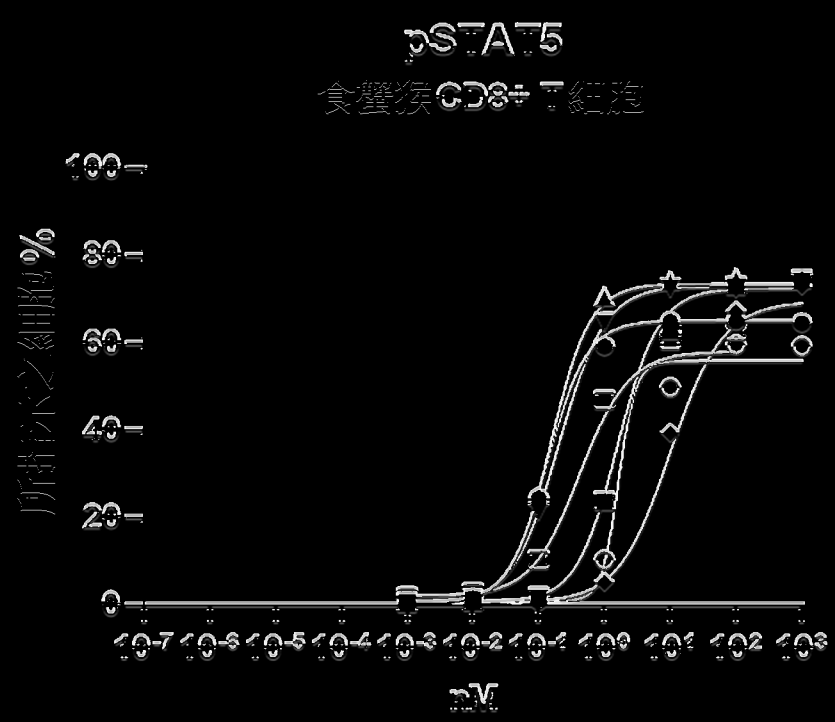
（圖 4C）

202301091
111112596
111192688-0



【圖4D】

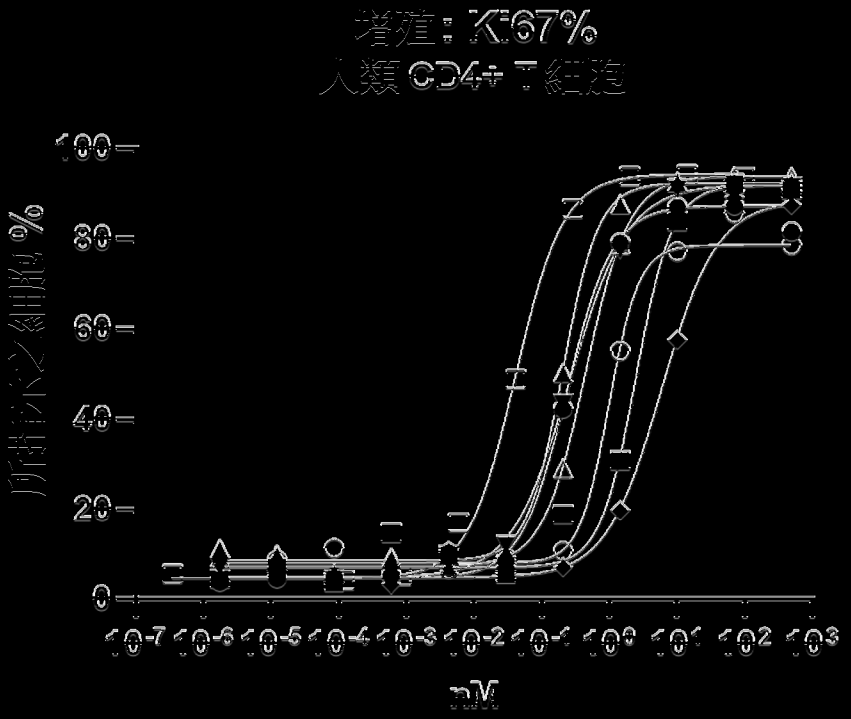
111112596 2020/02/02 第 12/51 頁 TW 202030199 A



【圖 43】

111102596 0

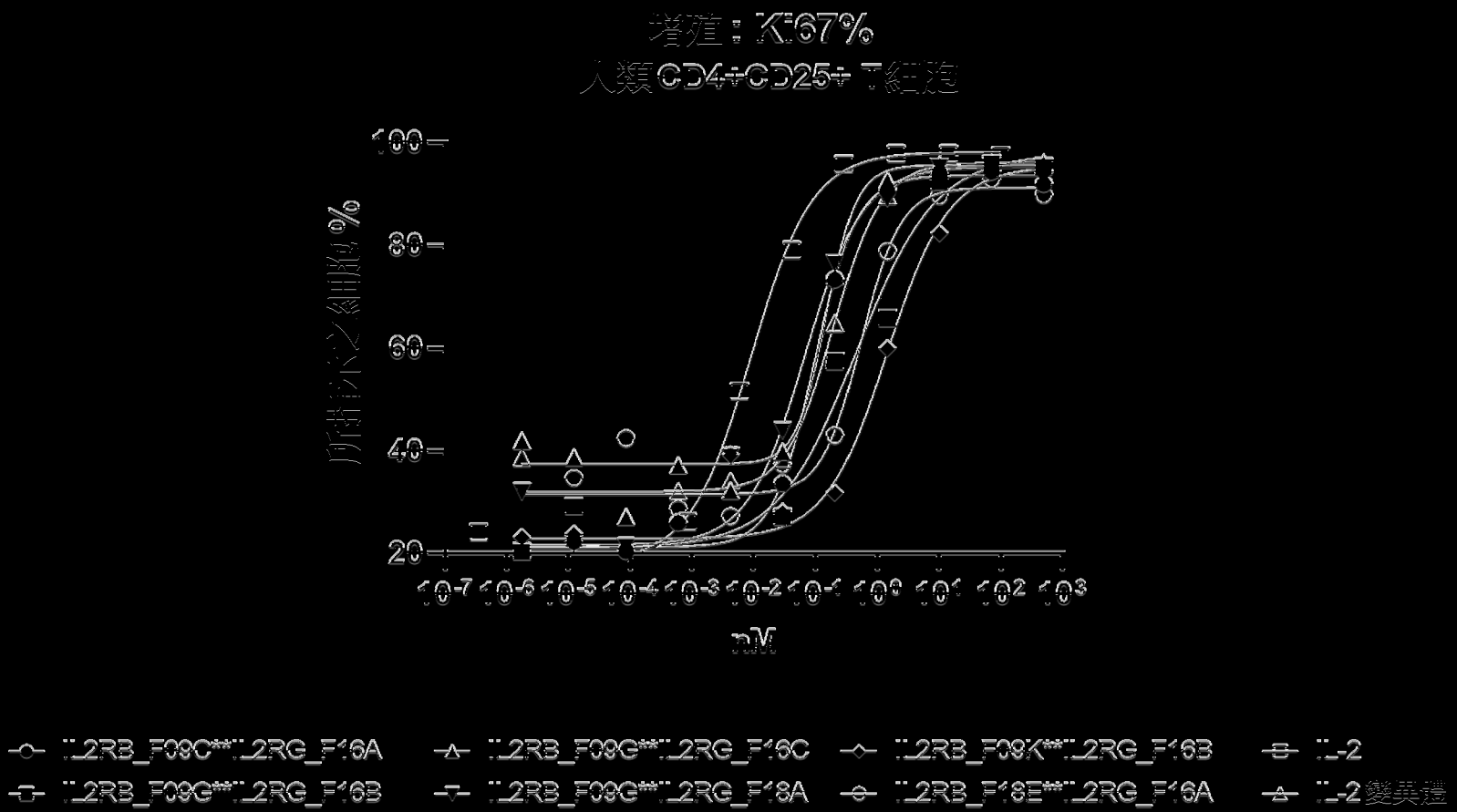
111112596 2023.04.04 202304094



（圖 5A）

111112596 111192488-0 修正替換頁 2023.04.04 第 13 頁，共 51 頁（發明專利）

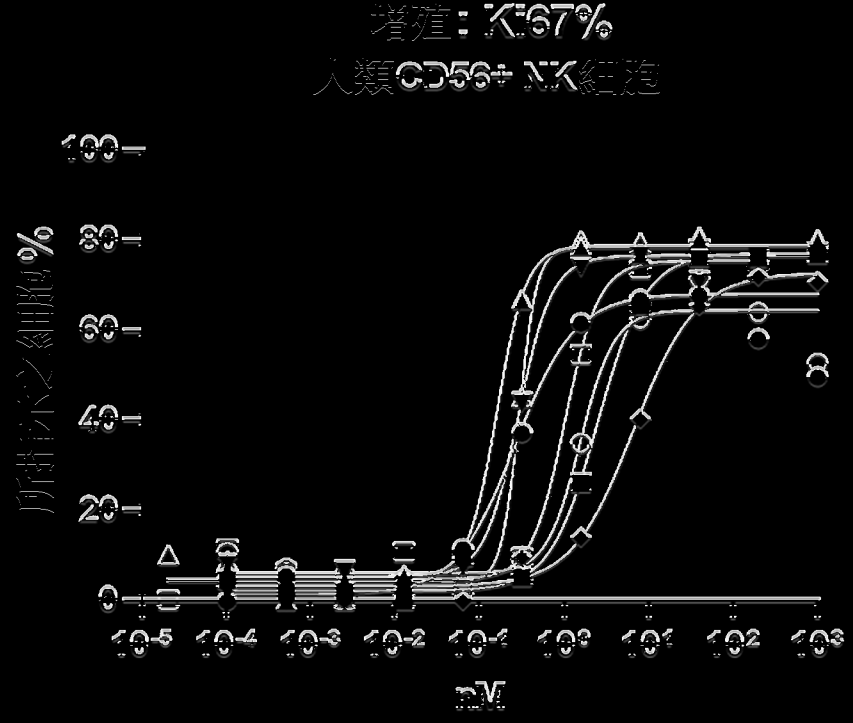
111112598
2023/01/04
111192488 0
2023/01/04



（圖 5B）

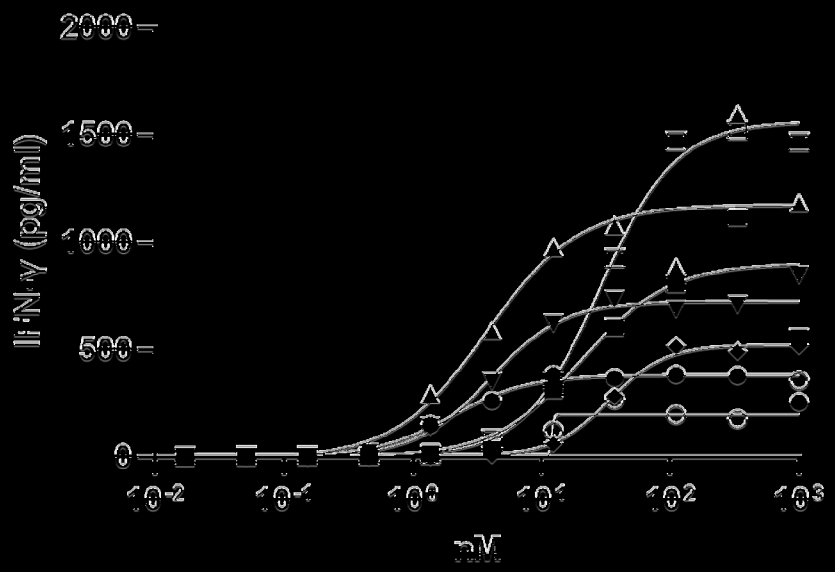
圖 5C
VT
VC
VG
VA
VE
VB
VD
VF
VH
VI
VJ
VK
VL
VM
VN
VO
VP
VQ
VR
VS
VT
VU
VV
VW
VX
VY
VZ
WA
WB
WC
WD
WE
WF
WG
WH
WI
WJ
WK
WL
WM
WN
WO
WP
WQ
WR
WS
WT
WU
WV
WW
WX
WY
WZ
XA
XB
XC
XD
XE
XF
XG
XH
XI
XJ
XK
XL
XM
XN
XO
XP
XQ
XR
XS
XT
XU
XV
XW
XX
XY
XZ
YA
YB
YC
YD
YE
YF
YG
YH
YI
YJ
YK
YL
YM
YN
YO
YP
YQ
YR
YS
YT
YU
YV
YW
YX
YY
YZ
ZA
ZB
ZC
ZD
ZE
ZF
ZG
ZH
ZI
ZJ
ZK
ZL
ZM
ZN
ZO
ZP
ZQ
ZR
ZS
ZT
ZU
ZV
ZW
ZX
ZY
ZZ
AA
AB
AC
AD
AE
AF
AG
AH
AI
AJ
AK
AL
AM
AN
AO
AP
AQ
AR
AS
AT
AU
AV
AW
AX
AY
AZ
BA
BB
BC
BD
BE
BF
BG
BH
BI
BJ
BK
BL
BM
BN
BO
BP
BQ
BR
BS
BT
BU
BV
BW
BX
BY
BZ
CA
CB
CC
CD
CE
CF
CG
CH
CI
CJ
CK
CL
CM
CN
CO
CP
CQ
CR
CS
CT
CU
CV
CW
CX
CY
CZ
DA
DB
DC
DD
DE
DF
DG
DH
DI
DJ
DK
DL
DM
DN
DO
DP
DQ
DR
DS
DT
DU
DV
DW
DX
DY
DZ
EA
EB
EC
ED
EE
EF
EG
EH
EI
EJ
EK
EL
EM
EN
EO
EP
EQ
ER
ES
ET
EU
EV
EW
EX
EY
EZ
FA
FB
FC
FD
FE
FF
FG
FH
FI
FJ
FK
FL
FM
FN
FO
FP
FQ
FR
FS
FT
FU
FV
FW
FX
FY
FZ
GA
GB
GC
GD
GE
GF
GG
GH
GI
GJ
GK
GL
GM
GN
GO
GP
GQ
GR
GS
GT
GU
GV
GW
GX
GY
GZ
HA
HB
HC
HD
HE
HF
HG
HH
HI
HJ
HK
HL
HM
HN
HO
HP
HQ
HR
HS
HT
HU
HV
HW
HX
HY
HZ
IA
IB
IC
ID
IE
IF
IG
IH
II
IJ
IK
IL
IM
IN
IO
IP
IQ
IR
IS
IT
IU
IV
IW
IX
IY
IZ
JA
JB
JC
JD
JE
JF
JG
JH
JI
JJ
JK
JL
JM
JN
JO
JP
JQ
JR
JS
JT
JU
JV
JW
JX
JY
JZ
KA
KB
KC
KD
KE
KF
KG
KH
KI
KJ
KK
KL
KM
KN
KO
KP
KQ
KR
KS
KT
KU
KV
KW
KX
KY
KZ
LA
LB
LC
LD
LE
LF
LG
LH
LI
LJ
LK
LL
LM
LN
LO
LP
LQ
LR
LS
LT
LU
LV
LW
LX
LY
LZ
MA
MB
MC
MD
ME
MF
MG
MH
MI
MJ
MK
ML
MM
MN
MO
MP
MQ
MR
MS
MT
MU
MV
MW
MX
MY
MZ
NA
NB
NC
ND
NE
NF
NG
NH
NI
NJ
NK
NL
NM
NN
NO
NP
NQ
NR
NS
NT
NU
NV
NW
NX
NY
NZ
OA
OB
OC
OD
OE
OF
OG
OH
OI
OJ
OK
OL
OM
ON
OO
OP
OQ
OR
OS
OT
OU
OV
OW
OX
OY
OZ
PA
PB
PC
PD
PE
PF
PG
PH
PI
PJ
PK
PL
PM
PN
PO
PP
PQ
PR
PS
PT
PU
PV
PW
PX
PY
PZ
QA
QB
QC
QD
QE
QF
QG
QH
QI
QJ
QK
QL
QM
QN
QO
QP
QQ
QR
QS
QT
QU
QV
QW
QX
QY
QZ
RA
RB
RC
RD
RE
RF
RG
RH
RI
RJ
RK
RL
RM
RN
RO
RP
RQ
RR
RS
RT
RU
RV
RW
RX
RY
RZ
SA
SB
SC
SD
SE
SF
SG
SH
SI
SJ
SK
SL
SM
SN
SO
SP
SQ
SR
SS
ST
SU
SV
SW
SX
SY
SZ
TA
TB
TC
TD
TE
TF
TG
TH
TI
TJ
TK
TL
TM
TN
TO
TP
TQ
TR
TS
TT
TU
TV
TW
TX
TY
TZ
UA
UB
UC
UD
UE
UF
UG
UH
UI
UJ
UK
UL
UM
UN
UO
UP
UQ
UR
US
UT
UU
UV
UW
UX
UY
UZ
VA
VB
VC
VD
VE
VF
VG

2023049094
111112598
111192688 0
CPMP/ICH/517/95 Q1E 第16页，共51页
2020 AO202



【圖 5D】

2023/01/04
111112536
111192688 0
修正頁 2020.02.02
第 1/1 頁，共 511 頁（發明專利）



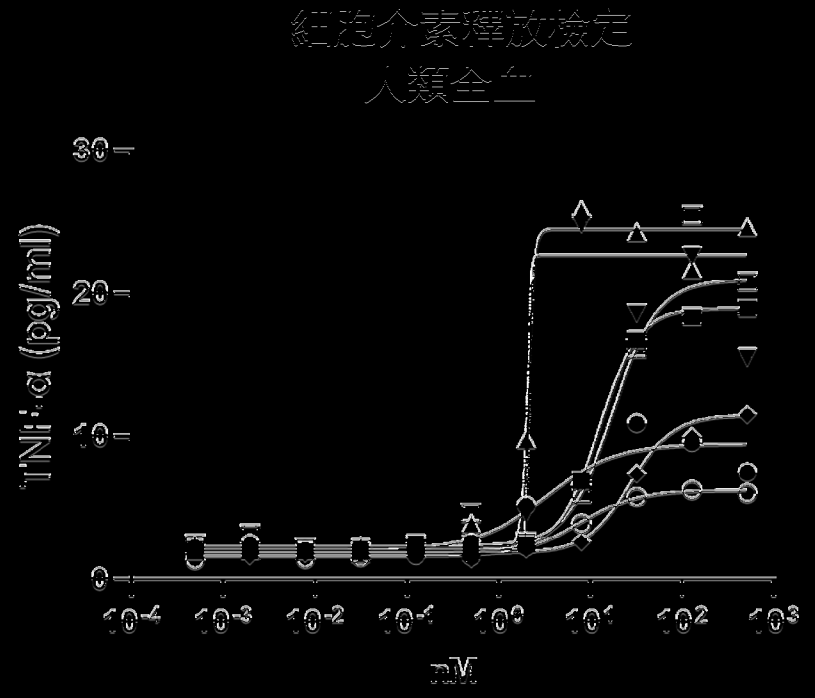
【圖 6A】

111112596

修正書の添付 2023.02.02

令和5年2月15日 15:18 発行

111192488-0



（圖 6B）

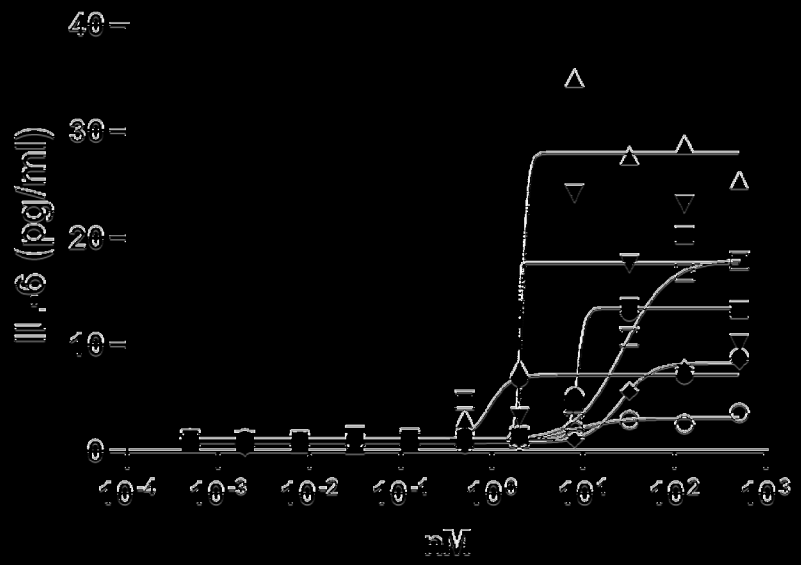
111112396

修正頁 2023.02.02

第 191 頁，共 511 頁（發明專利說明書）

TW 202318968 A

細胞介素釋放檢定
人類全血



IL2RB_F09C**IL2RG_F16A
IL2RB_F09G**IL2RG_F16C
IL2RB_F09K**IL2RG_F16B
IL-2
IL2RB_F09G**IL2RG_F16B
IL2RB_F09G**IL2RG_F18A
IL2RB_F18E**IL2RG_F16A

【圖 6C】

(pg/ml)
9000
6000
3000
0
0.0
0.1
0.2
0.3
day

:2RB_E8C**_2RG_F'6A
:2RB_E9C**_2RG_F'63
:2RB_E9G**_2RG_F'6C
:2RB_E8G**_2RG_F'8A
:2RB_E8K**_2RG_F'63
:2RB_F'8E**_2RG_F'6A
100
80
60
40
20
0
%/M
0
2
4
6
8
10
(mM)

名稱	代號
2RB_E09C**_2RG_E16A	0.55
2RB_E09C**_2RG_E163	0.49
2RB_E09C**_2RG_E16C	0.46
2RB_E09C**_2RG_E18A	0.28
2RB_E09K**_2RG_E163	0.27
2RB_E18E**_2RG_E16A	0.8

圖 13

XXX XXXX

表 8-3

表	資料 (mg/kg)	第 3/2 頁 (共 4 筆)
::ZR3_E09C**_2RG_E'6A	，	7.35
::ZR3_E09C**_2RG_E'63	，	5.60
::ZR3_E09C**_2RG_E'6C	，	6.15
::ZR3_E09C**_2RG_E'8A	，	7.12
::ZR3_E09K**_2RG_E'63	，	5.53
::ZR3_E18E**_2RG_E'6A	，	5.29

前導	表現	熱穩定性		強制降解穩定性 (37ºC) %HMW	
	產量 (g/L)	Tm (ºC)	Tagg (ºC)	T0	T 1個月
IL2RB_F09C**IL2RG_F16A	0.5	58	57	1	2
IL2RB_F09G**IL2RG_F16B	0.3	62	60	1	1.5
IL2RB_F09G**IL2RG_F16C	0.4	62	60	0.4	18
IL2RB_F09G**IL2RG_F18A	0.1	63	61	0.6	2
IL2RB_F09K**IL2RG_F16B	0.3	62	59	1.0	1
IL2RB_F18E**IL2RG_F16A	0.1	62	61	0.6	3

【圖 9】

C48
C47
C46
C45
C44
C43
C42
C41
C40
C39
C38
C37
C36
C35
C34
C33
C32
C31
C30
C29
C28
C27
C26
C25
C24
C23
C22
C21
C20
C19
C18
C17
C16
C15
C14
C13
C12
C11
C10
C9
C8
C7
C6
C5
C4
C3
C2
C1
15G1
15G2
15G3
15G4
15G5
15G6
15G7
15G8
15G9
15G10
15G11
15G12
15G13
15G14
15G15
15G16
15G17
15G18
15G19
15G20
15G21
15G22
15G23
15G24
15G25
15G26
15G27
15G28
15G29
15G30
15G31
15G32
15G33
15G34
15G35
15G36
15G37
15G38
15G39
15G40

圖3
PBVC 比較例1
PBVC 比較例2
PBVC 實施例1
PBVC 實施例2
壓縮永久變形 (%)
PBVC 比較例1後之重量
0
5
10
15
20
60
70
80
90
100

huCD8
CESE
comp-V450-A :: V450-A
P3VC ÷ 淋巴
comp-V450-A :: V450-A
P3VC ÷ 淋巴
comp-V450-A :: V450-A
P3VC ÷ 淋巴
comp-V450-A :: V450-A
P3VC ÷ 淋巴

CGI-1 (mg/kg)
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
100
300
1000
Vehicle
Day 1
Day 2
Day 3
Day 4
Day 5
Day 6
Day 7
Day 8
Day 9
Day 10
Day 11
Day 12
Day 13
Day 14
Day 15
Day 16
Day 17
Day 18
Day 19
Day 20
Day

圖 3

::2RB_F09C**::2RG_F'16A (0.03mg/g)　+　::2RB_F09C**::2RG_F'16A (0.1mg/g)　+　::2RB_F09C**::2RG_F'16A (0.3mg/g)

::2RB_F09G**::2RG_F'16B (0.03mg/g)　+　::2RB_F09G**::2RG_F'16B (0.1mg/g)　+　::2RB_F09G**::2RG_F'16B (0.3mg/g)

CD4+ T細胞
100%
80%
60%
40%
20%
0%
-20
-15
-10
-5
0
5
10
15
20
經過時間(日)
::2RB_F0GC**_2RG_F'6B (0.1mg/kg)
::2RB_F0GC**_2RG_F'6A (0.1mg/kg)
::2RB_F0GC**_2RG_F'6B (0.3mg/kg)
::2RB_F0GC**_2RG_F'6A (0.3mg/kg)
::2RB_F0GC**_2RG_F'6B (0.03mg/kg)
::2RB_F0GC**_2RG_F'6A (0.03mg/kg)

圖 1-C

圖 3-3

- ZRB_F09C**_ZRG_F16A (0.03mg/kg)
- ZRB_F09C**_ZRG_F16B (0.03mg/kg)
- ZRB_F09C**_ZRG_F16A (0.1mg/kg)
- ZRB_F09C**_ZRG_F16B (0.1mg/kg)
- ZRB_F09C**_ZRG_F16A (0.3mg/kg)
- ZRB_F09C**_ZRG_F16B (0.3mg/kg)

::2RB_F09C**::2RG_F'16A (0.03mg/kg)
::2RB_F09C**::2RG_F'16B (0.03mg/kg)
::2RB_F09G**::2RG_F'16A (0.1mg/kg)
::2RB_F09G**::2RG_F'16B (0.1mg/kg)
::2RB_F09C**::2RG_F'16A (0.3mg/kg)
::2RB_F09C**::2RG_F'16B (0.3mg/kg)

細胞存活率 (x10⁶)
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

細胞/微升血液 (x10³)
1
2
3
4
5
CD3+CD4+淋巴球 (個/微升)
CD3+CD8+淋巴球 (個/微升)
健康對照組
1
2
3
4
5
::2RB_F08C***_2RG_F16B (0.03mg/g)
::2RB_F08C***_2RG_F16A (0.03mg/g)
::2RB_F08G***_2RG_F16B (0.1mg/g)
::2RB_F08G***_2RG_F16A (0.1mg/g)
::2RB_F08C***_2RG_F16B (0.3mg/g)
::2RB_F08C***_2RG_F16A (0.3mg/g)

☆	::2RB_F09C**:_2RG_F:6B (0.03mg/kg)	☆	::2R3_F09C**:_2RG_F:63 (0.1mg/kg)
☆	::2R3_F09C**:_2RG_F:6A (0.03mg/kg)	☆	::2R3_F09C**:_2RG_F:6A (0.1mg/kg)
☆	::2RB_F09C**:_2RG_F:63 (0.03mg/kg)	☆	::2R3_F09G**:_2RG_F:63 (0.1mg/kg)
☆	::2R3_F09C**:_2RG_F:6B (0.3mg/kg)	☆	::2RB_F09G**:_2RG_F:6B (0.3mg/kg)
☆	::2R3_F09C**:_2RG_F:6A (0.3mg/kg)		

細胞/微升血液 (x10⁹)
5
4
3
2
1
0
0
5
10
15
20
時間(小時)
CD4+CD25+FOXP3+ =
::2RB_F8C***_2RG_F16A (0.03mg/kg)
::2RB_F8C***_2RG_F16B (0.03mg/kg)
::2RB_F8C***_2RG_F16A (0.1mg/kg)
::2RB_F8C***_2RG_F16B (0.1mg/kg)
::2RB_F8C***_2RG_F16A (0.3mg/kg)
::2RB_F8C***_2RG_F16B (0.3mg/kg)

圖 3

CCCC

CD8/CD4比※
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-14 -10 -5 0 5 10 15 20
給藥後週數
CD8/CD4 比
::2RB_F09G**::2RG_F16B (0.03mg/kg)
::2RB_F09C**::2RG_F16A (0.03mg/kg)
::2RB_F09G**::2RG_F16B (0.1mg/kg)
::2RB_F09C**::2RG_F16A (0.1mg/kg)
::2RB_F09G**::2RG_F16B (0.3mg/kg)
::2RB_F09C**::2RG_F16A (0.3mg/kg)

血液濃度 (μg/ml)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
42
44
46
48
50
52
54
56
58
60
62
64
66
68
70
72
74
76
78

圖 3.3

編號	名稱	重量 (mg/kg)	備註
1	甲	5.23	
2	乙	5.1	
3	丙	5.12	

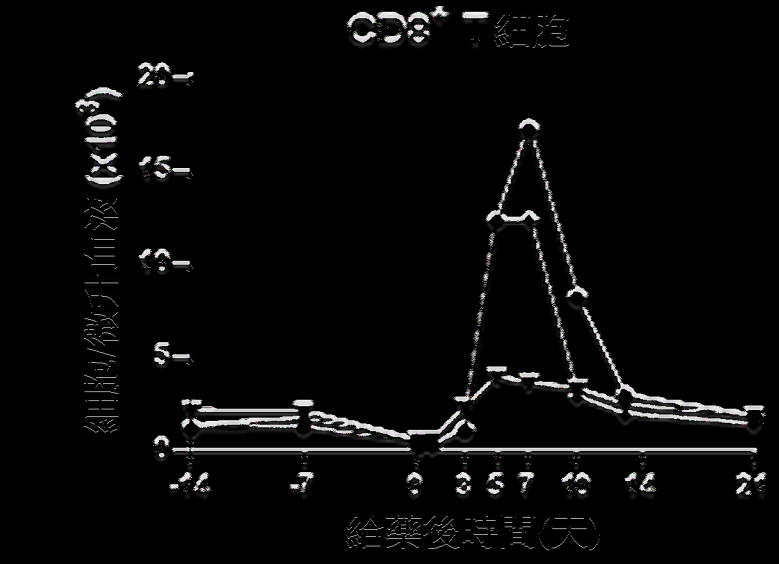
(%) 重量
(%) 重量
(%) 重量

DBMC-1225 EQXMT2RG-256B (-12)
DBMC-1225 EQXMT2RG-256B (-12)
DBMC-1225 EQXMT2RG-256B (-12)

%改善
2
4
6
8
10
試験
比較-1
比較-2
実施例1
実施例2
実施例3
実施例4
実施例5
実施例6
実施例7
実施例8
実施例9
実施例10
実施例11
実施例12
実施例13
実施例14
実施例15
実施例16
実施例17
実施例18
実施例19
実施例20
実施例21
実施例22
実施例23
実施例24
実施例25
実施例26
実施例27
実施例28
実施例29
実施例30
実施例31
実施例32
実施例33
実施例34
実施例35
実施例36
実施例37
実施例38
実施例39
実施例40

202301094

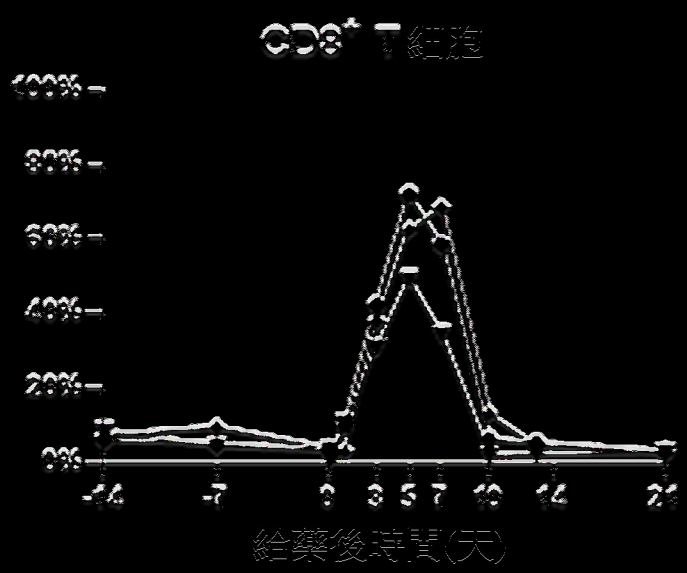
絕對細胞濃度



- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.1 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.3 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.5 mg/kg)

（圖 16B）

增值：Ki67%



- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.1 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.3 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.5 mg/kg)

（圖 16A）

TW 202301094 A 2023.01.01 第 45/51 頁，共 51 頁 (發明說明書)

圖 6.0

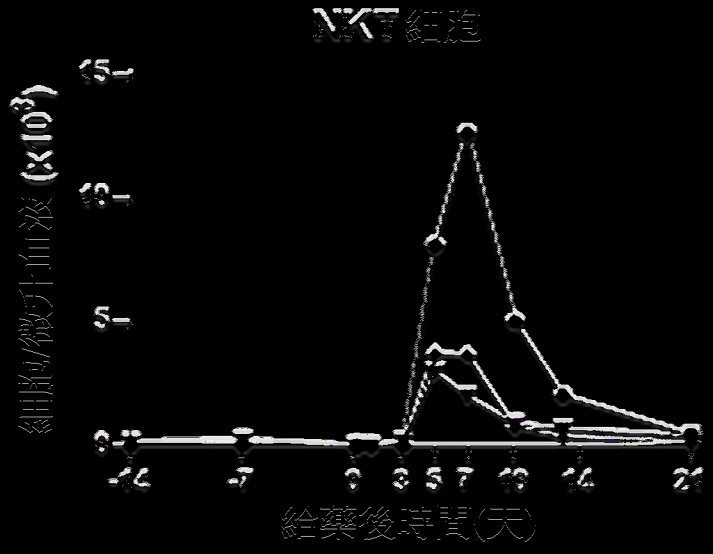
相對於對照組之血液流量變化 (%)
B區域血液流量
A區域血液流量
-100%
-50%
0%
50%
100%
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

圖 6.1

相對於對照組之血液流量變化 (%)
B區域血液流量
A區域血液流量
-100%
-50%
0%
50%
100%
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

111112596
I111612888-0
2023/04/04

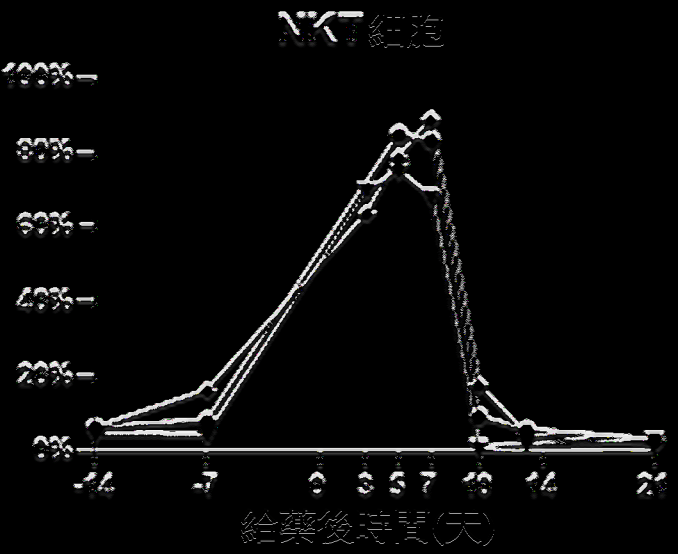
經其細胞濃度



- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.1 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.3 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.5 mg/kg)

【圖16F】

增值：K67%



- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.1 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.3 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.5 mg/kg)

【圖16E】

I111612888-0
第48頁，共51頁(發明專利)
申請案號：A0202

年度	紅眼	綠豆
2022	5.0	3.2
2023	3.0	1.8
2024	1.0	0.4

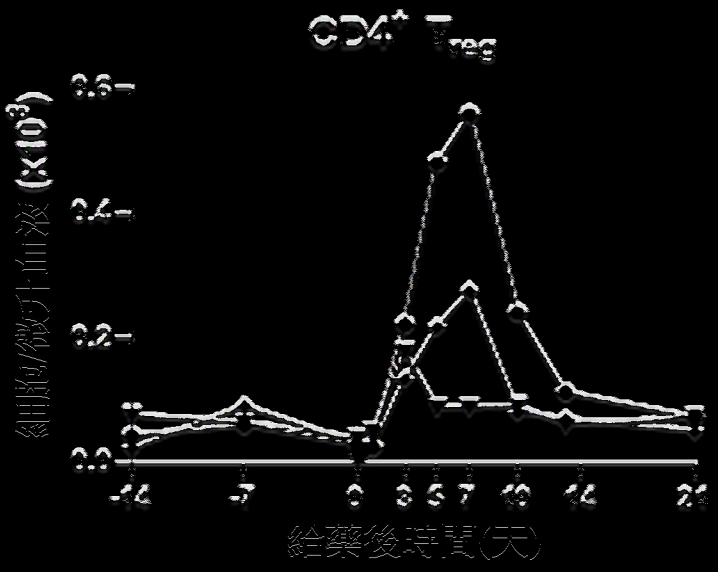
年度	紅眼	綠豆
2022	5.0	3.2
2023	3.0	1.8
2024	1.0	0.4

年度	紅眼	綠豆
2022	5.0	3.2
2023	3.0	1.8
2024	1.0	0.4

年度	紅眼	綠豆
2022	5.0	3.2
2023	3.0	1.8
2024	1.0	0.4

111112596
經濟部智慧財產局 AD202
第 501 頁，共 511 頁 0M4D
111192688-0

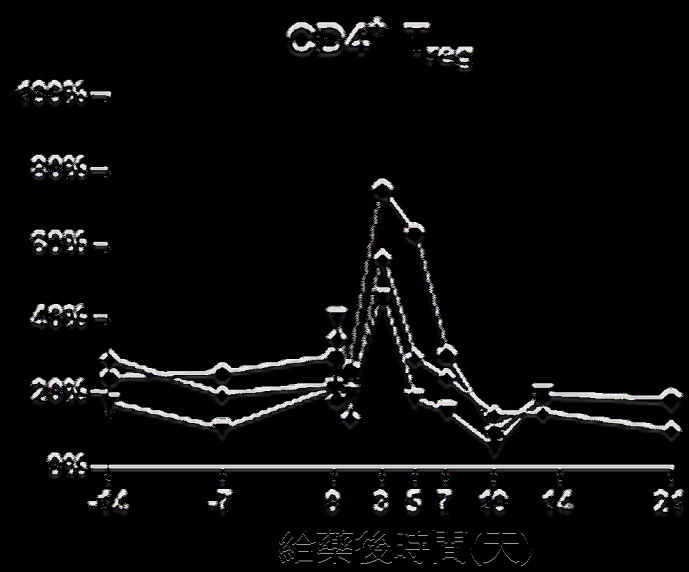
經對細胞濃度



- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.1 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.3 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.5 mg/kg)

【圖 16】

增值：Ki67%



- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.1 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.3 mg/kg)
- IL2RB_F09K**IL2RG_F16B (0.5 mg/kg)

【圖 16】

第3圖
B組織
A組織
細胞/微泡血液 (x10³)
1
2
3
4
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
42
44
46
48
50
52
54
56
58
60
62
64
66
68
70
72
74
76
78